

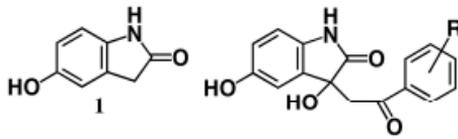
31E09-pm07S

3位置換Oxindole 誘導体のXanthine Oxidase阻害活性と構造活性相関

○安田 大輔¹, 高橋 恭子¹, 大江 知之¹, 中村 成夫², 増野 匡彦¹ (¹慶應大薬,
²日本医大)

【目的】 演者らはこれまでに尿酸の構造を単純化した **1** が尿酸より高い DPPH ラジカル消去活性を示すこと、及び **1** の 3 位に水酸基と phenacyl 基を置換した **2** はラジカル消去活性に加え xanthine oxidase (XO) 阻害活性を示すことを明らかとした。今回は XO 阻害活性の向上を目的として、**2** の phenacyl 基上に種々の置換基を導入した誘導体を合成し、活性評価を行った。【方法】 5-Hydroxyisatin と相当する置換 acetophenone の aldol 反応により **2-9** を合成した。XO 阻害活性は常法に従い尿酸生成による 291 nm の吸光度変化初速度から求めた。また、Discovery Studio 3.1 を用いて XO (PDB ID: 3NRZ) と各化合物とのドッキングスタディを行った。DPPH ラジカル消去活性は stopped-flow 法により求めた二次反応速度定数を比較した。

【結果】 XO 阻害活性の強さは $7 > 4 > 3 > 9 > 6 > 8 > \text{salicylic acid (ポジティブコントロール)} > 2 > 5$ であった。ドッキングスタディから、**3** と **4** は XO の hypoxanthine 結合部位において R880、V1011 と水素結合することが推定された。Xanthine は酸化反応の際この R880 と水素結合を形成することが知られている。活性の弱い **2**、**5**、**6**、**8**、**9** は、安定構造において R880 と水素結合可能な位置に水酸基を持たなかったことから、R880 との水素結合が活性発現に有利と考えられる。**7** は一連の誘導体の中で最も強い活性を示したが、例外的に R880 とは水素結合せず V1011 とのみ結合した。また **2-9** は **1** より低いものの、尿酸よりも高い DPPH ラジカル消去活性を示した。以上より、**3**、**4**、**7** は XO 阻害活性とラジカル消去活性を併せ持つ抗酸化剤のリード化合物となることが示唆された。



R= 2: H, 3: p-F, 4: p-Cl, 5: p-Br, 6: p-I,
7: p-NO₂, 8: m-NO₂, 9: o-NO₂