

29K-am06S

Salacinol をシードとするスルホニウム塩型 α -グルコシダーゼ阻害剤の *in silico* 設計, 合成及び評価: 3' 位アルキル化の効果

田邊 元三¹, 國方 雄介¹, 中村 真也¹, 筒井 望¹, 赤木 淳二², 森川 敏生², 二宮 清文², 仲西 功¹, 吉川 雅之³, 村岡 修³(¹近畿大薬, ²近畿大薬総研, ³京都薬大)

【目的】アーユルベータ薬物“サラシア”由来のチオ糖スルホニウム塩 salacinol (**1**) は, 糖尿病治療薬 acarbose や voglibose に匹敵する強力な α -glucosidase 阻害作用を示す。最近の *in silico* docking study により, **1** の 3' 位硫酸アニオンが近隣の疎水性アミノ酸残基と反発し, 酵素との親和性を阻害していることが判明した。そこで今回, *in silico* デザインに基づき, **1** の硫酸エステルを疎水性のアルキル基に変換した数種の 3'-*O*-アルキル置換体 (**2a-2f**) を合成し, その酵素阻害を評価した。

【実験と結果】目的物 **2a-2f** は, 相当するエポキシド **3a-3f** とチオ糖 **4** のカップリングを鍵反応として合成した。合成品は **2a** を除き, アルキル基の炭素数の違いに関わりなく **1** を凌ぐ強い maltase 阻害活性を示した。中でも高高いアルキル基を有する **2f** の活性の増強は著しく **1** の十数倍に達した。また, sucrase および isomaltase に対して, 全ての化合物が強い活性を示した。したがって, 3' 位 *O*-アルキル基の疎水性相互作用が α -glucosidase 阻害活性の増強に有効であることが判明した。

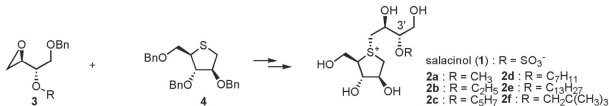


Table 1. IC₅₀ (μ M, *in vitro*) against Rat Small Intestinal α -Glucosidases

| | voglibose | acarbose | 1 | 2a | 2b | 2c | 2d | 2e | 2f |
|------------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| maltase | 1.2 | 2.0 | 5.2 | 5.25 | 1.66 | 1.52 | 0.80 | 1.04 | 0.30 |
| sucrase | 0.2 | 1.7 | 1.6 | 0.46 | 0.12 | 0.50 | 0.24 | 1.29 | 0.09 |
| isomaltase | 2.1 | 155 | 1.3 | 0.39 | 0.27 | 0.47 | 0.25 | 0.95 | 0.28 |