

抗血管新生作用を有する新規 4-ピリジルメチルチオ誘導体の 構造活性相関とコンフォメーション解析

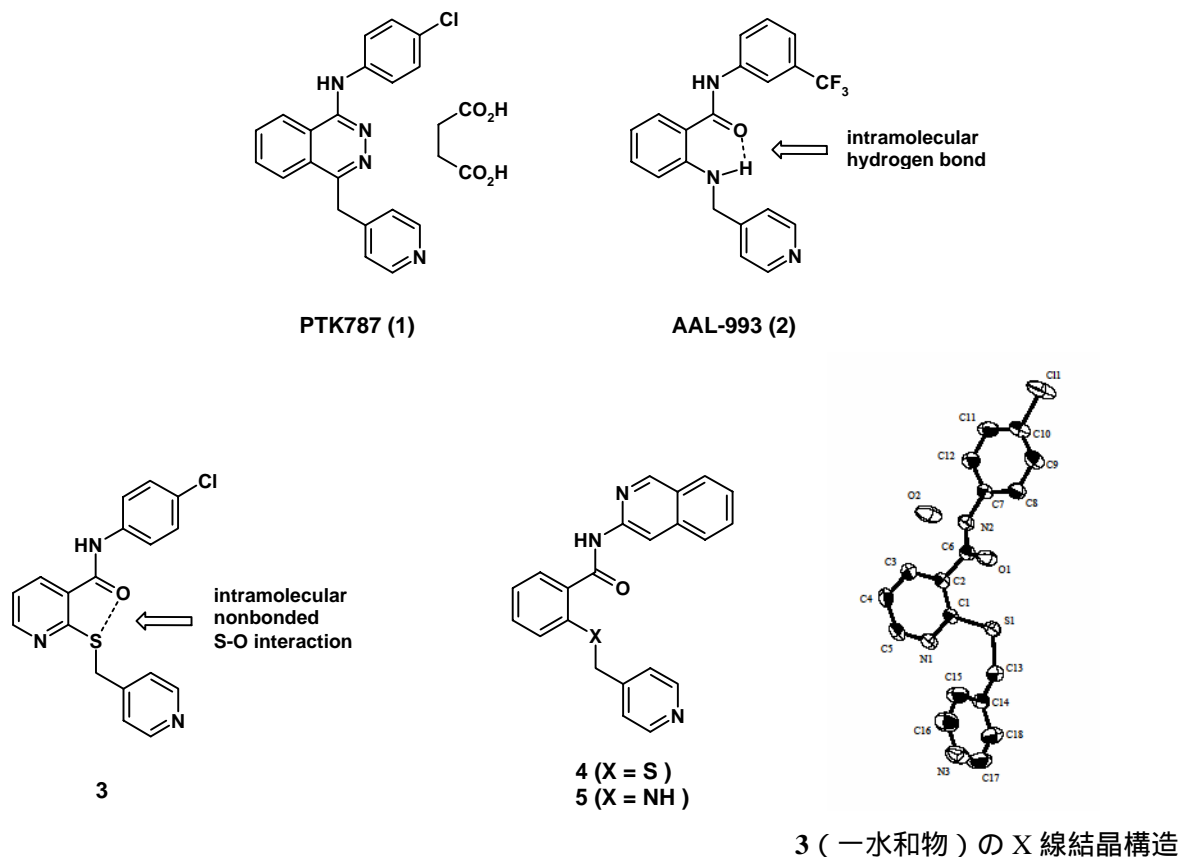
(¹参天製薬株式会社、²奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科)

本田崇宏^{1,2}、田島久嗣¹、川島健二¹、笹渕祥匡¹、山本実¹、伴正和^{1,2}、藤村健一¹

稲葉隆明¹、竹野友理子¹、井上健司¹、岡本和義¹、青野浩之^{1,2}、金子靖²、下村恭一¹

血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) は血管新生の発生や血管透過性の亢進において重要な役割を担うサイトカインであるが、癌やリウマチ、加齢黄斑変性 (AMD) などではその病態を形成する大きな原因にもなっている。近年、そのような病的血管新生を抑制して癌やAMDの治療剤を開発するためにVEGFのシグナル伝達を阻害する生物製剤や低分子VEGFレセプターチロシンキナーゼ阻害剤の研究が盛んに行われている¹⁾。

VEGFレセプターチロシンキナーゼ阻害剤としてフトラジン誘導体PTK787 (1)²⁾ やアントラニルアミド誘導体AAL-993 (2)³⁾ が既に報告されているが、2は分子内の水素結合によって1と置換基の配置が同様となる安定なコンフォメーションで活性を発現すると考えられている⁴⁾。一方演者らは4-ピリジルメチルチオ誘導体3がVEGF刺激によるヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (Human Umbilical Vein Endothelial Cells: HUVECs) の増殖を強く阻害することを見出し⁵⁾、それら活性化化合物の構造と活性の関係を検討するため3のX線結晶構造解析を行った。



その結果、活性を有する化合物3の酸素原子と硫黄原子間の距離は約 2.8 Å であり、通常の酸素原子と硫黄原子のVan der Waals半径の和である約 3.2 Å よりも小さく、本化合物は非結合性S-O相互作用⁶⁾をしていると考えられた。本シンポジウムではこれら4-ピリジルメチルチオ誘導体やアントラニルアミド誘導体の分子軌道計算によるコンフォメーション解析およびX線結晶構造解析

を行った結果と活性との関係を報告する。また文献既知であるアントラニルアミド誘導体 **5** と対応する 4-ピリジルメチルチオ誘導体 **4** などとの活性の比較も行った。

表 HUVECs 増殖阻害活性

化合物	HUVECs増殖阻害IC ₅₀ (nM)	
	VEGF 刺激	b-FGF 刺激
1 (PTK787)	33	>2000
3	250	>2000
4	57	>2000
5	84	>2000

1) Manley P. W., *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta.*, **2004**, 1697, 17-27

2) Bold G., *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 2310-2323

3) Manley P. W., *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 5687-5693

4) Furet P., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 2967-2971

5) Santen Pharm. Co. Ltd., Patent, WO200478723

6) Nagao Y., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 3104-3110

SAR and Conformational Analyses of Novel 4-Pyridylmethylthio Derivatives Having Antiangiogenic Activity

Takahiro Honda^{1,2}, Hisashi Tajima¹, Kenji Kawashima¹, Yoshimasa Sasabuchi¹, Minoru Yamamoto¹, Masakazu Ban^{1,2}, Ken-ichi Fujimura¹, Takaaki Inaba¹, Yuriko Takeno¹, Kenji Inoue¹, Kazuyoshi Okamoto¹, Hiroyuki Aono^{1,2}, Yasushi Kaneko², Kyoichi Shimomura¹

¹Santen Pharmaceutical Co. Ltd.

²Graduate School of Materials Sciences, Nara Institute of Science and Technology

A phthalazine derivative PTK787 (**1**) and an anthranilic acid amide derivative AAL-993(**2**) have been reported as selective VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) receptor tyrosine kinase inhibitors. Compound **2** has a conformation similar to **1** by an intramolecular hydrogen bond. On the other hand we found that 4-pyridylmethylthio derivative **3** strongly inhibited proliferation of HUVECs (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) induced by VEGF. X-ray crystallography of compound **3** revealed that the S-O distance (2.8 Å) was shorter than the sum (3.2 Å) of Van der Waals radius of sulfur and oxygen, suggesting intramolecular nonbonded S-O interaction.

In this symposium we will report the X-ray crystallographic analyses and the conformational analyses with MO calculation of the 4-pyridylmethylthio derivatives. The SAR study between the inhibitory activities and their stable conformations will also be discussed.