

分子内非結合性相互作用を有する新規キナーゼ阻害剤の創製

(¹ 奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科、² 参天製薬株式会社)

本田崇宏^{1,2}、○二宮一雄¹、茂木寛幸^{1,2}、青野浩之^{1,2}、伴正和^{1,2}

【背景】

我々は昨年の本学会で、オキサジアゾールおよびチアジアゾール環を有する誘導体 **1-3** が、KDR (VEGF レセプター2 チロシンキナーゼ) 阻害剤でアントラニルアミド骨格を有する PTK787 や AAL993 (**1**)と同様のコンフォメーションをとり、KDR 阻害活性を示すことを報告した (図 1)。

¹⁾ 一方、構造が類似する KDR 阻害活性の低い誘導体 **4** は X 線結晶構造解析で **1-3** とは異なる安定なコンフォメーションを有することを明らかにした。すなわち **1-4** はヘテロ原子同士 (N-Y または S-O) の分子内非結合性相互作用²⁾ によって二種類の安定なコンフォメーションを有し、それらのコンフォメーションと KDR 阻害活性との相関が示唆された。³⁾

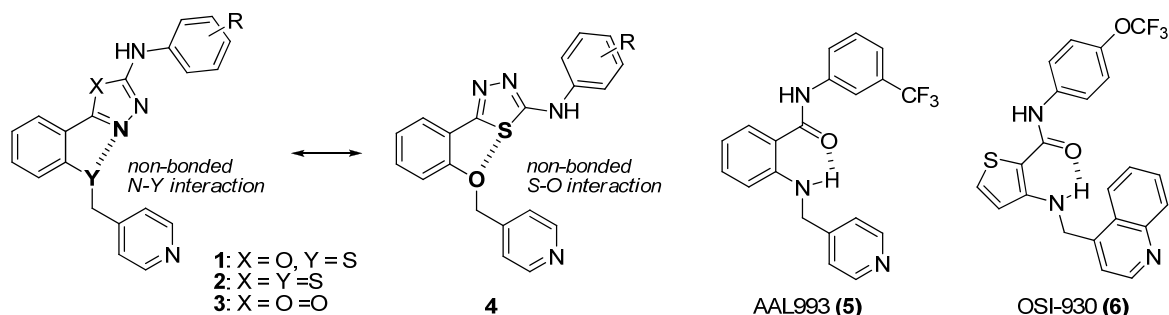


図 1 誘導体 **1-4**、AAL993 (**5**) 及び OSI-930 (**6**)

【目的】

現在、臨床段階にある OSI-930 (**6**) は、KDR に加え c-Kit にも強い阻害活性を示すことが報告されている。⁴⁾ そこで今回我々はヘテロ原子間の非結合性相互作用を基盤としたドラッグデザインの一环としてチオフェンを基本骨格とするオキサジアゾールおよびチアジアゾール誘導体 (**7-12**) をデザインした (図 2)。

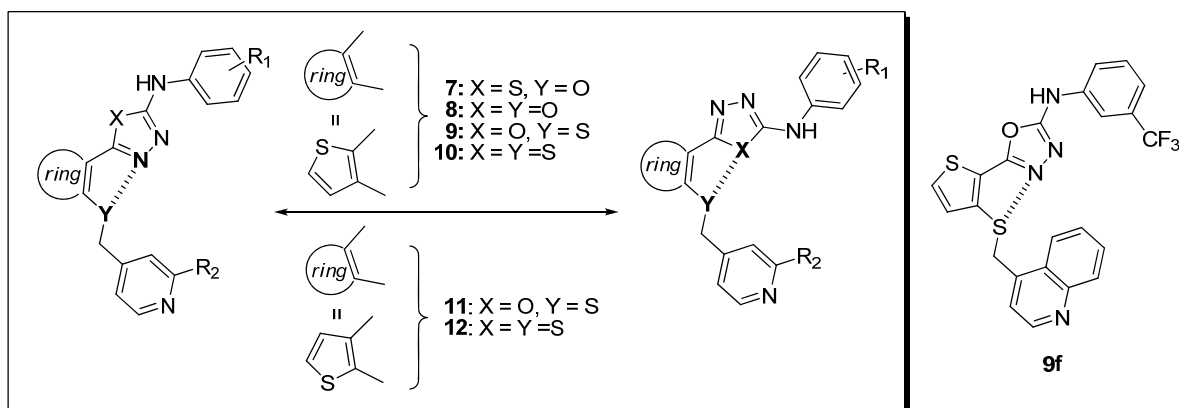


図 2 新規チオフェン誘導体 **7-12** と化合物 **9f**

まず **7 - 12** のモデル化合物の分子軌道法計算 (HF/6-31G*) による安定なコンフォメーションの予測を行い、合成した **7 - 12** の X 線結晶構造解析による構造確認も試みた。さらにその構造活性相関を基に新規抗がん剤としての構造最適化を試みた。

【方法・結果】

誘導体 **7 - 12** のモデル化合物の分子軌道法計算 (HF/6-31G*) を行ったところ、それぞれの場合において、異なる安定なコンフォメーションを有することが示唆された。実際に合成を行い、KDR 阻害活性を評価したところ、オキサジアゾール **9** (X = O, Y = S) の活性が最も高かった (表 1)。これらの化合物の最安定構造を確認するために X 線結晶構造解析を行った結果、化合物 **9b** では分子内非結合性 N-S 相互作用が観察でき、背景で述べた強い阻害活性を有する **1** や **2** と同様のコンフォメーションが安定である事が明らかとなった。一方、活性が減弱した **12a** (X = Y = S)

の X 線結晶構造解析を行った結果、分子内非結合性 S-S 相互作用により誘導体 **4** と同様のコンフォメーションで安定化していることが明らかとなった。よって **7 - 12** においてもコンフォメーションと KDR 阻害活性との相関が示唆された。さらに OSI-930 (**6**) と同様にピリジン環をキノリン環に変換した化合物 **9f** は c-Kit に対しても強い阻害活性が認められた。

表 1 KDR 阻害活性 (@10 μ M)

化合物	阻害率 (%)
7a (R ₁ = 4-Cl, R ₂ = H)	29
8b (R ₁ = 3-CF ₃ , R ₂ = H)	30
9b (R ₁ = 3-CF ₃ , R ₂ = H)	94
9e (R ₁ = 3-CF ₃ , R ₂ = NHAc)	98 (IC ₅₀ = 31 nM)
9f (図 2)	98 (IC ₅₀ = 288 nM)
10a (R ₁ = 4-Cl, R ₂ = H)	26
10b (R ₁ = 3-CF ₃ , R ₂ = H)	62
11a (R ₁ = 4-Cl, R ₂ = H)	84
11b (R ₁ = 3-CF ₃ , R ₂ = H)	76
12a (R ₁ = 3-CF ₃ , R ₂ = H)	45

- 1) 第 26 回メディシナルケミストリーシンポジウム要旨集, **2007**, 240
- 2) Nagao Y. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3104
- 3) Honda T. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2939
- 4) Petti F. *et al. Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 1186

Discovery of Novel Kinase Inhibitors with Intramolecular Non-bonded Interaction

Takahiro Honda^{1,2}, Kazuo Ninomiya¹, Hiroyuki Mogi^{1,2}, Hiroyuki Aono^{1,2}, Masakazu Ban^{1,2}

¹Graduate School of Materials Sciences, Nara Institute of Science and Technology

²Santen Pharmaceutical Co. Ltd.

Angiogenesis is closely related to the proliferation or metastasis of cancer cells. The pathway of signal transduction through vascular endothelial growth factor receptor 2 tyrosine kinase (KDR) plays a very important role in pathological angiogenesis. In this symposium we will report in detail the investigation of design and synthesis of novel thiophene derivatives **7 - 12** and their KDR inhibitory activity, and also discuss the relationships between conformations, which are stabilized by the intramolecular non-bonded interaction, and inhibitory activity.