

# 分子内非結合性相互作用を有する新規 インドール-3-カルボキサミド誘導体の合成と構造活性相関

(<sup>a</sup>奈良先端大、<sup>b</sup>参天製薬(株)) 本田崇宏<sup>a,b</sup>、 茂木寛幸<sup>a,b</sup>、長原弘毅<sup>a</sup>、青野浩之<sup>a,b</sup>、伴正和<sup>a,b</sup>

Synthesis and Structure-Activity Relationship of Novel Indole-3- Carboxamide Derivatives Containing the Intramolecular Non-bonded Interaction

(Graduate School of Materials Sciences, Nara Institute of Science and Technology, Santen Pharmaceutical Co. Ltd.)  
Takahiro Honda<sup>a,b</sup>, Hiroyuki Mogi<sup>a,b</sup>, Hironori Nagahara<sup>a</sup>, Hiroyuki Aono<sup>a,b</sup>, Masakazu Ban<sup>a,b</sup>

We previously reported that compound **1** was a potent vascular endothelial growth factor receptor 2 tyrosine kinase (KDR) inhibitor and had a similar conformation to PTK787 (**2**) for the intramolecular non-bonded S-O interaction. In this symposium we will report the design and syntheses of novel indole derivatives **3-5** containing the intramolecular non-bonded interaction, such as S-O interaction, and their conformation-activity relationships.

【背景・目的】血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor ; VEGF)レセプターを介するシグナル伝達経路は血管新生に密接に関わることが知られており、この経路の阻害剤は癌などの血管新生が病態形成に関与する疾患に対する有効な治療薬として期待されている。我々は分子内非結合性 S-O 相互作用<sup>1)</sup>によって化合物 **1**<sup>2)</sup>が VEGFR2 チロシンキナーゼ (KDR) 阻害剤であるフトラジン誘導体 PTK787<sup>3)</sup>と同様のコンフォメーションで安定化されることにより強い KDR 阻害活性 (IC<sub>50</sub> = 26 nM)を示す事を報告した<sup>4)</sup>(図 1)。我々は分子内非結合性相互作用によるコンフォメーションの安定化とキナーゼ阻害活性との関係に着目し<sup>5)</sup>、インドール骨格の 3, 4 位からそれぞれベンズアミド基とピリジルメチル基を伸長させた化合物 **3-5** をデザインし、化合物 **1** とは異なる偽 3 環構造形成によるコンフォメーションの安定化と KDR 阻害活性の関係を検討するため **3-5** の合成を行い、それらの KDR 阻害活性評価を検討した。

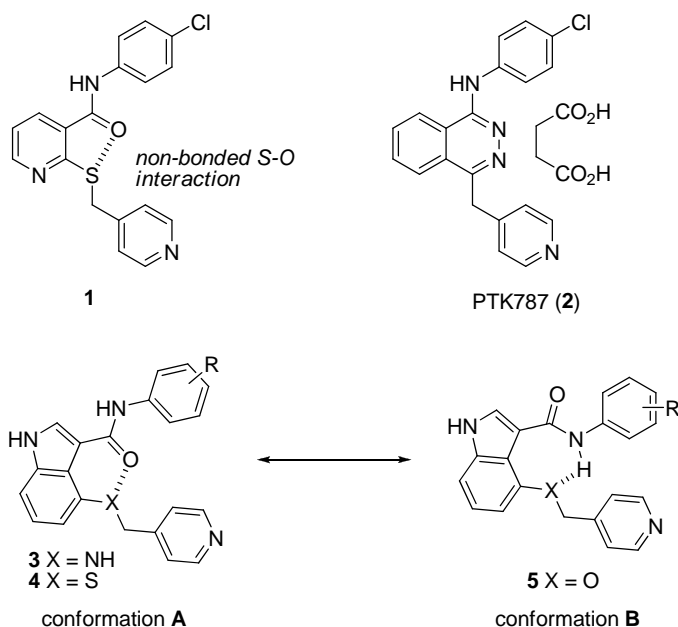


表 1 KDR 阻害活性\* (@10 $\mu$ M)

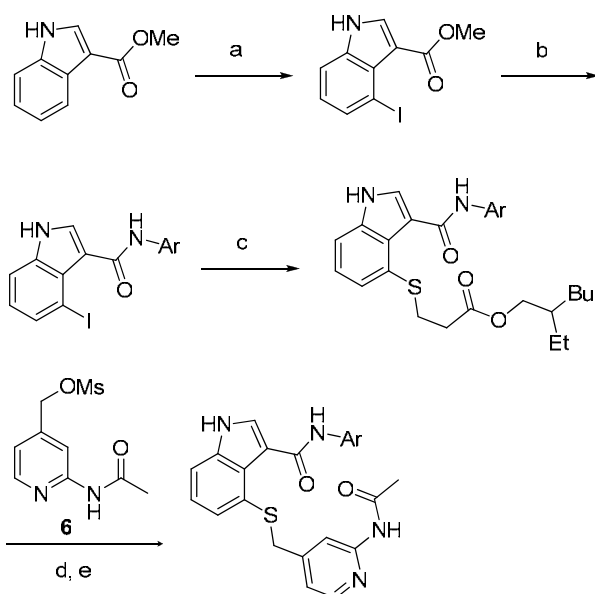
化合物	阻害率 (%)
<b>3a</b> (R = 4-Cl)	23
<b>3b</b> (R = 3-CF <sub>3</sub> )	25
<b>3c</b> (Ph-R = 5-Indan)	27
<b>4a</b> (R = 4-Cl)	33
<b>4b</b> (R = 3-CF <sub>3</sub> )	92 (IC <sub>50</sub> = 309 nM)
<b>4c</b> (Ar = 5-Indanyl)	59
<b>5a</b> (R = 4-Cl)	9
<b>5b</b> (R = 3-CF <sub>3</sub> )	4
<b>5c</b> (Ph-R = 5-Indan)	19
<b>5d</b> (R = 4- <i>t</i> -Bu)	6

\*カルナバイオサイエンス社キナーゼアッセイ開発キット for KDR (ELISA)

図 1 化合物 **1**, PTK787 (**2**) 及び新規インドール誘導体 **3-5**

【方法・結果】化合物 3、5 のモデル化合物について分子軌道法計算により安定なコンフォメーションを予測した結果、アミン 3 とスルフィド 4 はそれぞれ水素結合、S-O 相互作用によって 1 と同様のコンフォメーション (conformation A) が安定であると予想されたため KDR 阻害活性発現が期待できた。一方エーテル 5 は安定なコンフォメーションが 3、4 とは異なる (conformation B) と予想されたため KDR 阻害活性が発現しないと推定できた。予測結果を基にインドール誘導体 3、5 をそれぞれ合成し KDR 阻害活性を評価したところ、 $4 > 3 > 5$  という活性強度の傾向が認められた (表 1)。

また化合物の安定構造を確認するため X 線結晶構造解析を行った結果 (図 3, 4)、ベンズアミド基とピリジルメチル基は分子軌道法計算による予測とほぼ一致した構造でそれぞれ安定化され、インドール誘導体 3、5 においても安定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<sup>6)</sup>。また、図 3 に示すように 5d では芳香族間の相互作用も観測された。阻害活性の強かった 4 の最適化を検討したところ、化合物 4e が IC<sub>50</sub> 値で 86 nM を示し 1 や 2 と同程度の強い活性を示した。本討論会では、新規インドール誘導体 3、5 の合成とコンフォメーション解析の結果を示し、KDR 阻害活性との関係について詳細に報告する。



4e Ar = 5-indan IC<sub>50</sub> = 86 nM  
4f Ar = 4-*t*-BuPh

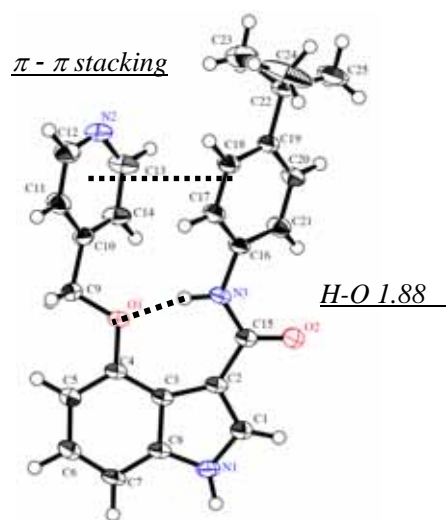


図 3 5d の X 線結晶構造 (ORTEP)

図 2 (a)  $\text{Ti}(\text{OCOCF}_3)_3$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , r.t., then KI,  $\text{H}_2\text{O}$ , r.t.; (b)  $\text{ArNH}_2$ ,  $\text{AlMe}_3$ , toluene, reflux; (c) 3-mercaptopropionic acid 2-ethylhexyl ester, cat. Xantphos, cat.  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , DIEA, 1, 4-dioxane, 90 °C; (d)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP, r.t., THF; (e)  $\text{NaOtBu}$ , THF, 0 °C, then 6, r.t.

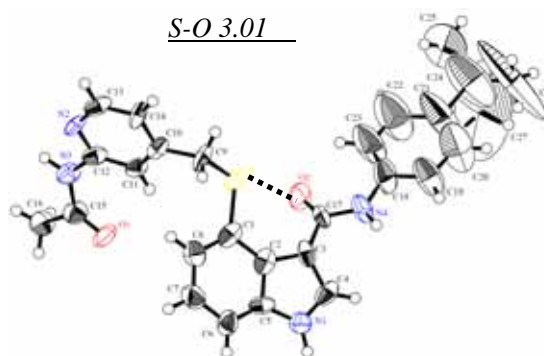


図 4 4e の X 線結晶構造 (ORTEP)

- 1) Nagao Y. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3104
- 2) Santen Pharm. Co. Ltd. Patent, WO200478723
- 3) Bold G. *et al. J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2310
- 4) Honda T. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2939
- 5) 本田崇宏ら、第 37 回複素環化学討論会 (長野) 要旨集 p. 66 (2007)
- 6) 長原弘毅ら、第 26 回メディスナルケミストリーシンポジウム (相模大野) 要旨集 p. 242 (2007)