

チロシンキナーゼ阻害活性を志向した 1,4-ベンゾオキサジン-3-オン誘導体のライブラリー合成

(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)

寺尾隆宏¹、本田崇宏^{1,2}、伴正和^{1,2}、青野浩之^{1,2}

【背景】プロテインキナーゼはリン酸化により細胞の増殖や分化、アポトーシス、分泌などの細胞プロセスのシグナル伝達において重要な機能を担っていることが知られている。近年、キナーゼを標的とする薬剤の有効性がガンや炎症性疾患において実証されそれらをターゲット分子とした分子標的薬剤の開発が盛んに行われている。

インドリノン誘導体SU5416 (1)¹⁾ やSU11248 (2)²⁾ は血管内皮細胞増殖因子受容体 2 チロシンキナーゼ (KDR) に対し阻害活性を有することが報告されている (図 1)。化合物 2 はR²に極性官能基を導入することによって水溶性が向上し、KDR以外のチロシンキナーゼも阻害することで *in vivo*において強力な血管新生阻害活性を示す。一方、チロシンキナーゼ阻害による細胞増殖抑制剤として 1,4-ベンゾオキサジン-3-オン誘導体 3 も既に特許にて報告されている³⁾。しかしながら活性の詳細なデータが記載されておらず、かつAr基にはSU11248 のR²に相当する水溶性を向上させるための置換基の導入も試みられていない。

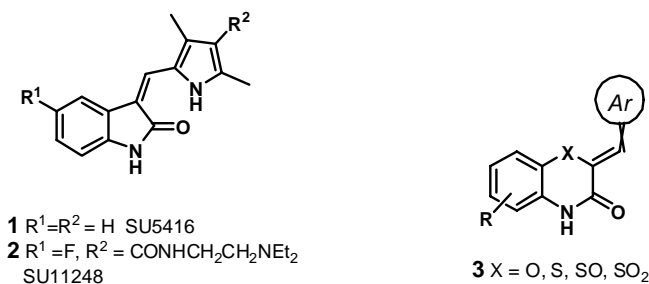


図 1 インドリノン誘導体と 1,4-ベンゾオキサジン-3-オン誘導体

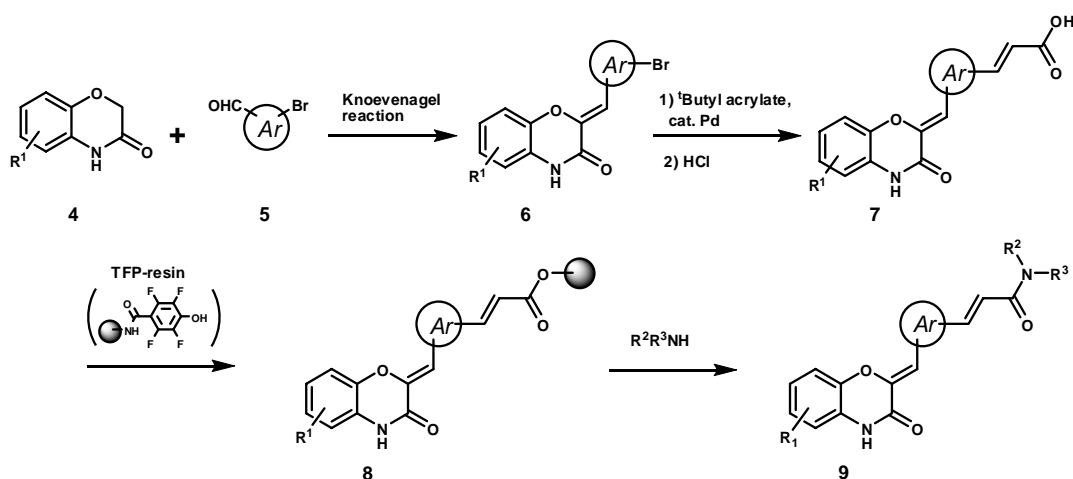


図 2 1,4-ベンゾオキサジン-3-オン誘導体ライブラリーの合成経路

【方法と結果】演者らは 1,4-ベンゾオキサジン-3-オン誘導体 3 のAr基に置換基を導入した化合物 9 の効率的合成法を検討し、その置換基の方向に多様性を持たせた化合物ライブラリーの合成を

計画した。すなわち種々の 1,4-ベンゾオキサジン-3-オン (4) と臭化芳香族アルデヒド (5) から化合物 6 を経由してカルボン酸 7 を容易に調製した。そして TFP resin⁴⁾ を用いてカルボン酸 7 と種々のアミンとの脱水縮合で多様なアミド誘導体 9 を精製することなく効率よく合成した。今回これら合成した化合物について KDR と ABL に対する酵素阻害活性を評価し、それぞれにおいて比較的強い阻害活性を有する化合物を見出した。本シンポジウムでは、これらの化合物の合成と活性について詳細に報告する。

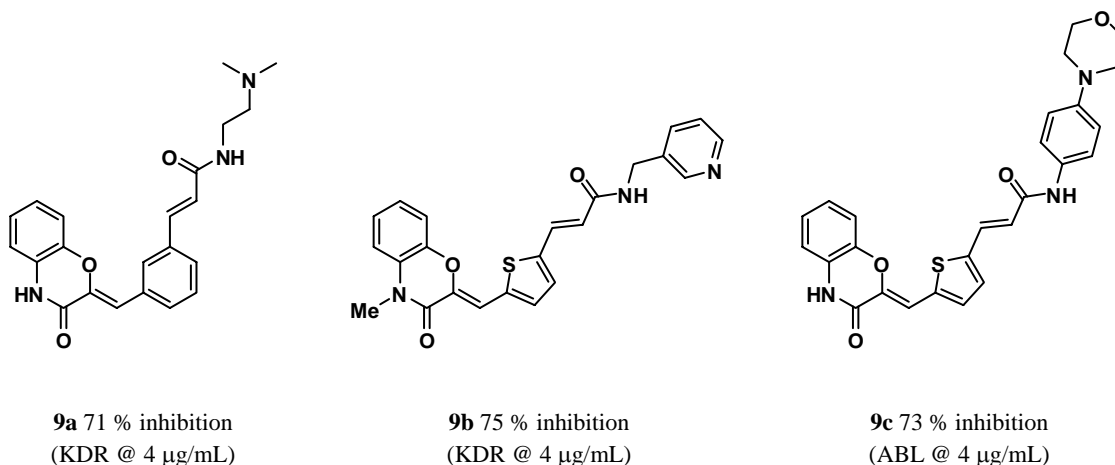


図 3 新規 1,4-ベンゾオキサジン-3-オン誘導体

- 1) Sun L., *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 2588-2603. 2) Sun L., *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 1116-1119.
3) BASF Aktiengesellschaft, **2000**, WO0075139. 4) Salvino J. M., *J. Comb. Chem.*, **2000**, *2*, 691-697

Synthesis of Novel 1,4-Benzoxazin-3-one derivatives as inhibitors against Tyrosine kinases

Takahiro Terao¹, Takahiro Honda^{1,2}, Masakazu Ban^{1,2}, Hiroyuki Aono^{1,2}

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

²Santen Pharmaceutical Co. Ltd.

Protein kinases play a very important role in the cell signaling process, such as cell proliferation, differentiation, apoptosis and secretion. Indolinone derivatives, SU5416 (**1**) and SU11248 (**2**) are reported to be potent inhibitors against vascular endothelial growth factor receptor 2 tyrosine kinase (KDR). SU11248 shows especially potent antiangiogenic effect *in vivo*, by introducing substituent group in R² to increase aqueous solubility. This compound inhibits other tyrosine kinases as well as the KDR. On the other hand, 1,4-benzoxazin-3-one derivatives **3**, having a similar structure to these indolinone derivatives, are also reported to be antiproliferative agent due to inhibition against tyrosine kinases in a patent. However, 1,4-benzoxazin-3-one derivatives, which has a hydrophilic group like an amide moiety of SU11248, have not been synthesized.

Accordingly, we designed and synthesized a novel 1,4-benzoxazin-3-one derivatives which would have inhibitory activities against tyrosine kinases. They could be easily synthesized from various carboxylic acids **7** and amines using TFP resin⁴⁾ without purification. In this symposium, we will report the design and synthesis of a novel 1,4-Benzoxazine-3-one chemical library **9** and the inhibitory activities against KDR and ABL.