

# 分子内非結合性相互作用を基盤とした新規血管新生阻害剤の創製 VEGFR2 チロシンキナーゼ阻害活性を有するアゾール誘導体のデザインと合成

(<sup>1</sup>奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科、<sup>2</sup>参天製薬株式会社)

本田崇宏<sup>1,2</sup>、金子靖<sup>2</sup>、石川英加<sup>2</sup>、青野浩之<sup>1,2</sup>、伴正和<sup>1,2</sup>

血管内皮細胞増殖因子(VEGF)レセプターを介するシグナル伝達経路は血管新生と密接に関係することが知られており、その阻害剤は血管新生が病態形成に重要な役割を果たしている癌などの疾患の治療薬となる。我々は昨年の本学会で分子内に硫黄原子を有する化合物 **1**<sup>1)</sup> が分子内非結合性S-O相互作用<sup>2)</sup>により、VEGFR2 チロシンキナーゼ(KDR)阻害剤であるPTK787(**2**)<sup>3)</sup>やAAL-993(**3**)<sup>4)</sup>と同様のコンフォメーションとなりKDR阻害活性を示す事を報告した。<sup>5)</sup>(図1)

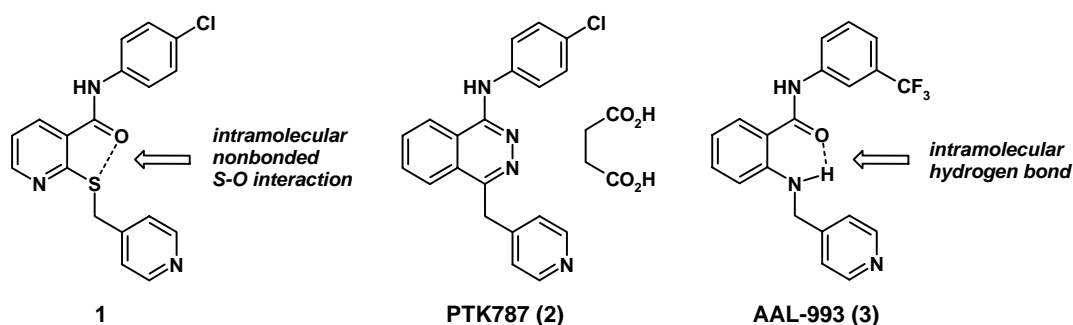


図 1. VEGFR2 チロシンキナーゼ (KDR) 阻害剤

今回このような分子内のヘテロ原子同士の非結合性相互作用をドラッグデザインの基盤とした新規 KDR 阻害剤の合成を検討した。すなわち基本骨格にオキサジアゾールおよびチアジアゾール環を有し、二通りの分子内非結合性相互作用が可能な四種の誘導体 **4** - **7** をデザインして合成し、KDR 阻害活性評価と化合物のコンフォメーションの確認を行った。(図2) モデル化合物による *ab initio* 分子軌道法計算による最安定コンフォメーションの予測では誘導体 **7** に関して明らかに安定なコンフォメーションの存在が示唆される結果を得たが誘導体 **4** - **6** においては明確な結果は得られなかった。一方 KDR 阻害活性評価試験では誘導体 **4** - **6** は 4  $\mu$ g/ml において阻害活性を示したのに対し誘導体 **7** は活性を示さなかった。(表1)

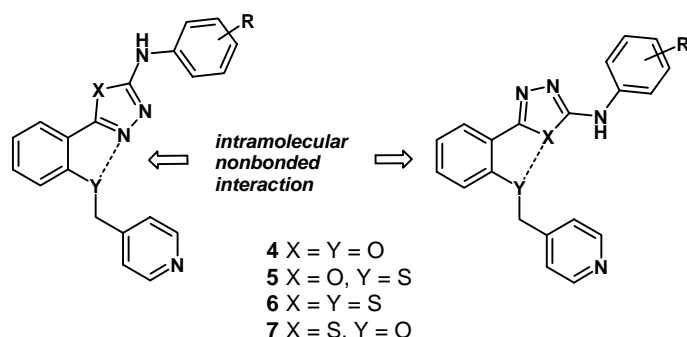


図 2. 新規アゾール誘導体 **4** - **7**

表 1. KDR 阻害活性 (@4  $\mu$ g/ml)

化合物	阻害率 (%)
<b>4a</b> (R = H)	55
<b>4b</b> (R = 4-Cl)	55
<b>5a</b> (R = H)	67
<b>5b</b> (R = 4-Cl)	25
<b>6a</b> (R = H)	67
<b>6b</b> (R = 4-Cl)	68
<b>7a</b> (R = H)	0
<b>7b</b> (R = 4-Cl)	7
<b>7c</b> (R = 3,5-Me)	0

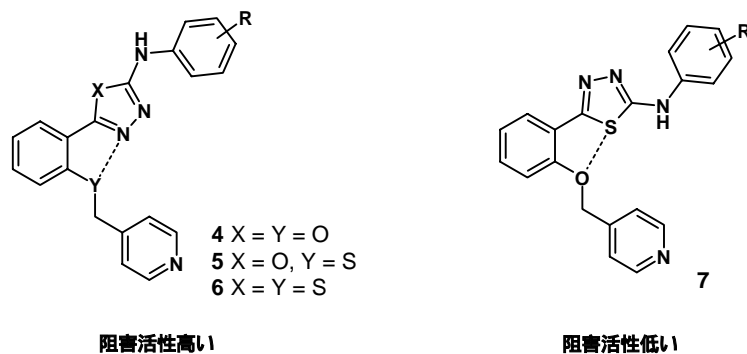


図 3. コンフォメーション - 活性相関

そこで 4a、5a および 7c の単結晶 X 線結晶構造解析を行ったところ、4a、5a の N...Y (Y = O or S) および 7c の S...O の原子間距離がそれぞれの van der Waals 半径の和より短いことが確認された。すなわちこれらの化合物は分子内のヘテロ原子同士の相互作用によって二種類の安定なコンフォメーションを有し、それらコンフォメーションと KDR 阻害活性との相関関係が示唆された。(図 3)

本シンポジウムでは新規アゾール誘導体 4 - 7 の合成とそれらのコンフォメーション解析、KDR 阻害活性について詳細に報告する。

- 1) Santen Pharm. Co. Ltd. Patent, WO200478723
- 2) Nagao, Y. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3104-3110
- 3) Bold, G. *et al. J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2310-2323
- 4) Manley, P. W. *et al. Biochim. Biophys. Acta*, **2004**, 1697, 17-27
- 5) 第 25 回メディシナルケミストリーシンポジウム要旨集 p. 150 (2006)

#### Discovery of Novel Angiogenesis Inhibitor Based on the Intramolecular Nonbonded Interaction

##### -Design and Synthesis of Azole Derivatives with VEGFR2 Tyrosine Kinase Inhibitory Activity-

Takahiro Honda<sup>1,2</sup>, Yasushi Kaneko<sup>1</sup>, Ayaka Ishikawa<sup>1</sup>, Hiroyuki Aono<sup>1,2</sup>, Masakazu Ban<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Materials Science, Nara Institute of Science and Technology

<sup>2</sup>Santen Pharmaceutical Co. Ltd.

We have previously reported that an intramolecular nonbonded S-O interaction in compound **1** caused a similar conformation to PTK787 (**2**) and AAL-993 (**3**), and that **1** has potent inhibitory activity against vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 2 tyrosine kinase (KDR). This time, the design and synthesis of novel oxadiazole and thiadiazole derivatives thought to have KDR inhibitory activity were examined on the basis of *ab initio* MO calculation. Oxadiazole and thiadiazole derivatives **4** - **7** were shown to have two conformations through X-ray crystal structure analyses. The SAR results which suggest that the conformation of **4** - **6** is closely related to have inhibitory activity against KDR were consistent with the previous study.