

分子内非結合性相互作用を有する新規 KDR 阻害剤
- インドール-3-カルボキサミド誘導体の合成および評価 -
(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)
長原弘毅¹、茂木寛幸^{1,2}、本田崇宏^{1,2}、青野浩之^{1,2}、伴正和^{1,2}

【背景・目的】腫瘍細胞の増殖・転移などには血管新生が密接に関わっている。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その一躍を担っており、この経路を阻害する化合物は癌を中心とする多くの疾患の有効な治療薬として期待されている。我々は昨年の本学会で、分子内非結合性S-O相互作用¹⁾によって化合物 1²⁾が低分子VEGFR2 チロシンキナーゼ (KDR) 阻害剤であるフタラジン誘導体³⁾やアントラニルアミド誘導体⁴⁾と同様の安定なコンフォメーションとなり、強いKDR阻害活性 (IC₅₀ = 26 nM) を示す事を報告した⁵⁾ (図 1)。

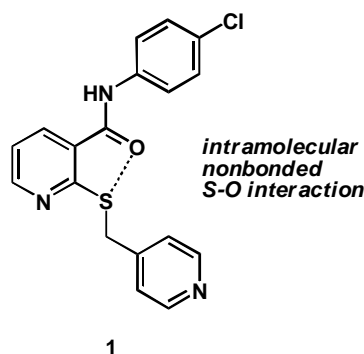


図1 KDR阻害剤1

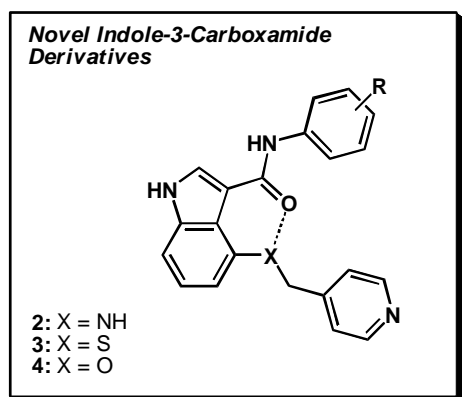


図2 新規インドール-3-カルボキサミド誘導体2-4

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生物活性との関係に興味を持ち、化合物 1 を基に新規な骨格を持ちながら KDR 阻害活性を有することを期待してインドール-3-カルボキサミド誘導体 2-4 をデザインした (図 2)。

すなわち 2-4 は標的タンパク質と相互作用していると考えられるアニリドとピリジルメチルアミノ基などが保存され、分子内非結合性相互作用を形成し得るこれら二つの置換基は従来の 1 のように同一の環にではなく、異なる環に導入されている。今回これらの予測を基に、インドール誘導体 2-4 の合成を行い、その KDR 阻害活性の評価を検討した。

【方法・結果】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ところ、インドール誘導体 2 と 3 はそれぞれ水素結合、S-O 相互作用によって 1 やアントラニルアミド誘導体と同じコンフォメーションになったため、キナーゼ阻害活性が発現すると期待できた。一方、誘導体 4 は安定なコンフォメーションが異なるためキナーゼ阻害活性は発現しないと予想された。この計算結果を参考にインドール誘導体 2-4 を合成し、KDR 阻害活性を評価した (表 1)。

その結果、2 (X = NH) で弱いながらも阻害活性が認められ、3 (X = S) では比較的高い阻害活性が認められた。また X 線結晶構造解析を行った結果、それぞれの誘導体で異なる分子内非結合性相互作用 (水素結合、S-O 相互作用、 π -スタッキング) が示唆され、上述の計算によるコンフォメーションの予測とほぼ一致した (図 3)。これらの結果より、新規インドール誘導体 2-4 に

においても安定な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。

本シンポジウムでは、新規インドール誘導体 2-4 の合成およびそれらのコンフォメーション解析と、KDR 阻害活性の関係について詳細に報告する。

表 1 KDR 阻害活性 (@10 μ M)

化合物	阻害率 (%)
2a (Ar = 4-Cl-Ph)	23
2b (Ar = 3-CF ₃ -Ph)	25
2c (Ar = 5-Indan)	27
3a (Ar = 4-Cl-Ph)	33
3b (Ar = 3-CF ₃ -Ph)	92
3c (Ar = 5-Indan)	59
4a (Ar = 4-Cl-Ph)	9
4b (Ar = 3-CF ₃ -Ph)	4
4c (Ar = 5-Indan)	19

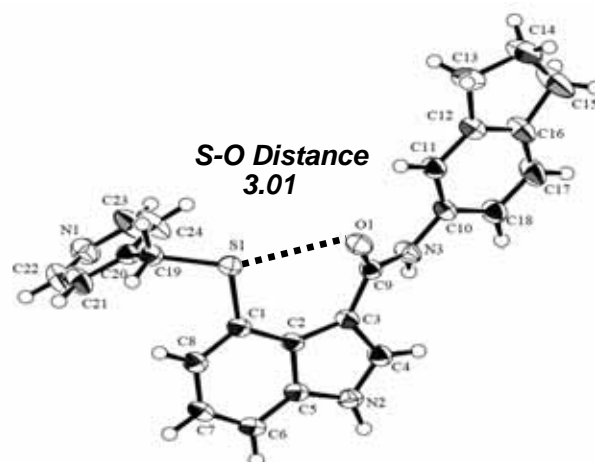


図3 インドール誘導体 3c の X 線結晶構造(ORTEP)

- 1) Nagao Y. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3104-3110
- 2) Santen Pharm. Co. Ltd. Patent, WO200478723
- 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)

Novel KDR Inhibitor Containing the Intramolecular Nonbonded Interaction -Synthesis and Evaluation of Novel Indole-3-Carboxamide Derivatives-

Hironori Nagahara¹, Hiroyuki Mogi^{1,2}, Takahiro Honda^{1,2}, Hiroyuki Aono^{1,2}, Masakazu Ban^{1,2}

¹Graduate School of Materials Science, 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 (VEGFR) plays a very important role in the pathological angiogenesis. Thus, the compounds which inhibit this pathway show promise as a drugs for treating cancer. To illustrate potent inhibitory activity against VEGFR2 tyrosine kinase (KDR), we previously reported that compound **1** had a conformation similar to PTK787, as both utilize intramolecular nonbonded S-O interaction.

In this symposium we will report in detail the investigation of the design and synthesis of novel indole derivatives **2-4**, and also discuss the conformations stabilized by the intramolecular nonbonded interaction and their KDR inhibitory activity.