

# 26PE-am154

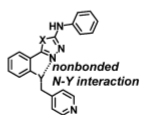
分子内非結合性相互作用をドラッグデザインの基盤とした新規ABLチロシンキナーゼ阻害剤の探索

○石川 英加<sup>1</sup>, 本田 崇宏<sup>1,2</sup>, 伴 正和<sup>1,2</sup>, 青野 浩之<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>奈良先端大院物質創成科学, <sup>2</sup>参天製薬)

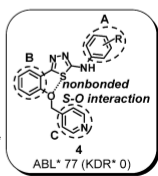
【目的】昨年の本会において当研究室は分子内非結合性相互作用を有するオキサジアゾールおよびチアジアゾール誘導体 **1-3** が血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) レセプター-2 チロシンキナーゼ (KDR) を阻害することを報告した<sup>1)</sup>。今回、その誘導体で KDR 阻害活性を示さなかった化合物 **4** が同じチロシンキナーゼである ABL を阻害することを見出し、そのコンフォメーションを確認するとともに、より活性の高い新規 ABL 阻害剤の探索を目的とした構造最適化を行った。

【方法・結果】白血病治療薬として既に臨床で用いられている Gleevec® (Imatinib) は慢性骨髄性白血病患者で高発現している BCR-ABL 融合タンパク質を阻害することで効果を示す。そこで化合物 **1-4** の ABL 阻害活性を評価したところ化合物 **1-3** はほとんど阻害しなかったが、誘導体 **4** は ABL を比較的強く阻害した (**4a**: R=H, 77%)。また、化合物 **4b** (R=3,5-Me) の X 線結晶構造解析によって分子内の硫黄原子と酸素原子の距離が 2.85 Å であることが確認でき、S-O 非結合性相互作用を持つことが認められた。このことから誘導体 **4** のコンフォメーションは KDR 阻害剤 **1-3** とは異なるタイプのコンフォメーションであると考えられた。そこで ABL 阻害活性向上を目的として A, B, C 部分の構造変換を行うと B 部分の変換により活性が向上した。さらに非結合性相互作用によるコンフォメーションの安定化に関して興味ある知見が得られたので併せて報告する。

1) 第 127 年会要旨集 4 p119



	ABL* / KDR*
1: X=O, Y=S	0 67
2: X=Y=S	0 58
3: X=Y=O	0 55



\* % of inhibition@4 µg/mL