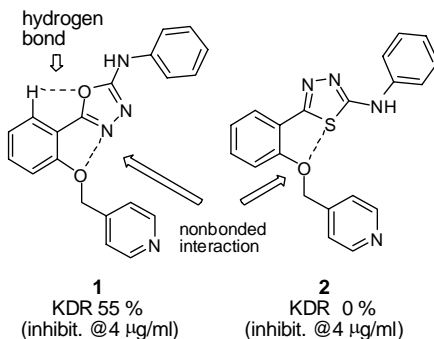


【目的】血管内皮細胞増殖因子レセプター(VEGFR)を介するシグナル伝達経路は血管新生と密接に関係することが知られており、その阻害剤は血管新生がその病態形成に重要な役割を果たしている癌や関節リウマチなどの疾患の治療薬となることが期待できる。我々は以前報告したVEGFRキナーゼ阻害活性を持つ化合物<sup>1)</sup>の硫黄原子と酸素原子の間に非結合性相互作用があることを確認し、その事が活性発現に重要であると考えている。そこで今回我々は分子内非結合性相互作用をデザインの基盤とした新規VEGFR2 チロシンキナーゼ (KDR) 阻害剤を設計し、合成した化合物のコンフォメーションの確認とキナーゼ阻害活性を評価した。

【結果・考察】分子軌道法計算の結果を基に基本骨格としてジアゾール骨格をもつ化合物 1 や 2 をデザイン、合成したところ図に示すような分子内のカルコゲン元素(O、S)と窒素原子の相互作用が NMR や X 線結晶構造解析で確認できた。さらにこれらコンフォメーションの異なる化合物のキナーゼ阻害アッセイ(4  $\mu$ g/ml)を行うと、1 は KDR に対して 55 %の阻害活性を示したのに対し、2 は 0 %であった。以上の結果から分子内非結合性相互作用によって安定化されたコンフォメーションとキナーゼ阻害活性との相関が示唆された。



1) Santen Pharm. Co. Ltd., WO04/78723