

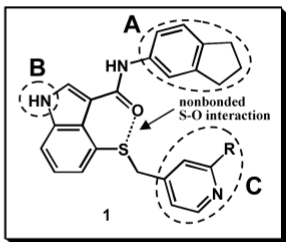
## 27O-am06

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 –

○長原 弘毅<sup>1</sup>, 茂木 寛幸<sup>1,2</sup>, 本田 崇宏<sup>1,2</sup>, 青野 浩之<sup>1,2</sup>, 伴 正和<sup>1,2</sup> (奈良先端大院,<sup>2</sup>参天製薬)

【目的】血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 受容体 2 チロシンキナーゼ (KDR) 阻害剤は、血管新生が密接に関与する多くの疾患の治療薬として注目されている。当研究室では分子内非結合性相互作用による立体構造の安定化とキナーゼ阻害活性との関係に注目した研究を行っており、KDR 阻害活性を示す新規インドール-3-カルボキサミド誘導体 **1** を見出した<sup>1)</sup>。今回はその知見を基に、より強力な活性を示す新規 KDR 阻害剤の探索を行った。

【方法・結果】昨年の報告におけるインドール-3-カルボキサミド誘導体 **1a** と KDR とのドッキングモデルを参考に、右図の A、B、C 部分で **1** の構造最適化を行った。その結果、KDR のヒンジ領域と相互作用していると考えられる C 部分の変換によって阻害活性が大きく向上した。また **1** の X 線結晶構造解析の結果、硫黄原子と酸素原子の距離から分子内非結合性相互作用が見られ、それにより立体構造が安定化されていることも示唆された。以上、C 部分が構造最適化されたことで **1** と KDR とのヒンジ領域での相互作用において、阻害活性向上に関する新たな知見が得られたので報告する。



KDR 阻害活性 IC<sub>50</sub> (nM)

**1a** (R = H) >1000

**1b** (R = NHAc) 86

1) 長原弘毅ら 第26回メディシナルケミストリーシンポジウム要旨集 p.242