

JAK3 阻害作用を有する新規チオフェン誘導体の創製

(奈良先端大¹、参天製薬²) ○力丸慎太郎¹, 山本 実^{1,2}, 高田美絵², 藤澤幸史^{1,2},
本田崇宏^{1,2}, 青野浩之^{1,2}, 伴 正和^{1,2}

【背景】

JAK (Janus kinase) / STAT (signal transducer and activator of transcription) 経路は、クラス I / II サイトカインの細胞内シグナル伝達に重要な役割を演じている。JAK は細胞質内に存在するチロシンキナーゼであり、受容体の特定のチロシン残基をリン酸化することにより、転写因子 STAT の結合部位を提供する。受容体に会合した STAT は JAK によるリン酸化を受けて活性化され二量体を形成して核内へと移行し、標的遺伝子のプロモーター領域に結合して転写が開始される。JAK3 はクラス I サイトカイン受容体の共通 γ 鎖に結合し、JAK ファミリーに属する他のキナーゼ (JAK1, JAK2, TYK2) とは異なり血球細胞に特異的に発現しているのが特徴で、リンパ球の分化や増殖などの重要な役割を担っている。また関節リウマチ患者の滑膜組織には JAK3 発現の亢進が認められていることから、JAK3 阻害剤は関節リウマチなど自己免疫疾患の治療薬として期待されている。

JAK3 阻害剤としてはピロロピリミジン誘導体 **1**、四環性ピリドン誘導体 **2**、オキシインドール誘導体 **3** などが知られており、化合物 **1** は関節リウマチなどで現在臨床試験中である。(図 1) この様な背景のもと我々は新たな骨格を有する JAK3 阻害剤を探索する為に本研究を開始した。

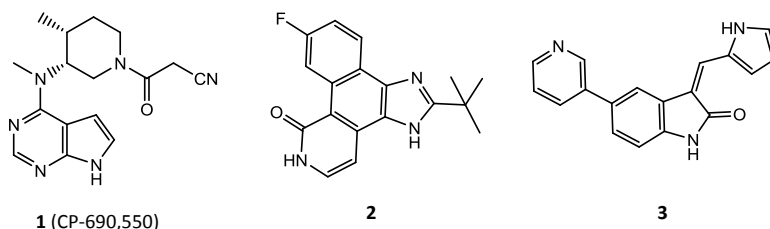


Fig. 1 Known JAK3 inhibitors

【方法・結果】

新規 JAK3 阻害剤を創出する上で IKK β 阻害剤として報告されている化合物 **4** に着目した。化合物 **4** はマウスコラーゲン誘発関節炎モデルでの効果が報告されていることから、体内動態が良好でありリード化合物としては相応しい骨格と推察される。一方で JAK3 阻害作用に関する報告例はないが、他の複数のキナーゼを阻害するとの報告²⁾があり、新たな JAK3 阻害剤の骨格として展開できるのではと考えた。そこで我々は化合物 **4** の JAK3 阻害作用を評価したところ比較的強い活性が認められたので、この骨格を基に種々の誘導体を合成することにより、新たな JAK3 阻害剤の創製を試みた。

図 2 に示す様に A 部位、B 部位、C 部位の置換基を種々変換したところ、JAK3 阻害作用において A 部位はカルバモイル基が、B 部位はウレイド基が好ましいことが解り、また C 部位は比較的許容性があることが解った。更なる置換基変換を試みたところ、JAK3 阻害活性の向上と同

時に IKK β 阻害活性の低下を示す化合物 **5**, **6** を見出した。本発表では、新規チオフェン誘導体の合成法、JAK3 阻害作用における構造活性相関について述べる。

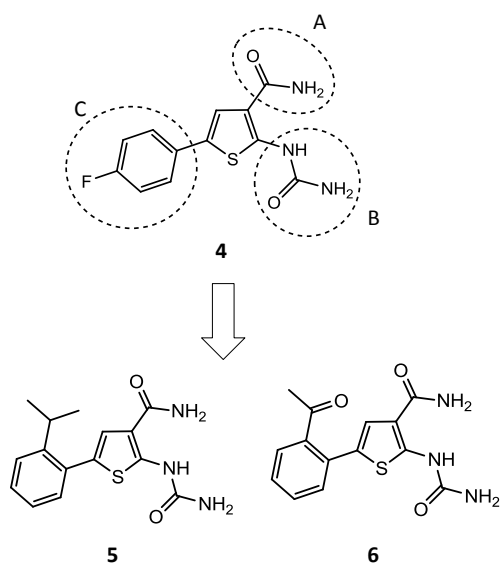


Fig. 2 Novel JAK3 inhibitors **5** and **6**

Table 1 Inhibitory activity (IC₅₀, nM) against JAK3 and IKK β

Cpd.	JAK3	IKK β
4	113	19 ¹⁾
5	20	>1000
6	10	>1000

[参考文献]

- 1) Patricia L. Podolin, James F. Callahan et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *312*, 373
- 2) Paul Bamborough, David Drewry et al., *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7898

Discovery of novel thiophene derivatives as JAK3 inhibitors

Shintaro Rikimaru^{*1}, Minoru Yamamoto^{1,2}, Mie Takada², Koushi Fujisawa^{1,2},
Takahiro Honda^{1,2}, Hiroyuki Aono^{1,2}, Masakazu Ban^{1,2}

¹Nara Institute of Science and Technology, ²Santen Pharmaceutical Company, Ltd.

Janus kinase 3 (JAK3) is a protein tyrosine kinase of the Janus family, which includes JAK1, JAK2, and TYK2. JAK3 binds specifically to the common gamma chain of the cytokine receptors, which are associated with the proliferation and differentiation of lymphocytes. Pyrrolopyrimidine, tetracyclic pyridone and oxindole derivative are known as JAK3 inhibitors. IKK β inhibitor **4** has been reported to show potent *in vivo* efficacy and *in vitro* inhibitory activity against other kinases. Compound **4** was found to be a relatively potent JAK3 inhibitor, so we started the investigation of novel thiophene derivatives. The replacement of the carbamoyl group or the ureido group resulted in loss of potency. Compounds (**5**, **6**), in which the isopropyl group or the acetyl group was introduced at position 2 of the phenyl ring, exhibited potent inhibitory activity against JAK3 and less inhibitory activity against IKK β .