

フルフラール類を出発原料にする シナプス受容体リガンドの開発

(横浜市大院生命ナノ) ○及川 雅人

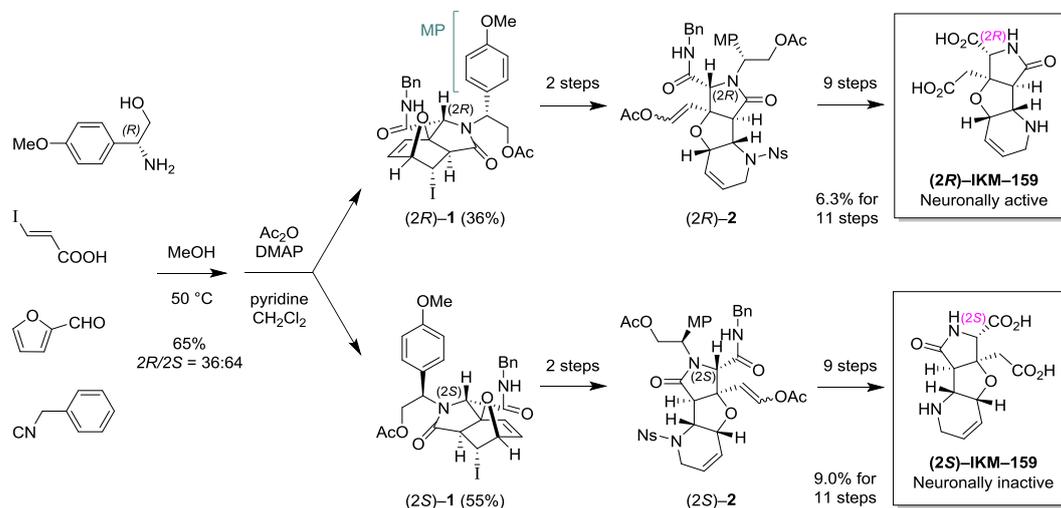
Synthetic development of ligands for neuronal receptors starting from furfurals

(Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City Univ.) ○OIKAWA, Masato

Abstract : Furfurals are an important class of starting material for multi-step synthesis of biologically functional small molecules. We have been studied diversity-oriented synthesis of possible candidates for selective ligand of neuronal receptors. Here, we report our recent efforts on IKM-159 developed as a natural product-inspired artificial glutamate analog. The synthesis, pharmacology, and the structural biology will be discussed.

Keywords : Ionotropic Glutamate Receptor; Domino Reaction; Antagonist; Ugi reaction; Metathesis

糖質から導かれるフラン類、フルフラール類は環化付加反応や酸化反応などさまざまな反応を受ける。他の反応と組み合わせるドミノ型反応により多様な骨格に導くことが可能で、質の高い化合物ライブラリーを得るための多様性指向型有機合成にも活用されてきた。我々はフルフラール類を基質に用いた Ugi/Diels-Alder 反応により 7-oxanorbornene 骨格を合成し、さらに位置選択的ドミノメタセシス反応を開発・適用することにより、イオンチャネル型グルタミン酸受容体の選択的リガンド IKM-159 を見いだした。IKM-159 は *in vivo* ではマウスの自発的行動を明確に阻害し、*in vitro* では AMPA 受容体のサブユニット GluA2 に極めて弱く結合する。複合体の結晶構造解析からその相互作用はアンタゴニスト様である¹。我々の合成法は IKM-159 の構造類縁体を効率的に創出できるため、構造活性相関のデータも集まりつつある。イオンチャネル型グルタミン酸受容体の構造変化と生物機能の複雑な関係を解明するため、複数のリガンド候補化合物をフルフラールより合成しており、まとめて紹介したい。



Scheme 1. Asymmetric synthesis of IKM-159¹

1) Juknaitė, Oikawa et al, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 2283–2293.