

シナプス受容体リガンド候補ヘテロ多環性化合物の合成研究

(横浜市大院生命ナノ) ○千葉まなみ・藤本千賀子・片山理佐・村上悦子・石川裕一・及川雅人

Synthetic study of heterocycles as a specific ligand for neuronal receptors

(Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City Univ.) ○Manami Chiba・Chikako Fujimoto・Lisa Katayama・Etsuko Murakami・Yuichi Ishikawa・Masato Oikawa

E-mail (Corresponding author): moikawa@yokohama-cu.ac.jp

We have previously synthesized twelve artificial glutamate analogs whose structures have been inspired by marine-derived neuroactive amino acids. Biological assays of these analogs *in vitro* and *in vivo*, as well as further structural modifications have allowed us to successfully develop IKM-159 (**1**) as a selective AMPA receptor inhibitor. X-ray crystallographic study of GluA2 (ligand-binding domain, LBD) in complex with **1** revealed important role of the C-ring moiety. To gain a deeper insight into the structure-activity relationships of **1**, we therefore started our program directed toward divergent synthesis of the C-ring analogs, by modifying the pathway to **1**. Here, we report a new synthesis strategy capable of efficiently synthesizing 6-membered lactone analog **7** and C-ring-truncated analog **8** (Scheme 1). Our efforts toward other C-ring analogs will be also presented.

2009年、当研究室では海洋由来の興奮性アミノ酸であるカイニン酸とダイシハーベインをモチーフとした12種の化合物ファミリー¹を合成した。これらはいずれもマウス脳室内投与において興奮性もしくは抑制性の活性を示したが、我々はそのなかでも中枢神経シナプスのAMPA受容体を選択的に阻害したIKM-159 (**1**),

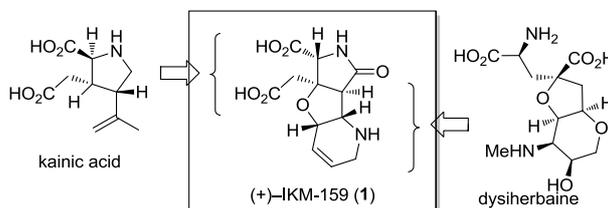


Fig. 1 Artificial glutamate analog IKM-159, inspired by marine-derived natural products

Fig. 1) に着目し、構造活性相関の研究を進めている。この一連の研究の中で、我々はIKM-159のC環部構造がその生理活性に変化をもたらすことを見いだしていたが、実際にAMPA受容体リガンド結合ドメイン (GluA2 LBD) との複合体の結晶構造解析 (Fig. 2) から、C環部官能基が相互作用に果たす役割の解明に

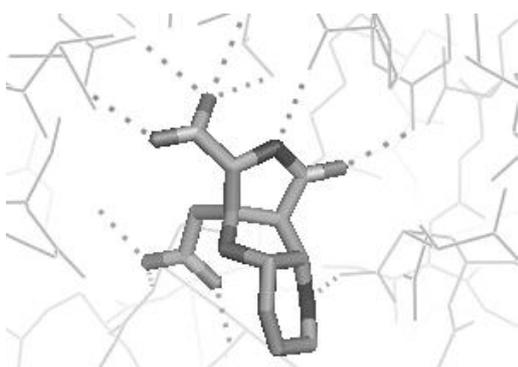
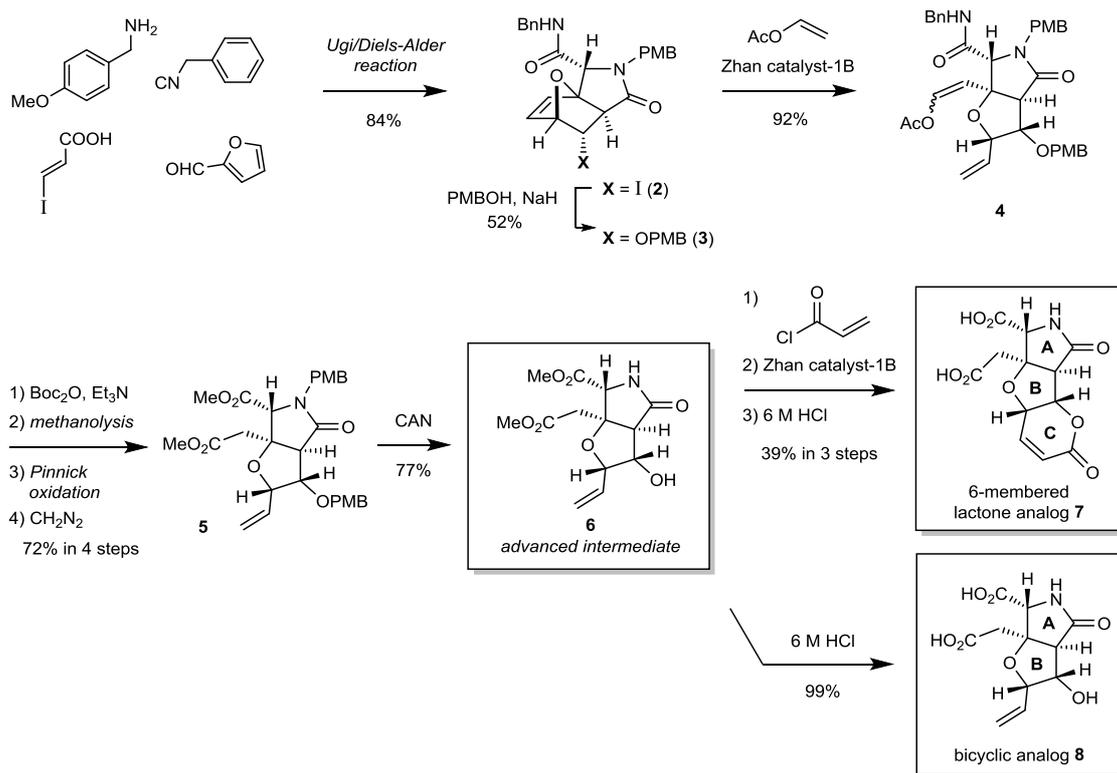


Fig. 2 IKM-159 binds to GluA2 LBD

成功している。そこで本研究では、IKM-159のC環部構造、特にそのサイズが異なる類縁体を複数合成し、神経生理活性を評価することを目的とした。

構造多様な類縁体の効率的な合成のため、Ugi/Diels-Alder反応とメタセシス反応を鍵としたIKM-159の従来の合成経路に改良を施すこととした。特に、合成研究の後半に共通の中間体となる**6**を設定し、それを分岐点として多様合成を行うのが本研究の特徴である (Scheme 1)。



Scheme 1 Synthesis of C-ring analogs of IKM-159

まず、既知のタンデム型Ugi/Diels-Alder反応を用いてオキサノルボルネン**2**を得た。さらにアルコキシドを作用させてPMBエーテル**3**を得たのちに、酢酸ビニル存在下、Zhan catalyst-1Bを触媒とするドミノメタセシス反応（ROM/CM）をおこない、二環性化合物**4**とした。その後の4段階の官能基変換によって得た**5**に対しCANを作用させてふたつのPMB基を除去し、共通中間体**6**を合成した。

ひとつめの類縁体として、C環部が六員環ラクトンである類縁体**7**を合成した。これは、**6**の二級ヒドロキシ基をアクリロイル化したのちに、ROMによりC環を構築し、さらにメチルエステルを加水分解することにより得ることができた。また構造活性相関研究の比較対照として、**6**のメチルエステルを加水分解した二環性類縁体**8**の合成も行った。現在は五員環および八員環のラクトン類縁体の合成を進めている。

本討論会では以上の結果と併せて、A環部のみからなる類縁体や、C環部にラクトン以外の官能基を持つ類縁体の合成と活性評価の結果についても報告する。

References

- 1) M. Oikawa, M. Ikoma, M. Sasaki, M. B. Gill, G. T. Swanson, K. Shimamoto, and R. Sakai, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5531–5548; M. B. Gill, S. Fraust, M. Ikoma, M. Sasaki, M. Oikawa, R. Sakai, and G. T. Swanson, *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *160*, 1417–1429; M. Oikawa, M. Ikoma, M. Sasaki, M. B. Gill, G. T. Swanson, K. Shimamoto, and R. Sakai, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3795–3804.