

シナプス受容体新規リガンドの合成化学的開発

Synthetic studies toward development of the novel ligand for neuronal receptors

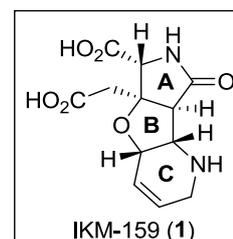
○千葉まなみ、藤本千賀子、及川雅人

○Manami Chiba, Chikako Fujimoto, Masato Oikawa

横浜市立大学大学院 生命ナノシステム科学研究科

Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University

中枢神経シナプス受容体-内在性リガンドの結合と生理活性のメカニズムは、うつ病やてんかんなどの神経性疾患と深く関わっているが未解明の部分が多い。新規リガンドの開発による構造活性相関の研究は、神経性疾患に対する理解を深めるだけでなく新たな治療薬の開発につながる可能性がある。



当研究室では、多様性指向型の合成研究を進めた結果、AMPA 受容体にサブタイプ選択的に結合しマウスの自発的行動を抑制する IKM-159 (1) を見出した。AMPA 受容体は、中枢神経シナプスのイオンチャンネル型グルタミン酸受容体で、痛みや記憶・学習といった高次脳機能と関連している。IKM-159 の生理活性の作用機序解明のため、本研究では IKM-159 の合成ルートを改良し、その合成終盤に共通中間体を設定した多様合成法により、新たに設計した C 環部類縁体群の効率的な創出に取り組むこととした。

共通中間体となる **2** は、benzyl isocyanide、2-furaldehyde、(Z)-3-iodoacrylic acid、4-methoxybenzylamine から 2 つの連続反応を含む 7 段階の反応により収率 36% で合成した。この中間体から分岐し、5 位炭素にオレフィン側鎖を導入後、閉環メタセシス反応により C 環を構築する方法で 2 種の類縁体を得た。また、anti-Wacker 酸化に続く PCC 酸化により五員環ラク톤を構築する方法によって 1 種の類縁体を合成した。**2** に対する 2 段階の脱保護では C 環を持たない類縁体が得られた。さらに、Prins-Ritter 反応を採用し、様々な置換基を有するテトラヒドロピラン環を C 環部として構築することができた。合成した類縁体はマウスに対する *in vivo* 活性評価をおこなった。本年会では、各類縁体の合成と生理活性の詳細について報告する。

