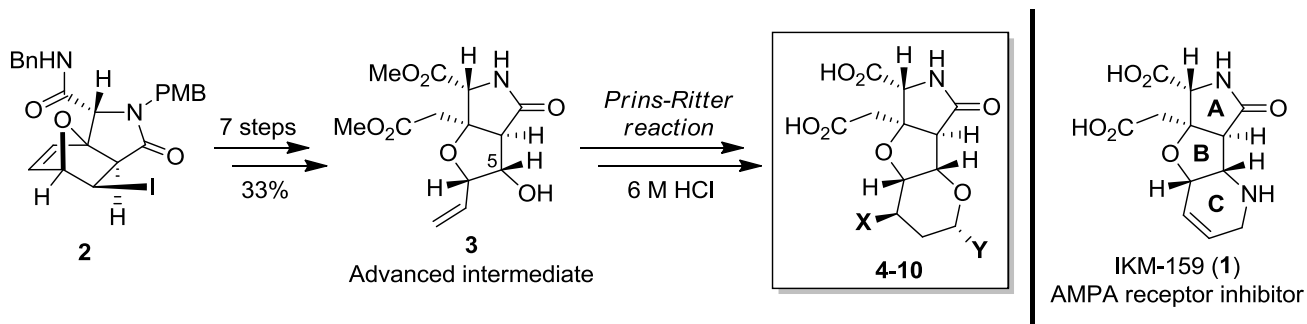


AMPA受容体リガンド候補化合物群の多様合成研究

○千葉まなみ、藤本千賀子、石川裕一、及川雅人
横浜市立大学 大学院生命ナノシステム科学研究科

Prins-Ritter 反応¹⁾は、アルデヒド、ニトリル、ホモアリルアルコールを原料として、二置換のテトラヒドロピランを1段階で構築できる三成分縮合反応である。我々は今回、AMPA受容体のリガンド候補化合物として、AMPA受容体阻害剤IKM-159(1)²⁾のC環部類縁体群を効率的に多様合成するため、この反応を適用した。すなわち、Prins-Ritter反応の基質として、既知の7-oxa-ノルボルネン2から7段階で合成できるホモアリルアルコール3を設定し、C環にあたるテトラヒドロピランの構築と同時に置換基による構造多様性を導入する計画とした。

実際に、3に対して種々のアルデヒド、ニトリルとの反応をおこなったところ、高立体選択的に反応が進行し、望みのテトラヒドロピランを得ることができた。これに対しメチルエステルの酸加水分解をおこない、7種のC環部類縁体4-10を得た。



また3を共通中間体として、C5位アルコールのアシル化に続く閉環メタセシス反応とメチルエステルの脱保護により六員環ラクトン類縁体、ホモアリルアルコールに対するanti-Wacker酸化³⁾とPCC酸化、メチルエステル脱保護により五員環ラクトン類縁体も得た(構造は省略)⁴⁾。

合成した類縁体群はマウスの脳室内投与による*in vivo*活性評価をおこなっており、合成の詳細と活性評価の結果について、ポスターにて報告する。

AMPA受容体は中枢神経シナプスにおいて記憶や学習などの高次脳機能を担っており、その作用機序解明はうつ病やてんかんなどの神経性疾患治療薬開発にもつながると期待される。当研究室で開発されたグルタミン酸類縁体IKM-159(1)は、AMPA受容体を阻害しマウスの自発的行動を抑制するため、一連の類縁体群の生理活性評価をすることで構造活性相関の理解を深め、シナプス受容体一内在性リガンドの作用機序解明につなげていきたい。

- 1) J. S. Yadav et al, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 546.
- 2) M. B. Gill et al, *Br. J. Pharmacol.*, **2010**, *160*, 1417.
- 3) K. Krishnu et al, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6007; H. B. Mereyala et al, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3567; G. Banda et al, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1684.
- 4) M. Chiba et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 1869.