

# ドミノ型多成分縮合反応による シナプス受容体リガンド創製の試み

(横浜市大院生命ナノ) ○及川 雅人・千葉 まなみ・石川 裕一

Multi component, domino reactions toward development of neuroactive heterocyclic glutamates

(Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University) ○Masato Oikawa・Manami Chiba・Yuichi Ishikawa

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

Here, we report synthesis and neuroactivity of C-ring analogs of IKM-159 which is an artificial glutamate analog and a selective inhibitor of AMPA-type ionotropic glutamate receptor. Starting from 7-oxanorbornene prepared by domino Ugi/Diels-Alder reaction, four analogs were first synthesized via a common intermediate for 8–10 total steps. Based on the SAR data of the analogs, we further synthesized analogs bearing diverse substituents on the C-ring by three-component, domino Prins–Ritter reaction. The synthesis and the neuroactivity will be presented.

中枢神経シナプスには構造的・機能的に多様な受容体が存在し記憶や学習、痛みの伝達といった脳の基本的機能において重要な役割を担っている。これらの受容体は内在性リガンドによって適度に活性化を受け、シナプスの興奮と抑制の絶妙なバランスに恒常性がもたらされている。その乱れはテンカンやうつなどさまざまな神経性疾患を招くが、メカニズムについてはわかっていないことが多い。シナプス受容体の選択的リガンドの開発は、そのメカニズムを理解し、活性を制御するうえで重要であり、さまざまな合成化学的研究が進められてきた。

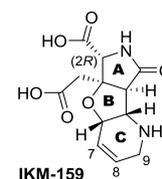
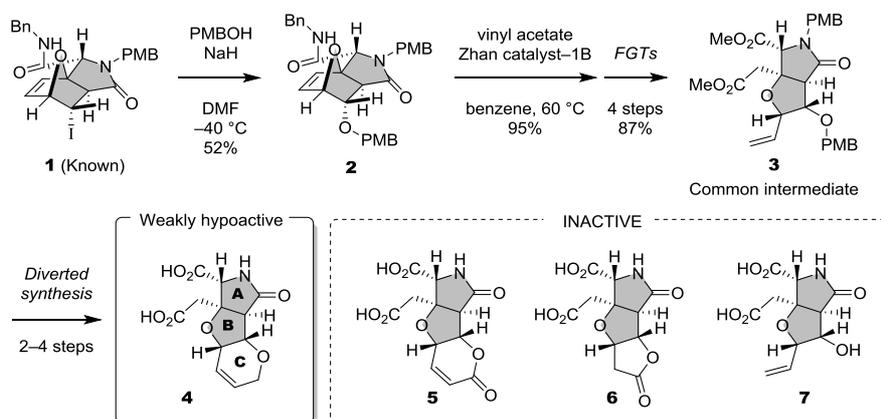


Fig. 1

我々はシナプス受容体の中でもイオンチャネル型グルタミン酸受容体を標的とする選択的リガンドの開発に取り組んでいる。IKM-159 (Fig. 1) は、フルフラールを出発原料とする多様性指向型有機合成法によって我々が2010年に見いだしたAMPA受容体の選択的阻害剤で、その親和性は極めて低いものの、*in vivo*ではマウスの自発的行動を数十分から数時間にわたって抑制するという興味深い神経生理活性を示す<sup>1</sup>。2013年には、AMPA受容体サブユニットタンパク質との複合体解析に成功し、カイニン酸などの興奮性アミノ酸とは異なる相互作用様式を持つことを明らかにした (Fig. 2)<sup>2</sup>。我々はIKM-159の構造をテンプレートとした合成化学アプローチにより、

AMPA受容体に対する親和性やサブタイプ選択性の異なるリガンドを開発し、未だ不明な点の多いAMPA受容体のマシナリーの解明や、さまざまな神経性疾患の治療薬開発につなげたいと考え研究を続けている。今回は、IKM-159の関連化合物の



Scheme 1

うち、軽い *in vivo* 興奮性を示すことがわかっている**4**およびその類縁体の多様合成に取り組んだので、その神経生理活性とあわせて報告したい。

複合体の構造解析データ (Fig. 2) から、IKM-159はグルタミン酸構造を含むA環を中心にGluA2 LBDと結合していることがわかる。構造改変の余地がC環およびその周辺にあると判断されたので、まず、C環のサイズや官能基に変化を与えることにした (Scheme 1)。フルフルールおよびその他3成分のドミノUgi/Diels-Alder反応によって1段階で得られるオキサノルボルネン**1**に対し、立体保持でエーテル化を行い**2**を得た。酢酸ビニルとのメタセシス反応は予想通り高選択的に進行し、さらに4段階を経て共通中間体**3**に導いた。**3**を分岐点とし、

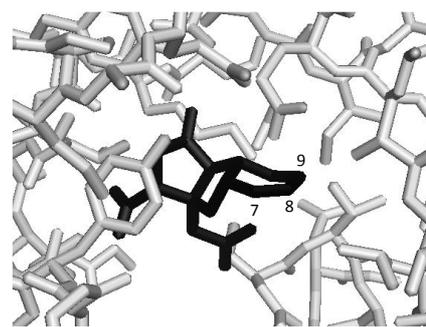
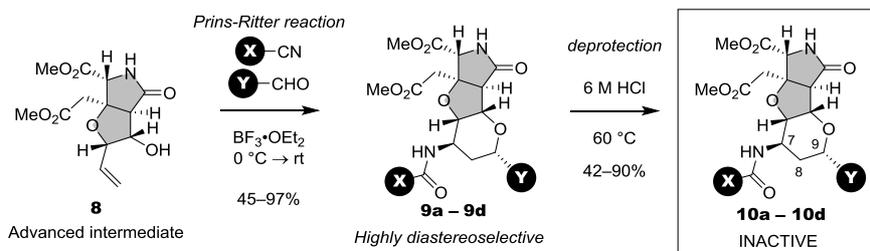


Fig. 2 IKM-159/GluA2 LBD complex (4ISU)<sup>2</sup>

*anti*-Wacker反応などを含む2-4段階の反応によりC環サイズや官能基の異なる類縁体**4-7**を合成した<sup>3</sup>。しかしながら、マウス脳室内投与による活性評価において、新規化合物**5-7**に活性は認められなかった。

C環の骨格を改変すると活性が失われることがわかったので、次にC環上に置換基を導入することにした。複合体構造 (Fig. 2) は、7,8位周辺に比較的大きな空間が存在すること、加えて7位上面には酸性アミノ酸残基 (Glu) があることを示していたため、7位に窒素官能基を導入しうる多成分縮合反応が好ましいと考えられた。反応のスクリーニングを行ったのち、C環形成と同時に置換基を導入するPrins-Ritter反応を採用することにした (Scheme 2)。基質となるホモアリルアルコール**8**は、**3**にCANを作用させて合成した (収率77%)。これにニトリルおよび不飽和アルデヒドをBF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>の存在下で反応させるとC環形成を伴う三成分縮合反応が室温で円滑に進行し、**9a-9d**を与えた。NMRによる立体構造解析から、二つの置換基 (X, Y) は*trans*配置であった。Prins反応は一般に*cis*配置の置換基を有する六員環エーテルを与えるため、この結果は立体化学制御の観点から興味深い。最後

にメチルエステルの酸加水分解を行って4種類縁体**10a-10d**を得たが、これらも*in vivo*では不活性であった。9位の置換基がAMPA受容体との結合を妨げている



Scheme 2

可能性を考え、現在は9位に置換基を有さない類縁体の合成を進めている。

以上のように、我々は生命科学研究および創薬に資する化合物の開発を目指し、複素環多様合成の効率化を研究している。シナプス受容体の活性の制御は容易ではないが、ネガティブデータもリガンド設計に生かしつつ独自の化合物を出発点とするリガンド開発を進めてゆきたいと考えている。

謝辞 マウス *in vivo* 活性評価は酒井隆一教授 (北海道大学) により実施されました。

#### 参考文献

- 1) M. B. Gill, S. Frausto, M. Ikoma, M. Sasaki, M. Oikawa, R. Sakai and G. T. Swanson, *Br. J. Pharmacol.*, **2010**, *160*, 1417-1429; 2) L. Juknaite, Y. Sugamata, K. Tokiwa, Y. Ishikawa, S. Takamizawa, A. Eng, R. Sakai, D. S. Pickering, K. Frydenvang, G. T. Swanson, J. S. Kastrup and M. Oikawa, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 2283-2293; 3) M. Chiba, C. Fujimoto, R. Sakai and M. Oikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 1869-1871.