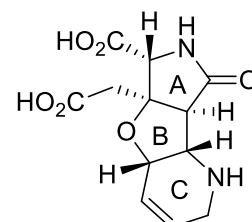


AMPA 受容体阻害剤 IKM-159 類縁体の 多様合成研究

○板垣ひより・千葉まなみ・石川裕一・及川雅人（横浜市立大学）

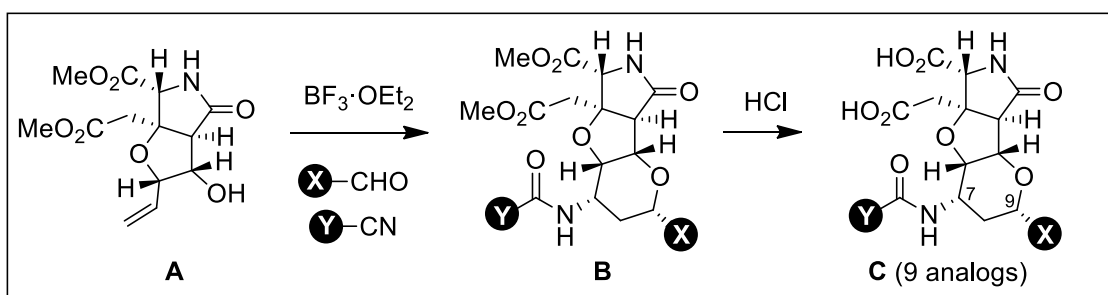
IKM-159 は海洋生物由来の興奮性アミノ酸であるダイシハーベインとカイニン酸をモチーフに当研究室で開発された抑制性化合物で、中枢神経シナプスの AMPA 受容体をサブタイプ選択的に阻害し、個体レベルではマウスにふさぎこみをもたらす^{1,2}。本研究では、IKM-159 の C 環部類縁体を効率的に多数合成する経路を開発し、選択性や表現型などの点において異なる性質を有するリガンドの創出を試みた。



IKM-159

方針としては、共通中間体に対し Prins-Ritter 三成分縮合反応をはじめとするさまざまな反応を施して構造の多様性を獲得することとした。ホモアリルアルコール共通中間体 A はタンデム型 Ugi / Diels-Alder 反応を第一段階とする 7 段階の反応によって 33% の収率で合成した。A に対し、6 種類のニトリルおよび 3 種類のアルデヒドとの縮合を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の存在下で試みたところ、四置換テトラヒドロピラン B を 42~97% の収率で得ることができた。NMR 解析により、テトラヒドロピラン環上の置換基はすべて *cis* 配置であることが判明した。

最後にメチルエステルを酸加水分解し、9 種類の IKM-159 類縁体 C を合成することに成功した。同様の経路により骨格の異なる類縁体の合成も達成しており、それらの神経生理活性と併せて報告する³。



- 1) M. B. Gill, S. Fraust, M. Ikoma, M. Oikawa, R. Sasaki, G. T. Swanson, *Br. J. Pharmacol.*, **2010**, *160*, 1417–1429
- 2) L. Juknaitė, Y. Sugamata, K. Tokiwa, Y. Ishikawa, S. Takamizawa, A. Eng, R. Sakai, D. S. Pickering, K. Frydenvang, G. T. Swanson, J. S. Kastrop, M. Oikawa, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 5531–5548
- 3) M. Chiba, Y. Ishikawa, R. Sakai, M. Oikawa, *ACS Combinatorial Science*, **2016**, *18*, 399–404