

神経興奮性 IKM-154 の不斉合成研究

(横浜市大院生命ナノ) ○板垣ひより、石川裕一、及川雅人

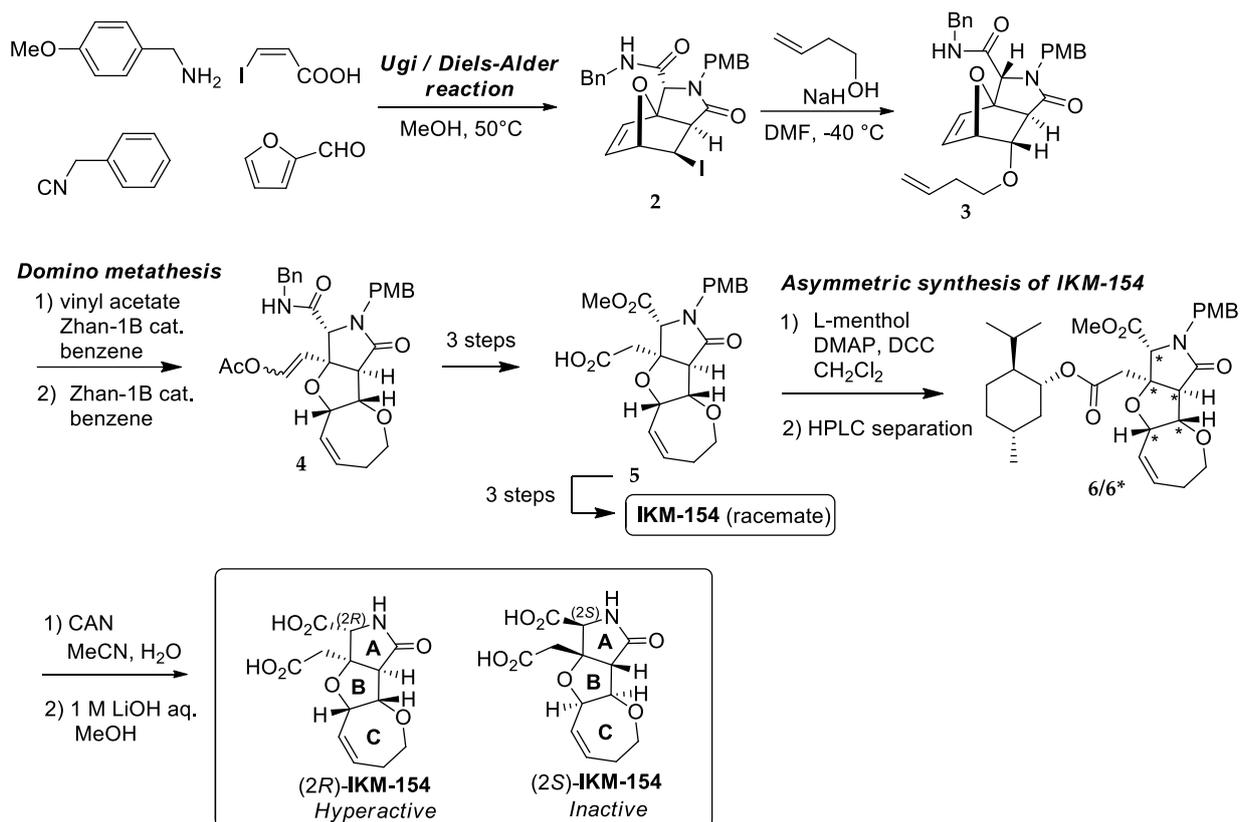
グルタミン酸受容体をはじめとする様々な中枢神経シナプス受容体の働きによって私たちの高度な脳機能は支えられている。こうした受容体の生物機能発現メカニズムを分子レベルで解明することにより、アルツハイマーやパーキンソン病、てんかんなどの神経性疾患に対する治療薬が創製できると期待されている。

IKM-154 は、海洋天然物をモチーフとして当研究室で開発された AMPA 受容体選択的阻害剤 IKM-159 の C 環部類縁体である¹。先行研究における生物活性評価では、IKM-159 が個体レベルではマウスにふさぎ込みをもたらす抑制性リガンドであるのに対し²、IKM-154 は興奮性であることが示唆されていた。しかしながら、抑制性の可能性もあり再評価が必要であった³。そこで本研究ではラセミ体 IKM-154 の大量合成経路を確立するとともに、その活性再評価を行った。さらに、構造活性相関研究のため、IKM-154 の不斉合成研究に取り組んだ。

タンデム型四成分縮合反応により一段階でノルボルネン骨格 **2** を構築し、続く 3-buten-1-ol の共役付加反応でオキサノルボルネン **3** をグラムスケールで合成した。この化合物 **3** に対し、酢酸ビニル存在下で Zhan-1B 触媒を作用させてドミノメタセシス反応を行い、C 環部に 7 員環を持つ三環性骨格 **4** を得た。さらに 3 段階でモノカルボン酸 **5** へ導いた後、メチルエステル化、PMB 基の除去、エステルの加水分解を行い、ラセミ体 IKM-154 を 200 mg 合成した。総段階数 10 段階、総収率 10% であった。マウス脳室内投与の結果、IKM-154 は興奮性であることが示された。

次に、いずれのエナンチオマーが活性を有しているのかを明らかにすべく IKM-154 の不斉合成を行った。化合物 **3** から **5** に至る際のラセミ体合成中間体のうちのいくつかにキラル試薬を作用させ、生じたジアステレオマーの光学分割を試みた。その中でも、モノカルボン酸 **5** に対し、L-menthol とエステル化して得られたジアステレオマー **6/6*** は HPLC による分離が極めて容易であった。分離されたジアステレオマーの立体化学は NOESY による解析と、分子力場計算によって算出された安定配座の解析の比較によって決定した。それぞれのジアステレオマーの保護基を除去し、(2R)-IKM-154、(2S)-IKM-154 をそれぞれ得ることができた。マウスを用いた生理活性評価の結果、2R 体のみが活性を発現することを見いだした。

いたがきひより、いしかわゆういち、おいかわまさと



参考文献

- 1) M. B. Gill, S. Fraust, M. Ikoma, M. Sasaki, M. Oikawa, R. Sakai, G. T. Swanson, *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *160*, 1417–1429.
- 2) M. Chiba, C. Fujimoto, R. Sakai, M. Oikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1869–1871.
- 3) M. Oikawa, M. Ikoma, M. Sasaki, M. B. Gill, G. T. Swanson, K. Shimamoto, R. Sakai, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3795–3804.