

シナプス受容体に活性反転を引き起こす複素環化合物群の 不斉合成研究

(横市大院生命ナノ) ○及川 雅人・千葉 まなみ・諸熊 賢治・塚本 俊太郎・板垣 ひより・石川 裕一

Studies on Enantioselective Synthesis of Heterocyclic Glutamate Analogs as Functionally Diverse Ligands for Synaptic Receptors

(Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University) ○Masato Oikawa · Manami Chiba ·

Kenji Morokuma · Shuntaro Tsukamoto, Hiyori Itagaki, Yuichi Ishikawa

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

Ionotropic glutamate receptors (iGluRs) mediate the majority of fast excitatory neurotransmission in the mammalian central nervous system. iGluRs are also thought to be fully or partly involved in the brain disorders such as Alzheimer and Parkinson diseases. Specific ligands for iGluRs are of use to analyze and to control the biological functions of iGluRs at a molecular level.

We have been, therefore, studying to develop specific ligands for iGluRs that show diverse neurological activities, in order to also understand relationships between iGluR's dynamic conformational change and the biological functions. We have so far successfully developed hyperactive artificial glutamate analog **IKM-154** and the hypoactive congeners, **(2R)-IKM-159** and **MC-27**, while the enantiomer responsible to the neuroactivity remains to be elucidated for **IKM-154** and **MC-27**. Herein, we will report our recent progress toward the enantioselective synthesis of **IKM-154** and **MC-27**.

シナプス受容体は中枢神経系における神経伝達の要としての役割を果たし、アルツハイマー病をはじめとする多くの神経性疾患とも密接に関わっている。本研究では、興奮性の神経伝達を担っているイオンチャネル型グルタミン酸受容体に着目し、それに対し作動性および抑制性の作用を引き起こす化合物群の合成を行って、活性調節を制御するためにリガンドに必要な構造要因の探索を進めている。これまでに、同一の骨格を有する複素環化合物群から興奮性の**IKM-154**、抑制性の**IKM-159/MC-27**などの開発に成功したので、それらの不斉合成に向けた検討と活性評価の結果について報告する。

