

28TG-am10

三次元構造的多様性を鍵とする GABA トランスポーターサブタイプ選択的リガンドの設計と合成

○中田 和彰¹, 田中 浩貴¹, 小林 速人¹, 片山 貴博¹, 南 雅文¹, 有澤 光弘¹, 周東 智¹(¹北大院薬)

【目的】

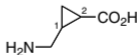
GABA (γ -aminobutylic acid) 神経はうつやてんかんなどの精神神経疾患に深く関与していることが知られており、GABA 受容体を標的とした医薬が古くから利用されてきた。一方 GABA トランスポーターに関してはサブタイプ選択的リガンドも少なく、十分な研究がされていない。GABA は立体的自由度が高く各トランスポーターサブタイプに対する結合配座が異なり、そのため立体配座の制御が選択性発現の鍵となることが予測される。そこで結合配座に関する新しい知見の取得とサブタイプ選択的阻害剤の開発を計画した。

【方法】

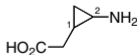
立体配座を制御するための構造として光学活性シクロプロパンを利用することにした。GABA の立体配座を種々の空間配置に固定した一連の立体異性体 **I** と **II** を設計した。

【結果および考察】

先に開発した光学活性シクロプロパン合成法 (*J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1669; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5587) を利用してこれら 8 種の立体異性体を合成した。これらに関して GABA トランスポーターの各サブタイプに対する阻害活性を評価した。



Ia : (1*R*,2*R*)
Ib : (1*S*,2*R*)
ent-**Ia** : (1*S*,2*S*)
ent-**Ib** : (1*R*,2*S*)



IIa : (1*S*,2*R*)
IIb : (1*R*,2*R*)
ent-**IIa** : (1*R*,2*S*)
ent-**IIb** : (1*S*,2*S*)