

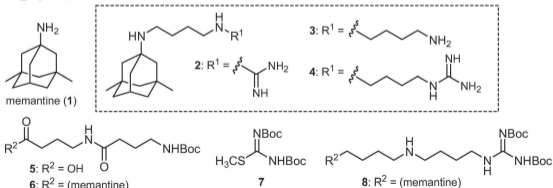
28amA-009

脳機能改善薬としての機能を目指したメマンチン-ポリアミンハイブリッドの合成と NMDA 受容体阻害活性

○熊本 卓哉¹, 中嶋 真理恵¹, 片川 和明¹, 吉沢 裕基², 斎木 遼太郎², 西村 和洋², 五十嵐 一衛^{2,3} (¹武蔵野大薬, ²千葉大院薬, ³アミンファーマ)

【背景】メマンチン (1) は イオンチャネル結合部位に作用し、NMDA 受容体活性を阻害する薬の 1 つである。また、ポリアミンも同様の作用部位と阻害効果を示す。我々は、この 2 つの化合物を組み合わせたメマンチン-ポリアミンハイブリッドを設計し、その合成と阻害活性を検討している。前回までに、グアニジン型ジアミン 2 が弱い阻害活性を示すことを報告している。¹⁾ 今回、活性の増強を期待し、トリアミン 3, 4 を設計・合成し、その阻害活性を検討した。

【実験・結果】GABA から 4 工程で得られるカルボン酸 5 をメマンチン (1) と縮合して 6 とし、Boc 基の脱保護と BH₃ 還元によりトリアミン 3 を得た。このものと 7 との反応により 8 とし、Boc 基の脱保護により目的の 4 の TFA 塩を得た。*Xenopus oocyte* 上に発現した NMDA 受容体に対する阻害活性を検討したところ、グアニジン型トリアミン 4 が、メマンチン (1) を凌駕する NMDA 受容体阻害活性を示した。



1) 熊本ら, 日本薬学会第 130 年会講演要旨集, 29P-pm299.