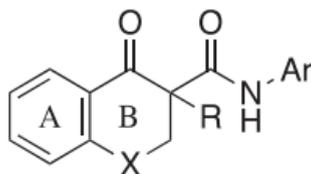


23PO-am096S

抗パーキンソン病活性を有するテトラロンアナログ B 環へのフッ素の導入と神経細胞保護効果

○伊藤 廉¹, 梅本 英明¹, 三山 由菜子¹, 高橋 恭子¹, 中村 成夫², 大江 知之¹, 大久保 知子³, 春名 柚佳³, 田崎 嘉一³, 増野 匡彦¹ (¹慶應大薬, ²日本医大, ³旭川医大病院薬)

【目的】我々は、MPP⁺誘発神経細胞死の保護効果を示すメロキシカムの構造を基盤とした新規パーキンソン病治療薬の創成を目指している。これまでに B 環のスルホンアミドをテトラロン型としても保護効果を示すことを明らかにした。しかし、**IY-27** は不安定で容易に OH 化され、マウスへの投与実験で中枢に移行するものの脳内血中濃度は低かった。そこで本研究では **IY-27** の OH 化位置と OH 体の生成機構を検討した。また、酸化されやすい B 環にフッ素を導入した化合物を合成し、神経細胞死保護効果の向上を目指した。【方法と結果】**IY-27** は水-アセトニトリル混液中 6 時間でカルボニル α 位が OH 化され約 30% が **1** に変換された。一方、**IY-23** はほとんど OH 化されなかった。化合物 **2** は、テトラロンのチオアセタール化、ジフルオロ化、過マンガン酸による酸化、イソシアナートによる側鎖の導入を経て合成した。化合物 **3** は、テトラロンのカルボニル α 位をフッ素化後、側鎖の導入を経て合成した。神経細胞保護効果を SH-SY5Y 細胞を用いて評価したところ、**1** の活性は **IY-27** の 1/2 以下に低下した。一方 **2**、**3** の活性は、それぞれ **IY-23** の 20 倍以上、1/4 以下であった。【考察】ジフルオロ体 **2** の活性はメロキシカムの 15 倍以上であった。しかし、 α 位への置換基導入により活性は低下した。



	X	R	Ar
IY-23	CH ₂	H	Ph
IY-27	CH ₂	H	5-methylthiazole
1	CH ₂	OH	5-methylthiazole
2	CF ₂	H	Ph
3	CH ₂	F	Ph