

Title	神経変性疾患治療薬のデザインと合成
Sub Title	Design and synthesis of drugs against neurodegenerative diseases
Author	高橋, 恭子(Takahashi, Kyoko)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	抗酸化活性を有する神経変性疾患治療薬のデザインにあたり、我々の創製した神経細胞保護活性化合物の構造活性相関を明らかにし、その活性発現部位を維持して抗酸化活性発現部位を付与し、ハイブリッド構造とすることとした。そこで神経細胞保護活性発現部位としてエノール酸アミド部分を有するIY-23を基盤化合物として選択した。IY-23はメロキシカムの単純化類縁体で、シクロヘキサノン部分が活性発現に必須であるかは解明できていない。その環を開裂し、シクロヘキサノン部分の自由回転により容易にターゲット分子と相互作用できる鎖状化合物をデザインした。化合物はいずれも相当するケトン体とPhNCOとの付加反応により合成した。その効果をヒト神経芽細胞腫由来のSH-SY5Y細胞を用いたMPP+誘発細胞死系で評価し、メロキシカムもしくはIY-23と比較した。開裂体には弱い神経細胞保護効果を認めた。すなわち活性向上に構造の自由度は無関係で固定された環状が有利であると示された。構造活性相関についてはconvex面を有する化合物の優位性が示唆され、カルボニルα位への置換基導入は平面性を失うため活性は低下するとの仮説を提唱した。さらなる構造展開を行う際には、convex面に対して直交しない置換基導入が必要である。 6員環構造の重要性が示されたことから、5員環に置き変えたシクロペンタン体、およびベンジル位炭素に酸素を挿入したジヒドロピラン体も同様に合成し、活性を評価した。ジヒドロピラン体は弱い活性を示したものの、シクロペンタン体は不活性であった。興味深いことにベンジル位炭素をメチル化すると活性は向上した。このことはシクロヘキサノン体と同じ知見であり、立体構造におけるconvex面や直交する置換基の存在だけではない別の要因が関わり示された。本研究の知見を基に新たな化合物をデザイン・合成し、さらにターゲット分子の確定により、一連の化合物の作用機序の解明も期待できる。 To develop a drug for neurodegenerative diseases with antioxidant activity, the SAR of our neuroprotective compounds were revealed. IY-23 is a simplified analogue of meloxicam, and it is not clear whether the cyclohexanone moiety is essential for its activity. Therefore, ring-cleaved compounds were designed which the cyclohexanone moiety can rotate freely and easily penetrate the target molecule. The target compounds were synthesized by the addition reaction of the corresponding ketones with PhNCO. Their effects were evaluated in the MPP+-induced cell death system using SH-SY5Y cells, and compared with meloxicam/IY-23. Because the cleaved compounds showed a weak neuroprotective effect, it suggested that the free-rotation ability of the structure was irrelevant and the fixed ring with convex surface was advantageous for the activity. Since the importance of the six-membered ring structure was demonstrated, cyclopentane compounds and dihydropyran compounds with oxygen inserted at benzyl position were also synthesized and evaluated their activity. The dihydropyrans showed weak activity, while the cyclopentanes were inactive. Interestingly, methylation of the benzyl carbon position increased the activity; that same as for the cyclohexanones. These findings were important to design potent active compounds and to identify the target molecules of its cytoprotective effects.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200103

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	専任講師	補助額	500（特B）千円
	氏名	高橋 恭子	氏名（英語）	Kyoko Takahashi		
研究課題（日本語）						
神経変性疾患治療薬のデザインと合成						
研究課題（英訳）						
Design and Synthesis of Drugs Against Neurodegenerative Diseases						
1. 研究成果実績の概要						
抗酸化活性を有する神経変性疾患治療薬のデザインにあたり、我々の創製した神経細胞保護活性化合物の構造活性相関を明らかにし、その活性発現部位を維持して抗酸化活性発現部位を付与し、ハイブリッド構造とすることとした。そこで神経細胞保護活性発現部位としてエノール酸アミド部分を有する IY-23 を基盤化合物として選択した。IY-23 はメロキシカムの単純化類似体で、シクロヘキサノン部分が活性発現に必須であるかは解明できていない。その環を開裂し、シクロヘキサノン部分の自由回転により容易にターゲット分子と相互作用できる鎖状化合物をデザインした。化合物はいずれも相当するケトン体と PhNCO との付加反応により合成した。その効果をヒト神経芽細胞腫由来の SH-SY5Y 細胞を用いた MPP⁺誘発細胞死系で評価し、メロキシカムもしくは IY-23 と比較した。開裂体には弱い神経細胞保護効果を認めた。すなわち活性向上に構造の自由度は無関係で固定された環状が有利であると示された。構造活性相関については convex 面を有する化合物の優位性が示唆され、カルボニル α 位への置換基導入は平面性を失うため活性は低下するとの仮説を提唱した。さらなる構造展開を行う際には、convex 面に対して直交しない置換基導入が必要である。 6 員環構造の重要性が示されたことから、5 員環に置き変えたシクロペンタン体、およびベンジル位炭素に酸素を挿入したジヒドロピラン体も同様に合成し、活性を評価した。ジヒドロピラン体は弱い活性を示したものの、シクロペンタン体は不活性であった。興味深いことにベンジル位炭素をメチル化すると活性は向上した。このことはシクロヘキサノン体と同じ知見であり、立体構造における convex 面や直交する置換基の存在だけではない別の要因が関わり示された。本研究の知見を基に新たな化合物をデザイン・合成し、さらにターゲット分子の確定により、一連の化合物の作用機序の解明も期待できる。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
To develop a drug for neurodegenerative diseases with antioxidant activity, the SAR of our neuroprotective compounds were revealed. IY-23 is a simplified analogue of meloxicam, and it is not clear whether the cyclohexanone moiety is essential for its activity. Therefore, ring-cleaved compounds were designed which the cyclohexanone moiety can rotate freely and easily penetrate the target molecule. The target compounds were synthesized by the addition reaction of the corresponding ketones with PhNCO. Their effects were evaluated in the MPP⁺-induced cell death system using SH-SY5Y cells, and compared with meloxicam/IY-23. Because the cleaved compounds showed a weak neuroprotective effect, it suggested that the free-rotation ability of the structure was irrelevant and the fixed ring with convex surface was advantageous for the activity. Since the importance of the six-membered ring structure was demonstrated, cyclopentane compounds and dihydropyran compounds with oxygen inserted at benzyl position were also synthesized and evaluated their activity. The dihydropyrans showed weak activity, while the cyclopentanes were inactive. Interestingly, methylation of the benzyl carbon position increased the activity; that same as for the cyclohexanones. These findings were important to design potent active compounds and to identify the target molecules of its cytoprotective effects.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			