

**【目的】** 人類の健康増進に深く関係する医薬品等の生物活性物質の開発や、医療を支える機能性材料のための物質供給法の開発が求められている。特に認知症は、認知機能障害を主症状とする疾患であり、2050年に全世界の認知症患者数は1億3千人を超えると推計されている。そのため、脳疾患とその進行に伴い発症する多岐に渡る周辺症状に应答できる医薬品が切望されている。ところで合成医薬品の開発では、高度で精密な生物機能の発現と調節の観点から、窒素・酸素・イオウ・リン等のヘテロ hi 原子を空間的に適切な位置に導入した複素環化合物が広く用いられている。ここでは、炭素で形成される分子骨格の適切な位置にヘテロ原子を配置する分子設計法と有機合成法が重要である。特にヒット化合物からリード化合物を探索する方法として 1) 優れた活性と物性、2) 特許性の観点から新規構造化合物の取得、3) 系統的で多様な誘導体合成、4) 短段階大量供給が可能であること等を満たす展開可能基本構造の設計が重要であると考えた。本研究では、展開可能基本構造として、多様な活性化合物を系統的かつ効率的に合成する目的で、生体親和性が極めて高い非対称ビス複素環 HetAr-X-HetAr' 構造に着目する。ここでは、候補薬剤が脳内で薬効を発現するために、血液と脳を隔てる血液脳関門 (Blood Brain Barrier : BBB) と呼ばれる脳特有のバリア機構を透過する必要がある。従って、脳疾患改善薬の開発研究では、新規な分子設計および分子骨格を有し適切な薬効を発現する薬剤の開発と、BBB 透過性を有することが重要になる。

**【方法】** 既存の医薬品の privileged structure として、ジフェニルメタン構造 Ar-CH<sub>2</sub>-Ar' が汎用されている。この芳香環 Ar 基は剛直な構造であり、一方でリンカー部の sp<sup>2</sup> C-sp<sup>3</sup>C 結合が自由回転して擬ヘリックス構造を含む多様なコンフォメーションをとる。従って、分子のコンフォメーションを変化させて、タンパク質や核酸のような生体高分子の表面構造に合わせて特異的に結合して生物活性を発現すると考えた。この考えに基づき、Ar 基を複素環 HetAr 基で置換した非対称ビス複素環 HetAr-X-HetAr' 化合物は、多様な生物活性の発現に利用できると期待した。本研究では、脳疾患改善効果を有する新規化合物の創生を志向して、ロジウム触媒を用いる複素環交換反応を開発して、本方法で得られる新規物質の機能評価を行うことにした。加えて、複素環と同様にヘテロ元素を多数含有する生体親和性の高い構造として、ペプチド誘導体に着目した新しい化学修飾法の実施した。

**【結果】** 非対称 HetAr-X-HetAr' 化合物の効率的な合成法として、ロジウム触媒を利用した非対称複素環ウレア HetAr-NHCONH-HetAr' 化合物の新規合成法を開発した。次いで、一方の複素環をステロイド骨格に置換した非対称複素環ステロイド Steroid-X-HetAr 誘導体の合成法を確立した。加えて、高次構造を損なうことなく機能を付与する化学修飾法として、無保護ペプチド中のシスチン S-S 結合に直接官能基を挿入するロジウム触媒的な化学修飾法を開発した。これらの合成法を利用すると多数の新規化合物を簡便に提供できるので、系統的な生物活性評価が可能である。実際に本手法で合成した新規化合物を用いて脳機能改善効果を評価した結果、*in vivo* で活性を示す新規構造の化合物を見出した。これらの成果をまとめて特許出願した。

#### 非対称ビス複素環化合物群 HetAr-X-HetAr' の合成と生物活性

