

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月11日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590011

研究課題名（和文）

ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A の全合成および創薬研究

研究課題名（英文）

Total synthesis and structure-activity relationship study of pyripyropene A, a potent and selective ACAT2 Inhibitor

研究代表者

長光 亨 (NAGAMITSU TOHRU)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：90300756

研究成果の概要（和文）：Pyripyropene A (**1**) は、高脂血症治療薬の新たなターゲットとして注目されている ACAT2 を、高選択的に阻害する唯一の化合物である。研究代表者は、現在までに **1** を凌駕する高選択的かつ強力な ACAT2 阻害剤の開発に成功し、動物実験を開始するまでに至っている。そこで次に、**1** より直接導くことのできない種々の新規誘導体の合成に対応可能な応用性の高い全合成経路を確立した。続いて本合成経路を応用して、**1** の構造簡素化体の合成に着手し、現在までに4種ほどの新規誘導体の合成に成功した。これにより、新たな興味深い構造活性相関に関する知見を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：We have achieved a stereocontrolled total synthesis of pyripyropene A (**1**), a potent ACAT2 inhibitor with high isozyme selectivity. Extension of this chemistry for the structure-activity relationship study successfully produced new A-ring truncated pyripyropene A analogs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成22年度	1,500,000	450,000	1,950,000
平成23年度	1,300,000	390,000	1,690,000
平成24年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：合成化学、創薬化学

1. 研究開始当初の背景

Pyripyropene A (**1**) は、高脂血症治療薬の新たなターゲットとして注目されている ACAT2 を、高選択的に阻害する唯一の化合物である。研究代表者は、現在までに **1** を凌駕する高選択的かつ強力な ACAT2 阻害剤の開発に成功し、

動物実験を開始するまでに至っている。このように優れた ACAT2 阻害剤の創製は着々と進んでいたが、今後の更なる開発を考慮すると以下のような幾つかの問題点が挙げられていた。(1) 現在の誘導体合成は **1** を原料に化学修飾が進められており、この方法だけでは構造活性相関

研究を進めるには限界がある。(2) 今後行われる代謝実験で得られる未知の代謝物同定のためにも **1** からは導くことのできない誘導体の合成も考慮しておく必要がある。(3) 将来的な創薬開発を見越して **1** の構造の簡素化体の合成も進める必要がある(**1** からの合成は困難)。そこでこれらを解決するためにも、種々の誘導体合成に対応可能な応用性の高い全合成経路を確立する必要があった。

2. 研究の目的

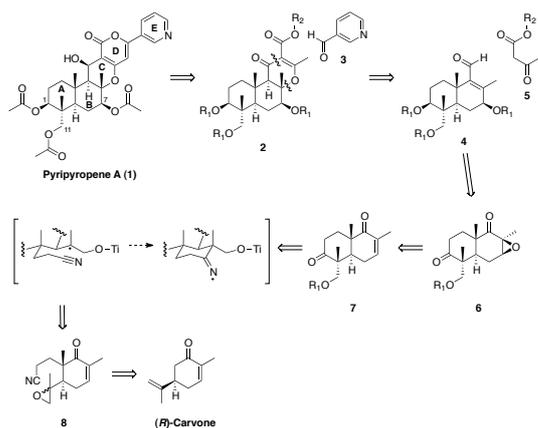
(1) **1** の効率的な全合成経路を確立する。

(2) 全合成経路を応用して **1** から導くことのできない新規誘導体、すなわち構造の簡素化や代謝実験で得られる代謝物の合成を行い、更なる創薬研究を進める。

3. 研究の方法

以前にも当グループでは **1** の全合成を達成していたが、その合成経路では AB 環と DE 環を個々に合成した後、カップリングして、C 環を合成する方法を採用していたが、DE 環の合成が低収率であり、かつ種々の溶媒に対する溶解性が悪い等の理由から再現性などの点で大きな問題を抱えていた。そこでそれらを回避するためにも以下の経路を考案した(Scheme 1)。アルデヒド **4** とβ-ケトエステル **5** をカップリングした後、立体選択的な分子内環化により C 環を構築して ABC 環化合物 **2** を合成できると考えた。そして最後に以前に当研究グループで開発した方法を経て D 環を構築することにより **1** へと導くことを計画した。またアルデヒド **4** は、市販の (*R*)-carvone より Ti(III)-mediated radical cyclization、β-epoxidation、Wittig 反応それに続く酸処理によるエポキシの開裂を行いα,β-不飽和アルデヒドを構築し、合成できると考えた。

Scheme 1



4. 研究成果

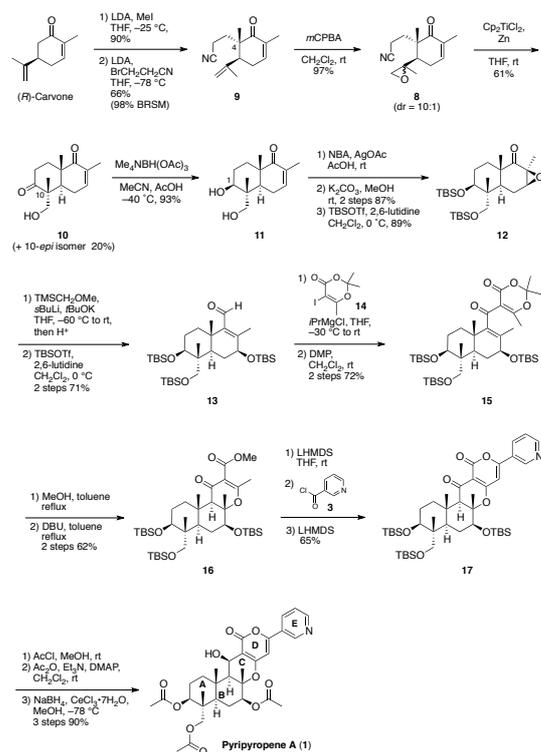
(*R*)-Carvone を出発原料として、常法によりケトンのα位をメチル化した後、再びエノール化し、3-プロモプロピオンニトリルとのアルキル化を行うことにより、望む4位の立体配置を有する **9** を得た。その後 *m*CPBA を用いた位置選択的なエポキシ化により化合物 **8** (dr = 10 : 1) とした。続い

て、Ti (III) を用いたラジカル環化反応を試みた結果、目的の立体配置を有する **10** を収率 61% で合成することが出来た。なお、10-*epi* 体も 20% の収率で副成した。この反応は Scheme 1 に示すように、当初の期待どおり6員環遷移状態を経由して進行したと考えられ、チタノキシルラジカルが発生した際、立体障害の大きいチタノセンを含む側鎖部位がエクアトリアル位に位置してラジカル環化が進行し、生じたイミンが加水分解されることにより、立体選択的にジケトアルコール **10** が形成したものと考えている。続いて Evans 還元を行うことで目的の1位の立体配置を有するジオール **11** を合成した。続いて、**11** に対する Prévost 反応とその後の加溶媒分解により立体選択的にβ-エポキシドへと導いた後、2つのヒドロキシ基を TBS 基で保護することで化合物 **12** を得ることが出来た。次にケトン **12** に対し TMSCH₂OMe を用いた Peterson 反応を試みたところ、反応は円滑に進行し、生じたエノールエーテルを酸で処理をすることにより、エポキシドの開裂を伴い対応するアルデヒドを与えた。続いて未精製のまま生じた第2級ヒドロキシ基を TBS 基で保護することによりアルデヒド **13** を得た。なお、エポキシド **12** に対する Ph₃P⁺CH₂OMeBr を用いた Wittig 反応では全く反応が進行しなかった。続いて Knochel らの報告に従い、**14** に *i*PrMgCl を加えて対応する Grignard 試薬を調製しアルデヒド **13** と反応させ、生じたヒドロキシ基を Dess-Martin 試薬により酸化し、化合物 **15** を得た。MeOH : toluene = 1 : 4 の混液中 80 °C 条件下にて **15** の加溶媒分解を行い、対応するβ-ジケトエステルへと導いた後、立体選択的な分子内環化反応の検討を行った。塩基として DBU を使い、反応溶媒、温度、時間について種々条件検討した結果、toluene 溶媒中 100 °C 下反応を行うことにより、系中で生じたエノラートアニオンの分子内ヘテロマイケル付加反応が進行し、目的の重要中間体 **16** を良好な収率で得る事が出来た。分子内ヘテロマイケル付加反応の際は、核間のアキシアルメチル基との立体反発を避けるようにα面から付加が進行し、生じたエノラートアニオンも同様な理由から、α面でプロトン化が生じるため、一挙に B 環上の 2 つの不斉炭素を立体選択的に構築することができた。後は当グループで以前に確立されていた方法に従い、エステル **16** を過剰量の LHMDS によりエノール化した後に、直接ニコチノイルクロリド **3** を加え、更に攪拌することでα-ピロン **17** を合成した。続いて全ての TBS 基を除去した後、無水酢酸を用いトリアセチル化した。最後にケトン を Luche 還元により立体選択的に還元して **1** の全合成を達成した。計 18 工程、総収率 6% で **1** の全合成を達成することが出来た(Scheme 2)。

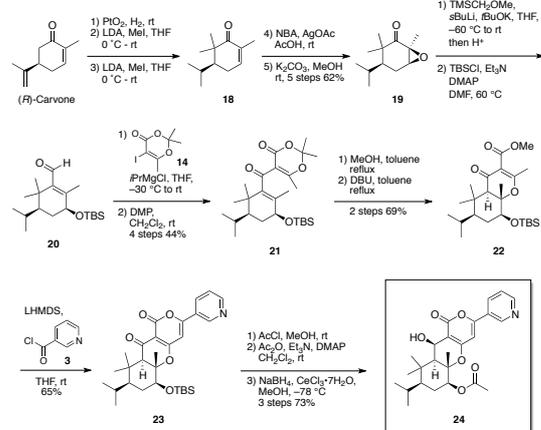
続いて本合成経路を応用して、天然の **1** からは導くことの出来ない、A 環を省いた構造簡素化体の合成に着手し、現在までに4種ほどの新規

誘導体の合成に成功した。ここではその内の誘導体 **24** の合成結果を示す (Scheme 3)。

Scheme 2



Scheme 3



合成した A 環を省いた構造簡素化体の ACAT2 阻害活性並びに ACAT2 選択性を測定した結果、選択性が劣るものの、**1** と同等の優れた阻害活性を示すことが分かった。これらの結果は、今後の ACAT2 選択的阻害剤の低分子化、並びにファーマコフォア部分の最適化を進める上で、重要な知見となり得るものである。

現在 ACAT2 を選択的に阻害する化合物が世界中で **1** しかないことから、新しいタイプの高脂血症治療薬としての **1** の開発は、世界中で大変注目を浴びている。そのような中、構造活性相関研究が着実に進行し、動物実験を実施できるまでに至っていること、さらに全合成経路を確立して、それを応用することにより、化合物の低分子化にも成功しつつあること、これら一連の

ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A (**1**) をリード化合物とする創薬研究の結果は、本分野において世界をリードするものであり、大きなインパクトを与えていると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 12 件)

Odani, A.; Ishihara, K.; Ohtawa, M.; Tomoda, H.; Omura, S.; Nagamitsu, T., Total Synthesis of Pyripyropene A, Tetrahedron, 査読有, Vol. 67, No. 42, 2011, 8159-8203.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2011.06.084>

〔学会発表〕 (計 50 件)

① Ohtawa M, Structure-activity relationship of new pyripyropene A derivatives, inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 2, The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2010.5.10, Kyoto.

② 小谷篤輝, ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A の形式全合成, 第 54 回日本薬学会関東支部大会, 2010.10.2, 東京.

③ 市田直樹, Pyripyropene A の新規低分子誘導体の合成研究, 第 54 回日本薬学会関東支部大会, 2010.10.2, 東京.

④ 市田直樹, Pyripyropene A の新規低分子誘導体の合成研究, 第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2010.11.17, 京都.

⑤ 小谷篤輝, ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A の形式全合成, 第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2010.11.17, 京都.

⑥ 小谷篤輝, ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A の形式全合成, 第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2010.12.5, 新潟.

⑦ 小谷篤輝, ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A の形式全合成, 日本薬学会第 131 年会, 2011.3.30, 静岡.

⑧ 市田直樹, Pyripyropene A の新規低分子誘導体の合成研究, 日本薬学会第 131 年会, 2011.3.30, 静岡.

⑨ 大多和正樹, ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A の誘導体合成と構造活性相関, 第 5 回医薬品原料国際展 医薬品化学研究発表大会 アカデミックシンポジウム, 2010. 6.30, 東京.

⑩ 大多和正樹, ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A の構造活性相関ならびに全合成, 第 53 回天然有機化合物討論会, 2011.9.27, 大阪.

⑪ Ohtawa, M., Structure-activity relationship of new pyripyropene A derivatives, inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 2, AIMECS II : The 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2011.12.1, Tokyo.

⑫ 石原雅織, ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A の形式全合成, AKPS 集会 第7回北里化学シンポジウム, 2011.12.22, 東京.

⑬ 寺山富明, Pyripyropene A の低分子化誘導体の合成研究, AKPS集会 第7回北里化学シンポジウム, 2011.12.22, 東京.

⑭ Ohtawa M., Structure-activity relationship of new pyripyropene A derivatives, inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 2, 13th Tetrahedron Symposium - Asia Edition, 2012.11.28, Taipei, Taiwan.

⑮ Nagamitsu T., Total synthesis of pyripyropene A, 13th Tetrahedron Symposium - Asia Edition, 2012.11.28, Taipei, Taiwan.

⑯ 大多和正樹, ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A の全合成および創薬研究, 第30回白金シンポジウム, 2012.12.18, 東京.

⑰ 寺山富明, ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A 構造簡略型誘導体の合成研究, 日本薬学会第133年会, 2013.3.29, 横浜.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計3件)

名称: ACAT2 阻害活性を示す水酸基含有ピロピロペン誘導体

発明者: 供田洋、長光亨、松田大介、大城太一、大多和正樹、大村智

権利者: 同上

種類: 特許

番号: PCT/2010/060461

出願年月日: 2010年6月21日

国内外の別: 国内外

名称: ACAT2 阻害活性を示す代謝酵素に安定なピロピロペン誘導体

発明者: 供田洋、長光亨、松田大介、大城太一、大多和正樹、大村智

権利者: 同上

種類: 特許

番号: PCT/2011/057336

出願年月日: 2011年3月25日

国内外の別: 国内外

名称: ACAT2 阻害活性を示すピロピロペン A 構造簡略型誘導体

発明者: 大多和正樹、大村智、供田洋、長光

亨

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2013-012868

出願年月日: 2013年1月28日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/orgsynt/h/saito/TOP_PAGE.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長光 亨 (NAGAMITSU TOHRU)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号: 90300756