

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-144922

(P2014-144922A)

(43) 公開日 平成26年8月14日 (2014.8.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 493/04 (2006.01)	C O 7 D 493/04 1 O 6 A	4 C O 7 1
A 6 1 K 31/35 (2006.01)	C O 7 D 493/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/35	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 42 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-12868 (P2013-12868)
 (22) 出願日 平成25年1月28日 (2013.1.28)

(71) 出願人 598041566
 学校法人北里研究所
 東京都港区白金5丁目9番1号
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100111741
 弁理士 田中 夏夫
 (74) 代理人 100180862
 弁理士 花井 秀俊
 (72) 発明者 大多和 正樹
 神奈川県相模原市南区北里1丁目15番1号 学校法人北里研究所内

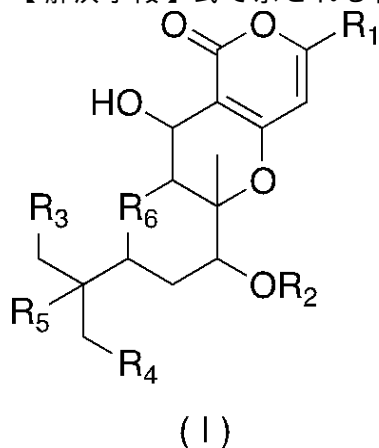
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 A C A T 2 阻害活性を示すピリピロペン A 構造簡略型誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】動脈硬化症の予防・治療に有効な非スタチン系で非天然物由来の新規化合物の提供。

【解決手段】式で示される化合物とその薬学上許容される塩、溶媒和物及び水和物。

R¹ - 8 は特定の基。

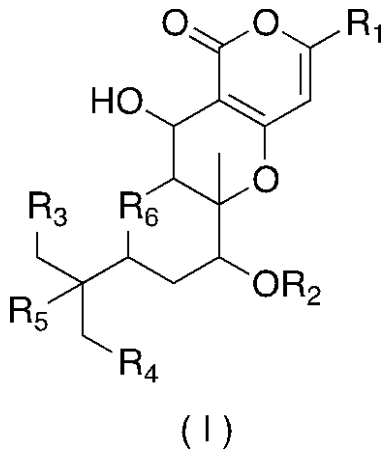
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式（I）で示される化合物並びにその薬学上許容される塩、溶媒和物及び水和物。

【化 4 0】



10

式中、

R^1 は、それぞれ置換されてもよいアリール基、アルキル基又はシクロアルキル基を意味し、

R^2 は、それぞれ置換されてもよいアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキル基、又はアリール基を意味し、

R^3 、 R^4 、及び R^5 は、互いに同一でも異なってもよく、それぞれが水素、ヒドロキシ基、又は置換されてもよいアルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、若しくはアルコキシ基を意味するか、或いは R^3 と R^4 は一緒になって $-O-CR^7R^8-O-$ で示される基を意味していてもよく、ここで R^7 と R^8 は互いに同一でも異なってもよく、それぞれ水素、又は置換されていてもよいアリール基若しくはアルキル基を意味し、そして

R^6 は、 $-C(CH_3)_2-$ 又は $-CH_2-$ を意味する。

30

【請求項 2】

請求項 1 に記載された化合物又はその薬学上許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を有効成分とする A C A T 2 阻害剤。

【請求項 3】

請求項 1 に記載された化合物又はその薬学上許容される塩、溶媒和物若しくは水和物と薬学上許容される担体とを含む A C A T 2 阻害用薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、極めて優れたコレステロールアシル転移酵素アイソザイム 2（以下、A C A T 2 と略す）阻害活性を有するピリピロペン A 構造簡略型誘導体に関する。

40

【背景技術】

【0002】

心筋梗塞や脳卒中などの死に直結する疾患へと発展するリスクが高い高脂血症や動脈硬化症のわが国の患者数は、自覚症状のない予備軍を含めて 3000 万人にのぼると言われている。動脈硬化性疾患ガイドラインが改訂された現在も、この過程を経た死は死因の上位を占めている。高脂血症や動脈硬化症は、日本だけでなく、欧米諸国においても重大な健康問題となっている。

【0003】

現在、動脈硬化症の予防治療薬としては、ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル補酵素 A

50

(ヒドロキシ-3-メチルglutaryl Co-A) (以下、HMG-CoAと略す)還元酵素を特異的に阻害するスタチン系医薬品が主に用いられている。スタチン系医薬品は、2001年から8年連続して世界で最も多く販売されている医薬品であり、2008年度の売上高トップ30に2製品も入るほど、広く使用されている。しかし、現実には、スタチン系医薬品では、30~40%しか発症抑制効果が得られず、治療を受けている患者の半数が心血管疾患等を抑制していないことが明らかとなってきた(非特許文献1)。

【0004】

動脈硬化症の予防治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害剤が十分に心血管疾患等を抑制していない理由は、動脈硬化の発症メカニズムが複雑で、遺伝、糖尿病、薬剤などの様々な要因が重なって発症していることが多いためではないかと考えられる。従って、患者個々の病態に合わせた診断及び治療が必要である。そのため、スタチン系医薬品とは作用機序が異なり、冠状動脈での発症抑制や冠状動脈病変の退縮が期待できる新しい作用機序を有する医薬品の開発が急務である。しかし、現状ではスタチン系医薬品に代わる医薬品の開発はほとんど進んでいない。

10

【0005】

コレステロールアシル転移酵素(以下、ACATと略す)は、コレステロールにアシル基を導入する酵素であり、スタチン耐性の動脈硬化症の治療や個々の病態に応じたテーラメイド医療への発展が期待される薬剤標的とされている(非特許文献2)。本酵素は長年動脈硬化予防治療薬の重要な標的分子として注目され、数多くの合成ACAT阻害剤が開発されてきたが、副作用や十分な効果が認められないことから、未だに臨床への実用化に結びついていない(非特許文献3)。

20

【0006】

そのような中、最近になって、ACATには、生体内での機能や局在が異なる2種のアイソザイム、ACAT1とACAT2、が存在することが明らかになってきた(非特許文献4)。ACAT1は、生体内の多くの細胞・組織に広く分布し、特にマクロファージや平滑筋細胞に高発現し、動脈壁においては動脈硬化症の原因となるマクロファージ泡沫化を引き起こす。一方、ACAT2は、小腸と肝臓に特異的に発現し、それぞれの組織において食餌性コレステロールの吸収と超低密度リポタンパク質の分泌に関与していると考えられている。このようにACAT1とACAT2の生体内での機能の相違が明らかとなり、ACATを標的とした創薬において、その選択性を明確にすることの重要性が認識されるようになってきた。

30

【0007】

これまでに開発途中で中止された合成ACAT阻害剤は、ACAT1の選択的阻害(例えば、Wu-V-23)、あるいはACAT1とACAT2の両アイソザイムの阻害(例えば、アバシミベやパクチミベ)の特性を有していることが明らかとなった(非特許文献5)。

【0008】

現在のところ、ACAT2選択的阻害剤として報告されているのは、天然有機化合物であるピリピロペンA(非特許文献6)並びにピリピロペンAから半合成的手法にて導かれたピリピロペンA誘導体群のみであり(特許文献1~3)、今日までACAT2選択的阻害活性を有する天然有機化合物由来でない合成低分子化合物は報告されていない。更に最近発表されたノックアウトマウスの結果(非特許文献7)並びにピリピロペンAの動物実験の結果(非特許文献8)も考えあわせると、ACAT2選択的阻害剤からの化学的合成による創薬の可能性が強く期待されている。

40

【0009】

一方、スタチン系動脈硬化予防治療薬であるアトロバスタチンは、コンパクチンから始まった構造の簡略化を進めた結果開発された、天然有機化合物をリード化合物とする創薬研究の一例である。このようにピリピロペンAも構造の簡略化を進めることが望まれるものの、その構造の複雑さから、ピリピロペンAを出発原料とする構造簡略化は非常に困難である。しかし最近発表されたピリピロペンAの全合成(非特許文献9)は、全合成的手

50

法を用いた種々の簡略型誘導体合成への応用が可能と考えられる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Libby等、J. Am. Coll. Cardiol. 46巻、1225-1228頁、2005年

【非特許文献2】Roth、Drug Discovery Today 3巻、19-25頁、1998年

【非特許文献3】Meuwese等、Curr. Opin. Lipidol. 17巻、426-431頁、2006年

【非特許文献4】Chang等、Acta. Biochim. Biophys. Sin. 38巻、151-156頁、2006年

【非特許文献5】Farese、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 26巻、1684-1686頁、2006年

10

【非特許文献6】Tomoda等、J. Antibiot. 47巻、148-153頁、1994年

【非特許文献7】Bell等、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 27巻、1396-1402頁、2007年

【非特許文献8】Ohshiro等、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 31巻、1108-1115頁、2011年

【非特許文献9】Odani等、Tetrahedron 67巻、8195-8203頁、2011年

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】WO 2009 / 081957号

【特許文献2】WO 2010 / 150739号

20

【特許文献3】WO 2011 / 122468号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の目的は、スタチン系医薬品とは異なる作用機序を有する動脈硬化症の予防又は治療に有効な薬剤となる、天然有機化合物由来ではない合成医薬品を提供することである。

【0013】

本発明の別の目的は、ACAT2を阻害することができ、動脈硬化症の予防又は治療に有効な薬剤として有用な化合物を提供することである。

30

【課題を解決するための手段】

【0014】

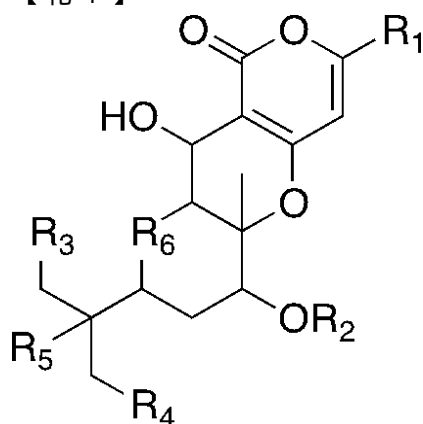
本発明者らは、特定のピリピロペンA構造簡略型誘導体が脂質異常症並びに動脈硬化症予防治療薬の標的として注目されているACAT2に対して極めて高い阻害活性を有していることを見だし、本発明を完成した。

【0015】

ここに、本発明は、下記一般式(I)で示される化合物並びにその薬学上許容される塩、溶媒和物及び水和物である。

【0016】

【化 1】



(I)

10

【 0 0 1 7 】

式中、

R^1 は、それぞれ置換されてもよいアリール基、アルキル基又はシクロアルキル基を意味し、

R^2 は、それぞれ置換されてもよいアルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキル基、又はアリール基を意味し、

20

R^3 、 R^4 、及び R^5 は、互いに同一でも異なってもよく、それぞれが水素、ヒドロキシ基、又は置換されてもよいアルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、若しくはアルコキシ基を意味するか、或いは R^3 と R^4 は一緒になって $-O-CR^7R^8-O-$ で示される基を意味していてもよく、ここで R^7 と R^8 は互いに同一でも異なってもよく、それぞれ水素、又は置換されていてもよいアリール基若しくはアルキル基を意味し、そして

R^6 は、 $-C(CH_3)_2-$ 又は $-CH_2-$ を意味する。

【 0 0 1 8 】

本明細書において、「アリール」とは、芳香環上に1又は2以上の置換基を有している置換アリール基であってもよい。芳香環の例としては、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、フラン、チオフェン、インドール等が挙げられる。すなわち、アリールはヘテロアリール基をも包含する。アリールカルボニル基のような基の一部に含まれるアリールについても同様である。芳香環上の置換基の例としては、アルキル、アルコキシ、ハロゲン(F、Cl、Br又はI)、ニトロ、シアノ、アミノ(モノ-及びジ-アルキル若しくはアリールアミノを含む)等が挙げられる。

30

【 0 0 1 9 】

本明細書において、「アルキル」とは、好ましくは炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖アルキル基を意味するが、その炭素数並びに分岐数に制限はない。「アルコキシ」の炭素数も同様である。アルキル基及びアルコキシ基は置換されていてもよい。アルキル基及びアルコキシ基に対する置換基の例としては、ハロゲン(F、Cl、Br又はI)、ニトロ、シアノ、アミノ(モノ-及びジ-アルキル若しくはアリールアミノを含む)、アルコキシ等が挙げられる。

40

【 0 0 2 0 】

「シクロアルキル」とは環炭素原子3～8の飽和炭素環式基を意味する。その具体例としてはシクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。シクロアルキル基の炭素環上の水素原子は、アリール基について述べたのと同様の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 2 1 】

上記一般式(I)で示される化合物の薬学上許容される塩としては、無機酸(例、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など)、または有機酸(例、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、酒石酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、コハク酸)など

50

が例示される。また、その薬学上許容される溶媒和物としては、低級アルコール、高級アルコールなどとの溶媒和物が例示される。ここで「低級」とは炭素数 1 ~ 6 を、「高級」とは炭素数 7 以上を意味する。

【発明の効果】

【0022】

本発明に係るピリピロペン A 構造簡略型誘導体及びその薬学上許容される塩、溶媒和物若しくは水和物は、ピリピロペン A に比べて構造が簡略化されているが、ピリピロペン A と同様に優れた A C A T 2 阻害活性を有することから、A C A T 2 が関与する動脈硬化性疾患に対する予防剤若しくは治療剤として有用である。本発明に係る化合物は、以下に説明するように、ピリピロペン A を原料とせず、完全な化学合成により製造することができるので、ピリピロペン A から導くことのできない多様な低分子 A C A T 2 阻害剤を供給できる可能性がある。

10

【発明を実施するための形態】

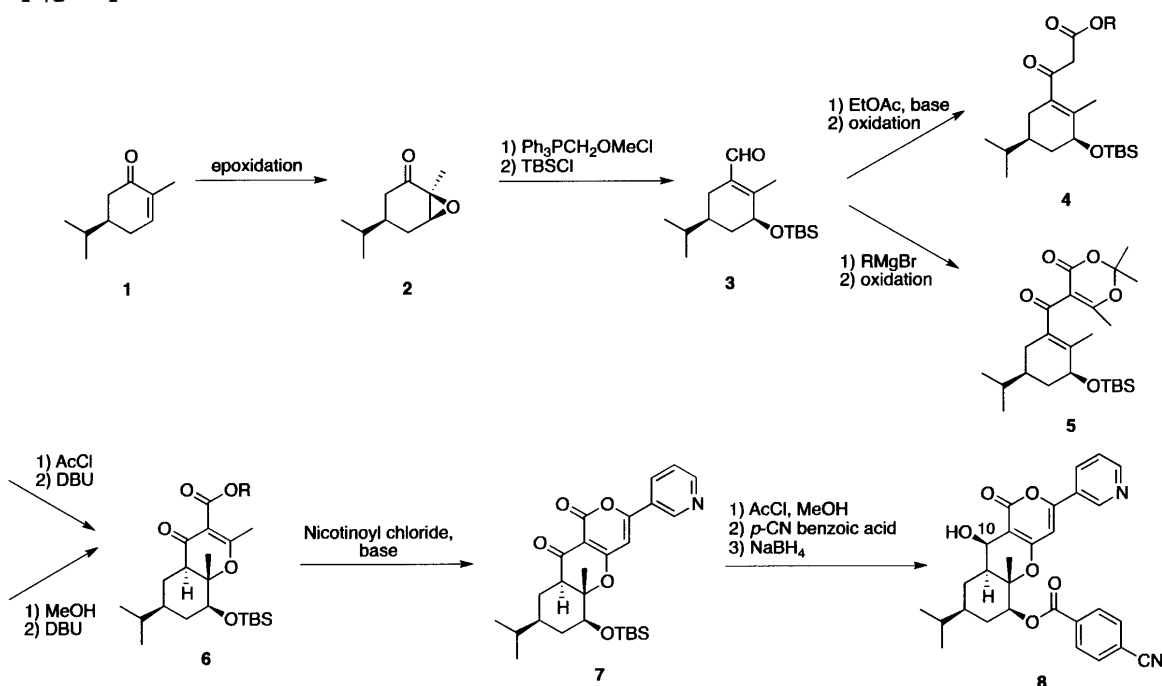
【0023】

本発明に係る一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が 3 - ピリジル基、 R^2 が p - シアノベンゾイル基、 R^3 、 R^4 及び R^5 がそれぞれ H、 R^6 が $-CH_2-$ を意味する化合物 8 は、次に示すスキーム (以下、第 1 スキーム) によって製造することができる。

【0024】

【化 2】

20



30

【0025】

第 1 スキームにおける出発化合物である化合物 1 は、常法 (例えば E. J. Sorensen 等、J. Am. Chem. Soc. 128 巻、7025-7035 頁、2006 年) に従って調製できる。

40

【0026】

化合物 1 から化合物 2 への変換は、以下のエポキシ化 (epoxidation) 法により行うことができる。即ち、化合物 1 に対して、5 当量の N - プロモスクシンイミド及び 3 当量の 1 N 過塩素酸の存在下、含水ジオキサン溶媒中で、氷温下 4 時間反応させた後、通常の後処理にかけて、対応するプロモヒドリンを得る。得られたプロモヒドリンに対して、1 当量の DBU の存在下、ジクロロメタン溶媒中で、室温下において 10 分反応させた後、通常の後処理にかけることにより化合物 2 を得ることができる。

【0027】

化合物 2 から化合物 3 (式中、TBS = t - ブチルジメチルシリル) への変換は以下の

50

方法で行うことができる。即ち、化合物 2 に対して、常法により得られる 2.5 当量のイリド（好ましくは対応するホスホニウム塩と等量のカリウム *t*-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液から氷温下調製されたもの）の存在下、テトラヒドロフラン溶媒中で、室温下 1.5 時間反応させた後、含水酸（好ましくは含水ギ酸）を加えて 30 分反応させ、通常の後処理にかけることにより対応するアルデヒドを得る。得られたアルデヒドに対して、3 当量の *t*-ブチルジメチルシリルクロリド（T B S C l）、6 当量の塩基（好ましくはイミダゾール）並びに触媒量の有機アミン（好ましくはジメチルアミノピリジン）の存在下、ジメチルホルムアミド溶媒中、50℃ 以下にて 1 時間反応させた後、通常の後処理にかけることにより 3 を得ることができる。

【0028】

10

化合物 3 から化合物 6 への変換は、化合物 4 又は化合物 5 を経る方法で行うことができる。

【0029】

化合物 3 から化合物 4 への変換は以下の方法で行うことができる。即ち、化合物 3 に対し、常法により得られる 1.5 当量の酢酸エステル由来のエノレート（好ましくは - 78℃ で酢酸エチルと小過剰量の L H M D S < リチウムヘキサメチルジシラジド > のテトラヒドロフラン溶液から調製されたもの）の存在下、テトラヒドロフラン溶媒中で、- 78℃ 下に 5 分間反応させ、通常の後処理にかけることにより対応する中間体を得る。得られた中間体に対して、2.5 当量の酸化剤（好ましくは I B X < 2 - ヨードキシ安息香酸 > ）の存在下、ジメチルスルホキシド溶媒中、室温下にて 1 時間反応させた後、通常の後処理にかけることにより化合物 4 を得ることができる。

20

【0030】

化合物 4 から化合物 6 への変換は以下の方法で行うことができる。即ち、化合物 4 に対して、1.3 当量の塩化マグネシウム、2.7 当量の塩基（好ましくはピリジン）及び 1.3 当量の塩化アセチルの存在下、ジクロロメタン溶媒中で、- 30℃ 下 5 分間反応させた後、通常の後処理にかけることにより対応する中間体を得る。得られた中間体に対して、1 当量の D B U（ジアザビスクロウンデセン）の存在下、トルエン溶媒中で、還流条件下において 15 分反応させた後、通常の後処理にかけることにより、化合物 6 を得ることができる。

【0031】

30

化合物 3 から化合物 5 への変換は以下の方法で行うことができる。即ち、化合物 3 に対して、常法により得られる 2 当量の対応する有機マグネシウム試薬（P. Knoche 等 Tetrahedron Lett. 42 巻、6847-6850 頁、2001 年）の存在下、テトラヒドロフラン溶媒中で、室温下 15 分間反応させ、通常の後処理にかけることにより対応する中間体を得る。得られた中間体に対して、1.5 当量の酸化剤（好ましくは D M P < デスマーチンペルヨージナン > ）の存在下、ジクロロメタン溶媒中、0℃ にて 30 分間反応させた後、通常の後処理にかけることにより化合物 5 を得ることができる。

【0032】

化合物 5 から化合物 6 への変換は以下の方法で行うことができる。即ち、化合物 5 に対して、メタノール・トルエン混合溶媒中で、80℃ 下 5 時間反応させた後、通常の後処理にかけることにより対応する中間体を得る。得られた中間体に対して 1 当量の D B U の存在下、トルエン溶媒中で、100℃ 下 12 時間反応させた後、通常の後処理にかけることにより化合物 6 を得ることができる。

40

【0033】

化合物 6 から化合物 7 への変換は以下の方法で行うことができる。即ち、化合物 7 に対して、5 当量の塩基（好ましくは L H M D S など）の存在下、テトラヒドロフラン溶媒中で、室温下 5 時間反応させた後、2 当量のニコチン酸クロリド塩酸塩を加え、室温下 4 時間反応させ、通常の後処理にかけることにより化合物 7 を得ることができる。

【0034】

化合物 7 から化合物 8 への変換は以下の方法で行うことができる。即ち、化合物 7 に対

50

して、2当量の塩化アセチルの存在下、メタノール溶媒中で、室温下2時間反応させた後、通常の後処理にかけることにより対応する中間体を得る。得られた中間体に対し、1.5当量のp-シアノ安息香酸、2当量の縮合剤(好ましくはEDCI<1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド>)、並びに触媒量のジメチルアミノピリジンの存在下、ジクロロメタン溶媒中で、室温下2.5時間反応させた後、通常の後処理にかけることにより対応する中間体を得る。得られた中間体に対して1.2当量の水素化ホウ素ナトリウムの存在下、メタノール溶媒中で、0℃下15分間反応させた後、通常の後処理にかけることにより化合物8の(10R)体を得ることができる。またこの反応に塩化セリウム7水和物を添加し、同様に後処理を行うことで化合物8の(10S)体を得ることができる。

10

【0035】

第1スキームにおいて製造可能な化合物は化合物8に限られない。適宜対応する試薬を用いることで、化合物8と同一骨格を有し、異なる官能基を含んでいる化合物を合成することができる。

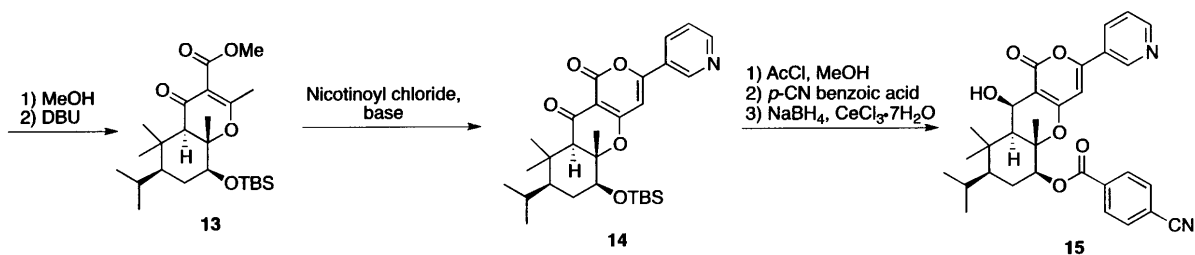
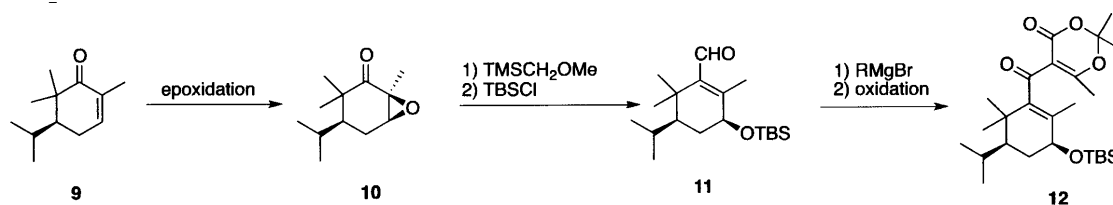
【0036】

本発明に係る一般式(I)で示される化合物のうち、 R^1 が3-ピリジル基、 R^2 がp-シアノベンゾイル基、 R^3 、 R^4 及び R^5 がそれぞれH、 R^6 が-CMe₂-を意味する化合物15は、次に示すスキーム(以下、第2スキーム)によって製造することができる。

【0037】

【化3】

20



30

【0038】

第2スキームの出発化合物9は、化合物1に対し、常法(A. Srikrishna等、Chem. Commun. 11巻、1369-1370頁、1996年)に従ってメチル基を導入することにより調製することができる。

40

【0039】

化合物9から化合物10への変換は、第1スキームにおける化合物1から化合物2への変換方法と同様の手法により行うことができる。若しくは、別法として、次の方法でも実施できる。即ち、化合物9に対して3当量のN-プロモアセトアミド並びに3当量の酢酸銀の存在下、酢酸溶媒中、室温下4時間反応させた後、通常の後処理にかけることにより対応する中間体を得る。得られた中間体に対して3当量の炭酸カリウムの存在下、メタノール溶媒中、室温下にて30分間反応させた後、通常の後処理にかけることにより化合物10を得ることができる。

【0040】

化合物10から化合物11への変換は次の方法で行うことができる。即ち、化合物10

50

に対し、常法により得られる 3 当量の有機ケイ素リチウム化合物（好ましくは対応するアルキルシランと等量の *sec*-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液から - 23 下で調製されたもの）の存在下、テトラヒドロフラン溶媒中で、- 60 下 40 分間反応させ、次いで 4 当量のカリウム *t*-ブトキシドを 1 時間反応させた後、通常の後処理にけることにより対応するアルデヒドを得る。得られたアルデヒドに対して、3 当量の *t*-ブチルジメチルシリルクロリド、6 当量の塩基（このましくはイミダゾール）並びに触媒量の有機アミン（好ましくはジメチルアミノピリジン）の存在下、ジメチルホルムアミド溶媒中、50 下にて 1 時間反応させた後、通常の後処理にけることにより化合物 11 を得ることができる。

【0041】

10

化合物 11 から化合物 12 への変換は、第 1 スキームにおける化合物 3 から化合物 5 への変換方法と同様の手法により行うことができる。

【0042】

化合物 12 から化合物 13 への変換は、第 1 スキームにおける化合物 5 から化合物 6 への変換方法と同様の手法により行うことができる。

【0043】

化合物 13 から化合物 14 への変換は、第 1 スキームにおける化合物 6 から化合物 7 への変換方法と同様の手法により行うことができる。

【0044】

化合物 14 から化合物 15 への変換は次の方法で行うことができる。即ち、化合物 14 に対して、2 当量の塩化アセチルの存在下、メタノール溶媒中で、室温下 2 時間反応させた後、通常の後処理にけることにより対応する中間体を得る。得られた中間体に対して、1.5 当量の *p*-シアノ安息香酸、2 当量の縮合剤（好ましくは *EDCI*）、並びに触媒量のジメチルアミノピリジンの存在下、ジクロロメタン溶媒中で、室温下 0.5 時間反応させた後、通常の後処理にけることにより対応する中間体を得る。得られた中間体に対して 1.2 当量の水素化ホウ素ナトリウム並びに 1.2 当量の塩化セリウム 7 水和物の存在下、メタノール溶媒中で、0 下 15 分間反応させた後、通常の後処理にけることにより、化合物 15 を得ることができる。

20

【0045】

第 2 スキームにおいて製造可能な化合物は化合物 15 に限られない。適宜対応する試薬を用いることで、化合物 15 と同一骨格を有し、異なる官能基を含んでいる化合物を合成可能である。

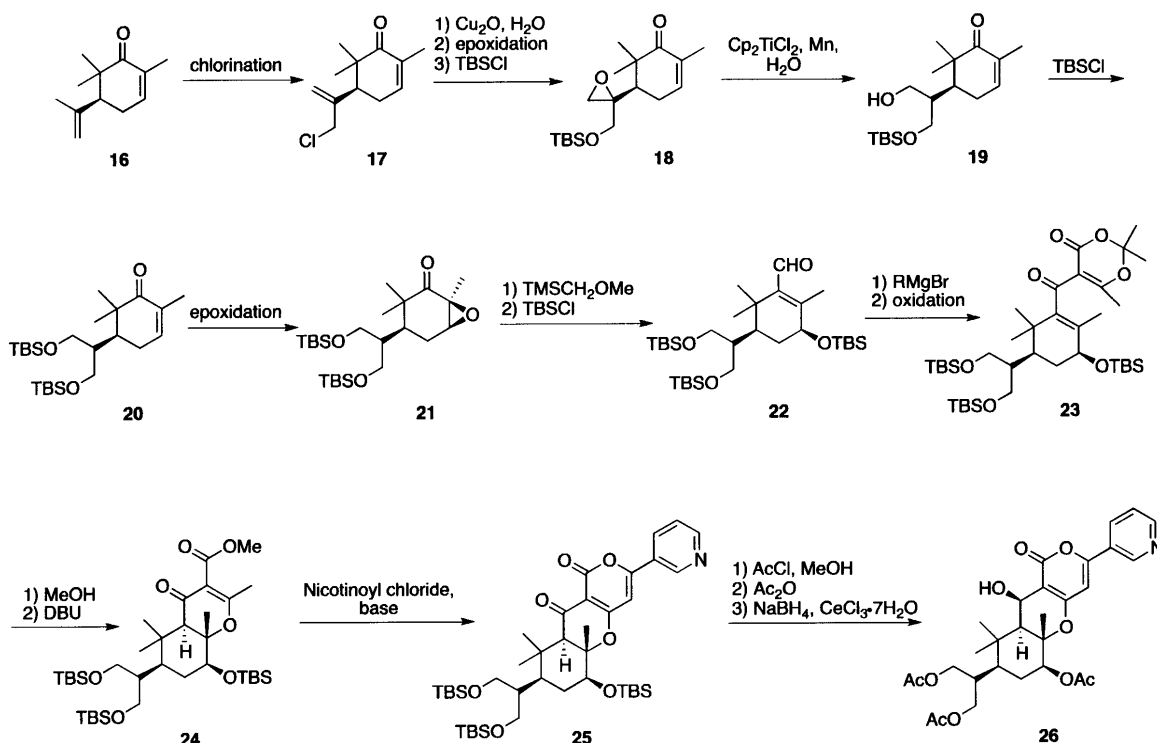
30

【0046】

本発明に係る一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が 3-ピリジル基、 R^2 がアセチル基、 R^3 , R^4 がそれぞれアセトキシ基、 R^5 が H、 R^6 が -CMe₂- を意味する化合物 26 は、次に示すスキーム（以下、第 3 スキーム）によって製造することができる。

【0047】

【化 4】



10

20

【0048】

第3スキーム中の出発化合物16は、常法（例えば、A. Srikrishna等、Chem. Commun. 11巻、1369-1370頁、1996年）により合成できる。

【0049】

化合物16から化合物17への変換は次の方法で行うことができる。即ち、化合物16に対し1.1当量の次亜塩素酸t-ブチル並びにシリカゲルの存在下、ヘキサン溶媒中で、 -30°C 下40分反応させた後、通常の後処理にかけることにより化合物17を得ることができる。

30

【0050】

化合物17から化合物18への変換は次の方法で行うことができる。即ち、化合物17に対して、1.3当量の亜酸化銅及び1.1当量の有機酸（好ましくはp-トルエンスルホン酸）の存在下、DMSO/水混合溶媒中で、室温下2時間反応させた後、通常の後処理にかけることにより、対応するアルコールを得る。得られたアルコールに対して、2当量のm-クロロ過安息香酸の存在下、ジクロロメタン溶媒中で、室温下3時間反応させた後、通常の後処理にかけることにより対応するエポキシドを得ることができる。得られたエポキシドに対して、1.5当量のt-ブチルジメチルシリルクロリド及び3当量の塩基（好ましくはイミダゾール）の存在下、ジクロロメタン溶媒中、室温下にて30分間反応させた後、通常の後処理にかけることにより化合物18を得ることができる。

40

【0051】

化合物18から化合物19への変換は次の方法で行うことができる。即ち、化合物18に対して2.2当量の Cp_2TiCl_2 （チタノセンジクロリド）及び8当量のマンガン（テトラヒドロフラン溶媒中で室温下15分間攪拌したもの）に、化合物18と40当量の水を室温下12時間反応させた後、通常の後処理にかけることにより化合物19を得ることができる。

【0052】

化合物19から化合物20への変換は、第3スキームにおける化合物17から化合物18への変換における第3工程と同様の手法により行うことができる。

【0053】

50

化合物 20 から化合物 21、22、23 及び 24 を経た化合物 25 への変換は、第 2 スキームにおける化合物 9 から化合物 10、11、12 及び 13 を経た化合物 14 への変換と同様の手法により行うことができる。

【0054】

化合物 25 から化合物 26 への変換は次の方法で行うことができる。即ち、化合物 25 に対して、20 当量の塩化アセチルの存在下、メタノール溶媒中で、室温下 1 時間反応させた後、通常の後処理にかけることにより対応する中間体を得る。得られた中間体に対して、8 当量の無水酢酸、16 当量のトリエチルアミン、並びに触媒量のジメチルアミノピリジンの存在下、ジクロロメタン溶媒中で、室温下 15 時間反応させた後、通常の後処理にかけることにより対応する中間体を得る。得られた中間体に対して 4 当量の水素化ホウ素ナトリウム並びに 4 当量の塩化セリウム 7 水和物の存在下、メタノール溶媒中で、0 下 30 分間反応させた後、通常の後処理にかけることにより化合物 26 を得ることができる。

10

【0055】

第 3 スキームにおいて製造可能な化合物は化合物 26 に限られない。適宜対応する試薬を用いることで、化合物 26 と同一骨格を有し、異なる官能基を含んでいる化合物を合成可能である。

【0056】

本発明に係る化合物は、ACAT2 に対し高い阻害活性を有している。従って、この化合物は、ヒトを含む動物の動脈硬化症の予防並びに治療に用いることができる。

20

【0057】

本発明はまた、上記化合物又はその薬学上許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を有効成分とする ACAT2 阻害剤、並びに上記化合物又はその薬学上許容される塩、溶媒和物若しくは水和物と薬学上許容される担体とを含む ACAT2 阻害用薬剤組成物も提供する。

【0058】

本発明に係る薬剤組成物は、当業者に公知の方法で製剤化することができる。例えば、本発明に係る化合物又はその薬学上許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を、薬学上許容される担体、例えば、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤などから選ばれた 1 種又は 2 種以上と適宜組み合わせ合わせて混和し、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態にすることによって製剤化することができる。

30

【0059】

経口投与用には、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を当該技術分野においてよく知られる薬学上許容される担体と混合することにより、錠剤、丸薬、糖衣剤、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液、散剤等として処方することができる。

【0060】

担体としては、当該技術分野において従来公知のものを広く使用することができ、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリンカカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第 4 級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、澱粉等の保湿剤；澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を用いることができる。さらに錠剤は、必要に応じ、通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラ

40

50

チン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠、あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0061】

非経口投与用には、本発明に係る化合物又はその薬学上許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を、当該技術分野においてよく知られる薬学上許容されるビヒクルを担体として使用し、通常の製剤実施に従って処方することができる。注射用の水溶性ビヒクルとしては、例えば生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬（例えば、D-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、塩化ナトリウムなどの水溶性塩）を含む等張液が挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、ポリアルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート80TM、HCO-50など）と併用してもよい。油性ビヒクルとしてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールを併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤を配合してもよい。調製された注射液は、通常は適当なアンプルに充填される。

10

20

【0062】

本発明に係る薬剤組成物の適当な投与経路には、限定されないが、経口、直腸内、径粘膜、又は腸内投与、又は筋肉内、皮下、骨髓内、鞘内、直接心室内、静脈内、硝子体内、腹腔内、鼻腔内、又は眼内注射が含まれる。投与経路は、患者の年齢や病状、併用する他の薬剤等を考慮して適宜選択することができる。

【0063】

本発明に係る薬剤組成物の投与量は、1回投与あたり0.001~10mg/kg体重の範囲で選ぶことが可能である。あるいは、1回投与あたり0.1~100mgの範囲で投与量を選ぶことができるが、これらの数値に必ずしも制限されるものではない。投与は1日に1回又は複数回、あるいは数日に1回の割合で実施しうる。投与量、投与方法は、患者の体重や年齢、症状、併用する他の薬剤などを考慮して担当の医師が適宜選択することができる。

【0064】

以下に合成例と実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。なお、実施例における化合物の番号は、上記第1~第3スキームにおける番号に対応している。

30

【実施例1】

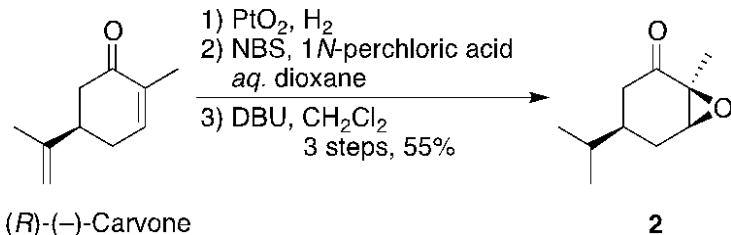
【0065】

(5aS,6S,8S,9aS,10R)-10-ヒドロキシ-8-イソプロピル-5a-メチル-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-b]クロメン-6-イル・アセテート (10R)-29, (PT001)の製造

1) (1S,4R,6S)-4-イソプロピル-1-メチル-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-オン(2)の合成

【0066】

【化5】



40

【0067】

(R)-(-)-カルボン (4.13 mL, 26.3 mmol) に、 PtO_2 (6.0 mg, 26.3 μmol) を加え、水素雰囲気下14時間激しく攪拌した。その後セライトろ過を行い、ろ液を減圧下濃縮した。

【0068】

50

得られた化合物(1)の粗生成物の含水ジオキサン溶液(10%, 220 mL)に、NBS (23.4 g, 132 mmol) と1N 過塩素酸 (78.9 mL, 78.9 mmol) とを加え、0 で4時間撹拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を止め、反応液をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、減圧下濃縮し、得られた粗物質をCH₂Cl₂ (88 mL) に溶解した後、DBU (3.90 mL, 26.3 mmol) を加え、室温で10分撹拌した。反応液をEtOAcで希釈し、有機層を水で3回洗浄した。得られた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル200 g, ヘキサン:EtOAc = 80:1)で精製を行うことにより、無色油状物質として化合物(2) (2.44 g, 3 steps 55%)を得た。

【0069】

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.43 (d, 1H, J=4.8 Hz, CH₂CH(O)), 2.56 (t, 1H, J=13.2 Hz, 1/2 COCH₂), 2.11-2.03 (m, 2H, 1/2 COCH₂, 1/2 CH₂CH(O)), 1.89-1.81 (m, 2H, 1/2 CH₂CH(O), (CH₃)₂CHCH), 1.55-1.48 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH), 1.39 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, J=6.8 Hz, (CH₃)₂CHCH), 0.87 (d, 3H, J=6.8 Hz, (CH₃)₂CHCH);

HRMS (EI) [M]⁺ 次式の計算値: C₁₀H₁₆O₂168.1150, 実測値: 168.1148。

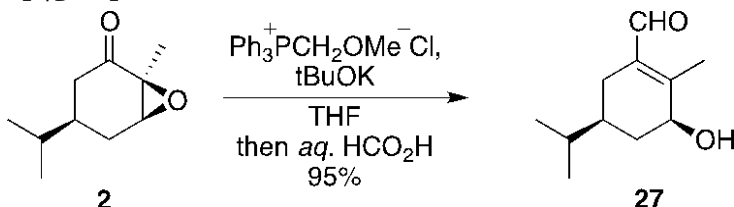
【0070】

2) (3S,5S)-3-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルシクロヘキサ-1-エンカルバルデヒド(27)の合成

【0071】

【化6】

20



【0072】

窒素雰囲気下、MeOCH₂PPh₃Cl (2.44 g, 7.12 mmol) のTHF溶液 (5.0 mL) にtBuOK (799 mg, 7.12 mmol) を加え、0 で1時間撹拌した後、化合物(2) (479 mg, 2.85 mmol) のTHF (5.0 mL) 溶液を滴下し、室温下1.5時間撹拌し、さらにH₂O (0.500 mL) とHCOOH (1.32 mL) を加え、室温で30分間撹拌した。K₂CO₃ 飽和水溶液を加えて反応を止め、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20 g, ヘキサン:EtOAc = 3:1)で精製を行うことにより無色油状物質(27) (493 mg, 95%)を得た。

30

【0073】

[²⁷D] +960.1 (c 0.1, CHCl₃);

IR (KBr) 3020, 2401, 1665, 1423, 1216, 756, 670, 472, 445, 405 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.13 (s, 1H, CHO), 4.29-4.24 (m, 1H, C(CH₃)CH(OH)C H₂), 2.39 (d, 1H, J=16.6 Hz, 1/2 CH₂CCHO), 2.22-2.21 (m, 3H, CH₃CCH(OH)), 2.18-2.12 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OH)), 1.76-1.67 (m, 1H, 1/2 CH₂CCHO), 1.58-1.50 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH), 1.40-1.30 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH), 1.25-1.16 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OH)), 0.89 (d, 6H, J=6.8 Hz, (CH₃)₂CHCH);

40

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 192.6, 156.3, 134.5, 72.9, 38.3, 36.5, 32.5, 26.7, 19.9, 19.6, 13.2;

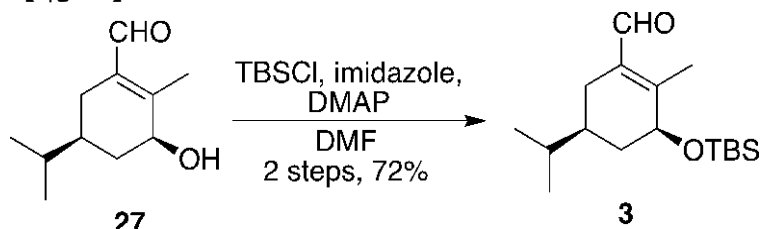
HRMS (EI) [M]⁺ 次式の計算値: C₁₁H₁₈O₂182.1307, 実測値: 182.1311。

【0074】

3) (3S,5S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-イソプロピル-2-メチルシクロヘキサ-1-エンカルバルデヒド(3)の合成

【0075】

【化7】



【0076】

窒素雰囲気下、化合物(27) (460 mg, 2.54 mmol) のDMF溶液 (25 mL) に、イミダゾール (1.03 g, 15.1 mmol)、DMAP (N,N-ジメチル-4-アミノピリジン) (37.8 mg, 0.252 mmol) 及びTBSCl (1.14 g, 7.57 mmol) を加えて、50 で1時間撹拌した。H₂O を加えて反応を止め、EtOAc を加えて有機層を2N HClと水とで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル20 g, ヘキサン:EtOAc = 40:1) で精製することにより、無色油状物質として化合物(3) (679 mg, 76%) を得た。

10

【0077】

[α]_D²⁷ +53.5 (c 1.0, CHCl₃);

IR (KBr) 3054, 2959, 2934, 1710, 1680, 1423, 1265, 839, 732, 707 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.15 (s, 1H, CHO), 4.27 (br s, 1H, CH₂CH(OTBS)), 2.41-2.35 (m, 1H, 1/2 CH₂CCHO), 2.14 (s, 3H, C=C(CH₃)), 2.04-1.96 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OTBS)), 1.78-1.68 (m, 1H, 1/2 CH₂CCHO), 1.61-1.49 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH), 1.33-1.24 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH), 1.26 (dd, 1H, J=11.2, 10.0 Hz, 1/2 CH₂CH(OTBS)), 0.92 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃) 0.90 (dd, 6H, J=6.6, 1.8 Hz, (CH₃)₂CHCH), 0.12 (d, 6H, J=4.2 Hz, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃);

20

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 192.5, 157.2, 134.3, 73.7, 38.2, 36.7, 32.5, 26.4, 26.1, 20.0, 19.5, 18.4, 13.7, -3.6, -4.6;

HRMS (FAB, PEG400) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₁₇H₃₂NaO₂Si 319.2069, 実測値: 319.2064。

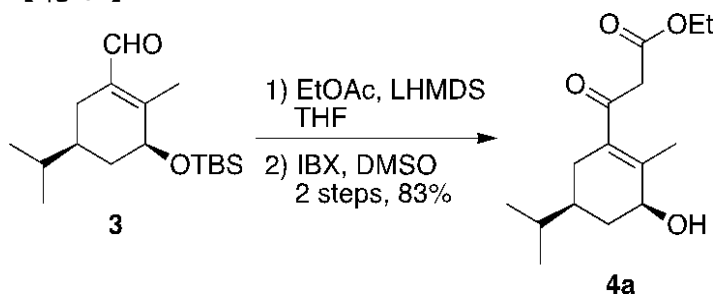
【0078】

4) 3-((3S,5S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-イソプロピル-2-メチルシクロヘキス-1-エニル)-3-オキソプロパン酸エチル(4a)の合成

30

【0079】

【化8】



40

【0080】

アルゴン雰囲気下-78 で、酢酸エチル (300 μL, 2.93 mmol) のTHF溶液 (10 mL) に、LHMDS (1.06M THF溶液, 2.96 mL, 3.14 mmol) を滴下し、30分間撹拌した後、化合物(3) (580 mg, 1.96 mmol) のTHF (10 mL) 溶液を滴下し、5分間撹拌した。NH₄Cl飽和水溶液を加えて反応を止め、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮した。

【0081】

得られた残渣のDMSO溶液 (20 mL) に、IBX (1.37 g, 4.90 mmol) を加え、室温下1時間撹拌した。Na₂S₂O₃飽和水溶液を加えて反応を止め、EtOAcを加えて水で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル12.9 g, ヘキサン:EtOAc = 80:1) で精製を行うことにより無色油状物質として化

50

合物(4a) (622 mg, 2 steps 83%) を得た。

【 0 0 8 2 】

[α]²⁷_D +134.9 (c 1.0, CHCl₃);

IR (KBr) 3054, 2958, 2933, 2859, 1736, 1617, 1417, 1265, 1218, 1079, 1041, 836, 741 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.23-4.14 (m, 3H, CH₂CH(OTBS), CO₂CH₂CH₃), 3.57 (s, 2H, J=3.6 Hz, COCH₂CO₂Et), 2.21-2.15 (m, 1H, 1/2 CH₂CCOCH₂CO₂Et), 2.02-1.85 (m, 2H, 1/2 CH₂CH(OTBS), 1/2 CH₂CCOCH₂CO₂Et), 1.82 (s, 3H, C=C(CH₃)), 1.59-1.48 (m, 1H, (CH)₂CHCH), 1.47-1.41 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH), 1.27 (t, 3H, J=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.27-1.21 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OTBS)), 0.95-0.85 (m, 15H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃, (CH₃)₂CHCH), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 175.7, 168.0, 139.6, 129.1, 91.3, 73.1, 61.6, 49.1, 39.0, 36.6, 32.4, 31.6, 30.6, 26.2, 19.5, 18.5, 17.2, 16.7, 14.6, -3.7, -4.5;

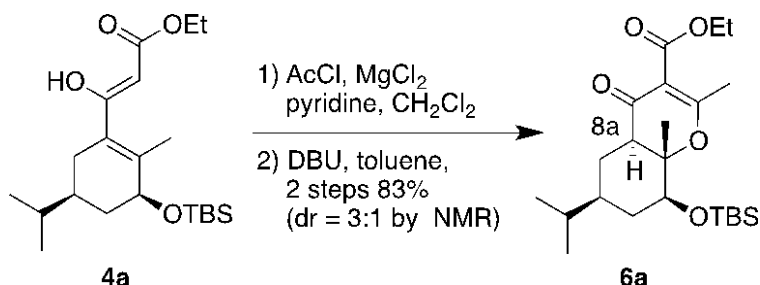
HRMS (ESI, TFANA) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₁H₃₈NaO₄Si 405.2437, 実測値: 405.2434。

【 0 0 8 3 】

5) 8-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6-イソプロピル-2,8a-ジメチル-4-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-4H-クロメン-3-カルボン酸・(4aR,6S,8S,8aS)-エチル (6a)

【 0 0 8 4 】

【 化 9 】



【 0 0 8 5 】

窒素雰囲気下、4a (69.9 mg, 180 μmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (2.0 mL) に MgCl₂ (22.6 mg, 240 μmol) と ピリジン (38 μL, 480 μmol) を加え 0 °C 下 10 分間撹拌した後、acetyl chloride (17 μL, 240 μmol) を加え室温下 5 分間撹拌した。H₂O を加えて反応を止め、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、濃縮した。

【 0 0 8 6 】

得られた残渣の トルエン溶液 (2.0 mL) に窒素雰囲気下 DBU (22 μL, 150 μmol) を加え、還流条件下で15分間撹拌した。H₂O を加えて反応を止め、EtOAcを加えて水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル1.02 g, ヘキサン : EtOAc = 60 : 1) で精製を行うことにより黄色油状物質 6a (64.5 mg, 2 steps 83%) を8a位の3 : 1のジアステレオマー混合物として得た。

【 0 0 8 7 】

[α]²⁷_D +27.1 (c 1.0, CHCl₃);

IR (KBr) 3055, 2983, 2958, 2934, 1725, 1681, 1393, 1265, 1112, 835, 733, 706 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.23 (q, 2H, J=4.4 Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.83 (dd, 1H, J=11.2, 5.2 Hz, CHOTBS), 2.44 (dd, 1H, J=12.4, 4.0 Hz, CH₂CHCO), 2.17 (s, 3H, C=CC(CH₃)), 2.07 (ddd, 1H, J=17.6, 9.2, 3.2 Hz, 1/2 COCHCH₂), 1.74-1.66 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OTBS)), 1.52-1.44 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH), 1.43-1.38 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH), 1.28 (t, 3H, J=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.16 (s, 3H, C(CH₃)CH(OTBS)), 1.13 (dd, 1H, J=12.4, 1.6 Hz, 1/2 CH₂CH(OTBS)), 0.91 (dd, 1H, J=14.0, 1.6 Hz, 1/2 CH₂CHCO), 0.90 (s, 9

H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.87 (d, 6H, J=3.6 Hz, (CH₃)₂CHCH), 0.09 (s, 3H, 1/2 Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, 1/2 Si(CH₃)₂C(CH₃)₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 189.7, 174.9, 165.9, 110.9, 87.2, 76.2, 60.9, 49.9, 40.5, 36.0, 32.2, 25.9, 24.0, 20.8, 20.1, 19.7, 18.3, 14.4, 10.2, -4.4;

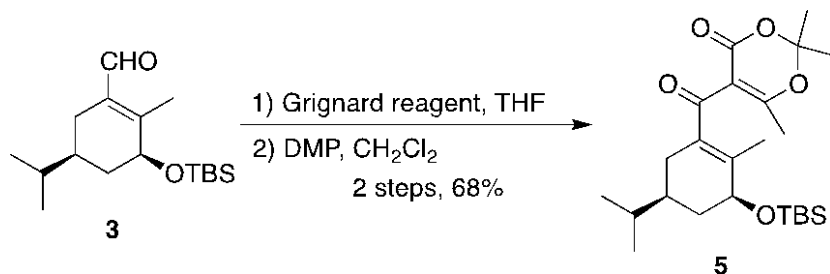
HRMS (ESI, TFANa) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₃H₄₀NaO₅Si 447.2543, 実測値: 447.2533.

【0088】

6) 5-((3S,5S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-イソプロピル-2-メチルシクロヘキス-1-エンカルボニル)-2,2,6-トリメチル-4H-1,3-ジオキシン-4-オン(5)の合成

【0089】

【化10】



【0090】

アルゴン雰囲気下-30℃で5-ヨード-2,2,6-トリメチル-4H-1,3-ジオキシン-4-オン(テトラhedron Lett., 2001, 42, 6847-6850) (914 mg, 3.41 mmol) のTHF溶液 (13 mL) に i PrMgCl (2.0M THF溶液, 1.71 mL, 3.41 mmol) を滴下し、5分間攪拌した後、化合物(3) (505 mg, 1.71 mmol) のTHF溶液 (4.0 mL) を滴下し、-30℃で15分間攪拌した。NH₄Cl 飽和水溶液を加えて反応を止め、CH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮した。

【0091】

得られた残渣のCH₂Cl₂溶液 (10 mL) に、窒素雰囲気下0℃でDMP (1.08 g, 2.56 mmol) を加え、30分間攪拌した。Na₂S₂O₃ 飽和水溶液とNaHCO₃ 飽和水溶液とを加えて反応を止め、EtOAcを加えて有機層をNaHCO₃ 飽和水溶液と水とで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50 g, ヘキサン:EtOAc = 20:1) で精製を行うことにより、無色油状物質として化合物(5) (508 mg, 2 steps, 68%) を得た。

【0092】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.21 (bs, 1H, CH₂CHOSi), 2.27 (s, 3H, CH₃COC(CH₃)₂), 2.15-2.08 (m, 1H, 1/2 CHCH₂CHOSi), 1.96-1.90 (m, 2H, 1/2 CHCH₂COSi, 1/2 CHCH₂C=CCH₃), 1.70 (bs, 9H, CH₃CCHOSi, C(O)OC(CH₃)₂), 1.53-1.46 (m, 2H, CHCH(CH₃)₂, 1/2 CHCH₂C=CCH₃), 1.34-1.28 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 0.87 (bs, 15H, CHCH(CH₃)₂, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 196.8, 175.4, 158.8, 138.5, 136.1, 109.8, 106.6, 73.0, 39.1, 36.7, 32.4, 31.3, 31.1, 26.2, 25.8, 25.7, 20.2, 19.9, 19.7, 18.5, 16.5, -3.7, -4.5;

HRMS (ESI, TFANa) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₄H₄₀NaO₅Si, 459.2543, 実測値: 459.2526.

【0093】

7) 8-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6-イソプロピル-2,8a-ジメチル-4-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-4H-クロメン-3-カルボン酸・(4aR,6S,8S,8aS)-メチル(6b)の合成

【0094】

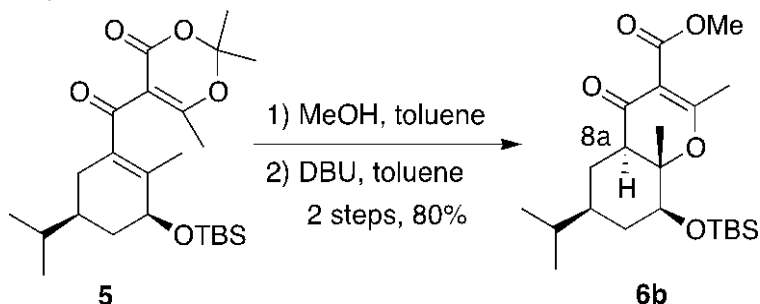
10

20

30

40

【化 1 1】



【 0 0 9 5】

10

化合物(5) (43.7 mg, 0.100 mmol) にトルエン (0.8 mL) とMeOH (0.2 mL) を加えて90で12時間撹拌した後、濃縮した。

【 0 0 9 6】

得られた残渣のトルエン溶液 (1.0 mL) にDBU (15.0 μ L, 0.100 mmol) を加えて、100で12時間撹拌した。反応液をEtOAcで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル5 g, ヘキサン:EtOAc = 20:1) で精製を行うことにより無色油状物質として化合物(6b) (43.7 mg, 2 steps, 80%) を、8a位の4:1ジアステレオマー混合物として得た。

【 0 0 9 7】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.87-3.82 (m, 1H, CHOTBS), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.47 (dd, 1H, J=16.0, 4.0 Hz, CH₂CHCO), 2.22 (s, 3H, C=CCH₃), 2.15-2.07 (m, 1H, 1/2 COCHCH₂), 1.77-1.71 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OTBS)), 1.57-1.47 (m, 2H, (CH₃)₂CHCH, (CH₃)₂CHCH), 1.19 (s, 3H, C(CH₃)CH(OTBS)), 1.30-1.25 (m, 1H, 1/2 COCHCH₂), 1.00-0.84 (m, 16H, 1/2 CH₂CH(OTBS), Si(CH₃)₂C(CH₃)₃, (CH₃)₂CHCH), 0.11 (d, 6H, J=9.2 Hz, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃);

20

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 189.4, 175.3, 166.0, 110.3, 87.5, 76.3, 69.0, 52.2, 50.1, 40.6, 36.1, 32.4, 25.4, 23.6, 20.6, 19.7, 19.4, 17.9, 9.8, -4.8, -5.3;

HRMS (ESI, TFANa) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₂H₃₈NaO₅Si, 433.2386, 実測値: 433.2403。

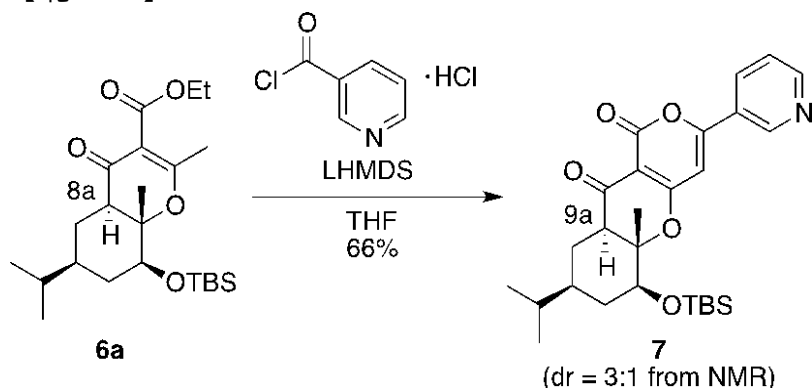
【 0 0 9 8】

30

8) (5aS,6S,8S,9aR)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-8-イソプロピル-5a-メチル-3-(ピリジン-3-イル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピラノ[4,3-b]クロメン-1,10-ジオン(7)の合成

【 0 0 9 9】

【化 1 2】



40

【 0 1 0 0】

アルゴン雰囲気下-78でLHMDS (1.06M THF溶液, 2.5 mL, 2.50 mmol) に化合物(6a) (212 mg, 500 μ mol) のTHF溶液 (2.5 mL) を滴下し、室温下5時間撹拌した後、-78で塩化ニコチノイル塩酸塩 (178 mg, 1.00 mmol) のTHF溶液 (2.5 mL) を滴下し、室温下4時間撹拌した。AcOHを加えて反応を止め、EtOAcを加えて2N HClで洗浄した。有機層をNa₂SO₄

50

4で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル51 g, ヘキサン：EtOAc = 5：1）で精製を行うことにより、黄色固体物質として化合物(7) (159 mg, 66%) を、9a位の3：1のジアステレオマー混合物として得た。

【 0 1 0 1 】

[]²⁷_D +11.1 (c 1.0, CHCl₃);

IR (KBr) 3055, 2982, 2307, 1758, 1429, 1265, 738 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.06 (d, 1H, J=2.4 Hz, Py), 8.75 (dd, 1H, J=4.8, 1.6 Hz, Py), 8.19 (dt, 1H, J=8.0, 2.0 Hz, Py), 7.46 (ddd, 1H, J=8.0, 4.8, 2.0 Hz, Py), 6.43 (s, 1H, PyC=CH), 3.97 (dd, 1H, J=11.2, 5.3 Hz, CH(OTBS)), 2.63 (dd, 1H, J=12.0, 4.0 Hz, CH₂CHCO), 2.20 (dd, 1H, J=14.0, 2.0 Hz, 1/2 CH₂CHCO), 1.81 (dt, 1H, J=13.2, 2.4 Hz, 1/2 CH₂CH(OTBS)), 1.56 (dd, 1H, J=12.4, 6.8 Hz, (CH₃)₂CHCH), 1.48-1.40 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH), 1.30 (s, 3H, C(CH₃)₂CCH(OTBS)), 1.22-1.21 (m, 1H, 1/2 CH₂CHOSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 1.11-1.05 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OTBS)), 0.96 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.92 (dd, 6H, J=6.8, 2.4 Hz, (CH₃)₂CHCH), 0.19 (s, 3H, 1/2 Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.15 (s, 3H, 1/2 Si(CH₃)₂C(CH₃)₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 188.0, 173.5, 162.7, 157.0, 152.8, 147.8, 134.1, 127.0, 134.1, 127.0, 124.1, 98.3, 89.9, 76.1, 51.6, 40.4, 36.0, 32.3, 30.0, 26.1, 24.3, 20.1, 19.0, 11.1, -4.1, -4.2;

HRMS (ESI, TFANa) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₇H₃₇NNaO₅Si 506.2339, 実測値: 506.2345.

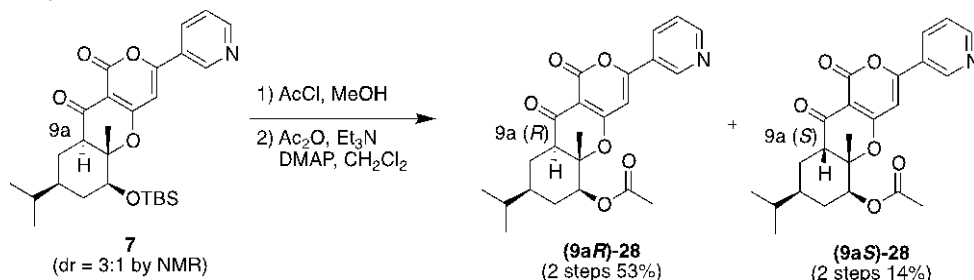
【 0 1 0 2 】

9) (5a*S*,6*S*,8*S*,9a*R*)-6-(アセトキシ)-8-イソプロピル-5a-メチル-3-(フェニル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピラノ[4,3-*b*]クロメン-1,10-ジオン ((9a*R*)-28)及び

(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*)-6-(アセトキシ)-8-イソプロピル-5a-メチル-3-(フェニル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピラノ[4,3-*b*]クロメン-1,10-ジオン ((9a*S*)-28)の合成

【 0 1 0 3 】

【 化 1 3 】



【 0 1 0 4 】

窒素雰囲気下、化合物(7) (221 mg, 463 μmol) のMeOH (4.5 mL) 溶液に、AcCl (65 μL, 912 μmol) のMeOH溶液 (4.5 mL) を滴下し、室温下2時間撹拌した後、濃縮した。

【 0 1 0 5 】

得られた残渣のCH₂Cl₂溶液 (4.5 mL) に、DMAP (6.1 mg, 52.1 μmol) と、Et₃N (254 μL, 1.82 mmol) とAc₂O (86 μL, 911 μmol) とを加えて、窒素雰囲気下、室温で30分間撹拌した。H₂Oを加えて反応を止め、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質を分取TLC (ヘキサン：EtOAc = 1:20) で精製を行うことにより、それぞれ黄色固体物質である化合物((9a*R*)-28) (99.0 mg, 2 steps 53%)及び化合物((9a*S*)-28) (24.5 mg, 2 steps 14%) を、別々に単一のジアステレオマーとして得た。

【 0 1 0 6 】

化合物((9a*R*)-28)の同定データ

[]²⁷_D +10.2 (c 1.0, CHCl₃);

IR (KBr) 2930, 1757, 1628, 1536, 1431, 1262, 738 cm⁻¹;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.06 (dd, 1H, J=2.1, 0.6 Hz, Py), 8.74 (dd, 1H, J=4

.8, 1.5 Hz, Py), 8.18 (ddd, 1H, $J=8.4, 2.4, 1.8$ Hz, Py), 7.44 (dd, 1H, $J=8.1, 0.6$ Hz, Py), 6.54 (s, 1H, $\text{PyC}=\text{CH}$), 5.26 (dd, 1H, $J=11.7, 5.1$ Hz, $\text{CH}(\text{OAc})$), 2.75 (dd, 1H, $J=12.3, 3.6$ Hz, CH_2CHCO), 2.27 (ddd, 1H, $J=14.4, 5.7, 3.9$ Hz, $1/2 \text{CH}_2\text{CHCO}$), 2.19 (s, 3H, $\text{COCHC}(\text{CH}_3)$), 2.06-1.98 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OAc})$), 1.64-1.53 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 1.39 (s, 3H, $\text{CH}(\text{OAc})\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.40-1.29 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 1.18-1.05 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CHCO}$), 0.87-0.81 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OAc})$), 0.92 (d, 6H, $J=6.3$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$);

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) 187.0, 173.2, 170.5, 162.9, 156.9, 153.0, 147.9, 134.1, 126.9, 124.1, 100.5, 98.5, 87.4, 76.1, 51.6, 40.4, 32.3, 32.0, 24.5, 21.6, 20.2, 20.0, 12.0;

HRMS (ESI, TFANa) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 次式の計算値: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6$ 434.1580, 実測値: 434.1565

10

【 0 1 0 7 】

化合物((9aS)-28)の同定データ

$[\alpha]_D^{27} +63.5$ (c 1.0, CHCl_3);

IR (KBr) 2930, 1757, 1628, 1536, 1431, 1262, 737 cm^{-1} ;

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) 9.08-9.06 (m, 1H, Py), 8.75-8.72 (m, 1H, Py), 8.22 (dd, 1H, $J=7.2, 1.5$ Hz, Py), 7.65 (dd, 1H, $J=6.9, 5.1$ Hz, Py), 6.41 (s, 1H, $\text{PyC}=\text{CH}$), 5.38 (dd, 1H, $J=11.7, 5.1$ Hz, $\text{CH}(\text{OAc})$), 2.94 (dd, 1H, $J=4.2, 3.0$ Hz, CH_2CHCO), 2.67 (dd, 1H, $J=13.2, 2.1$ Hz, $1/2 \text{CH}_2\text{CHCO}$), 2.09 (s, 3H, $\text{COCHC}(\text{CH}_3)$), 1.91-1.85 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CHCO}$), 1.67 (s, 3H, $\text{CH}(\text{OAc})\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.54-1.35 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 1.35-1.09 (m, 2H, $1/2 \text{CH}_2\text{CHCO}$, $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OAc})$), 0.90 (d, 6H, $J=5.1$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$);

20

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) 186.7, 173.6, 170.3, 162.8, 157.0, 152.4, 147.5, 134.6, 129.1, 124.3, 100.2, 98.7, 88.0, 70.0, 51.6, 37.7, 33.0, 32.4, 30.0, 25.7, 21.6, 21.4, 20.7;

HRMS (ESI, TFANa) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 次式の計算値: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6$ 434.1588, 実測値: 434.1565

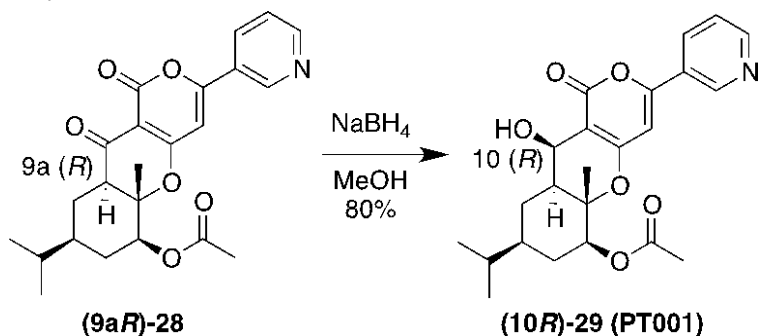
【 0 1 0 8 】

10) (5aS,6S,8S,9aS,10R)-10-ヒドロキシ-8-イソプロピル-5a-メチル-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-b]クロメン-6-イル・アセテート ((10R)-29), (PT001)

30

【 0 1 0 9 】

【 化 1 4 】



40

【 0 1 1 0 】

窒素雰囲気下、化合物((9aR)-28) (10.1 mg, 24.6 μmol) のMeOH溶液 (0.2 mL) に、 NaBH_4 (8.1 mg, 29.5 μmol) を加え、0 $^\circ\text{C}$ 下 15分間撹拌した。アセトン を加えて反応を止め、EtOAcを加えて水で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質を分取TLC (ヘキサン : EtOAc = 1:20) で精製を行うことにより、白色固体物質として、化合物((10R)-29) (PT001) (8.0 mg, 80%) を得た。

【 0 1 1 1 】

50

$[\alpha]_D^{27} +17.8$ (c 1.0, CHCl_3);

IR (KBr) 3055, 2929, 2309, 1708, 1428, 1264, 897, 735 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 9.03 (d, 1H, $J=4.8$ Hz, Py), 8.70 (d, 1H, $J=4.5$ Hz, Py), 8.15 (d, 1H, $J=5.1$ Hz, Py), 7.44 (dd, 1H, $J=4.8, 3.0$ Hz, Py), 6.50 (s, 1H, PyC=CH), 5.02 (dd, 1H, $J=11.7, 4.8$ Hz, CH(OAc)), 4.64 (d, 1H, $J=4.2$ Hz, CHCH(OH)), 2.21 (s, 3H, $\text{OCHC(CH}_3\text{)}$), 2.01-1.95 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CH(OAc)}$), 1.90-1.81 (m, 2H, $1/2 \text{CH}_2\text{CHCH(OH)}$, $\text{CH}_2\text{CHCH(OH)}$), 1.65-1.42 (m, 3H, $1/2 \text{CH}_2\text{CHCH(OH)}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 1.50 (s, 3H, $\text{CC(CH}_3\text{)O}$), 1.37-1.29 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CH(OAc)}$), 0.95 (d, 3H, $J=4.5$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 0.93 (d, 3H, $J=4.5$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 170.8, 164.4, 163.4, 157.7, 151.9, 147.2, 133.4, 103.6, 99.9, 83.0, 62.0, 43.7, 41.4, 32.6, 30.1, 27.8, 23.0, 21.7, 20.2, 20.1, 14.5, 13.0;

HRMS (ESI, TFANA) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 次式の計算値: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NNaO}_6$ 436.1736, 実測値: 436.1723

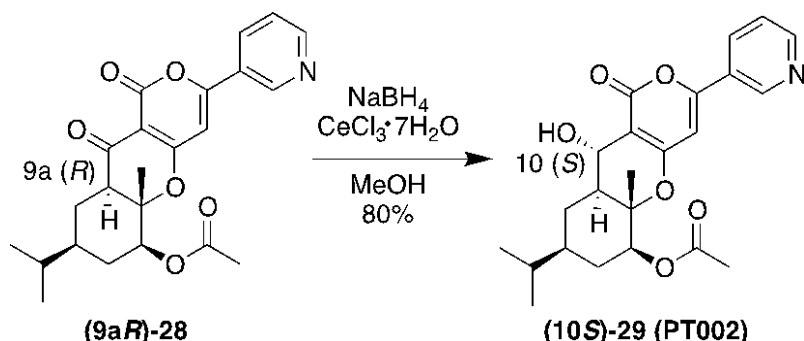
【実施例 2】

【0112】

(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*S*)-10-ヒドロキシ-8-イソプロピル-5a-メチル-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-*b*]クロメン-6-イル・アセテート ((10*S*)-29), (PT002)の製造

【0113】

【化15】



【0114】

窒素雰囲気下、実施例 1 で得られた化合物((9a*R*)-28) (10.0 mg, 24.6 μmol) の MeOH 溶液 (0.2 mL) に、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (11.0 mg, 29.5 μmol) と NaBH_4 (1.1 mg, 29.5 μmol) とを加え、0℃下15分間攪拌した。アセトンを加えて反応を止め、EtOAcを加えて、水で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質を分取TLC (ヘキサン: EtOAc = 1:2) で精製を行うことにより、白色固体物質として化合物((10*S*)-29), (PT002) (7.3 mg, 74%) を得た。

【0115】

$[\alpha]_D^{27} +27.1$ (c 1.0, CHCl_3);

IR (KBr) 2928, 2859, 1715, 1261, 735 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.01 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, Py), 8.69 (dd, 1H, $J=4.8, 1.6$ Hz, Py), 8.10 (ddd, 1H, $J=8.0, 2.4, 1.6$ Hz, Py), 7.40 (ddd, 1H, $J=8.4, 5.2, 0.8$ Hz, Py), 6.49 (s, 1H, PyC=CH), 5.06 (dd, 1H, $J=12.0, 4.8$ Hz, CH(OAc)), 4.45 (d, 1H, $J=10.0$ Hz, CHCH(OH)), 2.33-2.27 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CHCH(OH)}$), 2.18 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C O}$), 2.01-1.95 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CH(OAc)}$), 1.86 (ddd, 1H, $J=12.4, 10.0, 3.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CHCH(OH)}$), 1.59-1.43 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 1.28 (s, 3H, $\text{CC(CH}_3\text{)O}$), 1.37-1.20 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CH(OAc)}$), 1.02-0.87 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CHCH(OH)}$), 0.93 (d, 3H, $J=4.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 0.91 (d, 3H, $J=4.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 170.6, 164.0, 163.4, 157.6, 151.2, 146.8, 133.7, 121.0, 100.0, 83.9, 64.5, 63.6, 45.0, 40.9, 32.4, 30.0, 28.9, 23.0, 21.7, 20.2, 2

0.1, 14.5, 12.3;

HRMS (ESI, TFANA) $[M+Na]^+$ 次式の計算値: $C_{23}H_{27}NNaO_6$ 436.1736, 実測値: 436.1734

【実施例 3】

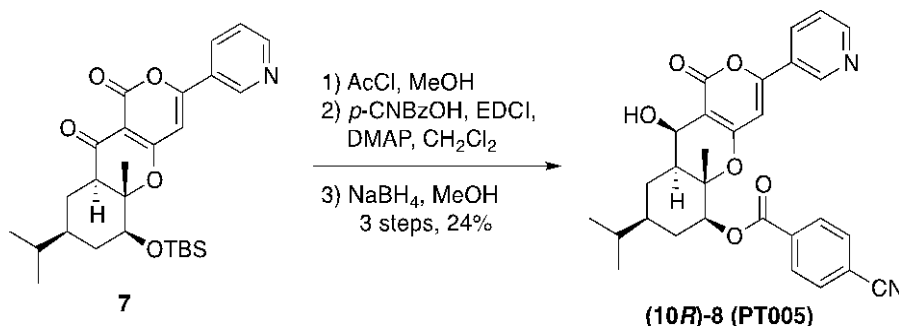
【0116】

(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*R*)-10-ヒドロキシ-8-イソプロピル-5a-メチル-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-*b*]クロメン-6-イル 4-シアノベンゾエート ((10*R*)-8), (PT005)の製造

【0117】

【化16】

10



【0118】

20

実施例 1 で得られた化合物(7) (32.9 mg, 0.0681 mmol) の MeOH (800 μ L) 溶液に、0 で AcCl (48 μ L, 0.0681 mmol) を加えて、1 時間攪拌した後、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、濃縮した。窒素雰囲気下、室温で、得られた粗生成物の CH₂Cl₂ (0.800 mL) に、EDCI (23.5 mg, 0.122 mmol) と DMAP (1.0 mg, 0.0122 mmol) 及び *p*-シアノ安息香酸 (*p*-CNBzOH) (15.0 mg, 0.102 mmol) を加えて、室温で 2.5 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、CH₂Cl₂ で抽出した後、有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、濃縮した。得られた粗物質の MeOH (0.800 mL) 溶液に、0 で NaBH₄ (3.3 mg, 0.0868 mmol) を加えて、0 で 1 時間攪拌した。アセトンを加えて反応を止め、EtOAc で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質を分取 TLC (EtOAc) で精製を行うことにより、白色固体物質として化合物((10*R*)-8) (PT005) (8.20 mg, 3 steps 24%) を得た。

30

【0119】

$[\alpha]^{27}_D +55.3$ (c 0.1, CHCl₃);

IR (KBr) 3442, 3020, 2400, 2360, 1635, 1215, 1105, 784, 753, 669, 603, 468, 445, 421, 406 cm⁻¹;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.11 (s, 1H, Py), 8.76 (s, 1H, Py), 8.52 (s, 1H, Py), 8.21 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, Ph), 7.80 (d, 3H, *J*=8.4 Hz, Ph, Py), 6.54 (s, 1H, PyC=CH), 5.31 (dd, 1H, *J*=11.1, 5.1 Hz, CHOC(O)PhCN), 4.69 (d, 1H, *J*=4.2 Hz, CH(OH)CH), 2.12 (d, 1H, *J*=5.1 Hz, 1/2 CH₂CHCH(OH)), 1.95 (m, 1H, 1/2 CHCH₂CHOC(O)PhCN), 1.88 (s, 1H, CHCH(OH)), 1.72-1.54 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.51-1.49 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 1.31-1.22 (m, 2H, 1/2 CHCH₂CHOC(O)PhCN, 1/2 CH₂CHCH(OH)), 1.25 (s, 9H, (CH₃)₂CHCH, CH₃COC=C);

40

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) 164.3, 162.1, 134.0, 132.5, 130.4, 129.4, 118.0, 116.9, 105.7, 83.6, 77.9, 77.3, 61.4, 43.5, 41.3, 32.4, 32.1, 29.8, 29.7, 29.5, 22.8, 20.0, 19.9, 14.2, 13.2;

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ 次式の計算値: $C_{29}H_{28}N_2NaO_6$ 523.1845, 実測値: 523.1843。

【実施例 4】

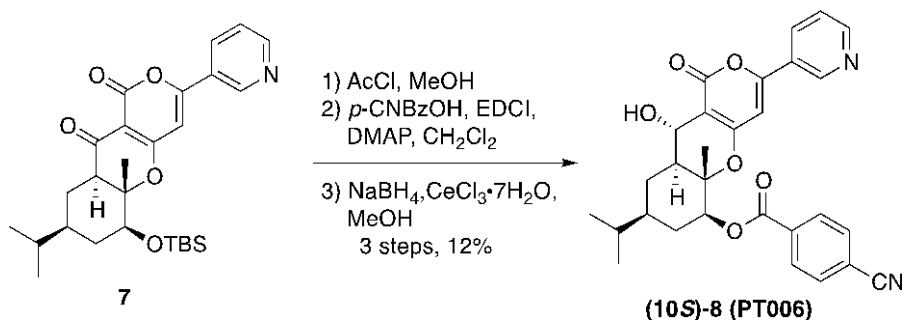
【0120】

(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*S*)-10-ヒドロキシ-8-イソプロピル-5a-メチル-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-*b*]クロメン-6-イル 4-シアノベンゾエート ((10*S*)-8), (PT006)の製造

50

【 0 1 2 1 】

【 化 1 7 】



10

【 0 1 2 2 】

実施例 1 で得られた化合物 (7) (65.1 mg, 0.135 mmol) の MeOH (1.3 mL) 溶液に、0 で AcCl (0.048 mL, 0.673 mmol) を加えて、1 時間撹拌した後、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、濃縮した。

【 0 1 2 3 】

得られた粗物質の CH₂Cl₂ 溶液 (1.3 mL) に窒素雰囲気下、室温で EDCI (46.4 mg, 0.242 mmol) と DMAP (1.6 mg, 0.0135 mmol) 及び *p*-CNBzOH (29.7 mg, 0.202 mmol) を加えて、室温で 2.5 時間撹拌した。水を加えて反応を止め、CH₂Cl₂ で抽出した後、有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、濃縮した。得られた粗物質の MeOH (1.3 mL) 溶液に、0 で、NaBH₄ (6.62 mg, 0.175 mmol) と CeCl₃·7H₂O (65.2 mg, 0.175 mmol) を加えて、0 で 1 時間撹拌した。アセトンを加えて反応を止め、EtOAc で希釈した後水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質を分取 TLC (EtOAc) で精製を行うことにより、白色固体物質として化合物 ((10R)-8) (PT006) (8.2 mg, 3 steps 12%) を得た。

20

【 0 1 2 4 】

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.98 (bs, 1H, Py), 8.69 (bs, 1H, Py), 8.20 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ph), 8.14 (dd, 1H, J=11.1, 8.7 Hz, Py), 7.80 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ph), 7.46 (dd, 1H, J=8.1, 5.1 Hz, Py), 6.44 (s, 1H, CH=CPy), 5.35 (dd, 1H, J=12.0, 5.0 Hz, CHOC(O)PhCN), 4.50 (d, 1H, J=9.6 Hz, CH(OH)CHCH₂), 2.37 (ddd, 1H, J=12.5, 3.5, 2.0 Hz, 1/2 CH₂CHCH(OH)), 2.15 (ddd, 1H, J=12.0, 10.0, 3.5, 1/2 CHCH₂CHOC(O)PhCN), 1.67 (s, 1H, CH₂CHCH(OH)), 1.63-1.53 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 1.46-1.37 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 1.25-1.20 (m, 2H, 1/2 CHCH₂CHOC(O)PhCN, 1/2 CH₂CHCH(OH)), 0.96-0.94 (m, 9H, (CH₃)₂CHCH, CH₃COC=C);

30

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) 164.0, 163.4, 162.8, 156.9, 150.4, 145.7, 134.0, 132.3, 130.2, 127.5, 124.1, 117.8, 116.7, 103.1, 99.8, 83.6, 77.7, 63.1, 44.7, 40.6, 32.2, 29.7, 28.6, 19.8, 19.7, 12.3;

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₉H₂₈N₂NaO₆ 523.1845, 実測値: 523.1847。

【 実施例 5 】

【 0 1 2 5 】

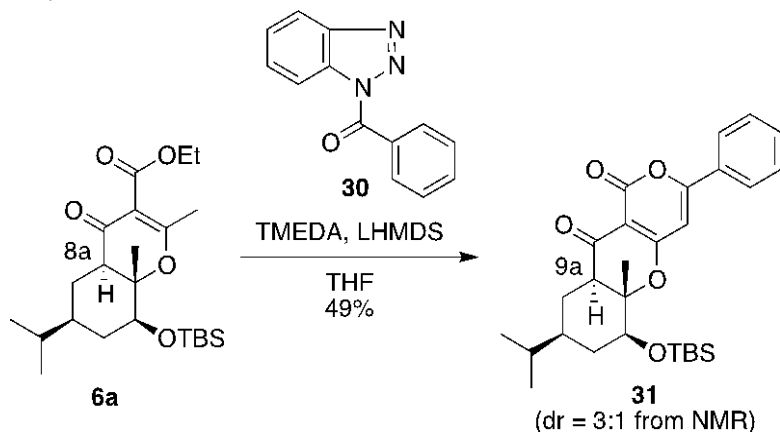
(5aS,6S,8S,9aS,10R)-10-ヒドロキシ-8-イソプロピル-5a-メチル-1-オキソ-3-フェニル-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-b]クロメン-6-イル・アセテート (10R)-3, (PT003) の製造

40

1) (5aS,6S,8S,9aR)-6-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-8-イソプロピル-5a-メチル-3-(フェニル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピラノ[4,3-b]クロメン-1,10-ジオン (31) の合成

【 0 1 2 6 】

【化 18】



10

【0127】

アルゴン雰囲気下 -78℃ で LHMDS (1.06M THF 溶液, 4.7 mL, 4.71 mmol) に、化合物 (6a) (400 mg, 940 μmol) と TMEDA (テトラメチルエチレンジアミン) (560 μL, 3.76 mmol) の THF 溶液 (4.7 mL) を滴下し、室温下 5 時間攪拌した後、-78℃ で上記化合物 (30) (178 mg, 1.00 mmol) の THF 溶液 (4.7 mL) を滴下し、室温下 4 時間攪拌した。AcOH を加えて反応を止め、EtOAc を加えて、2N HCl 水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 51g, ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) で精製を行うことにより、黄色固体物質として化合物 (31) (159 mg, 49%) を、9a 位の 3 : 1 のジアステレオマー混合物として得た。

20

【0128】

$[\alpha]_D^{27} +10.2$ (c 1.0, CHCl₃);

IR (KBr) 3056, 2957, 1755, 1531, 1428, 1264, 739 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.85 (d, 2H, J=0.8 Hz, Ph), 7.54-7.46 (m, 3H, Ph), 6.38 (s, 1H, C=CH(Ph)), 3.97 (dd, 1H, J=11.2, 5.2 Hz, CH(OTBS)), 2.63 (dd, 1H, J=12.0, 3.6 Hz, CH₂CHCO), 2.20 (dd, 1H, J=14.4, 2.0 Hz, 1/2 CH₂CHCO), 1.83-1.78 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OTBS)), 1.56 (dd, 1H, J=12.4, 6.8 Hz, (CH₃)₂CHCH), 1.49-1.40 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH), 1.29 (s, 3H, C(CH₃)CH(OTBS)), 1.22-1.21 (m, 1H, 1/2 CH₂CHOSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 1.11-1.01 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OTBS)), 0.96 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.92 (dd, 6H, J=6.8, 2.4 Hz, (CH₃)₂CHCH), 0.20 (s, 3H, 1/2 Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.15 (s, 3H, 1/2 Si(CH₃)₂C(CH₃)₃);

30

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 188.1, 173.9, 165.2, 157.6, 132.8, 129.5, 126.8, 100.0, 97.2, 89.5, 76.2, 51.6, 40.5, 36.0, 32.3, 30.0, 26.1, 24.4, 20.1, 18.5, 11.2, -4.1, -4.5;

HRMS (ESI, TFANA) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₈H₃₈NaO₅Si 505.2386, 実測値: 505.2367。

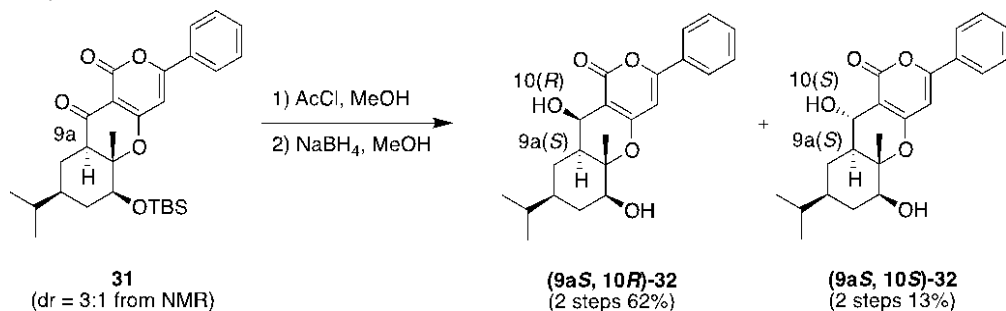
【0129】

2) (5aS,6S,8S,9aS,10R)-6,10-Diヒドロキシ-8-イソプロピル-5a-メチル-3-フェニル-6,7,8,9,9a,10-ヘキサヒドロピラノ[4,3-b]クロメン-1(5aH)-オン ((9aS,10R)-32)、及び (5aS,6S,8S,9aS,10S)-6,10-Diヒドロキシ-8-イソプロピル-5a-メチル-3-フェニル-6,7,8,9,9a,10-ヘキサヒドロピラノ[4,3-b]クロメン-1(5aH)-オン ((9aS,10S)-32) の合成

40

【0130】

【化 19】



【0131】

10

窒素雰囲気下、化合物(31) (24.0 mg, 49.8 μ mol) のMeOH溶液 (0.3 mL) に、AcCl (7 μ L, 100 μ mol) のMeOH溶液 (0.3 mL) を滴下し、室温下2時間撹拌した後、濃縮した。

【0132】

得られた残渣のMeOH溶液 (0.5 mL) に、NaBH₄ (2.2 mg, 60.0 μ mol) を加え、0 下、15分間撹拌した。アセトンを加えて反応を止め、EtOAcを加えて水で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質を分取TLC (ヘキサン : EtOAc = 1:2) で精製を行うことにより、それぞれ白色固体物質として、化合物((9aS, 10R)-32) (11.4 mg, 62%) と化合物((9aS, 10S)-32) (2.4 mg, 13%) を別々に得た。

【0133】

20

化合物((9aS, 10R)-32)の同定データ

[α]_D²⁷ +27.0 (c 1.0, CHCl₃);

IR (KBr) 3055, 2984, 2307, 1674, 1563, 1427, 1265, 745 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.81-7.79 (m, 2H, Ph), 7.48-7.44 (m, 3H, Ph), 6.48 (s, 1H, PhC=CH), 4.65 (d, 1H, J=4.0 Hz, CHCH(OH)), 3.80 (dd, 1H, J=11.6, 4.8 Hz, CH₂CH(OH)), 2.00-1.95 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OH)), 1.83-1.76 (m, 2H, 1/2 CH₂CHCH(OH), CH₂CHCH(OH)), 1.62-1.52 (m, 3H, 1/2 CH₂CHCH(OH), (CH₃)₂CHCH, (CH₃)₂CHCH), 1.44 (s, 3H, CC(CH₃)O), 1.34-1.21 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OH)), 0.96 (d, 3H, J=4.4 Hz, (CH₃)₂CHCH), 0.93 (d, 3H, J=4.4 Hz, (CH₃)₂CHCH);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 164.9, 163.8, 160.4, 131.4, 129.3, 126.0, 103.0, 98.6, 84.9, 76.4, 62.1, 43.4, 41.6, 34.3, 32.6, 30.4, 28.1, 23.0, 20.4, 20.2, 14.5, 12.0;

30

HRMS (ESI, TFANA) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₂H₂₆NaO₅ 393.1678, 実測値: 393.1670

【0134】

化合物((9aS, 10S)-32)の同定データ

[α]_D²⁷ +39.7 (c 1.0, CHCl₃);

IR (KBr) 3054, 2369, 2342, 1693, 1265, 745 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.80-7.76 (m, 2H, Ph), 7.47-7.43 (m, 3H, Ph), 6.48 (s, 1H, PhC=CH), 4.46 (d, 1H, J=10.0 Hz, CHCH(OH)), 3.85 (dd, 1H, J=11.6, 4.8 Hz, CH₂CH(OH)), 2.31-2.25 (m, 1H, 1/2 CH₂CHCH(OH)), 2.00-1.95 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OH)), 1.78 (ddd, 1H, J=14.0, 10.0, 4.0 Hz, CH₂CHCH(OH)), 1.59-1.52 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH), 1.42-1.36 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH), 1.29-1.19 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OH)), 1.23 (s, 3H, CC(CH₃)O), 1.01-0.95 (m, 1H, 1/2 CH₂CHCH(OH)), 0.95 (d, 3H, J=3.6 Hz, (CH₃)₂CHCH), 0.92 (d, 3H, J=3.6 Hz, (CH₃)₂CHCH);

40

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 164.6, 164.0, 163.9, 131.5, 129.3, 126.0, 102.5, 98.6, 86.0, 75.9, 63.8, 44.7, 41.0, 34.2, 32.6, 30.0, 29.3, 23.0, 20.3, 20.2, 11.3;

HRMS (ESI, TFANA) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₂H₂₆NaO₅ 393.1678, 実測値: 393.1690

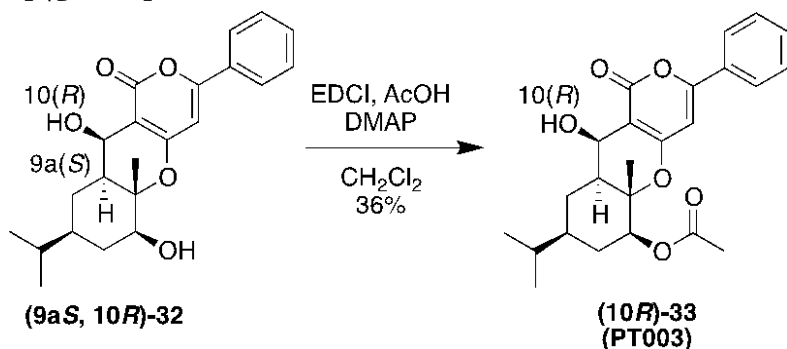
【0135】

50

3) (5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*R*)-10-ヒドロキシ-8-イソプロピル-5a-メチル-1-オキソ-3-フェニル-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-*b*]クロメン-6-イル・アセテート ((10*R*)-33), (PT003) の合成

【 0 1 3 6 】

【 化 2 0 】



10

【 0 1 3 7 】

化合物((9a*S*,10*R*)-32) (4.2 mg, 11.3 μmol) のCH₂Cl₂溶液 (0.1 mL) に、DMAP (2.0 mg, 11.3 μmol), EDCI (2.3 mg, 13.5 μmol)、及びAcOH (1 μL, 13.5 μmol) を加えて、窒素雰囲気下0 で1時間撹拌した。H₂O を加えて反応を止め、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質を分取TLC (ヘキサン : EtOAc = 1:1) で精製を行うことにより、白色固体物質として化合物((10*R*)-33)、 (PT003) (1.9 mg, 36%) を得た。

20

【 0 1 3 8 】

[δ]²⁷_D +21.8 (c 0.1, CHCl₃);

IR (KBr) 2927, 1736, 1689, 1636, 1571, 1424, 1381, 1258, 733 cm⁻¹0

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.81-7.79 (m, 2H, Ph), 7.47-7.43 (m, 3H, Ph), 6.43 (s, 1H, PhC=CH), 5.02 (dd, 1H, J=11.7, 4.8 Hz, CH(OAc)), 4.64 (d, 1H, J=4.5 Hz, CHCH(OH)), 2.21 (s, 3H, OCHC(CH₃)), 2.01-1.95 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OAc)), 1.90-1.80 (m, 2H, 1/2 CH₂CHCH(OH), CH₂CHCH(OH)), 1.65-1.42 (m, 3H, 1/2 CH₂CHCH(OH), (CH₃)₂CHCH, (CH₃)₂CHCH), 1.48 (s, 3H, CC(CH₃)O), 1.37-1.29 (m, 1H, 1/2 CH₂CH(OAc)), 0.95 (d, 3H, J=4.5 Hz, (CH₃)₂CHCH), 0.93 (d, 3H, J=4.5 Hz, (CH₃)₂CHCH);

30

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) 170.7, 164.5, 163.8, 160.3, 131.4, 129.3, 126.0, 102.8, 82.6, 62.1, 43.7, 41.5, 32.6, 32.5, 30.1, 27.8, 21.7, 20.2, 20.1, 13.0;

HRMS (ESI, TFANa) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₄H₂₈NaO₆ 435.1784, 実測値: 435.1773

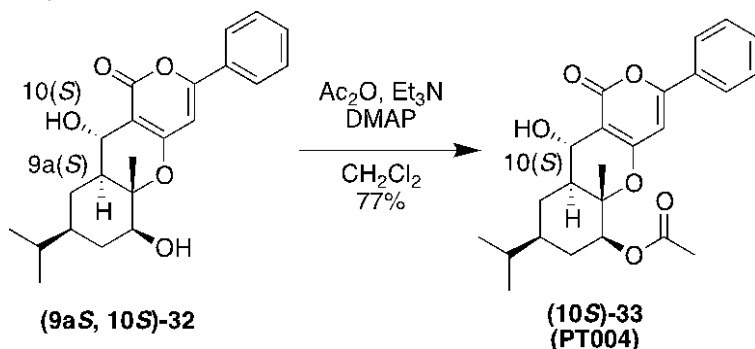
【 実施例 6 】

【 0 1 3 9 】

(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*S*)-10-ヒドロキシ-8-イソプロピル-5a-メチル-1-オキソ-3-フェニル-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-*b*]クロメン-6-イル・アセテート ((10*S*)-33), (PT004) の製造

【 0 1 4 0 】

【 化 2 1 】



40

50

【 0 1 4 1 】

実施例 5 で得られた化合物((9aS,10S)-32) (12.1 mg, 32.7 μ mol) の CH_2Cl_2 溶液 (0.3 mL) に、DMAP (3.7 mg, 3.27 μ mol)、 Et_3N (10 μ L, 71.9 μ mol)、及び Ac_2O (4 μ L, 3.59 μ mol) を加えて、窒素雰囲気下、-10 で30分間撹拌した。 H_2O を加えて反応を止め、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質を分取TLC (ヘキサン : EtOAc = 1:20) で精製を行うことにより、白色固体物質として化合物((10S)-33), (PT004) (9.5 mg, 77%)を得た。

【 0 1 4 2 】

$[\alpha]_D^{27} +37.5$ (c 1.0, CHCl_3);

IR (KBr) 2927, 1736, 1689, 1263, 740 cm^{-1} ;

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.81-7.77 (m, 2H, Ph), 7.47-7.26 (m, 3H, Ph), 6.42 (s, 1H, $\text{PhC}=\text{CH}$), 5.05 (dd, 1H, $J=11.7, 4.8$ Hz, $\text{CH}(\text{OAc})$), 4.45 (d, 1H, $J=10.2$ Hz, $\text{CHCH}(\text{OH})$), 2.34-2.23 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CHCH}(\text{OH})$), 2.18 (s, 3H, CH_3CO_2), 2.04-1.94 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OAc})$), 1.86 (ddd, 1H, $J=12.3, 10.2, 3.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CHCH}(\text{OH})$), 1.59-1.43 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 1.33-1.27 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OAc})$), 1.28 (s, 3H, $\text{CC}(\text{CH}_3)_2$), 1.02-0.87 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CHCH}(\text{OH})$), 0.93 (d, 3H, $J=4.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 0.91 (d, 3H, $J=4.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 170.7, 164.2, 163.5, 160.3, 131.4, 129.3, 126.0, 102.8, 83.2, 76.3, 63.3, 44.7, 41.5, 32.6, 32.5, 32.2, 30.1, 27.8, 21.7, 20.2, 20.1, 12.0;

20

HRMS (ESI, TFANa) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 次式の計算値: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NaO}_6$ 435.1784, 実測値: 435.1775

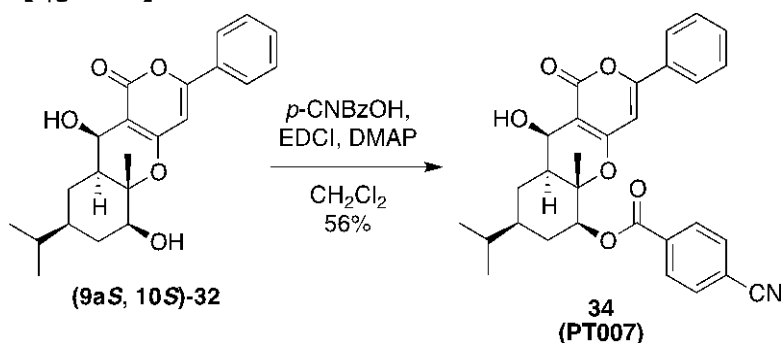
【 実施例 7 】

【 0 1 4 3 】

(5aS,6S,8S,9aS,10R)-10-ヒドロキシ-8-イソプロピル-5a-メチル-1-オキソ-3-フェニル-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-b]クロメン-6-イル 4-シアノベンゾエート (34), (PT007) の製造

【 0 1 4 4 】

【 化 2 2 】



30

【 0 1 4 5 】

窒素雰囲気下、室温で、((9aS, 10S)-32) (17.0 mg, 0.046 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (0.5 mL) にEDCI (14.2 mg, 0.074 mmol) と、DMAP (8.4 mg, 0.069 mmol) 及びp-CNBzOH (9.0 mg, 0.055 mmol) を加えて、室温で2.5時間撹拌した。 MeOH を加えて反応を止め、 CH_2Cl_2 で抽出した後、有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮した。得られた粗物質を分取TLC (ヘキサン : EtOAc = 3:1) で精製することにより 白色固体物質として化合物(34), (PT007) (12.8 mg, 56%) を得た。

40

【 0 1 4 6 】

$[\alpha]_D^{27} +68.6$ (c 1.0, CHCl_3);

IR (KBr) 3436, 2958, 2230, 1723, 1637, 1575, 1415, 1269, 1209, 1100, 757, 472 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.24-8.21 (m, 1H, Ph), 8.16-8.13 (m, 1H, Ph), 7.83-

50

7.80 (m, 2H, Ph), 7.78-7.73 (m, 3H, Ph, C(O)PhCN), 7.46-7.40 (m, 2H, C(O)PhCN), 6.39-6.34 (m, 1H, PhC=CH), 5.37-5.33 (m, 1H, CHOC(O)PhCN), 4.14-4.10 (m, 1H, CHC H(OH)), 2.27-2.23 (m, 1H, 1/2 CH₂CHCH(OH)), 2.16-2.13 (m, 1H, 1/2 CHCH₂CHOC(O)PhCN), 2.05 (s, 1H, CHCH(OH)), 1.71-1.74 (bs, 3H, CH₃COC=C), 1.55-1.15 (m, 4H, CH(C H₃)₂, CHCH(CH₃)₂, CH₂CHCH(OH)), 0.84 (m, 6H, (CH₃)₂CHCH);

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) 164.2, 163.5, 160.1, 131.1, 131.0, 129.0, 125.6, 102.1, 98.2, 85.6, 75.5, 65.7, 65.6, 63.4, 44.4, 40.7, 33.9, 32.2, 31.9, 29.7, 29.3, 29.0, 28.5, 25.8, 24.7, 22.7, 20.0, 19.8, 14.1, 10.9;

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₃₀H₂₉NNaO₆ 522.1893, 実測値: 522.1915.

【実施例 8】

10

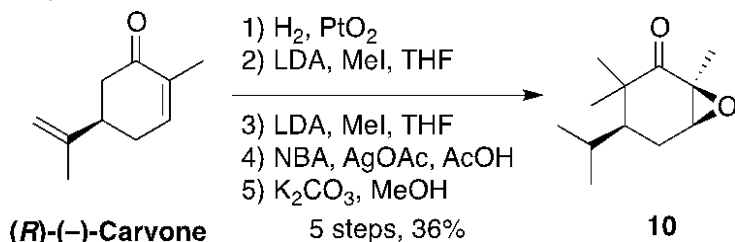
【0147】

(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*R*)-10-ヒドロキシ-8-イソプロピル-5a,9,9-トリメチル-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-*b*]クロメン-6-イル・アセテート(35), (PT008)の製造

1) (1*S*,4*S*,6*S*)-4-イソプロピル-1,3,3-トリメチル-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-オン(10)の合成

【0148】

【化23】



20

【0149】

(R)-(-)-カルボン (15.0 ml, 95.5 mmol) に、PtO₂ (21.7 mg, 0.096 mmol) を加え、水素雰囲気下、室温で23時間撹拌した。反応液をセライト濾過後、得られた粗物質は未精製のまま次の反応に用いた。

【0150】

30

アルゴン雰囲気下、*i*-Pr₂NH (20.2 ml, 143 mmol) のTHF (280 ml) 溶液に *n*-BuLi (53.3 ml, 143 mmol) を加え、0 °C で1時間撹拌した。その後、上記粗物質のTHF (20 ml) 溶液を加え、3時間撹拌した。MeI (20.8 ml, 334 mmol) を加え、12時間撹拌した。NH₄Cl で反応を停止させた後、EtOAc で希釈し、有機層を水で洗浄した後、Na₂SO₄ を用いて乾燥した。濃縮後、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル460 g, 100:1 ヘキサン/EtOAc) で粗精製を行い、生成物を含む画分を濃縮して粗物質を得た。

【0151】

アルゴン雰囲気下、*i*Pr₂NH (33.7 ml, 239 mmol) のTHF (280 ml) 溶液に、*n*-BuLi (88.7 ml, 239 mmol) を加え、0 °C で1時間撹拌した。その後、上記粗物質のTHF (20 ml) 溶液を加え、室温で6時間撹拌した後、MeI (20.8 ml, 334 mmol) を加え、更に12時間撹拌した。NH₄Cl 飽和水溶液で反応を停止させた後、EtOAc で希釈し、有機層を水で洗浄した後、Na₂SO₄ を用いて乾燥した。濃縮後、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル400 g, 100:1 ヘキサン/EtOAc) で粗精製を行い、生成物を含む画分を濃縮して粗物質を得た。

40

【0152】

得られた粗物質のAcOH溶液 (318 mL) に、NBA (26.3 g, 191 mmol) とAgOAc (31.9 g, 191 mmol) とを加え、室温下4時間撹拌した。反応液をセライト濾過後、NaHCO₃ 飽和水溶液を加えて、EtOAc で抽出した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル1120 g, ヘキサン:EtOAc = 20:1) で粗精製を行い、生成物を含む画分を濃縮して粗物質を得た。

50

【 0 1 5 3 】

得られた粗物質のMeOH溶液 (318 mL) に、 K_2CO_3 (39.6 g, 286 mmol) を加えて、室温下30分撹拌した。反応液をEtOAcで希釈した後、有機層を H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル1120 g, ヘキサン:EtOAc = 50:1) で精製を行うことにより、黄色油状物質として化合物(10) (11.7 g, 5 steps 62%) を得た。

【 0 1 5 4 】

$[\alpha]^{27}_D -102.7$ (c 1.0, $CHCl_3$);

IR (KBr) 2855, 2363, 2343, 1075, 857, 773, 466 cm^{-1} ;

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3.42 (d, 1H, $J=4.8$ Hz, $\underline{CH}(O)C$), 2.15 (dd, 1H, $J=15.6, 10.4$ Hz, $1/2 \underline{CH_2}CH(O)C$), 2.02 (ddd, 1H, $J=15.6, 6.4, 4.8$ Hz, $1/2 \underline{CH_2}CH(O)C$), 1.96-1.89 (m, 1H, $\underline{CH}(CH_3)_2$), 1.58-1.53 (m, 1H, $\underline{CH}CH(CH_3)_2$), 1.38 (s, 3H, $\underline{CH_3}COCH$), 1.16 (s, 3H, $\underline{CH_3}CCH_3$), 1.12 (s, 3H, $\underline{CH_3}CCH_3$), 0.93 (d, 3H, $J=6.8$ Hz, $\underline{CH}(CH_3)_2$), 0.87 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, $\underline{CH}(CH_3)_2$);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 210.5, 63.3, 57.1, 49.9, 47.5, 27.6, 24.8, 24.4, 20.9, 20.8, 18.9, 16.7;

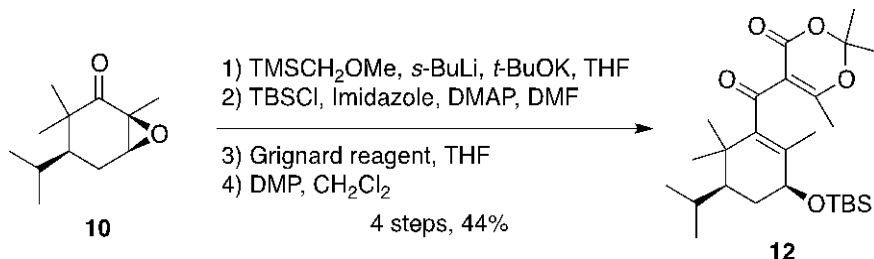
HRMS (EI) $[M]^+$ 次式の計算値: $C_{12}H_{20}O_2$ 196.1463, 実測値: 196.1451。

【 0 1 5 5 】

2) 5-((3S,5S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-イソプロピル-2,6,6-トリメチルシクロヘキス-1-エンカルボニル)-2,2,6-トリメチル-4H-1,3-ジオキシン-4-オン (12) の合成

【 0 1 5 6 】

【 化 2 4 】



【 0 1 5 7 】

アルゴン雰囲気下、TMSCH₂OMe (0.738 mL, 4.73 mmol) のTHF溶液 (10 mL) に、-23 で、*s*-BuLi (1.1M THF溶液, 4.46 mL, 4.73 mmol) を滴下し、室温下30分間撹拌した後、-78 で化合物(10) (310 mg, 1.58 mmol) のTHF溶液 (5.8 mL) を滴下し、-60 で40分間撹拌した。その後、*t*-BuOK (708 mg, 6.31 mmol) を加えて、室温まで徐々に昇温させ、室温で1時間撹拌した。 NH_4Cl 飽和水溶液を加えて15分間撹拌して反応を止め、 CH_2Cl_2 を加えて有機層を2N HCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮した。

【 0 1 5 8 】

得られた残渣のDMF溶液 (16 mL) に、イミダゾール (430 mg, 6.31 mmol)、DMAP (19.3 mg, 0.158 mmol) 及びTBSCl (713 mg, 4.73 mmol) を加えて、窒素雰囲気下50 で1時間撹拌した。 H_2O を加えて反応を止め、EtOAcを加えて有機層を水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル51 g, ヘキサン:EtOAc = 100:1) で粗精製を行い、生成物を含む画分を濃縮して粗物質を得た。

【 0 1 5 9 】

アルゴン雰囲気下-30 で、5-ヨード-2,2,6-トリメチル-4H-1,3-ジオキシン-4-オン (テトラhedron Lett., 2001, 42, 6847-6850) (845 mg, 3.16 mmol) のTHF溶液 (10 mL) に*i*PrMgCl (2.0M THF溶液, 2.37 mL, 4.73 mmol) を滴下し、30分撹拌した後、上記で得た粗物質のTHF溶液 (5.8 mL) を滴下し、室温で15分間撹拌した。 NH_4Cl 飽和水溶液を加えて反応を止め、 CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮した。

【 0 1 6 0 】

10

20

30

40

50

窒素雰囲気下 0℃、上で得られた残渣のCH₂Cl₂溶液 (16 mL) に、DMP (1.00 g, 2.37 mmol) を加え、15分間攪拌した。Na₂S₂O₃ 飽和水溶液とNaHCO₃ 飽和水溶液とを加えて反応を止め、CH₂Cl₂を加えて有機層を抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル73 g, ヘキサン:EtOAc = 10:1) で精製を行うことにより、黄色油状物質として化合物(12) (321 mg, 4 steps, 44%) を得た。

【0161】

[α]_D²⁷ +27.7 (c 1.0, CHCl₃);

IR (KBr) 3474, 2957, 2858, 1744, 1656, 1545, 1468, 1377, 1346, 1253, 1198, 1088, 1050, 867, 836 cm⁻¹;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 4.18-4.13 (m, 1H, CHOTBS), 2.45 (s, 3H, CH₃COC(CH₃)₂), 1.98-1.89 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.79-1.71 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 1.70 (s, 3H, CH₃COC=O), 1.69 (s, 3H, CH₃COC=O), 1.60-1.55 (m, 2H, CH₂CHOTBS), 1.55 (s, 3H, CH₃CHOTBS), 1.13 (s, 3H, CH₃C(CH₃)C), 0.95 (s, 3H, CH₃CH(CH₃)CH), 0.93 (d, 3H, J=6.9 Hz, CH₃CH(CH₃)CH), 0.89 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.84 (d, 3H, J=6.9 Hz, CH₃CH(CH₃)CH), 0.10 (s, 3H, 1/2 (CH₃)₂Si), 0.07 (s, 3H, 1/2 (CH₃)₂Si);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) 197.6, 179.1, 158.2, 143.4, 132.4, 110.3, 105.8, 77.4, 72.6, 47.3, 39.5, 29.7, 26.0, 25.6, 25.3, 25.3, 25.2, 24.8, 24.6, 23.7, 21.8, 18.8, 18.3, 16.5, -3.8, -4.7;

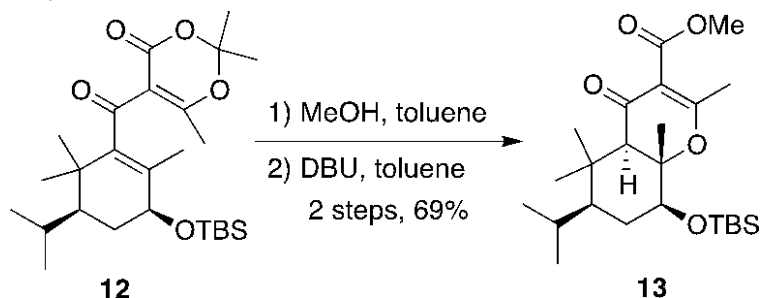
HRMS (ESI, TFANa) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₆H₄₄NaO₅Si 487.2856, 実測値: 487.2841。

【0162】

3) (4aR,6S,8S,8aS)-メチル-8-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6-イソプロピル-2,5,5,8a-テトラメチル-4-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-4H-クロメン-3-カルボン酸(13)の合成

【0163】

【化25】



【0164】

化合物(12) (622 mg, 1.34 mmol) にトルエン (11 mL) とMeOH (2.7 mL) とを加えて、90℃で3時間攪拌した後、濃縮した。

【0165】

得られた残渣のトルエン溶液 (13 mL) に、DBU (0.200 mL, 1.34 mmol) を加え、100℃で4時間攪拌した。H₂Oを加えて反応を止め、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル59 g, ヘキサン:EtOAc = 25:1) で精製を行うことにより、黄色油状物質として化合物(13) (407 mg, 69%) を得た。

【0166】

[α]_D²⁷ +19.9 (c 0.1, CHCl₃);

IR (KBr) 2371, 2345, 1060, 773, 618, 476 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.82 (dd, 1H, J=11.6, 4.8 Hz, CHOTBS), 3.78 (s, 3H, CH₃OC=O), 2.39 (s, 1H, CHC=O), 2.13 (s, 3H, CH₃C=C), 2.02-1.97 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.52 (ddd, 1H, J=13.2, 4.8, 3.2 Hz, 1/2 CH₂CHOTBS), 1.39-1.29 (m, 1H, 1/2 CH₂CHOTBS), 1.31 (s, 3H, CH₃CCHOTBS), 1.25 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.04-1.00 (m, 1H, CHCH

(CH₃)₂), 1.03 (s, 3H, CH₃CCH₃), 0.90 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH₃CH(CH₃)CH), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.79 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH₃CH(CH₃)CH), 0.10 (s, 3H, 1/2 (CH₃)₂Si), 0.10 (s, 3H, 1/2 (CH₃)₂Si);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 189.3, 174.0, 166.6, 111.5, 87.9, 77.2, 58.9, 52.0, 51.3, 37.8, 29.4, 28.9, 25.9, 25.2, 24.6, 20.6, 19.0, 18.3, 16.9, 13.5, -4.4, -4.4;

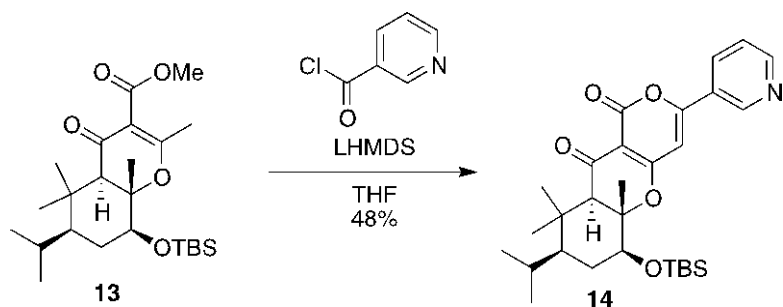
HRMS (ESI, TFANa) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₄H₄₂NaO₅Si 461.2699, 実測値: 461.2697。

【 0 1 6 7 】

4) (5aS,6S,8S,9aR)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-8-イソプロピル-5a,9,9-トリメチル-3-(ピリジン-3-イル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピラノ[4,3-b]クロメン-1,10-ジオン(14)の合成

【 0 1 6 8 】

【 化 2 6 】



【 0 1 6 9 】

アルゴン雰囲気下、LHMDS (1.06M THF溶液, 2.12 mL, 0.212 mmol) のTHF溶液 (1.0 mL) に、-78 で化合物(13) (93.0 mg, 0.212 mmol) のTHF溶液 (1.2 mL) を滴下して、室温で4時間撹拌した。その後、-78 で、塩化ニコチノイル塩酸塩 (113 mg, 0.637 mmol) を加え、0 で15分間撹拌し、次いで室温で2時間撹拌した。AcOHを加えて反応を止めた後、シリカゲル(3 g)を加えて濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル7.8 g, ヘキサン:EtOAc = 5:1) で精製を行うことにより、黄色油状物質として化合物(14) (52.0 mg, 48%) を得た。

【 0 1 7 0 】

IR (KBr) 2965, 2361, 2343, 1262, 1075, 750, 669, 647, 483, 468, 428 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.04 (br s, 1H, Py), 8.75 (br s, 1H, Py), 8.17 (d, 1H, J=8.0 Hz, Py), 7.47-7.46 (m, 1H, Py), 6.38 (s, 1H, CH=C), 3.94 (dd, 1H, J=11.6, 4.8 Hz, CHOTBS), 2.54 (s, 1H, CHC=O), 2.08-1.99 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.62-1.56 (m, 2H, CH₂CHOTBS), 1.30 (s, 3H, CH₃CCHOTBS), 1.24 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.11-1.06 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 0.95 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.93 (d, 3H, J=7.2 Hz, CH₃CH(CH₃)CH), 0.80 (d, 3H, J=6.4 Hz, CH₃CH(CH₃)CH), 0.18 (s, 3H, 1/2 (CH₃)₂Si), 0.15 (s, 3H, 1/2 (CH₃)₂Si);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 187.5, 172.4, 161.9, 157.1, 151.9, 146.9, 134.5, 100.9, 98.1, 90.8, 90.5, 77.4, 76.9, 60.4, 51.1, 38.2, 29.8, 29.4, 28.8, 25.9, 25.2, 24.6, 22.8, 18.9, 18.3, 16.8, 14.2, -4.2, -4.3;

HRMS (ESI, TFANa) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₉H₄₁NNaO₅ 534.2652, 実測値: 534.2658。

【 0 1 7 1 】

5) (5aS,6S,8S,9aS,10R)-10-ヒドロキシ-8-イソプロピル-5a,9,9-トリメチル-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-b]クロメン-6-イル・アセテート(35), (PT008)の合成

【 0 1 7 2 】

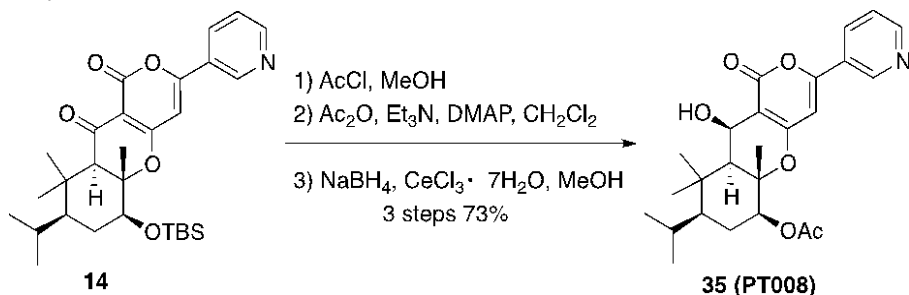
10

20

30

40

【化 2 7】



【 0 1 7 3 】

10

化合物(14) (20.0 mg, 0.0391 mmol) をMeOH (0.6 mL) とTHF (0.2 mL) との混合溶媒に溶解し、0 でAcCl (0.028 mL, 0.391 mmol) を加えて、1時間撹拌した後、濃縮した。

【 0 1 7 4 】

窒素雰囲気下、室温で、上で得られた残渣のCH₂Cl₂ 溶液 (0.8 mL) にEt₃N (0.038 mL, 0.274 mmol)、触媒量のDMAP、及びAc₂O (0.013 mL, 0.137 mmol) を加えて、室温で1時間撹拌した。MeOHを加えて反応を止め、水を加えた溶液をCH₂Cl₂で抽出した後、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮した。

【 0 1 7 5 】

得られた残渣をMeOH (0.6 mL) 及びTHF (0.2 mL) に溶解した溶液に、-78 で、CeCl₃ · 7H₂O (18.9 mg, 0.0510 mmol) とNaBH₄ (1.9 mg, 0.0510 mmol) とを加え、0 で 30分間撹拌した。アセトンを加えて反応を止め、水を加えた溶液をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質を分取TLC (ヘキサン : EtOAc = 1:2) で精製を行うことにより 白色固体物質として化合物(35) (PT008) (12.6 mg, 3 steps 73%) を得た。

20

【 0 1 7 6 】

[²⁷D] +58.3 (c 1.0, CHCl₃);

IR (KBr) 3433, 2361, 1638, 1241, 1041, 804, 669, 535, 418 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.03 (br s, 1H, Py), 8.70 (br s, 1H, Py), 8.13 (d, 1H, J=8.4 Hz, Py), 7.44 (bs, 1H, Py), 6.47 (s, 1H, CH=C), 5.05 (d, 1H, J=4.0 Hz, CH(OH)CH), 5.00 (dd, 1H, J=12.0, 4.8 Hz, CHOAc), 2.82 (bs, 1H, HOCH), 2.18 (s, 3H, CH₃C(O)OCH), 2.06-1.99 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.79 (ddd, 1H, J=13.2, 4.8, 3.2 Hz, 1/2 CH₂CHOAc), 1.67 (s, 3H, CH₃CCHOAc), 1.54 (m, 2H, CHCH(OH), CHCH(CH₃)₂), 1.32 (m, 1H, 1/2 CH₂CHOAc), 1.28 (s, 3H, CH₃C(CH₃)CH), 1.23 (s, 3H, CH₃C(CH₃)CH), 0.96 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH₃CHCH₃), 0.85 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH₃CHCH₃);

30

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) 170.5, 161.7, 126.5, 105.0, 102.2, 84.3, 78.0, 77.4, 60.6, 53.0, 51.5, 39.8, 29.9, 27.8, 26.3, 25.6, 25.4, 21.6, 19.1, 19.1, 15.9, 15.8;

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₅H₃₁NNaO₆464.2049, 実測値: 464.2048。

【実施例 9】

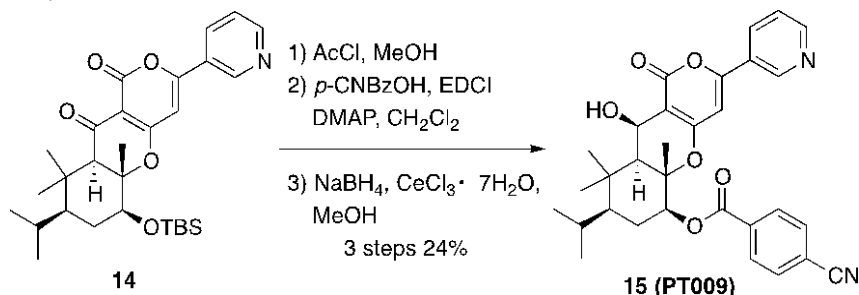
【 0 1 7 7 】

40

(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*R*)-10-ヒドロキシ-8-イソプロピル-5a,9,9-トリメチル-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-*b*]クロメン-6-イル 4-シアノベンゾエート(15), (PT009)の製造

【 0 1 7 8 】

【化 2 8】



【 0 1 7 9】

10

実施例 8 で得られた化合物(14) (40.0 mg, 0.078 mmol) を MeOH (0.6 mL) と THF (0.2 mL) との混合溶媒に溶解し、0 で AcCl (0.056 mL, 0.782 mmol) を加えて、1 時間撹拌した後、濃縮した。

【 0 1 8 0】

窒素雰囲気下、室温で、得られた残渣の CH₂Cl₂ 溶液 (1.6 mL) に、EDCI (27.0 mg, 0.141 mmol)、触媒量の DMAP、及び *p*-CNBzOH (17.3 mg, 0.117 mmol) を加えて、室温で 30 分間撹拌した。H₂O を加えて反応を止め、CH₂Cl₂ を加えて有機層を 1N HCl、NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄した。得られた有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、濃縮した。

【 0 1 8 1】

得られた残渣を MeOH (1.3 mL) と THF (0.3 mL) の混合溶媒に溶解した溶液に、-78 で CeCl₃·7H₂O (37.8 mg, 0.106 mmol) と NaBH₄ (3.8 mg, 0.106 mmol) とを加え、0 で 30 分間撹拌した。アセトンを加えて反応を止め、水を加えた溶液を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質を分取 TLC (ヘキサン : EtOAc = 1:2) で精製を行うことにより、白色固体物質として化合物(15) (PT009) (10.0 mg, 3 steps, 24%) を得た。

20

【 0 1 8 2】

[²⁷D] +88.3 (c 0.1, CHCl₃);

IR (KBr) 3433, 3020, 2360, 2341, 1637, 1216, 772, 669 cm⁻¹;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.99 (br s, 1H, Py), 8.68 (br s, 1H, Py), 8.23 (d, 2H, J=8.4 Hz, *p*-CNBz), 8.14 (br s, 1H, Py), 7.80 (d, 2H, J=8.0 Hz, *p*-CNBz), 7.45 (br s, 1H, Py), 6.41 (s, 1H, CH=C), 5.28 (dd, 1H, J=12.2, 5.0 Hz, CH₂Op-CNbz), 5.09 (d, 1H, J=3.6 Hz, CH(OH)CH), 2.85 (br s, 1H, HOCH), 2.10-2.04 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.92 (ddd, 1H, J=13.0, 4.8, 3.2 Hz, 1/2 CH₂CHOp-CNbz), 1.82 (s, 3H, CH₃CCHO *p*-CNbz), 1.70 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 1.62 (d, 1H, J=4.0 Hz, CHCH(OH)), 1.28 (s, 3H, CH₃C(CH₃)CH), 1.25 (m, 4H, CH₃C(CH₃)CH, CH₂CHOp-CNbz), 0.98 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH₃CHCH₃), 0.86 (d, 3H, J=6.4 Hz, CH₃CHCH₃);

30

HRMS (ESI, TFANA) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₃₁H₃₂N₂NaO₆ 551.2158, 実測値: 511.2171

【実施例 10】

【 0 1 8 3】

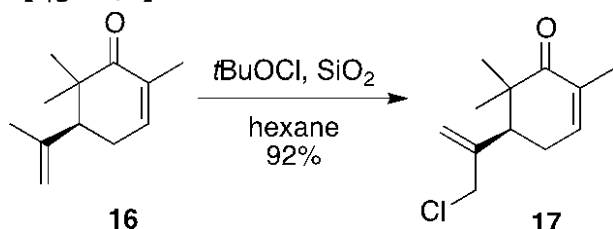
40

2-((5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*R*)-6-アセトキシ-10-ヒドロキシ-5a,9,9-トリメチル-1-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-*b*]クロメン-8-イル)プロパン-1,3-ジイル・ジアセテート(26), (PT010)の製造

1) (R)-5-(3-クロロプロプ-1-エン-2-イル)-2,6,6-トリメチルシクロヘキス-2-エンオン(17)の合成

【 0 1 8 4】

【化 2 9】



【 0 1 8 5】

、-ジメチルカルボン(16) (1.71 g, 9.59 mmol) (Srikrishna, A. et al., Chem. Commun., 1996, 11, 1369-1370.) のヘキサン (38 mL) 溶液に、シリカゲル (4.8 g) を加えた後、-30 でt-BuOCl (1.19 mL, 10.5 mmol) を滴下し、室温で40分撹拌した。Na₂S₂O₃ 飽和水溶液を加えて反応を止め、セライト濾過後、EtOAcを加えて、有機層を水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル36.8 g, ヘキサン:EtOAc = 80:1) で精製を行うことにより、黄色油状物質として化合物(17) (1.76 g, 93%) を得た。

10

【 0 1 8 6】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.61 (m, 1H, CH=CCH₃), 5.37 (s, 1H, 1/2 CH₂=C), 5.08 (s, 1H, 1/2 CH₂=C), 4.04 (m, 2H, CH₂Cl), 2.72 (t, 1H, J=7.2 Hz, CHC(CH₃)₂), 2.45 (m, 2H, CH₂CH), 1.78 (m, 3H, CH₃C=CH), 1.10 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.02 (s, 3H, CH₃CCH₃);

20

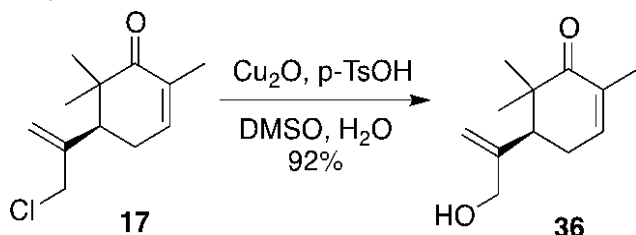
HRMS (EI) [M]⁺ 次式の計算値: C₁₂H₁₇ClO 212.0968, 実測値: 212.0976。

【 0 1 8 7】

2) (S)-5-(3-ヒドロキシプロプ-1-エン-2-イル)-2,6,6-トリメチルシクロヘキス-2-エンオン(36)の合成

【 0 1 8 8】

【化 3 0】



30

【 0 1 8 9】

窒素雰囲気下、化合物(17) (1.53 g, 7.70 mmol) のDMSO/H₂O溶液 (1:2, 12 mL) に、Cu₂O (1.43 g, 10.0 mmol) とp-TsOH (1.46 g, 8.47 mmol) とを加えた後、室温で2時間撹拌した。1% H₃PO₄溶液とEtOAcとを加え 30分間撹拌して反応を止め、セライト濾過後にEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル32.9 g, ヘキサン:EtOAc = 5:1) で精製を行うことにより黄色油状物質として化合物(36) (1.28 g, 92%) を得た。

40

【 0 1 9 0】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.62 (m, 1H, CH=CCH₃), 5.27 (s, 1H, 1/2 CH₂=C), 5.00 (s, 1H, 1/2 CH₂=C), 4.05 (m, 2H, CH₂OH), 2.53 (m, 1H, CHC(CH₃)₂), 2.44 (m, 2H, CH₂CH), 1.79 (m, 3H, CH₃C=CH), 1.11 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.04 (s, 3H, CH₃CCH₃);

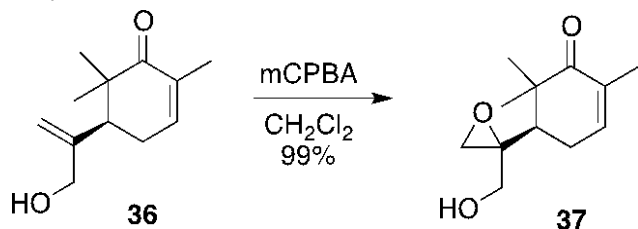
HRMS (EI) [M]⁺ 次式の計算値: C₁₂H₁₈O₂ 194.1307, 実測値: 194.1306。

【 0 1 9 1】

3) (R)-5-((S)-2-(ヒドロキシメチル)オキシラン-2-イル)-2,6,6-トリメチルシクロヘキス-2-エンオン(37)の合成

【 0 1 9 2】

【化 3 1】



【 0 1 9 3 】

窒素雰囲気下にて、化合物(36) (2.00 g, 11.1 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (111 mL) に、mCPBA (m-クロロ過安息香酸) (2.95 g, 11.1 mmol) を加え、室温下で2時間40分攪拌した。その後、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液を加えて反応を止め、 NaHCO_3 飽和水溶液を加えて、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル43.0 g, ヘキサン:EtOAc = 3:1) で精製を行うことにより、黄色油状物質として化合物(37) (2.16 g, 99%) をジアステレオマー混合物として得た。

10

【 0 1 9 4 】

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) 6.60 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 3.60 (m, 2H, CH_2OH), 3.12 (d, 1H, $J=4.5$ Hz, $1/2 \text{ CH}_2\text{OC}$), 2.70 (m, 1H, $1/2 \text{ CH}_2\text{CH}$), 2.66 (d, 1H, $J=4.8$ Hz, $1/2 \text{ CH}_2\text{OC}$), 2.50 (m, 1H, $1/2 \text{ CH}_2\text{CH}$), 1.78 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$), 1.75 (t, 1H, $J=5.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.17 (s, 3H, CH_3CCH_3);

HRMS (EI) $[\text{M}]^+$ 次式の計算値: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 210.1256, 実測値: 210.1253。

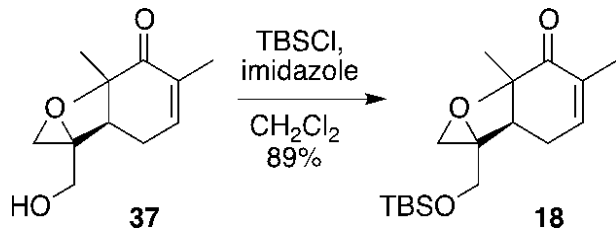
20

【 0 1 9 5 】

4) (R)-5-((R)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)オキシラン-2-イル)-2,6,6-トリメチルシクロヘキス-2-エンオン(18)の合成

【 0 1 9 6 】

【化 3 2】



30

【 0 1 9 7 】

窒素雰囲気下、化合物(37) (509 mg, 2.59 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (26 mL) に、イミダゾール (529 mg, 7.77 mmol) とTBSCl (586 mg, 3.89 mmol) とを加え、室温下30分間攪拌した。 H_2O を加えて反応を止め、EtOAcを加えて、有機層を水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル10.9 g, ヘキサン:EtOAc = 50:1) で精製を行うことにより、無色油状物質として化合物(18) (750 mg, 89%) をジアステレオマー混合物として得た。

【 0 1 9 8 】

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) 6.58 (t, 1H, $J=2.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 3.60 (m, 2H, CH_2OTBS), 2.94 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, $1/2 \text{ CH}_2\text{OC}$), 2.61 (m, 1H, $1/2 \text{ CH}_2\text{CH}$), 2.61 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, $1/2 \text{ CH}_2\text{OC}$), 2.44 (m, 1H, $1/2 \text{ CH}_2\text{CH}$), 1.93 (dd, 1H, $J=5.1, 6.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.76 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$), 1.21 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.19 (s, 3H, CH_3CCH_3), 0.86 (m, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.01 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$);

40

HRMS (ESI, TFA/Na) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 次式の計算値: $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_3\text{Si}$ 347.2018, 実測値: 347.2021。

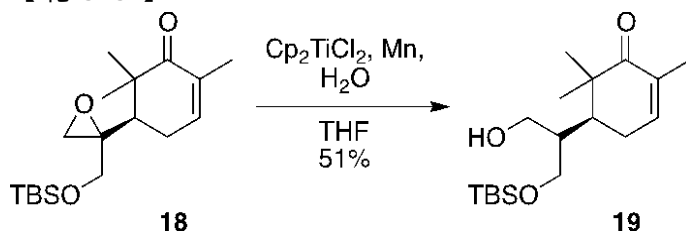
【 0 1 9 9 】

5) (S)-5-((S)-1-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,6,6-トリメチルシクロヘキス-2-エンオン(19)の合成

【 0 2 0 0 】

50

【化 3 3】



【 0 2 0 1】

アルゴン雰囲気下、室温で、 Cp_2TiCl_2 (1.26 g, 5.08 mmol) と Mn (1.02 g, 18.5 mmol) との THF 溶液 (20 mL) を 15 分間攪拌した後、化合物 (18) (750 mg, 2.31 mmol) と H_2O (1.66 mL, 92.4 mmol) との THF 溶液 (3.0 mL) 溶液を滴下し、12 時間攪拌した。 NaH_2PO_4 溶液を加えて反応を止め、セライト濾過後、 EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 16.1 g, ヘキサン: EtOAc = 10:1) で精製を行うことにより、無色油状物質として化合物 (19) (382 mg, 51%) をジアステレオマー混合物として得るとともに、未反応の化合物 (18) (276 mg, 37%) を回収した。

10

【 0 2 0 2】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6.61 (dd, 1H, $J=1.2, 2.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 3.71 (m, 2H, CH_2OTBS), 3.71 (m, 2H, CH_2OH), 2.31 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.03 (m, 1H, CHCH_2OH), 1.82 (m, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$), 1.20 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.07 (s, 3H, CH_3CCH_3), 0.89 (m, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.07 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$);

20

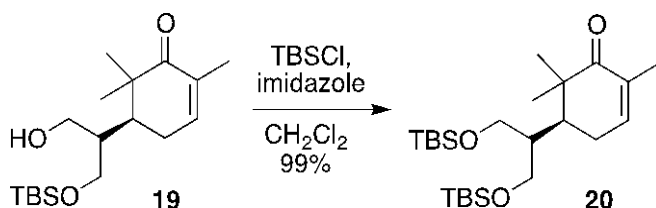
HRMS (ESI, TFANa) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 次式の計算値: $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NaO}_3\text{Si}$ 349.2175, 実測値: 349.2168。

【 0 2 0 3】

6) (S)-2,6,6-トリメチル-5-(2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-イル)シクロヘキス-2-エンオン (20) の合成

【 0 2 0 4】

【化 3 4】



30

【 0 2 0 5】

窒素雰囲気下、化合物 (19) (373 mg, 1.14 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (11 mL) に、イミダゾール (233 mg, 3.43 mmol) と TBSCl (258 mg, 1.71 mmol) とを加え、室温下で 30 分間攪拌した。 H_2O を加えて反応を止め、 EtOAc を加えて有機層を水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 8.03 g, ヘキサン: EtOAc = 200:1) で精製を行うことにより、無色油状物質として化合物 (20) (498 mg, 99%) を得た。

40

【 0 2 0 6】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.59 (dd, 1H, $J=0.9, 1.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 3.55 (m, 4H, 2 x CH_2OTBS), 2.35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.06 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OTBS})_2$), 1.85 (m, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.72 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$), 1.16 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.02 (s, 3H, CH_3CCH_3), 0.86 (m, 18H, 2 x $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.01 (m, 12H, 2 x $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$);

HRMS (ESI, TFANa) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 次式の計算値: $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{NaO}_3\text{Si}_2$ 463.3040, 実測値: 463.3061。

【 0 2 0 7】

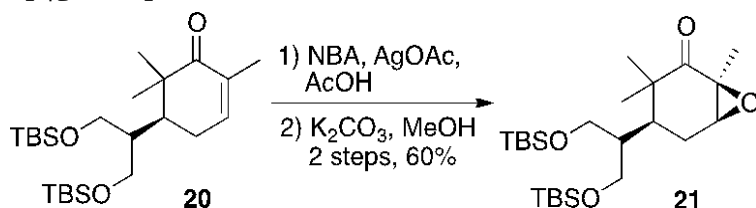
7) (1S,4S,6S)-1,3,3-トリメチル-4-(2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-4,8-ジオキサ-

50

3,9-ジシラウンデカン-6-イル)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-オン (21)

【0208】

【化35】



【0209】

10

化合物(20) (498 mg, 1.13 mmol) のAcOH溶液 (11 mL) に、NBA (3-ニトロベンジルアルコール) (468 mg, 3.39 mmol) とAgOAc (566 mg, 3.39 mmol) とを加え、室温下2時間撹拌した。セライト濾過後、NaHCO₃飽和水溶液を加えて反応を止め、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル10.7 g, ヘキサン:EtOAc = 100:1) で粗精製を行い、生成物を含む画分を濃縮して粗物質を得た。

【0210】

得られた粗物質のMeOH溶液 (2.5 mL) に、K₂CO₃ (309 mg, 2.23 mmol) を加えて、室温下で15分間撹拌した。H₂Oを加えて反応を止め、EtOAcを加えて有機層を水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル9.05 g, ヘキサン:EtOAc = 200:1) で精製を行うことにより、白色固体物質として化合物(21) (312 mg, 2 steps 60%) を得た。

20

【0211】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.60 (m, 4H, 2 x CH₂OTBS), 3.38 (ddd, 1H, J=1.2, 1.5, 3.0 Hz, CH(O)C), 2.17 (m, 2H, CH₂CHO), 1.89 (m, 1H, CH(CH₂OTBS)₂), 1.74 (m, 1H, CHC(CH₃)₂), 1.38 (s, 3H, CH₃COCH) 1.17 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃CCH₃), 0.88 (m, 18H, 2 x (CH₃)₃CSi), 0.04 (m, 12H, 2 x (CH₃)₂Si);

HRMS (ESI, TFANa) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₄H₄₈NaO₄Si₂ 479.2989, 実測値: 479.2967。

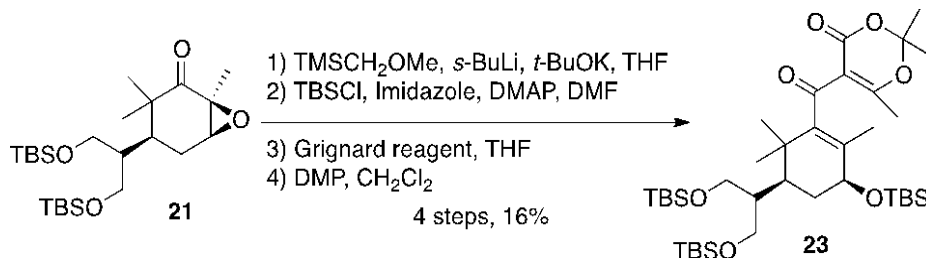
【0212】

30

8) 5-((3S,5S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,6,6-トリメチル-5-(2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-イル)シクロヘキス-1-エンカルボニル)-2,2,6-トリメチル-4H-1,3-ジオキシン-4-オン(23)の合成

【0213】

【化36】



40

【0214】

アルゴン雰囲気下、TMSCH₂OMe (0.102 mL, 0.657 mmol) のTHF溶液 (1.2 mL) に、-23℃下にてs-BuLi (1M THF溶液, 0.644 mL, 0.657 mmol) を滴下し、室温で30分間撹拌した。その後、この溶液に-78℃で化合物(21) (100 mg, 0.219 mmol) のTHF溶液 (1.0 mL) を滴下し、-60℃で20分間撹拌した。その後、t-BuOK (98.3 mg, 0.876 mmol) を加えて、室温まで徐々に昇温させ、室温で1時間撹拌した。NH₄Cl飽和水溶液を加えて15分間撹拌することにより反応を止め、EtOAcを加えて、2N HCl溶液で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮した。

50

【0215】

得られた残渣のDMF溶液 (2.2 mL) に、イミダゾール (59.9 mg, 0.880 mmol)、触媒量のDMAP、及びTBSCl (99.5 mg, 0.660 mmol) を加えて、窒素雰囲気下50℃で1時間撹拌した。H₂Oを加えて反応を止め、EtOAcを加えて有機層を水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル2.22 g, ヘキサン:EtOAc = 200:1) で粗精製を行い、生成物を含む画分を濃縮して、粗物質を得た。

【0216】

アルゴン雰囲気下-30℃で5-ヨード-2,2,6-トリメチル-4H-1,3-ジオキシン-4-オン (118 mg, 0.441 mmol) のTHF溶液 (0.7 mL) に、iPrMgCl (2.0M THF溶液, 0.221 mL, 0.441 mmol) を滴下し、1時間撹拌した後、この溶液に上記粗物質のTHF溶液 (0.7 mL) を滴下し、室温で15分間撹拌した。NH₄Cl飽和水溶液を加えて反応を止め、EtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮した。

10

【0217】

窒素雰囲気下0℃で、得られた残渣のCH₂Cl₂溶液 (1.5 mL) に、DMP (93.5 mg, 0.221 mmol) を加え、15分間撹拌した。Na₂S₂O₃飽和水溶液とNaHCO₃飽和水溶液とを加えて反応を止め、EtOAcを加えて、有機層をNaHCO₃飽和水溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル1.84 g, ヘキサン:EtOAc = 30:1) で精製を行うことにより、黄色油状物質として化合物(23) (25.4 mg, 4 steps 16%) を得た。

20

【0218】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.12 (ddd, 1H, J=2.7, 6.0, 6.6 Hz, CHOTBS), 3.61 (m, 4H, 2 x CH₂OTBS), 2.44 (s, 3H, CH₃COC(CH₃)₂), 1.92 (m, 2H, CH₂CHOTBS), 1.75 (m, 1H, CHC(CH₃)₂), 1.70 (s, 3H, CH₃COC=O), 1.69 (s, 3H, CH₃COC=O), 1.62 (m, 1H, CH(CH₂OTBS)₂), 1.52 (d, 3H, J=9.2 Hz, CH₃CCHOTBS), 1.15 (s, 3H, CH₃C(CH₃)C), 0.97 (s, 3H, CH₃C(CH₃)C), 0.89 (m, 27H, 3 x (CH₃)₃CSi), 0.04 (m, 18H, 3 x (CH₃)₂Si); HRMS (ESI, TFA/Na) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₃₈H₇₂NaO₇Si₃ 747.4484, 実測値: 747.4481。

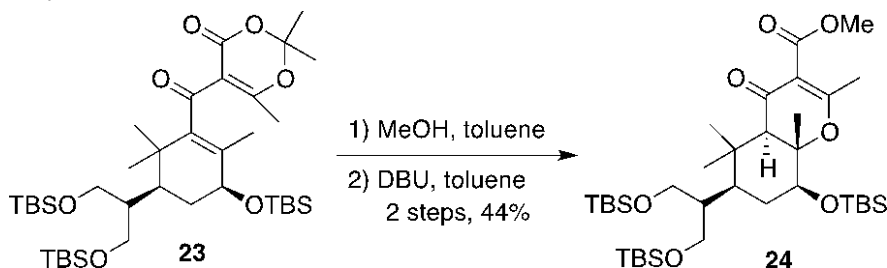
【0219】

9) (4aR,6S,8S,8aS)-メチル 8-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,5,5,8a-テトラメチル-6-(2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-イル)-4-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-4H-クロメン-3-カルボキシレート(24)

30

【0220】

【化37】



40

【0221】

化合物(23) (70 mg, 0.097 mmol) をトルエン (0.8 mL) 及びMeOH (0.2 mL) 中の溶液を90℃で3時間15分間撹拌した後、濃縮した。

【0222】

得られた残渣のトルエン溶液 (1.0 mL) にDBU (0.015 mL, 0.097 mmol) を加えて、100℃で4時間撹拌した。H₂Oを加えて反応を止め、EtOAcを加えて有機層を水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル1.46 g, ヘキサン:EtOAc = 50:1) で精製を行うことにより、黄色油状物質として化合物(24) (29.8 mg, 44%) を得た。

【0223】

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 3.79 (ddd, 4H, $J=4.5, 4.8, 6.6$ Hz, $2 \times \text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.60 (m, 3H, CH_3O), 3.45 (dd, 1H, $J=8.4, 9.9$ Hz, CHOTBS), 2.43 (s, 1H, CHC=O), 2.14 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=C}$), 1.82 (d, 1H, $J=3.0$ Hz, $1/2 \text{CH}_2\text{CHOTBS}$), 1.69 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OTBS})_2$), 1.50 (d, 1H, $J=13.5$ Hz, $1/2 \text{CH}_2\text{CHOTBS}$), 1.37 (d, 1H, $J=11.4$ Hz, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CCHOTBS}$), 1.06 (s, 3H, CH_3CCH_3), 0.92 (s, 3H, CH_3CCH_3), 0.88 (m, 27H, $3 \times (\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.04 (m, 18H, $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{Si}$);

HRMS (ESI, TFANa) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 次式の計算値: $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{NaO}_7\text{Si}_3$ 721.4327, 実測値: 721.4349.

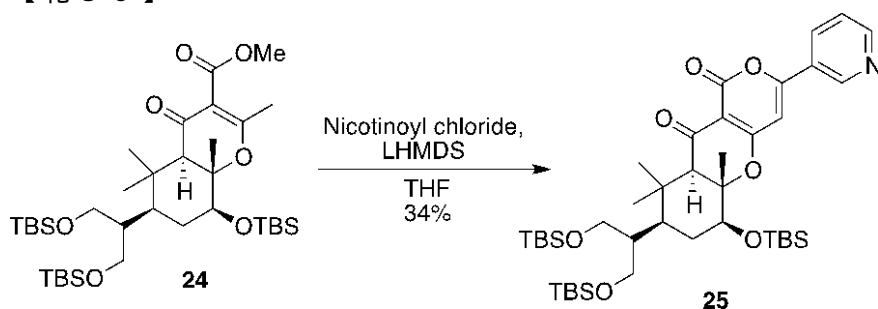
【0224】

10) (5a*S*,6*S*,8*S*,9a*R*)-6-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5a,9,9-トリメチル-8-(2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロピラノ[4,3-*b*]クロメン-1,10-ジオン(25)の合成

10

【0225】

【化38】



20

【0226】

アルゴン雰囲気下、LHMDS (1.0M THF溶液, 0.215 mL, 0.215 mmol) のTHF溶液 (0.2 mL) に、 -78°C でkago(24) (30.0 mg, 0.0429 mmol) のTHF溶液 (0.2 mL) を滴下し、室温下4時間攪拌した後、これに -78°C 下で塩化ニコチノイル塩酸塩 (22.9 mg, 0.129 mmol) を加え、 0°C で15分間攪拌し、さらに室温で2時間攪拌した。AcOHを加えて反応を止め、EtOAcを加えて、有機層を水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮して、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル0.645 g, ヘキサン:EtOAc = 5:1) で精製して、黄色油状物質として化合物(25) (11.3 mg, 34%) を得た。

30

【0227】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 9.05 (s, 1H, Py), 8.76 (s, 1H, Py), 8.22 (d, 1H, $J=8.1$ Hz, Py), 7.50 (m, 1H, Py), 6.39 (s, 1H, CH=C), 3.79 (ddd, 4H, $J=5.1, 5.7, 8.7$ Hz, $2 \times \text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.50 (m, 1H, CHOTBS), 2.60 (s, 1H, CHC=O), 1.84 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CHOTBS}$), 1.71 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OTBS})_2$), 1.56 (m, 1H, $1/2 \text{CH}_2\text{CHOTBS}$), 1.42 (m, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CCHOTBS}$), 1.15 (s, 3H, CH_3CCH_3), 0.97 (s, 3H, CH_3CCH_3), 0.91 (m, 27H, $3 \times (\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.04 (m, 18H, $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{Si}$);

HRMS (ESI, TFANa) $[\text{M}]^+$ 次式の計算値: $\text{C}_{41}\text{H}_{69}\text{NO}_7\text{Si}_3$ 772.4460, 実測値: 772.4446.

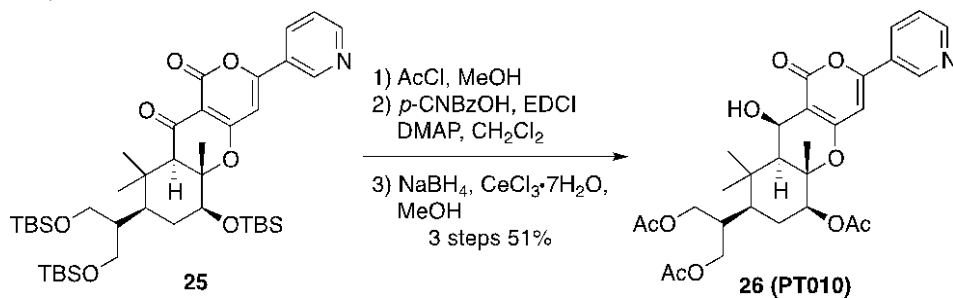
40

【0228】

11) 2-((5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*R*)-6-アセトキシ-10-ヒドロキシ-5a,9,9-トリメチル-1-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-オクタヒドロピラノ[4,3-*b*]クロメン-8-イル)プロパン-1,3-ジイル・ジアセテート(26), (PT010)の合成

【0229】

【化 3 9】



【 0 2 3 0 】

10

化合物(25) (11.3 mg, 0.0146 mmol) のMeOH溶液 (0.5 mL) に、0 でAcCl (0.0207 mL, 0.292 mmol) を加えて、1時間攪拌した後、濃縮した。

【 0 2 3 1 】

窒素雰囲気下0 で、得られた残渣のCH₃CN 溶液 (0.5 mL) に、Et₃N (0.033 mL, 0.234 mmol)、触媒量のDMAP、及びAc₂O (0.011 mL, 0.117 mmol) を加えて、室温で15分間攪拌した。MeOHと水を加えて反応を止め、CH₂Cl₂で抽出した後、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮した。

【 0 2 3 2 】

得られた残渣のMeOH溶液 (0.5 mL) に、0 で、CeCl₃ · 7H₂O (21.8 mg, 0.0584 mmol) とNaBH₄ (2.2 mg, 0.0584 mmol) とを加えて30分間攪拌した。アセトンを加えて反応を止め、水を加えた後、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥後、濃縮し、得られた粗物質を分取TLC (ヘキサン : EtOAc = 1:2) で精製することにより 白色固体物質として化合物(26), (PT010) (4.2 mg, 3 steps 51%) を得た。

20

【 0 2 3 3 】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.04 (s, 1H, Py), 8.71 (s, 1H, Py), 8.20 (m, 1H, Py), 7.50 (m, 1H, Py), 6.50 (d, 1H, J=4.8 Hz, CH=C), 5.05 (d, 1H, J=4.0 Hz, CHOH), 4.94 (m, 1H, CHOAc), 4.19 (m, 2H, CH₂OAc), 3.97 (m, 2H, CH₂OAc), 2.29 (m, 1H, CH(CH₂OAc)₂), 2.16 (m, 3H, CH₃C=O), 2.12 (m, 2H, CH₂CHOAc), 2.08 (m, 1H, CHC(CH₃)₂), 2.08 (m, 6H, 2 x CH₃C=O), 1.97 (m, 1H, CHCHOH), 1.58 (s, 3H, CH₃CO) 1.34 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃CCH₃);

30

HRMS (ESI, TFANA) [M+Na]⁺ 次式の計算値: C₂₉H₃₅NNaO₁₀ 580.2159, 実測値: 580.2137。

【 0 2 3 4 】

(試験例 1)

実施例で製造した各化合物について、A C A T 2阻害活性を次にのべるようにして調査した。

【 0 2 3 5 】

A C A T 2 の酵素源の調製方法:

Uelmenらの方法 (J. Biol. Chem. 270巻, 26192-26210, 1995年) を一部改変して行った。A C A T 2 の酵素源としては、マウス肝臓ミクロソーム由来の膜画分を用いた。マウス肝臓は緩衝液 A [50 mMトリス塩酸液 (pH 7.8)、1 mMエチレンジアミン四酢酸及び1 mMフェニルメタンスルフォニルフルオリド] 中でポッター型ホモジナイザー (Tokyo-RIKO 社製) を用いてホモジナイズした。これを12000 × gで遠心した上清を10000 × gで超遠心した沈渣をミクロソーム画分とし、この画分を5 mg/mlの蛋白質濃度となるように緩衝液Aで調整して酵素源を調製した。

40

【 0 2 3 6 】

A C A T 2 阻害活性の測定方法とピリピロペンAに対する比活性の評価方法:

A C A T 2 活性の測定は、酵素源200 μg蛋白量、200 mM牛血清アルブミン、[1-¹⁴C] オレオイルコエンザイム A (最終濃度170 μM, 0.09 μCi) と各々の誘導体を緩衝液 A に加えて全量200 μlとし、37 で5分間反応させた。各々の誘導体の代わりにメタノールを10

50

μl加えたものをコントロールとした。

【 0 2 3 7 】

次いで、そこに1.2 mlクロロホルム/メタノール(1:2)を加えて反応を停止させ、Blish & Dyer法 (Can. J. Biochem. Physiol. 37巻, 911-917, 1959年) により脂質を回収した。クロロホルム層を乾固後、薄層クロマトグラフィー (シリカゲルプレート、メルク社製、厚さ0.5 mm) にスポットし、ヘキサン/ジエチルエーテル/酢酸 (70:30:1, v/v) の溶媒で展開して分離した。次に生成した [^{14}C] コレステリルオレートの量をFLA 7000 (富士フィルム社製) で定量して、コントロールと比較することにより試験化合物の阻害活性を以下の式により算出した。なお、何もスポットしていない薄層クロマトグラフィーの放射活性をバックグラウンドとした。

10

【 0 2 3 8 】

阻害率 = $100 - [(\text{試験化合物添加時の放射活性}) - (\text{バックグラウンド})] / [(\text{コントロールの放射活性}) - (\text{バックグラウンド})]$

こうして求めた阻害率から本酵素活性を50%阻害する濃度 (IC_{50}) を算定した。結果を次の表1にまとめて示す。表中の記号の意味は次の通りである：

***:0.5 μM 阻害活性

** :10 μM 阻害活性 > 0.5 μM

* :100 μM 阻害活性 > 10 μM

阻害活性 = A C A T 2 を 5 0 % 阻害する濃度

【 0 2 3 9 】

20

【 表 1 】

化合物番号	阻害活性
PT001	*
PT002	*
PT003	*
PT004	**
PT005	***
PT006	***
PT007	**
PT008	**
PT009	***
PT010	*
ピリピロペンA	***

30

40

【 0 2 4 0 】

上記結果から、本発明に係る化合物はいずれも A C A T 2 に対する高い阻害活性を示し、高活性な A C A T 2 阻害剤として脂質異常症ならび動脈硬化症の予防治療への有用性が期待される化合物であることがわかる。また本発明に係る化合物は、ピリピロペンAを原料とせずに、完全な化学合成により製造することができるので、医薬原料となり得る多様な化合物を供給できる可能性がある。

【 0 2 4 1 】

なお、A C A T 2 阻害活性試験は上記の方法に限定されず、例えばラット、サル等の動

50

物の小腸または肝臓から調製したミクロソームを A C A T 2 酵素源として使用してもよい。また A C A T 2 を高発現させた培養細胞から調製したミクロソームを A C A T 2 酵素源として使用することもできる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/10 1 0 1

(72)発明者 大村 智
神奈川県相模原市南区北里1丁目15番1号 学校法人北里研究所内

(72)発明者 長光 亨
神奈川県相模原市南区北里1丁目15番1号 学校法人北里研究所内

(72)発明者 供田 洋
神奈川県相模原市南区北里1丁目15番1号 学校法人北里研究所内

Fターム(参考) 4C071 AA01 AA07 BB01 CC12 EE07 FF17 HH08 JJ05 LL01
4C086 AA01 AA02 CA01 MA01 MA04 NA14 ZA45 ZC33 ZC41