

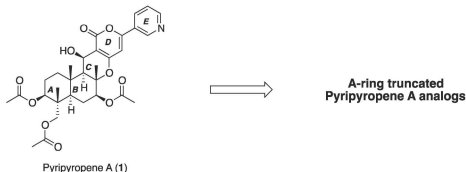
29K-am10S

ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A 構造簡略型誘導体の合成研究

○寺山 富明¹, 大野 浩直¹, 大多和 正樹¹, 松田 大介¹, 大城 太一¹,
福田 隆志¹, 大村 智¹, 供田 洋¹, 長光 亨¹(¹北里大薬)

【目的】Pyripyropene A (**1**) は唯一の ACAT2 選択的阻害剤であり、新規脂質異常症予防治療薬としての開発が期待されており、当研究室において **1** を原料とした新規誘導体の合成、並びに構造活性相関研究が行われている¹⁻³⁾。更に、今後の創薬研究を進める上で様々な理由から必要とされる **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 **1** の全合成経路の確立にも成功している⁴⁾。そこで本研究では更なる構造活性相関の知見を得るために、**1** の全合成経路を応用した A 環簡略型誘導体群の合成と活性評価を行った。

【結果】(R)-(-)-Carvone を出発原料とし、立体選択的なエポキシドの導入、立体選択的な分子内マイケル環化反応、C-アシル化に続く立体選択的環化反応等を経て、A 環簡略型誘導体群の合成を達成した。活性評価の結果、数種の誘導体が非天然化合物としては初めて ACAT2 選択的な阻害活性を示すことを明らかとした。



References 1) Tomoda, H. *et al.* WO2009081957. 2) Tomoda, H. *et al.* WO 2010150739.
3) Tomoda, H. *et al.* WO 2011122468. 4) Odani, A. *et al. Tetrahedron* **2011**, 67, 8195.