

平成 27 年度

博士論文

臨床応用を志向した
ヘテロ環含有合成医薬品の創薬研究
**Drug Discovery and Clinical Application
of the Heterocyclic Compounds**

千葉科学大学
大学院薬学研究科
薬学専攻

溝井 健太

平成 28 年 3 月

目次

略語表	...4
序論	...6
本論	
第 1 部 3-Functionalized indole の新規合成法の開発	...9
第 1 章 はじめに	...10
第 2 章 3-Acylindole の合成	
第 1 節 ホウ素系 Lewis 酸 (B-LA) の検討	...15
第 2 節 ニトリルの基質汎用性の検討	...17
第 3 節 インドールの基質汎用性の検討	...21
第 4 節 2-Methylindole に対するニトリルの基質汎用性の検討	...24
第 3 章 3-Aminoalkylindole の合成	
第 1 節 基質汎用性の検討	...26
第 2 節 Indolylglycine 前駆体の合成	...29
第 3 節 キラル 3-Aminoalkylindole の合成	...32
第 4 章 $^{11}\text{B-NMR}$ による確認	...35
第 5 章 結論	...38
第 6 章 実験の部	...39

第2部 Atorvastatin プロドラッグの合成と評価	...59
第1章 はじめに	...60
第2章 Atorvastatin ester の合成	
第1節 Fischer エステル化反応による合成	...65
第2節 エステル交換反応による合成	...67
第3節 縮合反応による合成	...68
第3章 Diacyl atorvastatin の合成	...73
第4章 Atorvastatin プロドラッグの代謝活性化能の評価	
第1節 条件検討	...74
第2節 ヒトミクロソーム存在下における代謝活性化能の評価	...75
第3節 発現酵素存在下における代謝活性化能の評価	...81
第5章 結論	...82
第6章 実験の部	...83
引用文献	...107
謝辞	...112
主論文目録	...113
審査委員	...114

略語表

AADAC, human arylacetamide deacetylase
Ac, acetyl
aq., aqueous
BA, bioavailability
B-LA, boron Lewis acid
Bn, benzyl
Boc, butyloxycarbonyl
BPHB, butyl *p*-hydroxybenzoate
Bs, benzenesulfonyl
cat., catalyst
Cbz, benzyloxycarbonyl
CES, carboxylesterase
c.m., complex mixtures
Cp, cyclopentadienyl
DCC, dicyclohexylcarbodiimide
DIPEA, *N,N*-diisopropylethylamine
DMAP, 4-dimethylaminopyridine
DMP, 2,2-dimethoxypropane
DMSO, dimethylsulfoxide
EDC, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide
eq, equivalent
ESI, electrospray ionization
Et, ethyl
HEPES, 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
HFP, 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl
HIM, human small intestine microsomes
HLM, human liver microsomes
HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
HPLC, high performance liquid chromatography
HRMS, high resolution mass spectrometry
Hz, hertz

IR, infrared
LA, Lewis acid
M, moles per liter
mp, melting point
N.D., not detectable
NMR, nuclear magnetic resonance
n.o., not obtained
n.r., no reaction
Phen, 1,10-phenanthroline
PON, paraoxonase
rt, room temperature
S.D., standard deviation
temp., temperature
TFA, trifluoroacetic acid
TFAA, trifluoroacetic anhydride
TFE, 2,2,2-trifluoroethyl
THF, tetrahydrofuran
TLC, thin-layer chromatography
TMS, tetramethylsilane
 t_R , retention time
Tris, tris(hydroxymethyl)aminomethane
Ts, *p*-toluenesulfonyl
TsOH, *p*-toluenesulfonic acid

序論

医療の目的は「疾病の治療」「QOLの改善」「疾病の予防、健康増進」に大きくまとめられる。古来より医療最大の目的は「疾病の治療を行い、症状を緩和し、また命を救うこと」であった。そして医療の発展、高度化に伴い、寿命が大きく延びることとなった。高齢化の進展と生活様式の欧米化などにより疾病構造も変化し、医療の対象は、感染症などの急性疾患から、癌や生活習慣病などの慢性疾患まで拡大し、医療の目的もまた「QOLの改善」「疾病の予防」へと展開した。

一方、薬とは「疾病の治療、予防するもの」のみならず「農薬や殺虫剤などの化学物質」「気分を良くするもの」「健康の保持、増進に効用があるもの」と幅広い意味で用いられる。それらの中で「医薬品」とは、臨床において「疾病の予防、診断、治療に使われる薬」のことを称し、¹⁾ 医療の目的を果たすために用いられるものである。医療の対象の変遷に伴い、臨床で必要とされる医薬品は多様化し、そのニーズに応えるべく、医薬品の創薬研究が盛んに行われるようになった。その結果、様々な疾患に対する医薬品が開発され、それらは現在の我々の生活を支える重要な存在となった。

特に、近年の我が国は高齢者社会となっているため、生活習慣病である高血圧、糖尿病、脂質異常症などに関わる医薬品が臨床に多く供されている。QOLを維持するためには、これらの症状を緩和させるための医薬品が必要不可欠となっている。したがって、臨床応用が期待される創薬研究は、今後ますます発展していくと考えられる。

我が国では2015年9月に「医薬品産業強化総合戦略～グローバル展開を見据えた創薬～」が厚生労働省により策定された。「イノベーションの推進」という項目の中に「アカデミア等で発見された優れたシーズの実用化を促進するために、産学官が連携して取り組むとともに、我が国のバイオベンチャーを育てる好循環（バイオベンチャーのエコシステム）の確立を図ることが必要」「医薬品の研究開発には、多様な学問領域が関わっており、それぞれの領域で高度な人材が求められる。また、研究開発にあたって臨床研究・治験が必要という特徴を有する医薬品分野においては、人材は産業界のみでは足りず、アカデミア等も含めて必要となる」と明記されている。²⁾ したがって、アカデミア創薬研究は、複雑化、多様化し、日本の創薬研究を支えていくものへと成長することが求められている。

Figure 1 に臨床医薬品の創薬研究の流れを示すが、この中でもアカデミア創薬研究の大部分が基礎研究の分野である。創薬研究において重要な科学とは「科学的な情報に基づき、天然から有効な成分を分離し、化学合成し、その誘導体や関連化合物の中からリード化合物を見いだす。そして臨床応用するために、受容体や酵素との作用を考慮しながら分子変換や修飾をすることにより、新しく副作用の少ない薬を求める。さらに、この物質の分子構造とそれに由来する生物活性の関係について、生命科学の情報に基づき、薬の創製を目指すこと」である。したがって創薬科学は「有機化学だけでなく、薬理学、

生化学, 毒性学, 薬物動態学, 製剤学, 基礎医学などが関与する学際的な学問である点が特徴」である.³⁾ このような分野を跨いだ知識, 知見に基づいたドラッグデザインが創薬科学の流れとなっている。

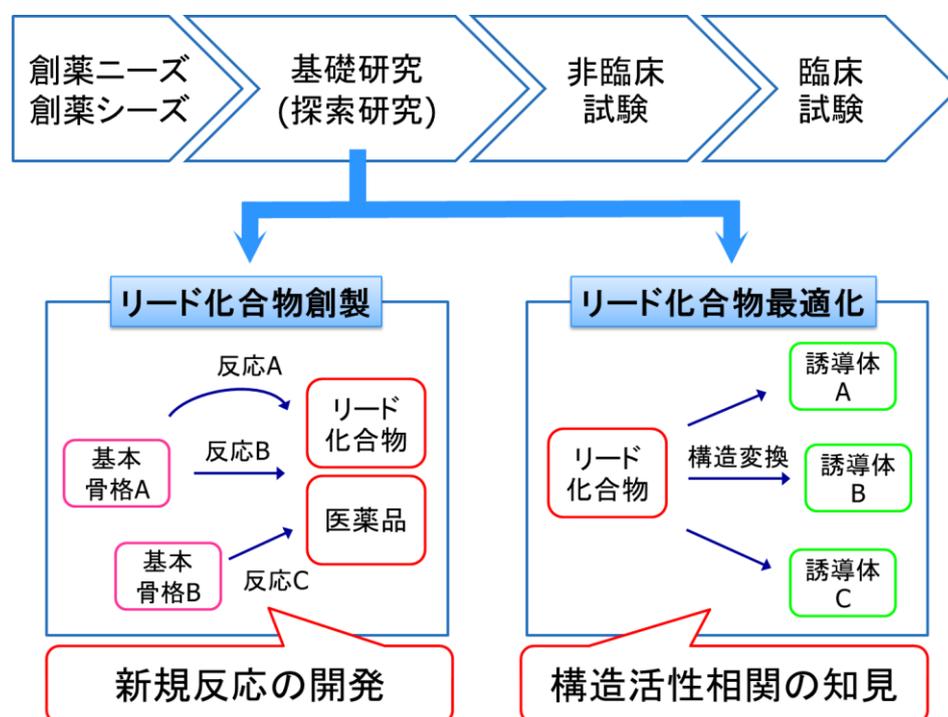


Figure 1. Process of drug discovery research

Figure 1 の中での本研究の役割は, リード化合物の創製, 最適化に該当する部分である。「リード化合物創製」とは, 生化学などの知見に基づき, 生物活性を有するリード化合物をデザインし, そのリード化合物を有機化学的に創製する分野である。リード化合物の創製には様々な有機反応が用いられるが, それらの中には, 直接的には合成できず, 迂回した経路から合成していく場合も多々あるため, 汎用性の高い「新規反応の開発」が求められている。また, 既存医薬品の合成過程には, 何工程をも必要とするものが存在する。その合成過程を短縮し, より簡便にするための「新規反応の開発」も求められている。一方, 「リード化合物最適化」とは, 医薬品へと発展させるために, 合成したリード化合物を *in vitro* で試験しつつ, より生物活性が高く, 毒性の低い, 安定な誘導体へと変換していく分野である。この分野では構造活性相関の情報に基づき, リード化合物を様々な誘導体へと変換していく必要があるため, その「構造活性相関の知見」が求められている。

上述したようなリード化合物創製, 最適化の中で本研究の目的は, 有機化学的な「新規有機反応の開発」と, 薬物動態学的な「構造活性相関」の視点から臨床に応用可能な創薬研究を目指すことである。

ところで、臨床医薬品は「有機合成医薬品」「天然起源の生薬類」「微生物代謝産物による医薬品」「無機医薬品」に大別されるが、その大部分が有機化合物である。その中でも、ヘテロ環（複素環）化合物が重要であると考えられる。

一般に、ヘテロ環化合物とは、「2種類あるいはそれ以上の元素を環構成成分とする環状有機および無機化合物の総称」である。⁴⁾ヘテロ環化合物は、核酸塩基やアミノ酸、ビタミンなどのヒトの生活に欠かせない化合物の構成成分となっている。そして、現在臨床で使用されている医薬品においてもヘテロ環含有医薬品が大部分を占めている。例えば、ピリジン骨格を有する pioglitazone (1) (糖尿病薬) やピロリジン骨格を有する captopril (2) (抗高血圧薬) などが挙げられる (Figure 2)。それらの合成医薬品は、母核となるヘテロ環骨格に側鎖を導入したり、化合物同士をカップリングさせたりすることで合成される。したがってヘテロ環の反応性について研究を行うことは、臨床応用を目指した創薬研究において有用であると考えられる。

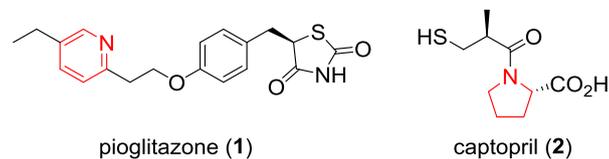


Figure 2. Heterocycles-containing pharmacological compounds

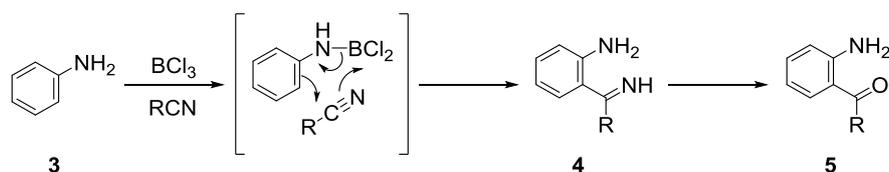
本研究では創薬研究の観点において、最初にヘテロ環化合物に着目し、その中のインドール化合物について、新規官能基化の研究を行った。次に、既存医薬品である atorvastatin をリード化合物と捉え、そのプロドラッグ化および代謝活性化に関する構造活性相関について研究を行った。

第 1 部

3-Functionalized indole の新規合成法の開発

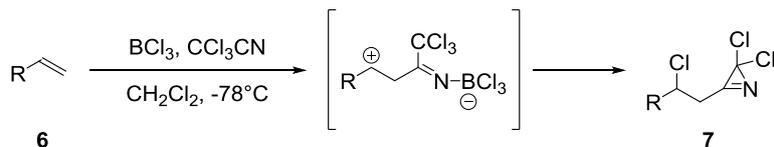
第1章 はじめに

Sugasawa らは BCl_3 存在下で、ニトリルによる aniline (**3**) のオルト選択的 Friedel–Crafts 反応を報告した (Scheme 1).⁵⁾ この知見を基に Hamana & Sugasawa は、ホウ素系 Lewis 酸 (B-LA) が効果的にニトリルを活性化し、求電子試薬として種々の置換アルケンと反応することを報告した. 例えば、一置換 **6** あるいは二置換アルケン **8** による Prins タイプ反応を始め,⁶⁾ 三置換アルケン **11** による ene 反応や,⁷⁾ allyltrimethylsilane (**13**) による細見–櫻井反応が挙げられる (Scheme 2).⁸⁾

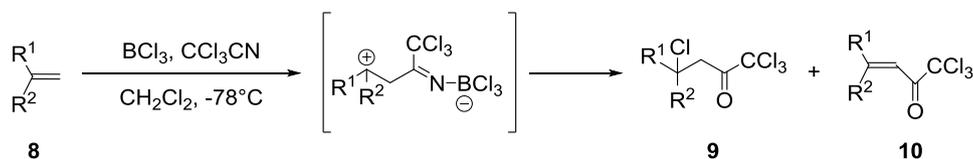


Scheme 1. Specific ortho Friedel–Crafts reaction of aniline

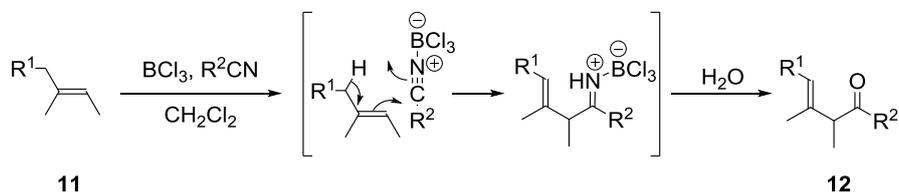
Type I (Prins type) reaction



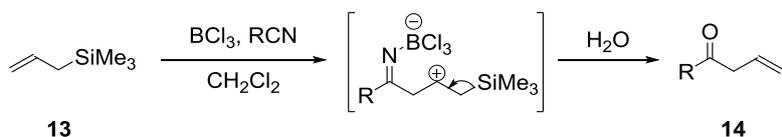
Type II (Prins type) reaction



Type III (ene) reaction



Hosomi–Sakurai reaction



Scheme 2. Reaction of substituted alkenes with nitriles in the presence of boron trichloride

ところで、臨床で使用されているヘテロ環の代表例としてインドール化合物がある。インドールは tryptophan (15) (アミノ酸) に含まれるヘテロ環であり、自然界の中に数多く存在している。さらに indometacin (16) (NSAIDs) や pindolol (17) (β 受容体遮断薬), ramosetron (18) (5-HT₃ 受容体遮断薬) などの合成医薬品の部分構造としても利用されている (Figure 3).

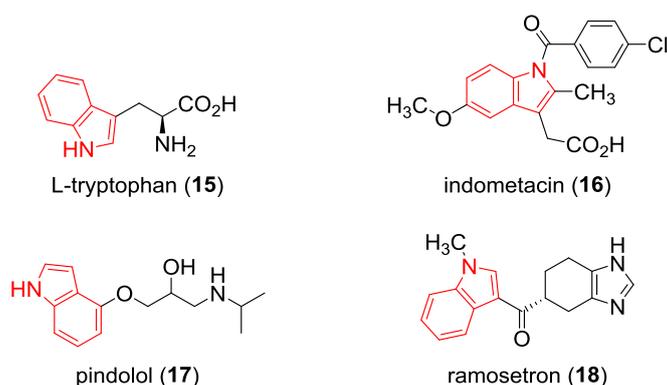
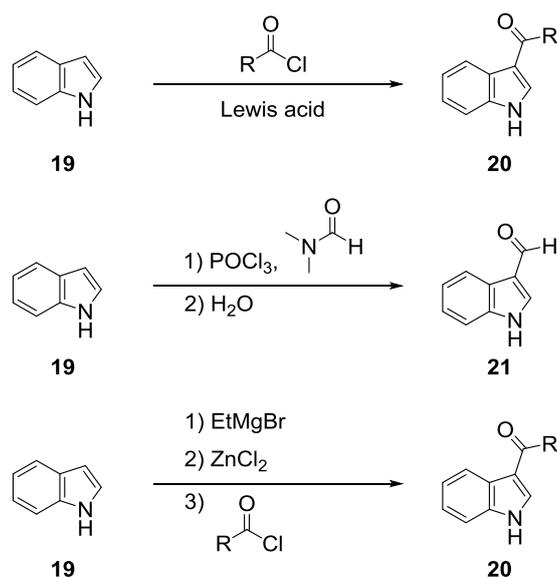


Figure 3. The structures of natural product and synthesizing pharmaceutical including the indole skeleton

特に 3-アシルインドールや 3-アルキルインドールは、様々なアルカロイドやインドール誘導体の合成中間体として数多く利用されている。^{9,10)} また、3-アシルインドール誘導体は抗癌作用や抗 HIV-1 インテグラーゼ作用などの薬理効果を有することも報告されている。¹¹⁻¹³⁾ さらに、Figure 3 で示した ramosetron (18) は、3-アシルインドール構造を有する医薬品であり、我が国においてもナゼア (制吐薬)、イリボー (過敏性腸症候群治療薬) として数多く処方されている。

このようにインドール誘導体は注目度が高く、特に 3-アシルインドールについて、長年に渡り研究が行われている。3-アシルインドール合成は、インドールの 3 位に対する求電子置換反応によるものが一般的であり、Friedel-Crafts 反応や、¹⁴⁻¹⁹⁾ Vilsmeier-Haack 反応、²⁰⁾ インドール-金属塩によるアシル化反応など、²¹⁾ 非常に多くの方法が報告されている (Scheme 3).

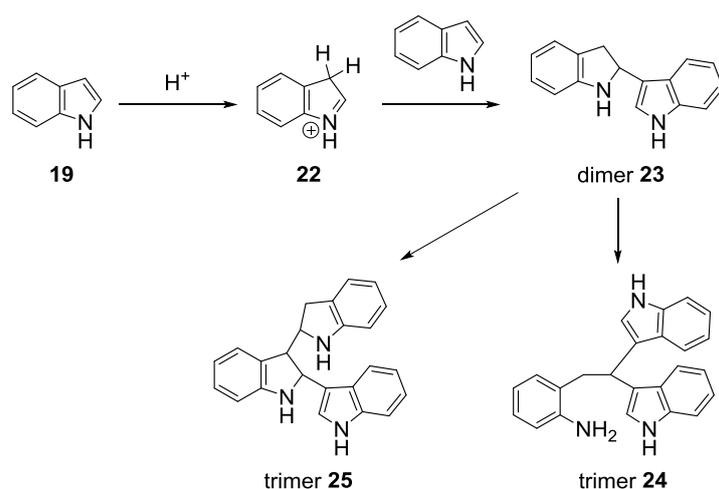


Scheme 3. Synthesis of 3-acylindole

Scheme 3 の上段に示した、インドールの 3 位 Friedel–Crafts アシル化反応は、酸性条件下において様々な副反応が競合して起こり、1-アシルインドールや、1,3-ジアシルインドール、オリゴマー体、さらにはそのオリゴマー体のアシル化体などが得られることが知られている。それらの副反応を抑制するためには、インドールの窒素原子をあらかじめ保護した状態で用いなければならない。よって、窒素原子の保護、脱保護の工程が必要である、あるいは用いられるインドール構造に制限がかかるなどと問題点が多かった。

オリゴマー化による生成物を以下の Scheme 4 に示す。^{22,23)} これらは Lewis 酸 (LA) として最もよく用いられている AlCl_3 の Lewis 酸性が強いことに起因し、特に、遊離した HCl によるものが最も大きな原因である。そこで近年、その Lewis 酸性を抑えた代替 LA として、 Et_2AlCl や、¹⁷⁾ SnCl_4 、¹⁶⁾ ZrCl_4 ¹⁴⁾ を用いたアシル化反応が報告され、インドールの基質汎用性が拡大した。

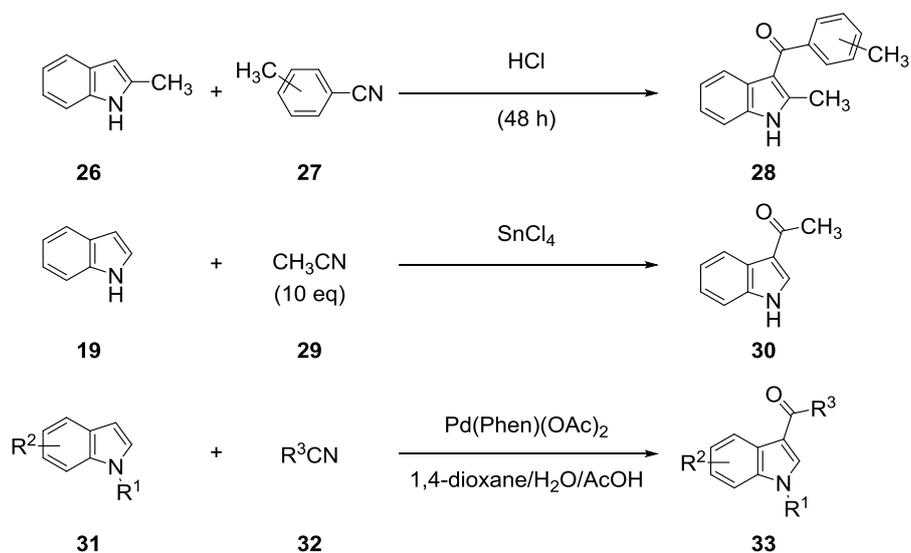
このように、上記の問題点を改善する新しい手法が次々と報告されているが、入手困難な試薬、高価な試薬、あるいは毒性が高く取扱いづらい試薬を利用する反応や、操作が煩雑であり一般的に用いることが難しい反応などであり、改善の余地があった。



Scheme 4. Oligomerization of indole

一方、求電子試薬である酸塩化物の代替としてニトリルを用いたインドールのアシル化反応も、少数ではあるが報告されている (Scheme 5).^{16,24-26)} ニトリルは酸塩化物よりも安定であり、取扱い易い試薬である。

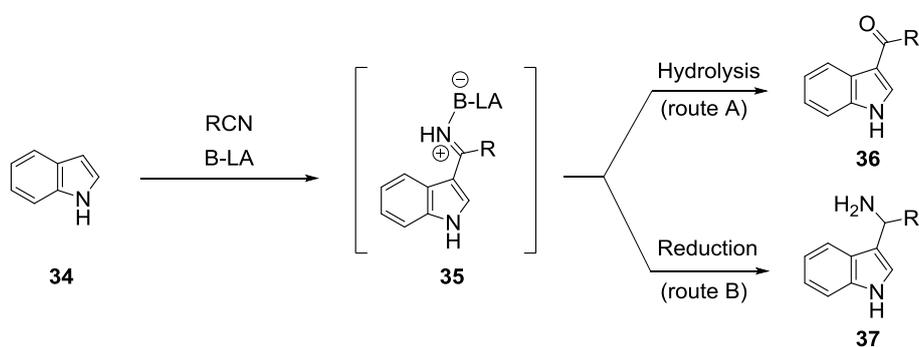
Kunori は HCl ガスが Brønsted 酸として働き、種々の tolunitrile **27** を活性化し、2-methylindole (**26**) とのアシル化反応が進行することを報告している。²⁶⁾ また、Otoni らは SnCl₄ を LA として用いた、acetonitrile (**29**) の Friedel-Crafts タイプのアシル化反応を報告している。¹⁶⁾ これらの報告は、反応時間や当量に問題があり、基質汎用性についての調査も成されていない。



Scheme 5. Acylation of indole with nitrile

本研究では, Hamana & Sugawara の報告に基づき, B-LA とニトリルの組み合わせがインドールの 3 位に対しどのような反応性を持ち, 有用な置換基導入法になり得るかを解明することを目的とし, その調査を試みた. また, それに伴う基質汎用性の調査も行うこととした.

まず, 予期される反応経路を Scheme 6 に示す. Indole (34) が B-LA 存在下でニトリルと求電子置換反応することで, イミニウム中間体 35 が生成すると考えられる. この中間体 35 は加水分解により 3-acylindole 36 を与える (route A). 一方, 共通中間体 35 を還元すると, ニトリルの持つ窒素原子を利用した 3-aminoalkylindole 37 を与える (route B).



Scheme 6. Reaction mechanism of 3-acylindole and 3-aminoalkylindole

第2章 3-Acylindole の合成

第1節 ホウ素系 Lewis 酸 (B-LA) の検討

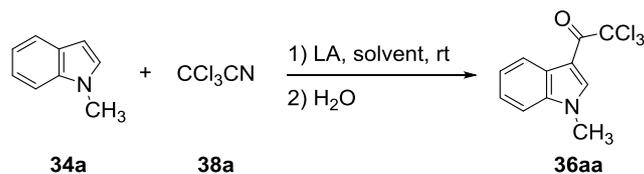
Scheme 6 の route A, インドールの3位アシル化反応について記述する.

始めに, 1-methylindole (**34a**) および求電子性の高い trichloroacetonitrile (**38a**) を用いて最適な B-LA の探索を行った (Table 1). 種々の B-LA (Entries 1–5) を検討した結果, PhBCl₂において最もよい収率が得られた (Entry 5).

Bagutski らは, BCl₃がインドールの3位に結合し, 塩を形成するとの知見を報告している (Scheme 7).²⁷⁾ Entry 1において目的化合物 **36aa** の収率が低かったのは, 反応系中で生成した塩 **39** が求電子試薬として働き, インドール同士によるダイマー**41** の形成が促進されたためだと考えられる (Scheme 8). それと比較し, PhBCl₂ (Entry 5) は BCl₃よりも立体的に嵩高く, Lewis 酸性も弱いため, 効果的にニトリルを活性化することができるため, 収率よく **36aa** が得られたのだと考えられる.

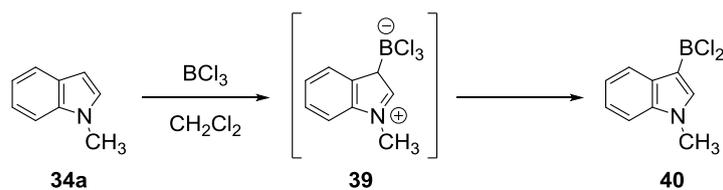
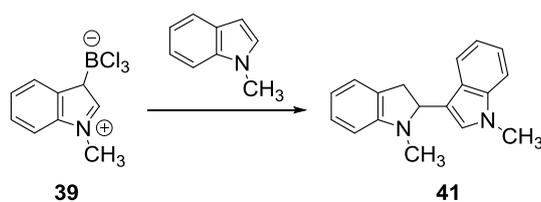
さらに溶媒 (Entries 5–7) について検討したところ, CH₂Cl₂において最も収率よく **36aa** が得られた (Entry 5). また, PhBCl₂ の当量について検討を行った. 過剰量での反応を確認するために, B-LA を2当量にしたところ収率が低下した (Entry 8). 同様に, 触媒量での反応を期待し, B-LA を0.5当量にしたところ収率が低下した (Entry 9). よって本反応は化学量論量で進行し, 過剰な B-LA は収率を低下させる要因となることが確認された.

一方で B-LA 以外の LA についても検討を行った (Entries 10–12). その中で AlCl₃ (Entry 10) が PhBCl₂ と同等の高い収率を示した. しかし, 後処理に HCl 水溶液を用いる AlCl₃ よりも, PhBCl₂ の方が簡便かつ温和に後処理を行うことができるため, 今後の検討は PhBCl₂ および CH₂Cl₂ を用いて検討を進めることとした.

Table 1. Acylation of 1-methylindole with trichloroacetonitrile promoted by LA ^{a,b}

Entry	LA (eq)	Solvent	Time (h)	Yield (%)	Entry	LA (eq)	Solvent	Time (h)	Yield (%)
1	BCl ₃ (1.2)	CH ₂ Cl ₂	20.5	50	7	PhBCl ₂ (1.2)	toluene	1	21
2	BBr ₃ (1.2)	CH ₂ Cl ₂	4	69	8	PhBCl ₂ (2.0)	CH ₂ Cl ₂	1	54
3	BF ₃ ·OEt ₂ (1.2)	CH ₂ Cl ₂	17	14	9	PhBCl ₂ (0.5)	CH ₂ Cl ₂	1	17
4	9-BBN-OTf (1.2)	CH ₂ Cl ₂	3.5	53	10	AlCl ₃ (1.2)	CH ₂ Cl ₂	1.5	84
5	PhBCl ₂ (1.2)	CH ₂ Cl ₂	3	82	11	TiCl ₄ (1.2)	CH ₂ Cl ₂	1.5	64
6	PhBCl ₂ (1.2)	Et ₂ O	1	21	12	SnCl ₄ (1.2)	CH ₂ Cl ₂	1	31

^a 1.0 eq of nitrile was used. ^b Isolated yield.

**Scheme 7.** Reaction of 1-methylindole with BCl₃**Scheme 8.** Dimerization of 1-methylindole

第2節 ニトリルの基質汎用性の検討

2番目に、基質として1-methylindole (**34a**) を用いて、PhBCl₂存在下で種々のニトリルを反応させ、その反応性の違いを、脂肪族ニトリル (Table 2) および芳香族ニトリル (Table 3) についてそれぞれ検討した。

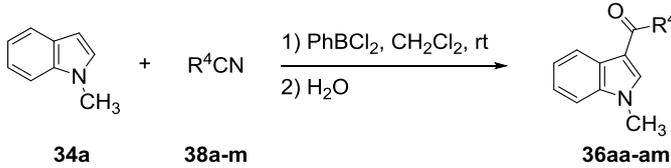
Table 2 に示したように脂肪族ニトリルの場合、シアノ基の α 位に電子求引基が結合したもののにおいて、中程度から高程度の収率で反応が進行した (Entries 1-7)。また Entries 5, 9 および Entries 7, 10 の比較から、シアノ基と電子求引基の結合距離が短くなるほど反応性が高いことが推察される。しかしEntry 8の場合、 α 位に電子求引基を有するニトリルではあるが、本条件下では反応が複雑化し目的の化合物が得られなかった。さらに、電子求引基の無いニトリル (Entries 11-13) では、反応性が低く、低収率となった。

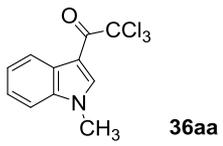
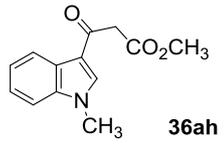
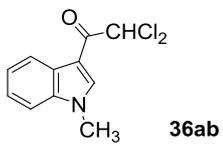
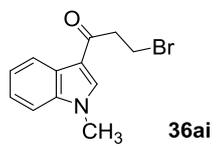
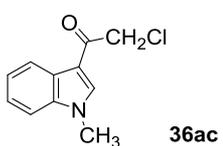
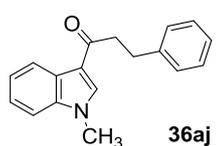
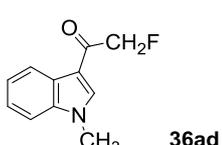
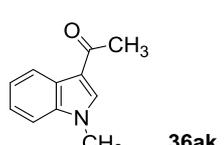
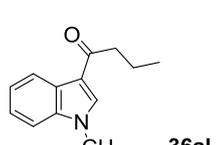
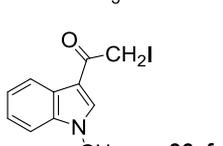
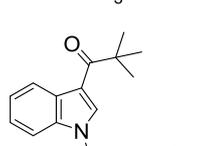
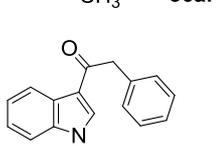
シアノ基の α 位に結合するクロロ基の数が多いニトリルにおいて収率よく反応が進行したこと、および、シアノ基の α 位に結合するハロゲンの電気陰性度が高いニトリルにおいて収率よく反応が進行したことより、電子密度のより低いニトリルにおいて反応性が高いことが明らかとなった。

一方、Table 3 に示したように芳香族ニトリルの場合、benzonitrile (**38n**) (Entry 1) に対し、*p*位に電子求引基を有するニトリル (Entries 2, 3) は高収率を示したが、*p*位に電子供与基を有するニトリル (Entry 4) は低収率を示した。

以上の結果より、脂肪族ニトリルと芳香族ニトリルはそれぞれ、シアノ基の α 位あるいは *p* 位に電子求引基を有している方が、より反応が進行し易いことが判明した。つまり、シアノ基の電子密度の低下と、求電子試薬としての反応性の上昇には相関が見られることが示唆された。

Table 2. Acylation of 1-methylindole with various aliphatic nitriles ^{a,b}

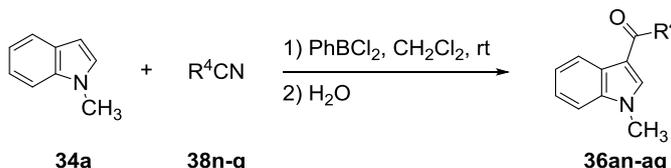


Entry	Compound	Time (h)	Yield (%)	Entry	Compound	Time (h)	Yield (%)
1	 36aa	3	82	8	 36ah	24	n.o.
2	 36ab	1	87	9	 36ai	22	n.o.
3	 36ac	1	53	10	 36aj	18	4
4	 36ad	1.5	89	11	 36ak	22.5 (19)	5 (41) ^c
5	 36ae	1.5	81	12	 36al	18 (21)	trace (10) ^c
6	 36af	1.5	59	13	 36am	10.5	n.o.
7	 36ag	26	52				

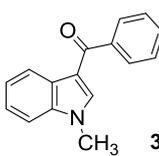
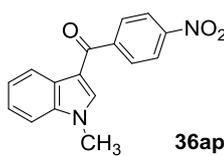
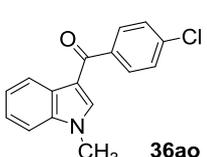
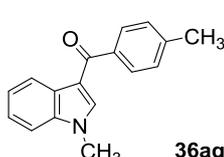
^a 1.2 eq of nitrile and 1.5 eq of PhBCl₂ were used unless otherwise indicated. ^b Isolated yield.

^c 4.0 eq of nitrile and 4.2 eq of PhBCl₂ were used.

Table 3. Acylation of 1-methylindole with various aromatic nitriles ^{a,b}



34a + **38n-q** $\xrightarrow[2) \text{H}_2\text{O}]{1) \text{PhBCl}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}}$ **36an-aq**

Entry	Compound	Time (h)	Yield (%)	Entry	Compound	Time (h)	Yield (%)
1	 36an	26.5 (24)	n.o. (25) ^c	3	 36ap	19	58
2	 36ao	21.5 (18)	24 (74) ^c	4	 36aq	6 (22.5)	n.o. (5) ^c

^a 1.2 eq of nitrile and 1.5 eq of PhBCl₂ were used unless otherwise indicated. ^b Isolated yield.

^c 4.0 eq of nitrile and 4.2 eq of PhBCl₂ were used.

また、反応性の低かった acetonitrile (**38k**) (Table 2, Entry 11) および *p*-chlorobenzonitrile (**38o**) (Table 3, Entry 2) を用いて、収率改善を目的に PhBCl₂/ニトリルの当量検討を行った (Table 4). まず **38k** の場合 (Entries 1–4), Entry 2 において最も高収率であり、4 当量以上では収率にほとんど差が見られなかった. 次に **38o** の場合 (Entries 5–7), Entry 7 において最も高収率であった. よって、脂肪族ニトリルと芳香族ニトリルのどちらにおいても同様の結果であったため、収率の低かった Table 2, Entry 12 および Table 3, Entries 1, 4 にも同条件を適用した.

Table 4. Study of the equivalent for PhBCl₂ and nitrile^a

CN1C=CC2=CC=CC=C12 + R⁴CN $\xrightarrow[2) H_2O]{1) PhBCl_2, CH_2Cl_2, rt}$ CN1C=C(C(=O)R4)C2=CC=CC=C12

34a **38k, o** **36ak, ao**

Entry	PhBCl ₂ (eq)	Nitrile (eq)	Time (h)	Product	Yield (%)
1	(1.5)	38k (1.2)	22.5	36ak	5
2	(4.2)	38k (4.0)	19	36ak	41
3	(4.0)	38k (10.0)	21	36ak	41
4	(10.0)	38k (10.0)	22	36ak	42
5	(1.2)	38o (1.0)	21.5	36ao	24
6	(2.0)	38o (4.0)	21	36ao	71
7	(4.2)	38o (4.0)	18	36ao	74

^a Isolated yield.

第3節 インドールの基質汎用性の検討

3番目に、求電子試薬として trichloroacetonitrile (**38a**) を用いて、PhBCl₂ 存在下で様々な置換インドールを反応させ、その反応性の違いについて検討した (Table 5).

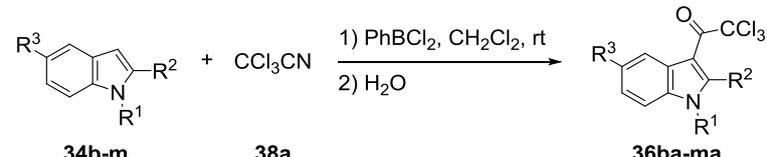
まず、無置換のインドールを用いた場合 (Entry 1), 収率は低いものとなった. これは様々な副生成物が得られたためである. 酸性条件下においてインドールは、オリゴマー化^{22,23)} や自動酸化^{28,29)} が進行することが知られているため、それらの化合物が生成したと考えられる (Scheme 4, 9).

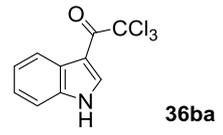
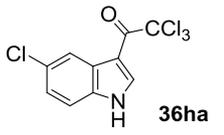
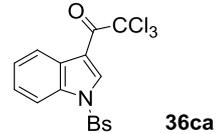
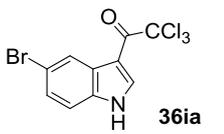
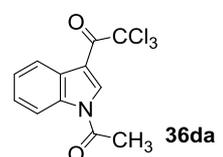
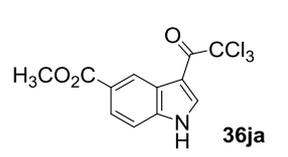
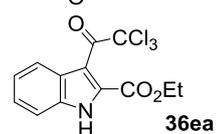
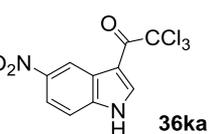
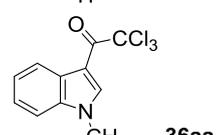
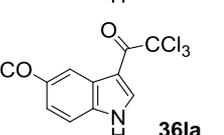
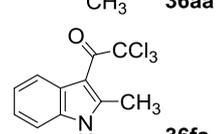
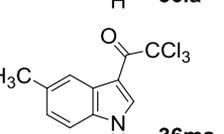
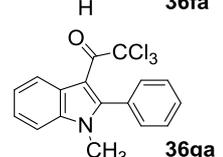
次に、1位、または2位に電子求引基を有するインドールを用いた場合 (Entries 2–4), 反応は進行しなかった. 対照的に、1位、または2位に電子供与基を有するインドールを用いた場合 (Entries 5–7), 収率よく反応が進行した. したがって、インドール環の電子密度の上昇により、インドールの3位の反応性が上昇することが示唆された.

最後に、5位に電子求引基 (Entries 8–11) もしくは電子供与基を有するインドール (Entries 12, 13) を用いた場合、電子求引基を有するインドールの方が収率よく反応が進行した. 5位に電子求引基を有するインドール (Entries 8–11) は、反応後に原料を回収することができたのに対し、5位に電子供与基を有するインドール (Entries 12, 13) は原料を回収することがほとんどできなかった. つまり、5位の電子求引基は3位の反応性を損なうことなく、オリゴマー化などの副反応を抑制する能力を有していると考えられる. インドール環上に電子供与基を有すると自動酸化が亢進し、電子求引基を有すると相対的に抑制されることが知られている.²⁹⁾ 本研究の結果、インドールの5位における置換基効果はオリゴマー化においても同様であると考えられる.

これらの結果より、本反応はインドール上の置換基によって反応性が異なることが明らかとなった. Table 5のEntries 2, 3から察するに、インドールの窒素原子に電子求引性の保護基を結合させた場合、本反応は進行しないと予測される.

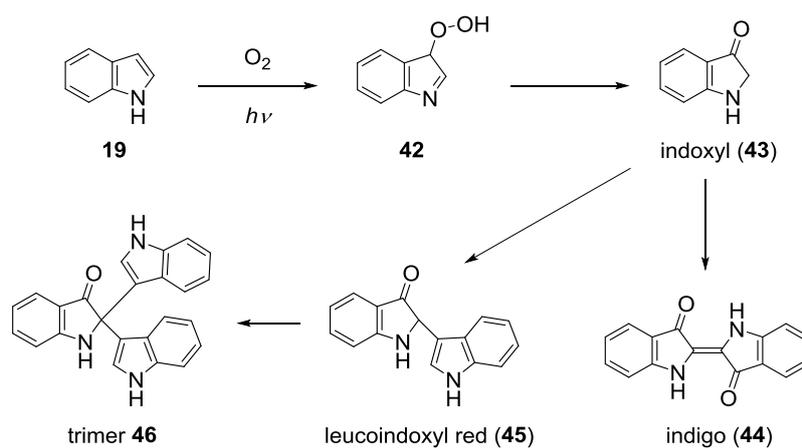
Table 5. Acylation of substituted indoles with trichloroacetonitrile ^{a,b}



Entry	Compound	Time (h)	Yield (%)	Entry	Compound	Time (h)	Yield (%)
1	 36ba	16.5	20	8	 36ha	19	40
2	 36ca	43.5	n.r. ^c	9	 36ia	17	40
3	 36da	19	n.o. ^d	10	 36ja	19	54
4	 36ea	16.5	n.o. ^e	11	 36ka	24	70
5	 36aa	3	82	12	 36la	22	6
6	 36fa	17	89	13	 36ma	22	n.o.
7	 36ga	24	57				

^a 1.2 eq of nitrile and 1.5 eq of PhBCl₂ were used. ^b Isolated yield. ^c 90% of **34c** was recovered.

^d 59% of **34d** was recovered. ^e 50% of **34e** was recovered.



Scheme 9. Autoxidation of indole

また Table 5 には記載しなかったが, 3-methylindole あるいは 2,3-dimethylindole ではどのような反応性を示すかを調べるために検討を行った. しかし, TLC 上に多数のスポットが確認され, 生成物の同定ができなかった. 3-methylindole は 2 位同士でダイマーを形成することが知られており,²²⁾ 2,3-dimethylindole は自動酸化により五員環が開裂することが知られている.^{28,29)} よって本条件下でも, 多数の生成物ができたと予想される.

第4節 2-Methylindole に対するニトリルの基質汎用性の検討

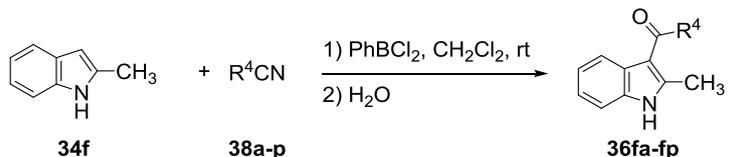
4 番目に、N-H フリーな基質の中で反応性の高かった 2-methylindole (**34f**) を用いて、種々のニトリルとの反応性を調査した (Table 6).

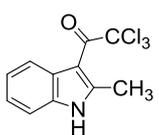
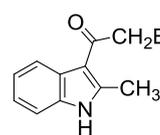
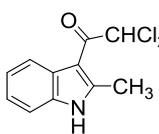
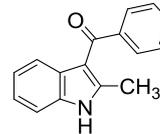
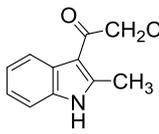
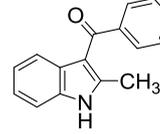
脂肪族ニトリルの場合 (Entries 1-4), Table 2 と同様に、シアノ基の α 位の電子求引基に影響を受け、電子密度の低いニトリルにおいて収率よく反応が進行する結果となった。芳香族ニトリルの場合, Table 6 の Entry 5 と Table 4 の Entry 4, および Table 6 の Entry 6 と Table 3 の Entry 3 をそれぞれ比較すると, 2-methylindole (**34f**) を用いた場合において収率が大きく低下する結果となった。この要因としては、インドールの 2 位のメチル基とニトリルの立体障害によるものと推測している。Kunori は *o*-tolunitrile による 2-methylindole (**34f**) のアシル化反応は立体障害により進行しないと報告しており,²⁶⁾ 本検討の結果も、Kunori の知見に一致するものであると考えられる。

Tables 5, 6 の結果より, B-LA とニトリルの組み合わせは N-H フリーのインドールにおける Friedel-Crafts タイプのアシル化反応を進行させる新規反応であることが示された。HSAB 則の考え方より, ニトリル (soft acid), 酸塩化物 (hard acid), インドール C=C (soft base), インドール NH (hard base) であると予測される。³⁰⁾ したがって, ニトリル (soft acid) およびインドール C=C (soft base) が反応したのではないかと考えられる。

以上より, この反応はインドールの窒素原子の保護-脱保護の工程を必要としないため, グリーンケミストリーに通じるものであり, 有用な反応であると言える。

Table 6. Acylation of 2-methylindole with various nitriles ^{a,b}



Entry	Compound	Time (h)	Yield (%)	Entry	Compound	Time (h)	Yield (%)
1	 36fa	17	89	4	 36fe	20	41
2	 36fb	18.5	71	5	 36fo	19	n.r.
3	 36fc	20.5	46	6	 36fp	16	6

^a 1.2 eq of nitrile and 1.5 eq of PhBCl₂ were used. ^b Isolated yield.

第3章 3-Aminoalkylindole の合成

第1節 基質汎用性の検討

Scheme 6 の route B, インドールの3位アミノアルキル化反応について記述する.

アシル化反応と同様に, PhBCl_2 存在下でインドールとニトリルの求電子置換反応により, イミニウム中間体 **35** を系中に生成させ, そこに NaBH_3CN を加えることで, 還元体であるアミン体 **37** が生成することが期待される. 反応させたところ, TLC 上においてアミン体 **37** と思われるスポットが確認されたが, PhBCl_2 の後処理で生成したボロン酸との分離精製が困難であったため, アミンをトリフルオロアセチル化し単離した. また還元剤については, 当研究室の高山が細見-櫻井反応のイミニウム中間体の還元において, 種々の還元剤を検討している.³¹⁾ その検討において NaBH_3CN が最も収率よく還元できることを確認したため, 本条件に適用した.

Table 7 に示したように 3-aminoalkylindole **37** は, それぞれ対応する 3-acylindole **36** (Table 2, 3, 5, 6) と同等の収率で得られた. これらの結果は, 共通の中間体であるイミニウム **35** を経由する反応機構を支持するものである.

Table 7 の結果より, ニトリルの窒素原子を活かした, インドールの3位アミノアルキル化反応が進行することを明らかにした. B-LA を用いたニトリルからのアミノアルキル化反応は過去に報告例は無く, 本法は新規反応である.

Table 7. Synthesis of 3-aminoalkylindole from substituted indoles and various nitriles ^{a,b}

Reaction scheme showing the synthesis of 3-aminoalkylindoles (37ba-ka) from substituted indoles (34b-k) and nitriles (38a-p) using PhBCl₂, NaBH₃CN, and TFAA.

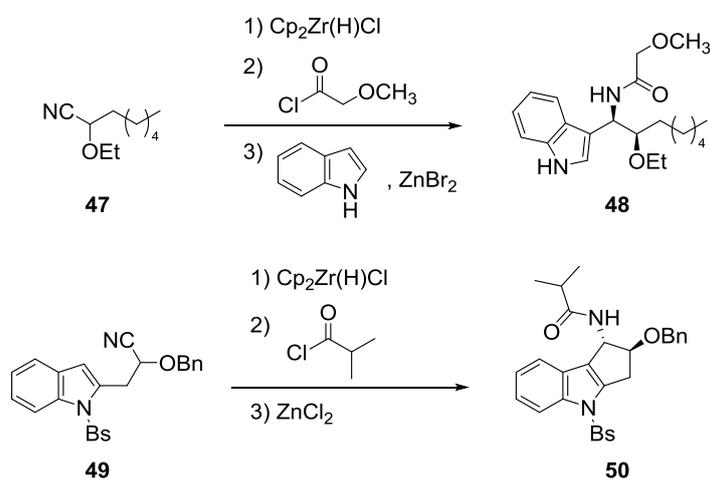
Entry	Compound	Time (h)	Yield (%)	Entry	Compound	Time (h)	Yield (%)
1	37ba	1) 20.5 2) 2.5 3) 16.5	24	8	37fa	1) 17 2) 1 3) 1	77 ^c
2	37aa	1) 1 2) 2 3) 3	90	9	37fb	1) 21 2) 1 3) 2	37
3	37ab	1) 2.5 2) 1.5 3) 2	74	10	37fc	1) 21 2) 1 3) 3	1
4	37ac	1) 5.5 2) 14 3) 1	52	11	37ga	1) 24 2) 1.5 3) 1	46
5	37ad	1) 2 2) 4.5 3) 1	63	12	37ja	1) 20.5 2) 2 3) 1	55
6	37ae	1) 1 2) 1.5 3) 1.5	28	13	37ka	1) 16.5 2) 2 3) 8.5	80
7	37ap	1) 17 2) 1.5 3) 2	51				

^a 1.2 eq of nitrile, 1.5 eq of PhBCl₂, and 1.5 eq of NaBH₃CN were used unless otherwise indicated.

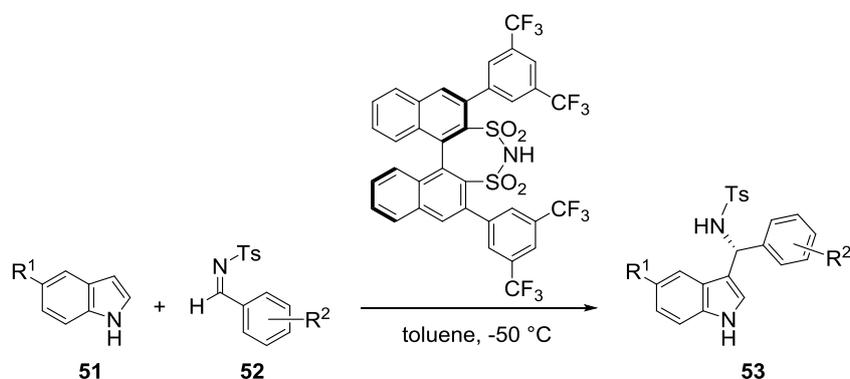
^b Isolated yield. ^c 4.1 eq of NaBH₃CN and CH₃OH were used.

ところで、インドールの 3 位がアミノアルキル化された化合物 **37** の類似化合物は、 $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ 存在下でインドール、ニトリル、および酸塩化物の多成分反応によって得られることが報告されている (Scheme 10).³²⁻³⁴ また一方で、Brønsted 酸の存在下で *N*-トシルフェニルアルジミンとインドールの Friedel–Crafts アルキル化反応が報告されており、**37** と同様の化合物が生成する (Scheme 11).³⁵⁻³⁹ しかし、基質汎用性に乏しく、また、容易に加水分解を受けるイミンを試薬として用いているため、改善の余地があった。

本研究のアミノアルキル化反応は、安定で取扱いの容易な種々のニトリルを試薬として用いることで、反応系中でイミニウム中間体 **35** を生成させるため、様々な置換基の導入が可能であり、上記反応の問題点を改善するものである。これにより、これまで合成困難であったアミン化合物 **37** であっても、本法を用いることで合成できるようになった。したがって、本法は試薬中の窒素原子を活かし、効率的にアミン化合物を合成できるため、グリーンケミストリーを考慮した新規化学反応として有用である。



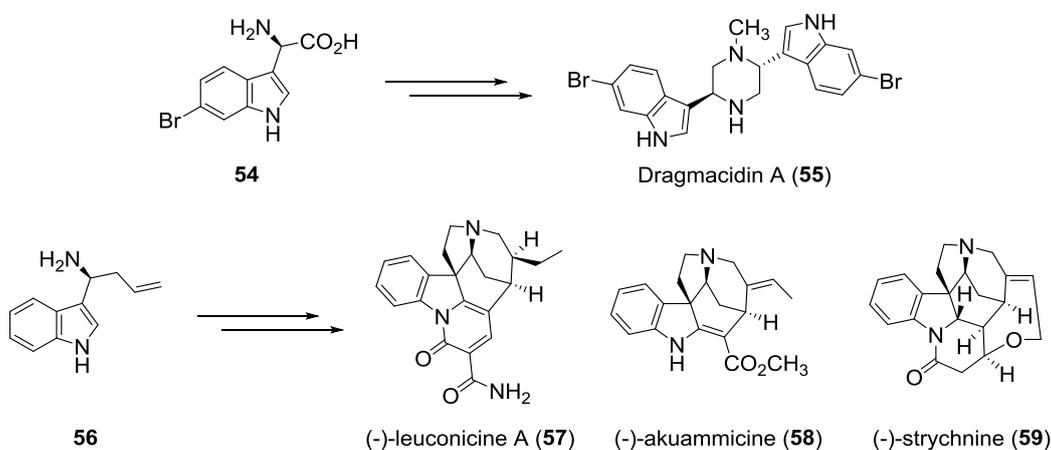
Scheme 10. Synthesis of 3-aminoalkylindole by multicomponent reaction of indole, nitrile, and acid chloride in the presence of $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$



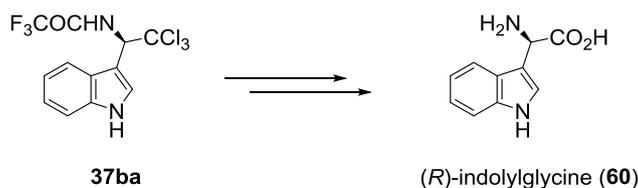
Scheme 11. Friedel–Crafts alkylation of indole with *N*-tosylaldimine

第2節 Indolyglycine 前駆体の合成

近年、アミノ酸類縁体である indolyglycine (**60**) の合成法が報告されている。⁴⁰⁻⁴³ また、この indolyglycine 誘導体 **54**, **56** は天然物の合成中間体として知られており、その合成価値は高い (Scheme 12).⁴⁴⁻⁴⁷ そこで、本反応の生成物 **37ba** から indolyglycine (**60**) の新規合成法を検討することとした (Scheme 13). (*R*)-**60** の合成を目的としたとき、本法には改善すべき点が2点存在する. 1点目は、アミンをトリフルオロアセチル化したため、その除去が必要となることである. 2点目は、本法で合成した 3-aminoalkylindole **37** はラセミ体で得られていることである. したがって、これらの改善点について検討を行うこととした.



Scheme 12. Synthesis of natural product and alkaloid *via* indolyglycine derivatives



Scheme 13. A new approach of indolyglycine synthesis

まずトリフルオロアセチル基の除去について記述する。Table 7 の化合物は、単離精製のためにアミンをトリフルオロアセチル化したものである。まずアミノ基への変換を目的として、**37aa** を基質とし、トリフルオロアセチル基を除去するための検討を行った (Table 8)。塩基性条件下での加溶媒分解を試したが、TLC 上において多数のスポットが確認され、目的化合物を単離することができなかった。おそらく、トリクロロメチル基がカルボキシル基に変換されるなどの副反応が起きているものと推察される。

Table 8. Removal of trifluoroacetyl group

Entry	Conditions	Yield (%)
1	KOH, CH ₃ OH, 70 °C, 8 h	n.o.
2	K ₂ CO ₃ , CH ₃ OH, H ₂ O, 70 °C, 25.5 h	n.o.

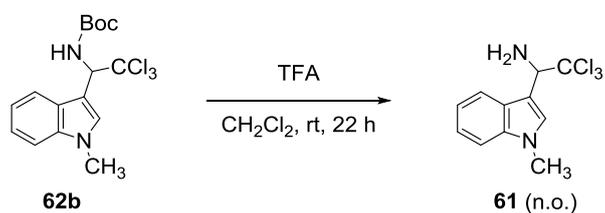
そこで、アミンの保護基をカルバメート系に変更することとし、その導入を検討した (Table 9)。まず Cbz-Cl を用いた場合 (Entry 1)、反応速度が遅く未反応物が多く残り、また単離精製も困難であった。次に Boc₂O を用いた場合 (Entry 2)、Entry 1 と同様に反応速度が遅く未反応物が残ったが、中程度の収率で目的化合物 **62b** を単離した。

Table 9. Protection of amino group

Entry	Protective agent	Time (h)	Product	Yield (%)
1	Cbz-Cl	1) 1 2) 2 3) 20	62a	trace
2	Boc ₂ O	1) 1.5 2) 2.5 3) 21	62b	46 ^a

^a Isolated yield.

続いて、その Boc 基を除去することとした (Scheme 14)。酸性条件下での除去を試みたが、目的化合物が得られなかった。



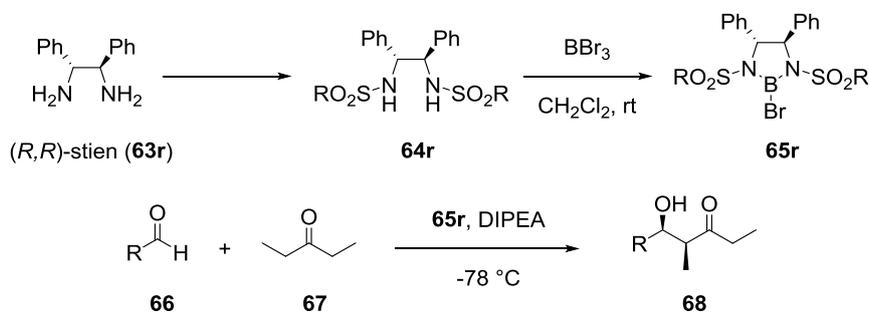
Scheme 14. Removal of Boc group

以上より、アミノ基への変換は達成できなかった。アミンの保護基の検討や、その脱保護の検討を今後の課題とする。

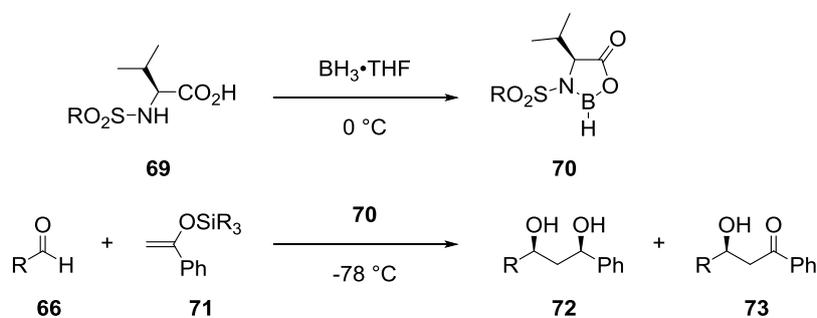
第3節 キラル 3-Aminoalkylindole の合成

次に、キラル 3-aminoalkylindole の合成について記述する。不斉合成を行うにあたり、ホウ素に適したキラル配位子の探索が必要である。そこで、ホウ素を LA として用いた不斉アルドール反応に着目した。

Corey らはキラル配位子として stien (**63r**) を合成し、 BBr_3 と混合することで反応系中に環状ブロモボラン **65r** を生成し、不斉アルドール反応を行ったことを報告している (Scheme 15).⁴⁸⁾ また、Kiyooka らはキラル配位子としてアミノ酸誘導体 **69** に BH_3 を混合することで、反応系中にキラルオキサザボロリジノン **70** を生成し、不斉アルドール反応を行ったことを報告している (Scheme 16).^{49,50)}

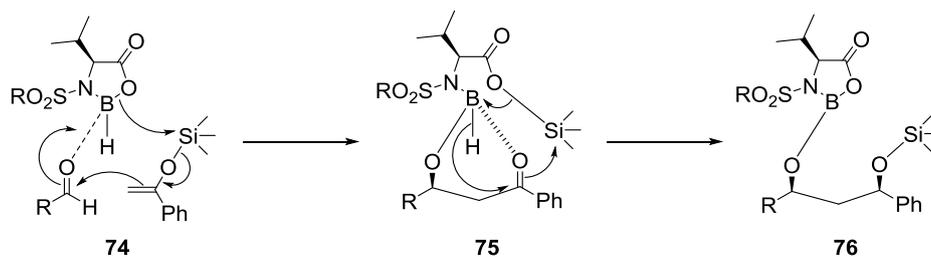


Scheme 15. Enantioselective aldol reaction using cyclic bromoborane



Scheme 16. Enantioselective aldol reaction using oxazaborolidinone

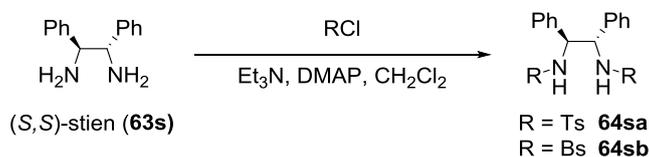
Kiyooka らの報告の中で特筆すべき点は、Scheme 17 で示したように、反応過程 **75** において、ヒドリドの転移による還元反応が進行した点である。^{51,52)} 本研究のインドールの 3 位アミノアルキル化反応はヒドリド還元剤を用いており、そのヒドリドの求核攻撃によるラセミ化が進行し、Table 7 で示した化合物は、おそらくラセミ体で得られていると考えられる。よって、不斉配位子による立体選択的な還元反応を進行させることができれば、本法の有用性が増すと考えられる。



Scheme 17. Proposed mechanism for aldol reaction and reduction

そこで、(*S,S*)-stien (**63s**) および BH_3 を用いたインドールの 3 位還元のアミノアルキル化反応を検討することとした。まず、キラル配位子の合成を行った (Table 10)。

Table 10. *N*-sulfonation of (*S,S*)-stien ^a

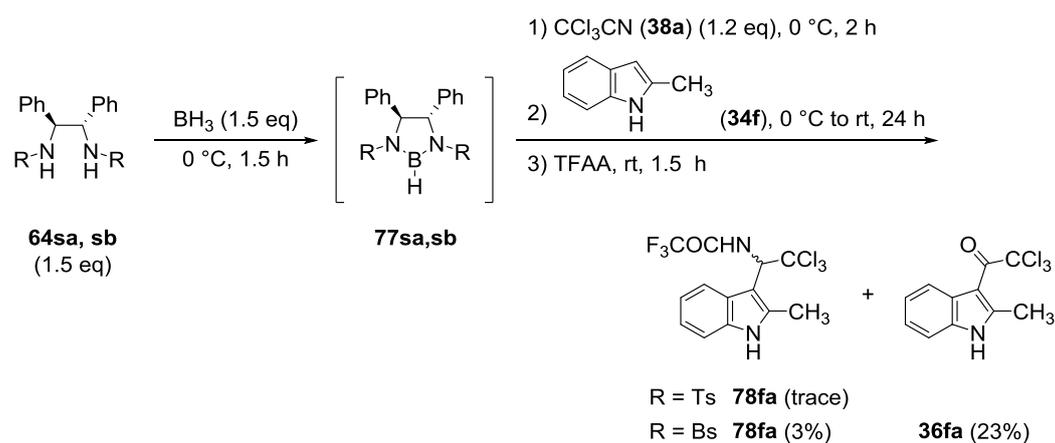


Entry	R=	Time (h)	Product	Yield (%)
1	Ts	20	64sa	21
2	Bs	18	64sb	90

^a Isolated yield.

還元剤を加えることなく 3-aminoalkylindole が得られるかを検証するために、2-methylindole (**34f**), trichloroacetonitrile (**38a**) に、合成した *N*-スルホニル-(*S,S*)-stien **64sa, sb** と BH_3 を反応させることとした。

64sa, sb に BH_3 を混合することで、反応系中にキラルボラン **77sa, sb** が生成したと予測される。そこに、**38a, 34f** の順に加え、反応させた (Scheme 18)。その結果、低収率ではあるが、目的化合物 **78fa** が得られた。また、電子求引性が強い Bs 基を有するキラル配位子 **78fa** において、収率が上昇する結果となった。



Scheme 18. Synthesis of chiral 3-aminoalkylindole

以上より、キラル配位子の検討を重ねることで、インドールの 3 位還元的アミノアルキル化反応が実用的になる可能性が示された。

第4章 ^{11}B -NMRによる確認

第2章および第3章において、本法はB-LAがニトリルを活性化することでインドールとの求電子置換反応が進行し、イミニウム中間体を經由する反応であることを記述した。それらの反応機構を支持するために、 ^{11}B -NMRを用いて ^{11}B のピーク移動の確認を行った。

始めに、 CD_2Cl_2 溶媒中に PhBCl_2 、 CHCl_2CN 、1-methylindoleの順に加え、 ^{11}B -NMRを確認し、反応を追跡した (Figure 4)。 PhBCl_2 のみを測定したところ、54–55 ppmにピークが観測された。そこに1当量の CHCl_2CN を加えると、6 ppmにピークがシフトした。このピークはニトリルがB-LAに配位した**80**のピークであると考えられる。さらに1当量の1-methylindoleを加えると10–12 ppm付近に新しいピークが観測された。これはイミニウム**81**がB-LAに配位したピークであると考えられる。

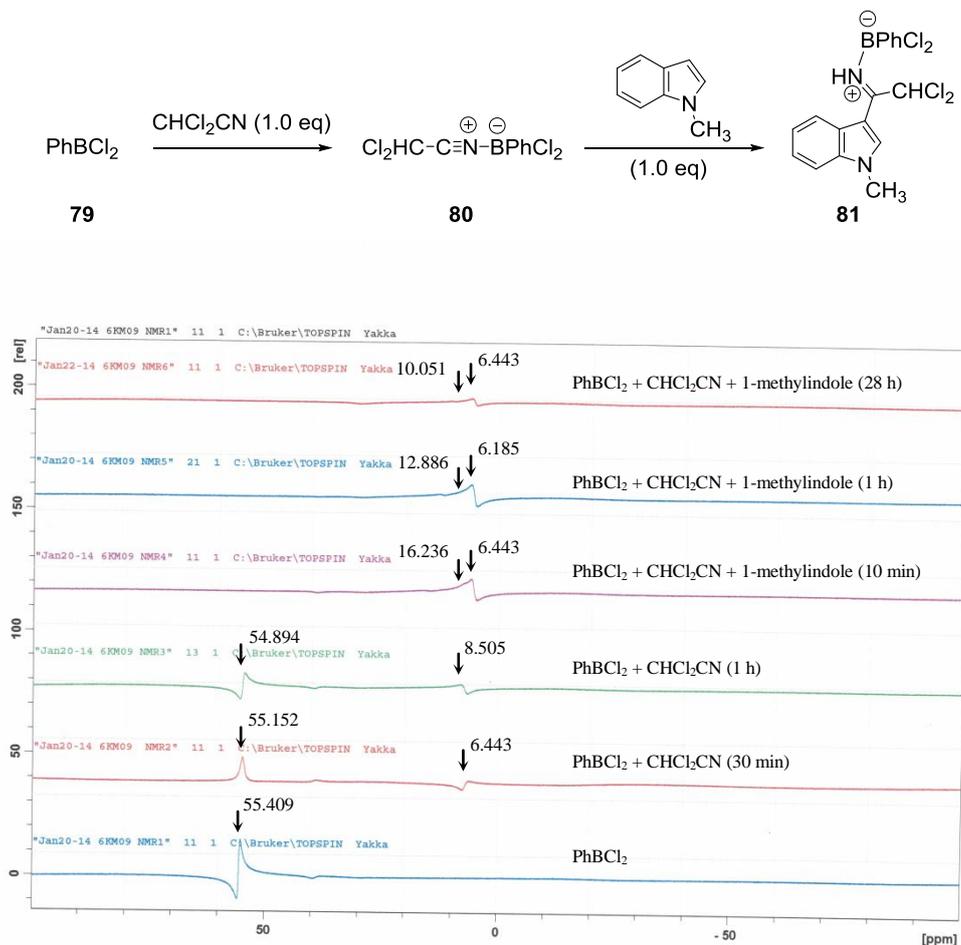


Figure 4. ^{11}B -NMR for tracing the reaction added in the order of PhBCl_2 , CHCl_2CN and 1-methylindole

次に、1-methylindole, PhBCl_2 , CHCl_2CN の順に加え、 ^{11}B -NMR を確認し、反応を追跡した (Figure 5). 1-Methylindole に 1 当量の PhBCl_2 を加えたところ、 PhBCl_2 のピークである 54 ppm と共に、8–9 ppm に小さなピークが観測された. これは Bagutski らの報告 (Figure 6)²⁷ と同じように、 PhBCl_2 に 1-methylindole が配位した **83** であると予測される. したがって本研究においてアシル化反応を行った際に、少量ではあるが、**83** が生成することで副生成物のダイマーが生成したと考えられる. さらに CHCl_2CN を 1 当量加えると、5 ppm 付近に **80** のピークが観測され、徐々に 10–12 ppm 付近に **81** のピークが観測された. したがって、0 価のホウ素 (**79**, **84**, **85**) は 45–55 ppm 付近にピークが観測され、1 価のホウ素 (**80**, **81**, **83**, **86**) は 5–10 ppm 付近にピークが観測されることが示唆された.

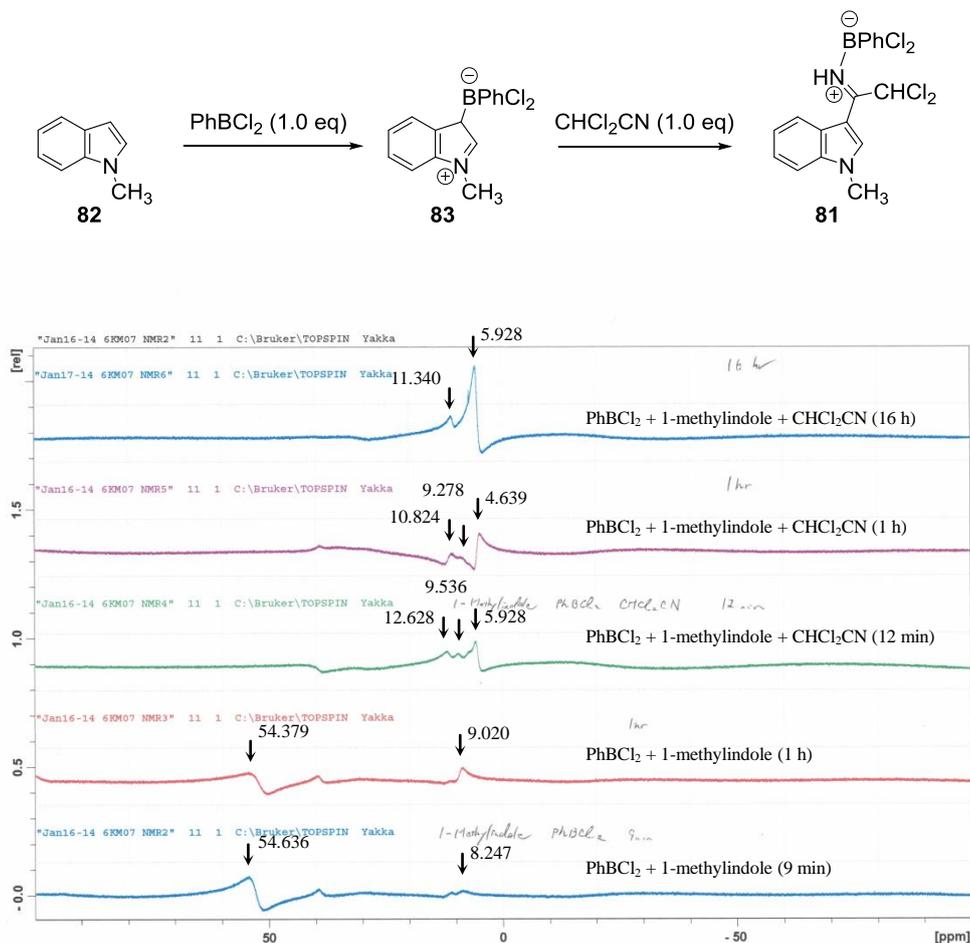


Figure 5. ^{11}B -NMR for tracing the reaction added in the order of 1-methylindole, PhBCl_2 and CHCl_2CN

第5章 結論

本研究は、 PhBCl_2 がLAとして働くことで、ニトリルとインドールはFriedel-Craftsタイプの反応が進行することを明らかにしたものである。また、ニトリルは隣接する炭素原子に電子求引基を有すると反応性が上昇することや、インドールの1位または2位に電子供与基、あるいは5位に電子求引基を有すると高収率を示すこと、またN-Hフリーでも反応するため、インドールの窒素原子の保護-脱保護の工程が不要であることを明らかにすることができた。したがって、本法の最適条件の検討および基質汎用性に関する調査についても達成した。

さらに、本反応はイミニウム中間体を經由する反応である。これにより、同じ基質から加水分解と還元を選択することで、2種類のインドールの3位官能基化を行うことができる、新規反応を確立、開発した。⁵³⁾

本研究によりはじめて確立されたインドールの3位官能基化反応は、保護基が不要であること、ニトリルの窒素原子を活かすことができる利点を有することから、グリーンケミストリーに大きく貢献するものである。よって、本法はリード化合物創製、最適化に必要な官能基化や、インドール含有医薬品の極めて有用な合成ツールとして、今後、臨床応用されることが期待される。

第6章 実験の部

(1) General Remarks

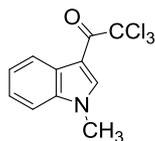
カラムクロマトグラフィーのシリカゲルには, silica gel 60 (0.040–0.063 mm, 230–400 mesh ASTM, Merck) を使用した. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) は CDCl_3 または $\text{DMSO-}d_6$ を溶媒とし, TMS (0.00 ppm) あるいは DMSO (2.49 ppm) を基準ピークとした. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz) は CDCl_3 または $\text{DMSO-}d_6$ を溶媒とし, CDCl_3 (77.0 ppm) あるいは $\text{DMSO-}d_6$ (39.7 ppm) のピーク中心を基準ピークとした.

(2) 3-Acylindole の合成

1. 一般合成法 (36aa–aj, 36ap; exemplified by 36aa)

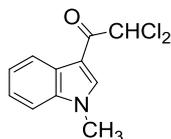
アルゴン雰囲気下, CH_2Cl_2 (4 mL) に trichloroacetonitrile (**38a**) (0.120 mL, 174 mg, 1.205 mmol), 1.0 M PhBCl_2 in CH_2Cl_2 溶液 (1.5 mL, 1.500 mmol) を加え, 室温で 15 分間攪拌した. 続いて, 1-methylindole (**34a**) (0.125 mL, 131 mg, 0.999 mmol) を室温に加え, 3 時間攪拌した. その後, 0.5 M Na_2CO_3 (8 mL) を加え, CH_2Cl_2 で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{AcOEt}/\text{hexane}=1/4$ 溶出部より **36aa** (226 mg, 82%) を得た.

2,2,2-Trichloro-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethan-1-one (36aa)



Brown prisms from ethyl acetate/hexane; mp 120–121 °C; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1654 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.42–8.40 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.19 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.38–7.35 (m, 3H, arom-H), 3.89 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.7, 138.0, 136.9, 128.3, 124.1, 123.6, 122.7, 110.0, 105.3, 96.8, 33.9; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 297.9569, found 297.9562.

2,2-Dichloro-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethan-1-one (36ab)



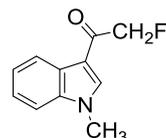
Pale brown needles from ethyl acetate/hexane; mp 216–219 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1641 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35–8.33 (m, 1H, C₄-H), 8.11 (s, 1H, C₂-H), 7.41–7.35 (m, 3H, arom-H), 6.56 (s, 1H, CHCl_2), 3.91 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 181.7, 137.3, 137.1, 126.8, 124.0, 123.3, 122.2, 109.9, 109.3, 68.6, 33.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 263.9959, found 263.9956.

2-Chloro-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethan-1-one (36ac)



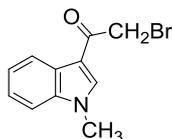
Brown prisms from ethyl acetate/hexane; mp 152–154 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1652 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.33–8.31 (m, 1H, C₄-H), 7.73 (s, 1H, C₂-H), 7.33–7.30 (m, 3H, arom-H), 4.45 (s, 2H, CH_2Cl), 3.82 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 185.9, 137.3, 135.8, 126.3, 123.8, 123.0, 122.4, 113.4, 109.8, 46.0, 33.7; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 230.0349, found 230.0375.

2-Fluoro-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethan-1-one (36ad)



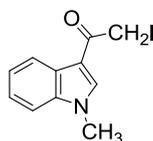
Pale orange prisms from ethyl acetate/hexane; mp 118–120 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1650 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41–8.38 (m, 1H, C₄-H), 7.97 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, C₂-H), 7.35–7.32 (m, 3H, arom-H), 5.20 (d, 2H, $J=47.6$ Hz, CH_2F), 3.84 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 189.6 (d, $^2J_{\text{C-F}}=17.6$ Hz), 137.0, 136.8 (d, $^3J_{\text{C-F}}=6.4$ Hz), 126.7, 123.8, 123.1, 122.5, 112.9 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.7$ Hz), 109.7, 85.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=183.6$ Hz), 33.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 214.0644, found 214.0617.

2-Bromo-1-(1-methyl-1H-indole-3-yl)ethan-1-one (36ae)



Brown needles from ethyl acetate/hexane; mp 135–137 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1635 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.36–8.34 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.82 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.36–7.33 (m, 3H, arom-H), 4.29 (s, 2H, CH_2Br), 3.87 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 186.1, 137.4, 136.2, 126.4, 123.8, 123.1, 122.6, 113.4, 109.8, 33.7, 31.7; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 273.9843, found 273.9872.

2-Iodo-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (36af)



Greenish brown needles from ethyl acetate/hexane; mp 156–159 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1629 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35–8.31 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.81 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.37–7.31 (m, 3H, arom-H), 4.24 (s, 2H, CH_2I), 3.87 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 187.6, 137.6, 136.1, 126.4, 123.7, 123.0, 122.7, 112.8, 109.7, 33.7, 3.4; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{INNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 321.9705, found 321.9714.

1-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-2-phenylethan-1-one (36ag)



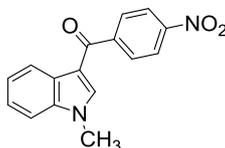
Yellowish colorless prisms from ethyl acetate/hexane; mp 114–117 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1631 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.42–8.40 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.74 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.35–7.28 (m, 7H, arom-H), 7.25–7.23 (m, 1H, arom-H), 4.14 (s, 2H, CH_2Ph), 3.83 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 192.6, 137.4, 135.9, 135.7, 129.3, 128.5, 126.6, 123.5, 122.8, 122.7, 116.2, 109.5, 46.9, 33.5; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 272.1051, found 272.1066.

1-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropan-1-one (36aj)



Colorless prisms from chloroform/hexane; mp 66–69 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1644 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40–8.38 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.31–7.17 (m, 9H, arom-H), 3.79 (s, 3H, NCH_3), 3.18–3.08 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 194.4, 141.8, 137.4, 135.2, 128.49, 128.47, 126.3, 126.0, 123.3, 122.6, 122.5, 116.4, 109.6, 41.6, 33.4, 30.8; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 286.1208, found 286.1224.

(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)(4-nitrophenyl)methanone (36ap)

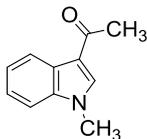


Yellowish black prisms from chloroform/hexane; mp 191–193 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1616 (CO), 1517, 1344 (NO_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41–8.38 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.32 (dd, 2H, $J=8.8, 2.0$ Hz, $\text{C}_3', \text{C}_5'\text{-H}$), 7.92 (dd, 2H, $J=8.8, 2.0$ Hz, $\text{C}_2', \text{C}_6'\text{-H}$), 7.49 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.40–7.37 (m, 3H, arom-H), 3.87 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 188.3, 149.0, 146.2, 138.0, 137.6, 129.3, 126.8, 124.1, 123.5, 123.2, 122.6, 115.2, 109.8, 33.7; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 303.0746, found 303.0739.

2. 一般合成法 (36ak–ao, 36aq; exemplified by 36ak)

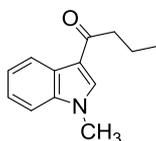
アルゴン雰囲気下, CH_2Cl_2 (2 mL) に acetonitrile (**38k**) (0.210 mL, 164 mg, 3.995 mmol), 1.0 M PhBCl_2 in CH_2Cl_2 溶液 (4.2 mL, 4.200 mmol) を加え, 室温で15分間攪拌した. 続いて, 1-methylindole (**34a**) (0.125 mL, 131 mg, 0.999 mmol) を室温で加え, 19時間攪拌した. その後, 0.5 M Na_2CO_3 (8 mL) を加え, CH_2Cl_2 で3回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{AcOEt}/\text{hexane}=1/2$ 溶出部より **36ak** (71 mg, 41%) を得た.

1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethan-1-one (36ak)



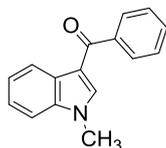
Pale brown needles from ethyl acetate/hexane; mp 104–106 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1639 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.38–8.36 (m, 1H, C₄-H), 7.70 (s, 1H, C₂-H), 7.33–7.29 (m, 3H, arom-H), 3.84 (s, 3H, NCH₃), 2.52 (s, 3H, COCH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 192.9, 137.4, 135.7, 126.2, 123.3, 122.5, 116.9, 109.6, 33.5, 27.6; HRMS (ESI) m/z : calcd C₁₁H₁₁NNaO (M+Na⁺) 196.0738, found 196.0756.

1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (36al)



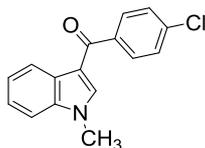
Yellowish brown oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41–8.38 (m, 1H, C₄-H), 7.72 (s, 1H, C₂-H), 7.34–7.29 (m, 3H, arom-H), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 2.82 (t, 2H, $J=7.2$ Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.84–1.78 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.02 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)(phenyl)methanone (36an)



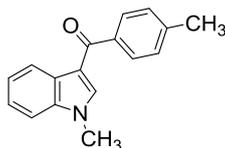
Brown needles from chloroform/hexane; mp 116–118 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1619 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.44–8.41 (m, 1H, C₄-H), 7.80 (dd, 2H, $J=8.0, 1.6$ Hz, arom-H), 7.54–7.52 (m, 2H, arom-H), 7.49–7.45 (m, 2H, arom-H), 7.36–7.34 (m, 3H, arom-H), 3.83 (s, 3H, NCH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.6, 140.7, 137.7, 137.3, 130.8, 128.4, 128.0, 127.0, 123.4, 122.56, 122.53, 115.4, 109.4, 33.3; HRMS (ESI) m/z : calcd C₁₆H₁₃NNaO (M+Na⁺) 258.0895, found 258.0887.

(4-Chlorophenyl)(1-methyl-1H-indol-3-yl)methanone (36ao)



Pale brown prisms from ethyl acetate/hexane; mp 149–150 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1625 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.39–8.37 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.73 (dd, 2H, $J=8.4, 2.0$ Hz, $\text{C}_3, \text{C}_5\text{-H}$), 7.48 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.43 (dd, 2H, $J=8.4, 2.0$ Hz, $\text{C}_2, \text{C}_6\text{-H}$), 7.36–7.32 (m, 3H, arom-H), 3.82 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 189.3, 139.2, 137.6, 137.5, 137.2, 130.0, 128.5, 127.0, 123.8, 122.8, 122.6, 115.3, 109.7, 33.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 292.0505, found 292.0500.

(1-Methyl-1H-indol-3-yl)(*p*-tolyl)methanone (36aq)

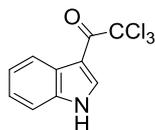


Pale yellow needles from chloroform/hexane; mp 143–144 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1617 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.43–8.39 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.74 (dd, 2H, $J=6.4, 2.0$ Hz, arom-H), 7.54 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.39–7.31 (m, 3H, arom-H), 7.28 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 3.85 (s, 3H, NCH_3), 2.44 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.6, 141.5, 140.3, 138.2, 137.5, 128.9, 128.8, 127.2, 123.5, 122.7, 122.5, 115.7, 109.5, 33.5, 21.5; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 272.1051, found 272.1027.

3. 一般合成法 (36ba–ga, 36la, 36fb–fp; exemplified by 36ba)

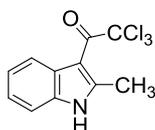
アルゴン雰囲気下, CH_2Cl_2 (4 mL) に trichloroacetonitrile (**38a**) (0.120 mL, 174 mg, 1.205 mmol), 1.0 M PhBCl_2 in CH_2Cl_2 溶液 (1.5 mL, 1.500 mmol) を加え, 室温で 15 分間攪拌した. 続いて, indole (**34b**) (121 mg, 1.033 mmol) in CH_2Cl_2 溶液 (1.0 mL) を室温で加え, 16.5 時間攪拌した. その後, 0.5 M Na_2CO_3 (8 mL) を加え, CH_2Cl_2 で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/6$ 溶出部より **36ba** (53 mg, 20%) を得た.

2,2,2-Trichloro-1-(1H-indol-3-yl)ethan-1-one (36ba)



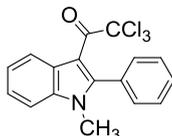
Pale green prisms from ethyl acetate/hexane; mp 234–237 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3251 (NH), 1639 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.52 (br s, 1H, NH), 8.58 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.19–8.15 (m, 1H, arom-H), 7.59–7.55 (m, 1H, arom-H), 7.32–7.28 (m, 2H, arom-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 176.8, 136.7, 136.2, 127.2, 123.9, 123.2, 121.3, 113.0, 104.8, 96.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_3\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 283.9413, found 283.9429.

2,2,2-Trichloro-1-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (36fa)



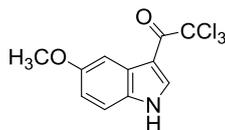
Brown needles from chloroform/hexane; mp 166–168 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3307 (NH), 1633 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.77 (br s, 1H, NH), 8.25 (dd, 1H, $J=7.2, 1.2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.36–7.34 (m, 1H, arom-H), 7.30–7.24 (m, 2H, arom-H), 2.80 (s, 3H, arom- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 178.4, 150.5, 134.4, 124.8, 123.9, 123.0, 122.2, 110.9, 106.7, 97.7, 17.1; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 297.9569, found 297.9545.

2,2,2-Trichloro-1-(1-methyl-2-phenyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (36ga)



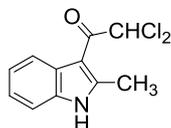
Yellowish brown prisms from chloroform/hexane; mp 132–133 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1675 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.29–8.27 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.52–7.48 (m, 3H, arom-H), 7.43–7.40 (m, 1H, arom-H), 7.38–7.35 (m, 4H, arom-H), 3.56 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 179.0, 150.8, 137.0, 131.6, 129.8, 129.3, 128.6, 124.7, 123.7, 123.3, 122.4, 110.2, 107.5, 97.4, 31.2; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 373.9882, found 373.9854.

2,2,2-Trichloro-1-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (36la)



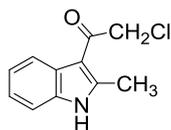
Green needles from chloroform/hexane; mp 198–201 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3255 (NH), 1641 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.85 (br s, 1H, NH), 8.31 (d, 1H, $J=2.8$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.92 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.35 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 6.97 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 3.90 (s, 3H, arom- OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.5, 157.1, 134.1, 130.1, 128.3, 115.0, 112.4, 106.9, 103.7, 96.6, 55.7; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NNaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 313.9518, found 313.9490.

2,2-Dichloro-1-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (36fb)



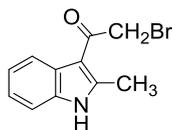
Brown needles from ethyl acetate/hexane; mp 191–194 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3280 (NH), 1623 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.31 (br s, 1H, NH), 8.00–7.96 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.43–7.39 (m, 1H, arom-H), 7.32 (s, 1H, CHCl_2), 7.22–7.17 (m, 2H, arom-H), 2.74 (s, 3H, arom- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 180.8, 147.7, 135.2, 126.2, 122.7, 122.3, 121.0, 111.8, 108.0, 71.0, 15.2; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 263.9959, found 263.9961.

2-Chloro-1-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (36fc)



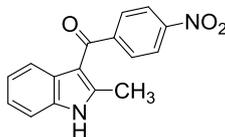
Pale brown needles from ethyl acetate/hexane; mp 217–220 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3259 (NH), 1627 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.01 (br s, 1H, NH), 7.99–7.97 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.39–7.36 (m, 1H, arom-H), 7.16–7.14 (m, 2H, arom-H), 4.91 (s, 2H, CH_2Cl), 2.69 (s, 3H, arom- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 186.2, 145.4, 134.9, 126.7, 122.3, 121.8, 120.8, 111.5, 111.0, 49.7, 15.2; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 230.0349, found 230.0356.

2-Bromo-1-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (36fe)



Pale brown needles from ethyl acetate/hexane; mp 183–186 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3303 (NH), 1633 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.07 (br s, 1H, NH) 7.91 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.36 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.30–7.20 (m, 2H, arom-H), 4.47 (s, 2H, CH_2Br), 2.76 (s, 3H, arom- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 187.3, 146.5, 134.9, 126.2, 122.6, 122.4, 120.7, 111.3, 100.0, 35.5, 15.5; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 273.9843, found 273.9857.

(2-Methyl-1H-indol-3-yl)(4-nitrophenyl)methanone (36fp)

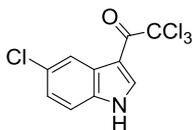


Yellow needles from ethyl acetate/hexane; mp 233–234 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3191 (NH), 1735 (CO), 1525, 1346 (NO_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.12 (br s, 1H, NH), 8.34 (dd, 2H, $J=7.2, 1.6$ Hz, $\text{C}_3, \text{C}_5\text{-H}$), 7.81 (dd, 2H, $J=6.8, 2.0$ Hz, $\text{C}_2, \text{C}_6\text{-H}$), 7.40 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.33 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.14 (ddd, 1H, $J=8.0, 8.0, 1.2$ Hz, arom-H), 7.03 (ddd, 1H, $J=8.0, 8.0, 0.8$ Hz, arom-H), 2.36 (s, 3H, arom- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 189.9, 148.7, 147.5, 145.9, 135.2, 129.2, 127.1, 123.9, 122.4, 121.6, 120.1, 112.1, 111.6, 14.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 303.0746, found 303.0743.

4. 一般合成法 (36ha–ka; exemplified by 36ha)

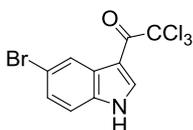
アルゴン雰囲気下, CH_2Cl_2 (4 mL) に trichloroacetonitrile (**38a**) (0.120 mL, 174 mg, 1.205 mmol), 1.0 M PhBCl_2 in CH_2Cl_2 溶液 (1.5 mL, 1.500 mmol) を加え, 室温で 15 分間攪拌した. 続いて, 5-chloroindole (**34h**) (152 mg, 1.003 mmol) in CH_3NO_2 溶液 (2.0 mL) を室温で加え, 19 時間攪拌した. その後, 0.5 M Na_2CO_3 (8 mL) を加え, CH_2Cl_2 で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{AcOEt}/\text{hexane}=1/2$ 溶出部より **36ha** (120 mg, 40%) を得た.

2,2,2-Trichloro-1-(5-chloro-1*H*-indol-3-yl)ethan-1-one (36ha)



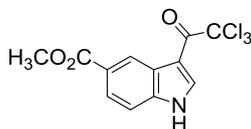
Brown prisms from ethyl acetate/hexane; mp 238–243 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3259 (NH), 1654 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.69 (br s, 1H, NH), 8.65 (d, 1H, $J=3.6$ Hz, C₂-H), 8.14 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, C₄-H), 7.59 (dd, 1H, $J=8.8, 0.4$ Hz, C₇-H), 7.33 (dd, 1H, $J=8.8, 2.4$ Hz, C₆-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 176.9, 138.0, 134.8, 128.4, 128.0, 124.0, 120.5, 114.7, 104.6, 96.2; HRMS (ESI) m/z : calcd C₁₀H₅Cl₄NNaO (M+Na⁺) 317.9023, found 317.9014.

1-(5-bromo-1*H*-indol-3-yl)-2,2,2-trichloroethanone (36ia)



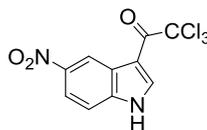
Brown solids; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.90 (br s, 1H, NH), 8.61 (d, 1H, $J=1.6$ Hz, C₄-H), 8.34 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, C₂-H), 7.46–7.43 (m, 1H, arom-H), 7.35–7.33 (m, 1H, arom-H).

Methyl-3-(2,2,2-trichloroacetyl)-1*H*-indole-5-carboxylate (36ja)



Orangish yellow needles from ethyl acetate/hexane; mp 228–230 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3243 (NH), 1687 (COO), 1666 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.82 (br s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, C₄-H), 8.79 (s, 1H, C₂-H), 7.91 (dd, 1H, $J=8.8, 1.6$ Hz, arom-H), 7.66 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, arom-H), 3.88 (s, 3H, COOCH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 177.1, 166.9, 139.0, 138.7, 126.9, 124.8, 124.5, 123.5, 113.3, 105.7, 96.2, 52.2; HRMS (ESI) m/z : calcd C₁₂H₈Cl₃NNaO₃ (M+Na⁺) 341.9467, found 341.9485.

2,2,2-Trichloro-1-(5-nitro-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (36ka)



Yellowish colorless needles from ethyl acetate/hexane; mp 253–254 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3224 (NH), 1654 (CO), 1533, 1336 (NO_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.07 (br s, 1H, NH), 9.02 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.86 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.19 (dd, 1H, $J=9.2, 2.0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.77 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 177.1, 143.7, 140.2, 139.6, 126.7, 119.3, 117.6, 114.0, 106.4, 95.9; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}_2\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 328.9263, found 328.9274.

(3) 3-Amionoalkylindole の合成

1. 一般合成法 (37aa–ap; exemplified by 37aa)

アルゴン雰囲気下, CH_2Cl_2 (4 mL) に trichloroacetonitrile (**38a**) (0.120 mL, 174 mg, 1.205 mmol), 1.0 M PhBCl_2 in CH_2Cl_2 溶液 (1.5 mL, 1.500 mmol) を加え, 室温で 15 分間攪拌した. 続いて, 1-methylindole (**34a**) (0.125 mL, 131 mg, 0.999 mmol) を室温で加え, 1 時間攪拌した. その後, NaBH_3CN (96 mg, 1.375 mmol), CH_3NO_2 (3 mL) を氷上で加え, 室温に昇温しながら 2 時間攪拌した. 反応後, 0.5 M Na_2CO_3 (8 mL) を加え, CH_2Cl_2 で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去し, 減圧下にて溶媒を留去した. その混合生成物に, アルゴン雰囲気下, CH_2Cl_2 (6 mL), TFAA (0.300 mL, 455 mg, 2.166 mmol) を室温で加え, 2 時間攪拌した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{AcOEt}/\text{hexane}=1/5$ 溶出部より **37aa** (336 mg, 90%) を得た.

2,2,2-Trifluoro-*N*-(2,2,2-trichloro-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)acetamide

(37aa)



Colorless prisms from ethyl acetate/hexane; mp 175–176 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3318, 1716 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (dd, 1H, $J=8.0, 0.8$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.36–7.34 (m, 2H, arom-H), 7.29 (ddd, 1H, $J=8.0, 8.0, 1.2$ Hz, arom-H), 7.21 (ddd, 1H, $J=8.0, 8.0, 1.2$ Hz, arom-H), 7.05 (br d, 1H, $J=9.6$ Hz, NHCO), 6.30 (d, 1H, $J=10.0$ Hz, CHCCl_3), 3.82 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.3 (q, $^2J_{\text{C-F}}=37.8$ Hz), 136.2, 128.2, 127.0, 122.7, 120.6, 118.9, 115.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=286.4$ Hz), 109.8, 107.4, 101.2, 61.4, 33.1; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 394.9709, found 394.9700.

***N*-(2,2-dichloro-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (37ab)**



Brown needles from chloroform/hexane; mp 126–128 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3280, 1700 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.36 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.32–7.28 (m, 2H, arom-H), 7.19 (ddd, 1H, $J=7.6, 7.6, 0.8$ Hz, arom-H), 6.90 (br d, 1H, $J=8.0$ Hz, NHCO), 6.27 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, CHCHCl_2), 5.96 (dd, 1H, $J=8.8, 3.2$ Hz, CHCHCl_2), 3.82 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.8 (q, $^2J_{\text{C-F}}=37.7$ Hz), 136.6, 127.5, 126.3, 122.7, 120.4, 118.4, 115.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=286.1$ Hz), 109.8, 107.6, 73.2, 54.2, 33.1; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 361.0098, found 361.0083.

***N*-(2-chloro-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (37ac)**



Pale orange needles from chloroform/hexane; mp 135–137 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3251, 1689 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.35 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.29 (t, 1H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.21 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.17 (t, 1H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 6.71 (br s, 1H, NHCO), 5.70–5.65 (m, 1H, CHCH_2Cl), 4.11–4.03 (m, 2H, CHCH_2Cl), 3.79 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=37.2$ Hz), 136.9, 127.2, 125.9, 122.6, 120.1, 118.4, 115.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=286.2$ Hz), 109.9, 109.8, 48.0, 45.9, 33.0; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 327.0488, found 327.0459.

2,2,2-Trifluoro-*N*-(2-fluoro-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)acetamide (37ad)



Colorless needles from ethyl acetate/hexane; mp 152–154 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3272, 1693 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.35 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, arom-H), 7.29 (dd, 1H, $J=7.6, 6.8$ Hz, arom-H), 7.21–7.16 (m, 2H, arom-H), 6.63 (br s, 1H, NHCO), 5.66–5.55 (m, 1H, CHCH_2F), 4.98–4.80 (m, 2H, CHCH_2F), 3.80 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=37.1$ Hz), 136.8, 127.6 (d, $^3J_{\text{C-F}}=3.7$ Hz), 126.2, 122.6, 120.1, 118.6, 115.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=286.2$ Hz), 109.7, 109.1 (d, $^4J_{\text{C-F}}=2.8$ Hz), 84.1 (d, $^1J_{\text{C-F}}=173.8$ Hz), 47.0 (d, $^2J_{\text{C-F}}=19.4$ Hz), 32.9; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_2\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 311.0783, found 311.0776.

***N*-(2-bromo-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (37ae)**



Pale brown needles from chloroform/hexane; mp 164–166 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3288, 1706 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.36 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.29 (ddd, 1H, $J=7.2, 7.2, 1.2$ Hz, arom-H), 7.18 (ddd, 1H, $J=7.2, 7.2, 1.2$ Hz, arom-H), 7.13 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.77 (br d, 1H, $J=7.6$ Hz, NHCO), 5.20–5.15 (m, 1H, CHCH_2Br), 3.81 (s, 3H, NCH_3), 3.35 (d, 2H, $J=5.6$ Hz, CHCH_2Br); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.5 (q, $^2J_{\text{C-F}}=38.6$ Hz), 137.0, 128.5, 127.4, 122.5, 120.1, 117.9, 117.0, 115.2 (q, $^1J_{\text{C-F}}=285.9$ Hz), 109.8, 42.3, 32.9, 28.4.

2,2,2-Trifluoro-*N*-((1-methyl-1*H*-indol-3-yl)(4-nitrophenyl)methyl)acetamide

(37ap)



Yellowish Green needles from ethyl acetate/hexane; mp 218–221 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3299, 1695 (NHCO), 1511, 1348 (NO_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (dd, 2H, $J=8.8, 2.0$ Hz, $\text{C}_3, \text{C}_5\text{-H}$), 7.55 (dd, 2H, $J=8.8, 2.0$ Hz, $\text{C}_2, \text{C}_6\text{-H}$), 7.40 (dd, 1H, $J=8.0, 0.8$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.36 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, arom-H), 7.31 (ddd, 1H, $J=7.6, 7.6, 0.8$ Hz, arom-H), 7.16 (ddd, 1H, $J=8.0, 7.4, 1.2$ Hz, arom-H), 6.88 (br d, 1H, $J=6.8$ Hz, NHCO), 6.64 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.55 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, $\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 3.74 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=37.4$ Hz), 147.5, 146.6, 137.5, 128.5, 127.5, 125.6, 124.0, 122.9, 120.4, 118.5, 115.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=286.5$ Hz), 112.1, 110.0, 50.9, 32.9; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 400.0885, found 400.0862.

2. 合成法 (37fa)

アルゴン雰囲気下, CH₂Cl₂ (4 mL) に trichloroacetonitrile (**38a**) (0.120 mL, 174 mg, 1.205 mmol), 1.0 M PhBCl₂ in CH₂Cl₂ 溶液 (1.5 mL, 1.500 mmol) を加え, 室温で 15 分間攪拌した. 続いて, 2-methylindole (**34f**) (131 mg, 0.999 mmol) in CH₂Cl₂ 溶液 (1.0 mL) を室温で加え, 17 時間攪拌した. その後, NaBH₃CN (286 mg, 4.096 mmol), CH₃OH (3 mL) を氷上で加え, 室温に昇温しながら 1 時間攪拌した. 反応後, 0.5 M Na₂CO₃ (8 mL) を加え, CH₂Cl₂ で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去し, 減圧下にて溶媒を留去した. その混合生成物に, アルゴン雰囲気下, CH₂Cl₂ (6 mL), TFAA (0.300 mL, 455 mg, 2.17 mmol) を室温で加え, 2 時間攪拌した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt/hexane = 1/5 溶出部より **37fa** (161 mg, 77%) を得た.

2,2,2-Trifluoro-N-(2,2,2-trichloro-1-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)acetamide (37fa)



Colorless needles from chloroform/hexane; mp 143–144 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm⁻¹: 3438 (NH), 3399, 1722 (NHCO); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.16 (br s, 1H, NH), 7.65 (dd, 1H, *J*=6.8, 1.6 Hz, C₄-H), 7.55 (br d, 1H, *J*=8.8 Hz, NHCO), 7.34 (dd, 1H, *J*=6.0, 2.0 Hz, arom-H), 7.20–7.14 (m, 2H, arom-H), 6.06 (d, 1H, *J*=9.6 Hz, CHCCl₃), 2.56 (s, 3H, arom-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 156.5 (q, ²*J*_{C-F}=37.7 Hz), 136.8, 135.2, 125.5, 121.9, 120.7, 119.1, 115.7 (q, ¹*J*_{C-F}=286.1 Hz), 111.2, 104.3, 102.6, 63.2, 13.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd C₁₃H₁₀Cl₃F₃N₂NaO (M+Na⁺) 394.9709, found 394.9734.

3. 一般合成法 (37fb, fc, ga; exemplified by 37fb)

アルゴン雰囲気下, CH₂Cl₂ (4 mL) に dichloroacetonitrile (**38b**) (0.120 mL, 164 mg, 1.492 mmol), 1.0 M PhBCl₂ in CH₂Cl₂ 溶液 (1.5 mL, 1.500 mmol) を加え, 室温で 15 分間攪拌した. 続いて, 2-methylindole (**34f**) (131 mg, 0.999 mmol) in CH₂Cl₂ 溶液 (2 mL) を室温で加え, 21 時間攪拌した. その後, NaBH₃CN (116 mg, 1.661 mmol), CH₃NO₂ (3 mL) を氷上で加え, 室温に昇温しながら 2.5 時間攪拌した. 反応後, 0.5 M Na₂CO₃ (8 mL) を加え, CH₂Cl₂ で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去し, 減圧下にて溶媒を留去した. その混合生成物に, アルゴン雰囲気下, CH₂Cl₂ (6 mL), TFAA (0.300 mL, 455 mg, 2.17 mmol) を室温で加え, 2 時間攪拌した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt/hexane=1/6–1/4 溶出部より **37fb** (125 mg, 37%) を得た.

***N*-(2,2-dichloro-1-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (37fb)**



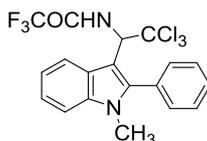
Brown needles from chloroform/hexane; mp 111–115 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3403, 1716 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (br s, 1H, NH), 7.56 (dd, 1H, $J=7.2, 1.2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.33 (dd, 1H, $J=6.8, 1.6$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.28 (br d, 1H, $J=7.6$ Hz, NHCO), 7.20–7.13 (m, 2H, arom-H), 6.22 (d, 1H, $J=5.2$ Hz, CHCHCl_2), 5.72 (dd, 1H, $J=8.0, 5.2$ Hz, CHCHCl_2), 2.48 (s, 3H, arom- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 157.0 (q, $^2J_{\text{C-F}}=37.7$ Hz), 135.2, 135.0, 125.6, 122.0, 120.6, 117.9, 115.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=286.5$ Hz), 111.3, 104.6, 73.8, 55.9, 12.5; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 361.0098, found 361.0079.

***N*-(2-chloro-1-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (37fc)**



Colorless solids; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (br s, 1H, NH), 7.46 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.33 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, arom-H), 7.21–7.11 (m, 2H, arom-H), 6.76 (br d, 1H, $J=8.0$ Hz, NHCO), 5.19–5.15 (m, 1H, CHCH_2Cl), 3.38–3.28 (m, 2H, CHCH_2Cl), 2.50 (s, 3H, arom- CH_3).

2,2,2-Trifluoro-*N*-(2,2,2-trichloro-1-(1-methyl-2-phenyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)acetamide (37ga)

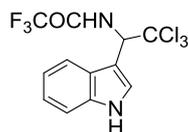


Greenish black prisms from chloroform/hexane; mp 119–123 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3401, 1724 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.58–7.53 (m, 4H, arom-H), 7.42–7.38 (m, 3H, arom-H, NHCO), 7.31 (ddd, 1H, $J=7.6, 7.6, 0.8$ Hz, arom-H), 7.24 (ddd, 1H, $J=8.0, 8.0, 0.8$ Hz, arom-H), 6.17 (d, 1H, $J=9.6$ Hz, CHCCl_3), 3.54 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.2 (q, $^2J_{\text{C-F}}=37.8$ Hz), 136.9, 131.2, 131.0, 130.6, 129.4, 129.3, 128.6, 122.3, 120.8, 120.1, 115.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=285.8$ Hz), 110.3, 104.4, 101.9, 63.4, 30.9; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 471.0022, found 471.0021.

4. 一般合成法 (37ba, ja, ka; exemplified by 37ba)

アルゴン雰囲気下, CH₂Cl₂ (4 mL) に trichloroacetonitrile (38a) (0.120 mL, 174 mg, 1.205 mmol), 1.0 M PhBCl₂ in CH₂Cl₂ 溶液 (1.5 mL, 1.500 mmol) を加え, 室温で 15 分間攪拌した. 続いて, indole (34b) (117 mg, 0.999 mmol) in CH₃NO₂ 溶液 (2.0 mL) を室温に加え, 20.5 時間攪拌した. その後, NaBH₃CN (105 mg, 1.504 mmol), CH₃NO₂ (3 mL) を氷上で加え, 室温に昇温しながら 2.5 時間攪拌した. 反応後, 0.5 M Na₂CO₃ (8 mL) を加え, CH₂Cl₂ で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去し, 減圧下にて溶媒を留去した. その混合生成物に, アルゴン雰囲気下, CH₂Cl₂ (6 mL), TFAA (0.300 mL, 455 mg, 2.17 mmol) を室温に加え, 2 時間攪拌した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt/hexane=1/2 溶出部より 37ba (86 mg, 24%) を得た.

2,2,2-Trifluoro-N-(2,2,2-trichloro-1-(1H-indol-3-yl)ethyl)acetamide (37ba)



Brown prisms from chloroform/hexane; mp 183–186 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3388 (NH), 3332, 1708 (NHCO); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.36 (br s, 1H, NH), 7.72 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, C₄-H), 7.53 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, C₂-H), 7.45–7.42 (m, 1H, arom-H), 7.30–7.21 (m, 2H, arom-H), 7.02 (br d, 1H, $J=9.2$ Hz, NHCO), 6.33 (d, 1H, $J=9.6$ Hz, CHCCl₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 156.4 (q, ² $J_{\text{C-F}}=38.0$ Hz), 135.3, 126.4, 123.7, 123.2, 121.0, 118.8, 115.7 (q, ¹ $J_{\text{C-F}}=285.6$ Hz), 111.6, 109.2, 101.0, 61.3; HRMS (ESI) m/z : calcd C₁₂H₈Cl₃F₃N₂NaO (M+Na⁺) 380.9552, found 380.9525.

Methyl-3-(2,2,2-trichloro-1-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethyl)-1H-indole-5-carboxylate (37ja)



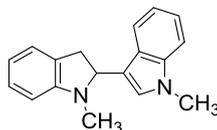
Brown prisms from ethyl acetate/hexane; mp 192–194 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3392, 1710 (COO), 1677 (NHCO); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.88 (br s, 1H, NH), 10.63 (br d, 1H, $J=9.6$ Hz, NHCO), 8.34 (s, 1H, C₄-H), 8.04 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, C₂-H), 7.78 (dd, 1H, $J=8.4, 1.2$ Hz, C₆-H), 7.54 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, C₇-H), 6.31 (d, 1H, $J=9.2$ Hz, CHCCl₃), 3.85 (s, 3H, COOCH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 167.1, 156.8 (q, ² $J_{\text{C-F}}=37.7$ Hz), 137.8, 128.5, 126.8, 122.8, 121.6, 120.4, 116.0 (q, ¹ $J_{\text{C-F}}=286.0$ Hz), 112.2, 108.8, 101.8, 60.3, 52.0; HRMS (ESI) m/z : calcd for C₁₄H₁₀Cl₃F₃N₂NaO₃ (M+Na⁺) 438.9607, found 438.9587.

2,2,2-Trifluoro-*N*-(2,2,2-trichloro-1-(5-nitro-1*H*-indol-3-yl)ethyl)acetamide (37ka)



Yellowish brown prisms from ethyl acetate/hexane; mp 224–225 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3318 (NH), 1716 (NHCO), 1517, 1332 (NO₂); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.17 (br d, 1H, $J=1.2$ Hz, NH), 10.63 (br d, 1H, $J=9.6$ Hz, NHCO), 8.74 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, C₄-H), 8.16 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, C₂-H), 8.04 (dd, 1H, $J=9.2, 2.4$ Hz, C₆-H), 7.63 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, C₇-H), 6.42 (d, 1H, $J=9.6$ Hz, CHCCl₃); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 156.7 (q, ² $J_{\text{C-F}}=37.8$ Hz), 141.6, 138.4, 130.7, 126.3, 117.2, 115.9 (q, ¹ $J_{\text{C-F}}=285.9$ Hz), 115.6, 112.7, 110.2, 101.6, 60.4; HRMS (ESI) m/z : calcd C₁₂H₇Cl₃F₃N₃NaO₃ (M+Na⁺) 425.9403, found 425.9433.

1-methyl-3-(1-methylindolin-2-yl)-1*H*-indole (41)

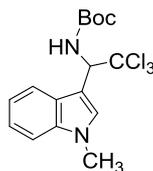


Yellow solids; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.69 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.32 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, arom-H), 7.25–7.21 (m, 1H, arom-H), 7.16–7.05 (m, 4H, arom-H), 6.72 (t, 1H, $J=7.2$ Hz, arom-H), 6.53 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 4.62 (t, 1H, $J=10.0$ Hz, CHCH₂), 3.78 (s, 3H, aromNCH₃), 3.33–3.16 (m, 2H, CHCH₂), 2.64 (s, 3H, NCH₃).

5. *N*-Boc-3-aminoalkylindole 合成法 (62b)

アルゴン雰囲気下, CH₂Cl₂ (4 mL) に trichloroacetonitrile (38a) (0.120 mL, 174 mg, 1.205 mmol), 1.0 M PhBCl₂ in CH₂Cl₂ 溶液 (1.5 mL, 1.500 mmol) を加え, 室温で 15 分間攪拌した. 続いて, 1-methylindole (34a) (0.125 mL, 131 mg, 0.999 mmol) を室温で加え, 1.5 時間攪拌した. その後, NaBH₃CN (210 mg, 3.008 mmol), CH₃NO₂ (3 mL), CH₂Cl₂ (2 mL) を氷上で加え, 室温に昇温しながら 2.5 時間攪拌した. 反応後, 0.5 M Na₂CO₃ (8 mL) を加え 15 分攪拌し, CH₂Cl₂ で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去し, 減圧下にて溶媒を留去した. その混合生成物に, アルゴン雰囲気下, CH₂Cl₂ (6 mL), Boc₂O (0.5 mL, 504 mg, 2.309 mmol) を室温で加え, 19 時間攪拌した後, 50°C で 2 時間攪拌した. 0.5 M Na₂CO₃ (8 mL) を加え, CH₂Cl₂ で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt/hexane=1/6 溶出部より 62b (172 mg, 46%) を得た.

***tert*-butyl (2,2,2-trichloro-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)carbamate (62b)**

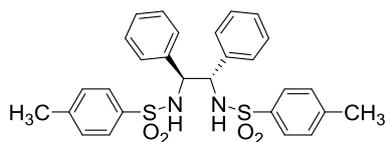


Colorless needles from chloroform/hexane; mp 154–156 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1714, 1698 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.33 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.29–7.25 (m, 2H, arom-H), 7.21–7.17 (m, 1H, arom-H), 5.95 (d, 1H, $J=9.2$ Hz, CHCCl_3), 5.47 (br d, 1H, $J=8.8$ Hz, NHCO), 3.80 (s, 3H, NCH_3), 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.6, 136.2, 128.1, 127.3, 122.2, 120.0, 119.5, 109.8, 109.5, 103.4, 80.6, 62.9, 33.0, 28.3; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{NaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 399.0410, found 399.0408.

6. キラル配位子一般合成法 (64sa, sb; exemplified by 64sa)

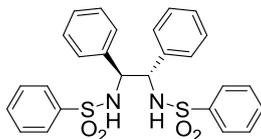
(*S,S*)-stien (**63s**) (1.5 g, 7.07 mmol), 4-dimethylaminopyridine (30 mg, 0.24 mmol) に CH_2Cl_2 (30 mL)を加えた後, triethylamine (3 mL, 2.18 g, 21.3 mmol) を氷上で加え 5 分間攪拌. その後, *p*-toluenesulfonyl chloride (3 g, 15.3 mmol) を加え, 氷上にて 1 時間攪拌し, 室温に上げながら 20 時間攪拌した. 有機層を 10 % HCl aq., H_2O , sat. NaHCO_3 aq., 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{AcOEt}/\text{CHCl}_3=1/8$ 溶出部より **64sa** (0.767 g, 21 %)を得た.

***N,N'*-((1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diyl)bis(4-methylbenzenesulfonamide) (64sa)**



Colorless needles from chloroform/hexane; mp 203–204 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1328, 1159 (NHSO_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (dd, 4H, $J=6.4, 1.6$ Hz, arom-H), 7.09 (d, 4H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.06–7.02 (m, 2H, arom-H), 6.98–6.94 (m, 4H, arom-H), 6.65–6.63 (m, 4H, arom-H), 5.39–5.34 (m, 2H, NHCH), 4.46–4.41 (m, 2H, NHCH), 2.33 (s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.3, 136.7, 136.2, 129.3, 128.1, 127.8, 127.5, 127.2, 62.0, 21.4; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 543.1388, found 543.1397.

***N,N'*-((1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diyl)dibenzenesulfonamide (64sb)**



Colorless needles from chloroform/hexane; mp 159–160 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1326, 1159 (NHSO_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62–7.59 (m, 4H, arom-H), 7.43–7.39 (m, 2H, arom-H), 7.30–7.26 (m, 4H, arom-H), 7.04–6.99 (m, 2H, arom-H), 6.96–6.92 (m, 4H, arom-H), 6.66–6.63 (m, 4H, arom-H), 5.58–5.53 (m, 2H, NHCH), 4.51–4.46 (m, 2H, NHCH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 139.7, 136.0, 132.5, 128.7, 128.2, 127.9, 127.4, 127.1, 62.1; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 515.1075, found 515.1079.

7. キラル 3-aminoalkylindole 合成法 (78fa)

アルゴン雰囲気下, CH_2Cl_2 (7.5 mL) に *N*-besyl-(*S,S*)-stien (**64sb**), 0.9 M BH_3 in THF 溶液 (0.84 mL, 0.756 mmol) を氷上で加え, 1.5 時間攪拌した. さらに, trichloroacetonitrile (**38a**) (0.060 mL, 87 mg, 0.60 mmol) を氷上で加え, 2 時間攪拌した. 続いて, 2-methylindole (**34f**) (66 mg, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 溶液 (1.0 mL) を氷上で加え, 室温に昇温しながら 24 時間攪拌した. その後, 0.5 M Na_2CO_3 (4 mL) を加え, CH_2Cl_2 で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去し, 減圧下にて溶媒を留去した. その混合生成物に, アルゴン雰囲気下, CH_2Cl_2 (3 mL), TFAA (0.2 mL, 303 mg, 1.44 mmol) を室温で加え, 1.5 時間攪拌した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{AcOEt}/\text{hexane}=1/4$ 溶出部より **78fa** (5 mg, 3%) を得た.

2,2,2-trifluoro-*N*-(2,2,2-trichloro-1-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)acetamide (78fa)



Brown solids, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (br s, 1H, NH), 7.66–7.63 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.56 (br d, 1H, $J=8.4$ Hz, NHCO), 7.36–7.34 (m, 1H, arom-H), 7.20–7.15 (m, 2H, arom-H), 6.06 (d, 1H, $J=9.6$ Hz, CHCCl_3), 2.58 (s, 3H, arom- CH_3)

第2部

Atorvastatin プロドラッグの合成と評価

第1章 はじめに

我が国の生活習慣病患者数は年々増加の一途を辿っている。厚生労働省が発表した「平成26年(2014)患者調査の概況」によると、平成26年時の患者数は、糖尿病が3,166千人、脂質異常症が2,062千人、高血圧性疾患が10,108千人となっている。⁵⁴⁾ また「平成25年薬事工業生産動態統計年報の概要」によると、平成25年時の医薬品の生産金額は、糖尿病薬が154,236百万円、脂質異常症薬が206,581百万円、血圧降下薬が623,070百万円となっている。⁵⁵⁾

臨床で用いられる脂質異常症治療薬には Figure 8 に示すような薬剤がある。その中の atorvastatin (87) は HMG-CoA 還元酵素阻害作用 (statin 系) を有している。⁵⁶⁾ ピロール骨格を有するヘテロ環含有医薬品の1つである atorvastatin (87) は, statin 系薬剤の中でも臨床において比較的多く処方されており, 全合成についても数多く報告されているなど, 注目度の高い医薬品である。⁵⁷⁻⁶⁰⁾

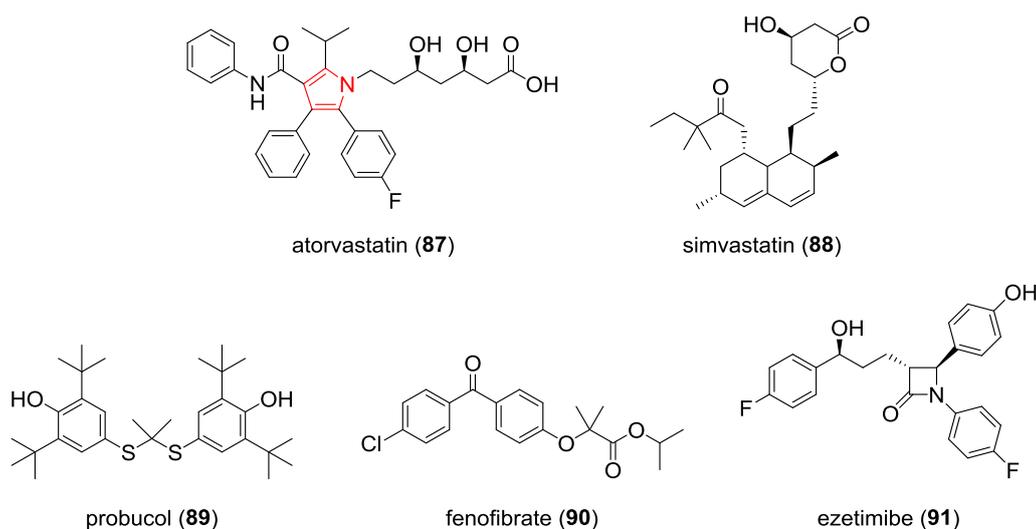


Figure 8. Structures of dyslipidemia therapeutic drug

Statin 系薬剤の作用機序は以下の通りである。メバロン酸経路において、アセチル-CoA はアセトアセチル-CoA を経て HMG-CoA に変換される。この HMG-CoA が HMG-CoA 還元酵素によってメバロン酸へと変換された後、様々な代謝を受け、コレステロールへと変換される。Statin 系薬剤はこの経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を阻害し、メバロン酸の合成を抑えることで肝コレステロール合成を抑制する。さらに、肝コレステロール含量の低下により肝細胞表面への LDL 受容体発現が増加する。その結果、血中から肝への LDL コレステロールの取り込みが促進され、血中コレステロールが低下する。⁶¹⁾

Statin 系薬剤の化学構造は HMG-CoA に類似しており、3,5-ジヒドロキシカルボン酸部位を有している。この化学構造は極性が高く、脂溶性が低いため、腸管からの吸収を妨げ、statin 系薬剤の bioavailability (BA) を低下させている要因の1つであると言える。以下に statin 系薬剤の薬物動態学的性質を示す (Table 11).⁶²⁻⁶⁴⁾ 特に, atorvastatin (**87**) は他の statin 系薬剤に比べ BA が低い。これは CYP3A4 による初回通過効果による部分もあると考えられる。しかし、 $BA = \text{消化管吸収率} \times (1 - \text{小腸初回通過効果}) \times (1 - \text{肝初回通過効果})$ と表されるように、消化管吸収率を向上させるだけでも BA の上昇が期待される。この BA が改善されれば、服用量を少なくすることも可能であると予測される。

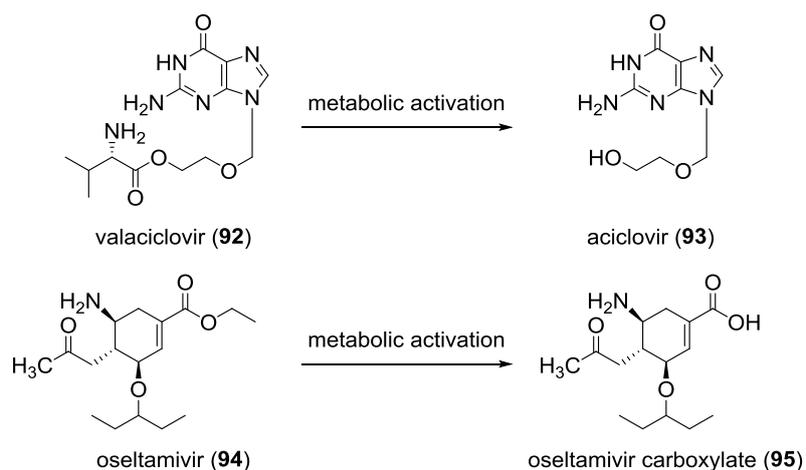
このように BA が改善され服用量が低下すれば、製造コストも抑えられる。「医薬品産業強化総合戦略～グローバル展開を見据えた創薬～」の「質の高い効率的な医療の実現」という項目の中に「医療の質を落とすことなく、患者の負担を軽くし、医療保険財政の改善に資するという観点から、後発医薬品に限らず、安価で質の高い効率的な医療に資する医薬品の使用促進のあり方について検討する」と明記されており,¹⁾ これに通じるものであると考える。

Table 11. Pharmacokinetic properties of statins

薬物	性質 (Log P)	CYP 代謝	BA (%)	半減期 (h)
Pravastatin	水溶性 (-0.47)	ほとんど無し	18	1-2
Pitavastatin	脂溶性 (1.49)	ほとんど無し	60	11
Fluvastatin	脂溶性 (1.73)	CYP2C9	10-35	1.2
Simvastatin	脂溶性 (4.40)	CYP3A4	<5	1-2
Atorvastatin	脂溶性 (1.53)	CYP3A4	12	10-14

一般的に、BA を改善する方法の一つとして医薬品のプロドラッグ化がある。プロドラッグとは親化合物に科学的な修飾を行い、この修飾部分が体内で代謝されることにより親化合物に戻り、薬効を示す薬物のことである。このようなプロドラッグ化の目的には、経口投与時における BA の改善の他にも、作用時間の増大、副作用・毒性の軽減などが挙げられる。例えば valaciclovir (**92**) (抗ウイルス薬) や oseltamivir (**94**) (抗インフルエンザ薬) は小腸からの吸収改善を目的としたプロドラッグである (Scheme 19).^{65,66)} このように、極性基を修飾することで BA を改善することが可能である。

本研究では, atorvastatin (**87**) のカルボン酸部位、あるいはジオール部位をエステル化することで、脂溶性が向上し BA が上昇する可能性があると考え、atorvastatin (**87**) をリード化合物とすることとした。



Scheme 19. Metabolic activation of ester prodrugs as valaciclovir and oseltamivir

一方、プロドラッグの代謝活性化の中で最も重要な生体内酵素として、*carboxylesterase* (CES) が挙げられる。CES はセリン水解酵素に分類され、エステルやアミド、チオエステルを加水分解することができる。CES は5種類のファミリーに分類されるが、哺乳類の薬物代謝に重要な役割を果たしているのは、CES1およびCES2である。ヒトにおいて、肝臓にはCES1が多く発現し、小腸にはCES2が発現している。⁶⁷⁾ これらのCESによって代謝変換を受ける薬剤は数多く存在している。例えば、抗腫瘍薬の *irinotecan* (CPT-11) (96) や *capecitabin* (97),⁶⁸⁻⁷²⁾ アンギオテンシン変換酵素阻害薬の *temocapril* (98) や *imidapril* (99),⁷³⁻⁷⁶⁾ あるいは麻薬である *cocaine* (100) などである (Figure 9).⁷⁷⁻⁷⁹⁾ また、Scheme 19で示した *oseltamivir* (94) もCESによって代謝活性化を受けるプロドラッグである。^{80,81)} したがって、本研究においてもCESをターゲット酵素とすることとした。

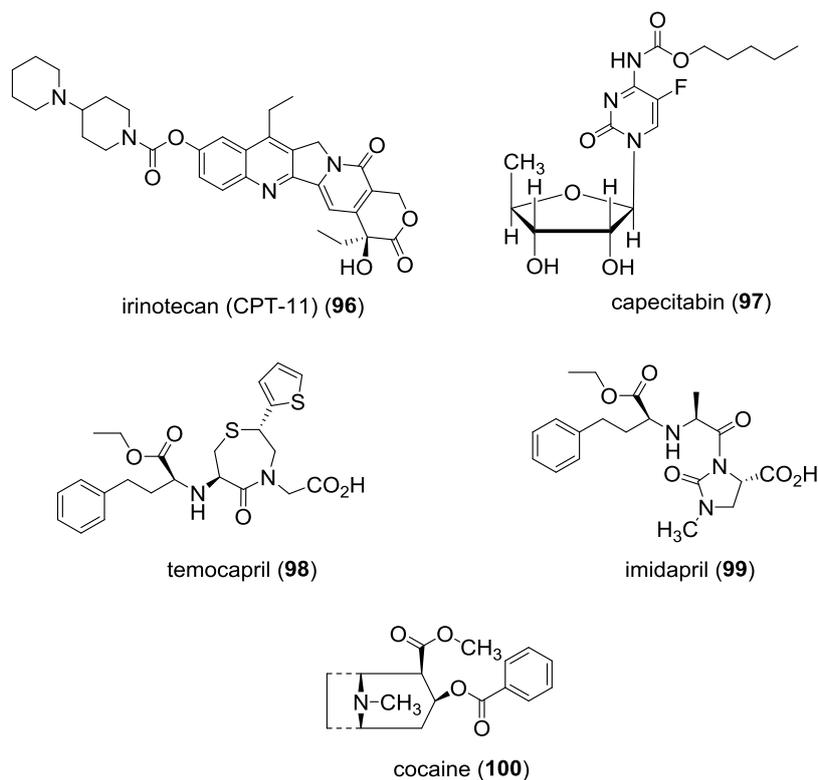
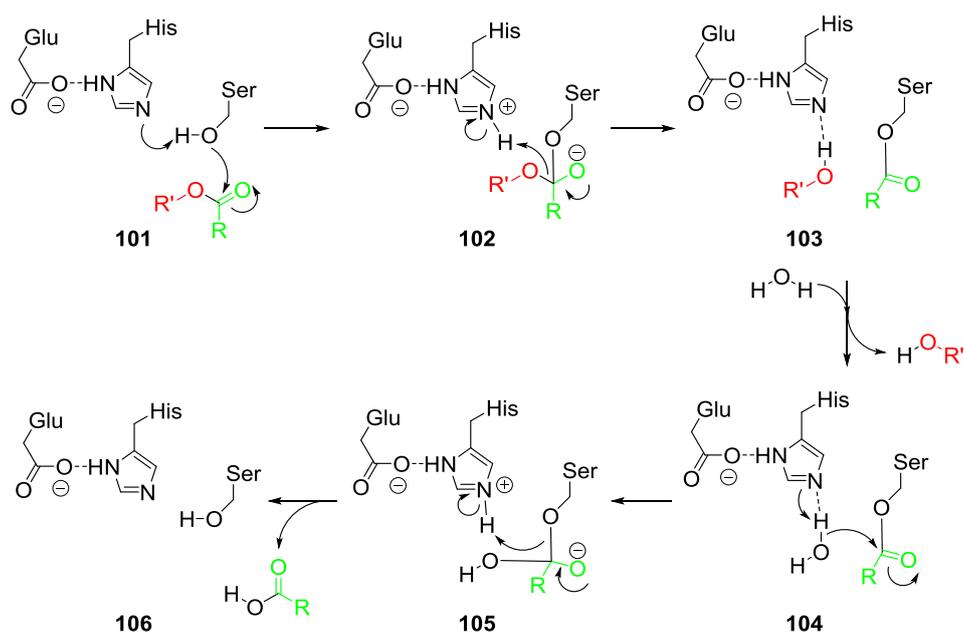


Figure 9. Chemical structures of irinotecan, capecitabine, temocapril, imidapril, and cocaine metabolized by CES

また、CES にはファミリー間で基質特異性に大きな差異があることが報告されている。CES1 は大きなアシル部分と小さなアルコール部分を認識し加水分解するが、反対に CES2 は小さなアシル部分と大きなアルコール部分を認識し加水分解する。⁶⁷⁾ また、CES の触媒反応は典型的な ping-pong-bi-bi 反応であり、以下の Scheme 20 に示したように、CES のセリン残基が、第 1 の基質であるエステル化合物のアシル部分とアシル-酵素複合体を形成する過程 **103** で、基質のアルコール部分が開裂する。その後、第 2 の基質である水に、アシル部分を転移することで加水分解反応が完結する。反応自体は求核置換反応と同様なものであるため、第 2 の基質として水の他にアルコールが存在すると、アルコールにアシル部分が転移することも可能である。

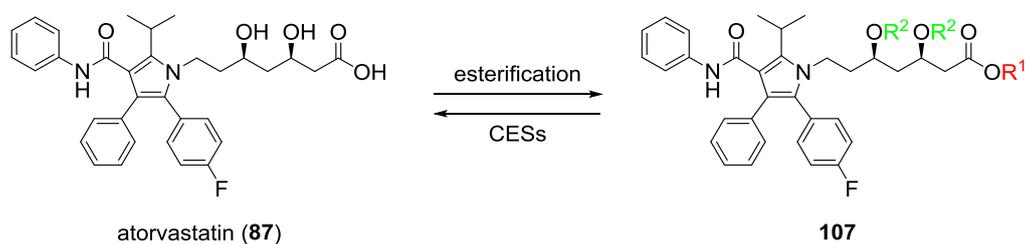


Scheme 20. Proposed mechanism for hydrolysis reaction activated by CES

Ser, Ser₂₀₃; Glu, Glu₃₃₆; His, His₄₅₀

これまで、多くの論文では販売されている医薬品について CES の基質特異性を評価しているが、^{67,82)} 同一の親化合物を用いた場合の置換基の違いによる構造活性相関についての報告はほとんどない。プロドラッグの設計において、生体内での代謝活性化を予測するための構造活性相関の知見は重要であると考えられる。

本研究では、atorvastatin (**87**) の脂溶性の向上を目的としたプロドラッグ (エステル体) **107** を合成し、さらに、小腸からの吸収後、肝臓で代謝活性化を受けるプロドラッグ設計に役立つ情報を得るために、atorvastatin プロドラッグのエステル構造と CES 存在下における加水分解反応との構造活性相関の解明を試みた (Scheme 21)。



Scheme 21. Summary of research for atorvastatin prodrug

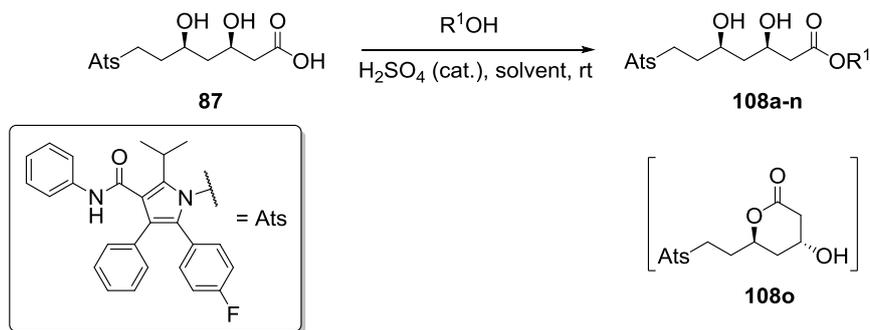
第2章 Atorvastatin ester の合成

第1節 Fischer エステル化反応による合成

カルボン酸部位のエステル化反応として、まず始めに最も簡便である Fischer エステル化反応を検討した (Table 12).^{83,84)} 直鎖状の第一級アルコールは、溶媒として用いることによりエステル化が進行した (Entries 1–6). 同様に立体的に小さいアルコールも、溶媒量 (大過剰量) で用いることによりエステル化が進行した (Entries 7, 10). 一方で、嵩高いアルコール (Entries 11, 12) や、求核性の低いアルコール (Entries 8, 9), フェノール類 (Entries 13, 14) ではエステル化が進行せず、ラクトン体 **108o** が生成した.

Atorvastatin (**87**) は構造中の 5 位にヒドロキシ基を有するため、Baldwin 則から 6-*exo-trig* 環化が進行し易いことが予測される.⁸⁵⁾ よって、反応性の低いアルコールの場合、分子間での縮合反応よりも、分子内の縮合反応が優先し **108o** が得られたと考えられる.

Table 12. Esterification of atorvastatin ^a



Entry	R ¹ =	Solvent	Time (h)	Product	Yield (%)
1		-	2.5	108a	90
2		-	7	108b	77
3		-	2	108c	70
4		-	2	108d	93
5		-	3.5	108e	73
6		-	2	108f	75
7		-	2	108g	74
8		THF	3	108h	n.o. ^b
9		-	3.5	108i	n.o. ^b
10		-	2	108j	54
11		THF	3	108k	n.o. ^b
12		-	5	108l	n.o. ^b
13		THF	24	108m	n.o. ^b
14		THF	18	108n	n.o. ^b

^a Isolated yield. ^b Lactone (**108o**) was mainly obtained.

第2節 エステル交換反応による合成

嵩高いアルコールを導入することを目的とし、エステル交換反応を試みた (Table 13). しかし、嵩高いアルコール (Entries 1–4) や求核性の低いアルコール (Entry 5) の導入は困難であった. 一方、アミン (Entries 6, 7) は求核性が高く、エステル交換反応により簡便に導入され、アミド体 **109a, b** が得られた.

Table 13. Transesterification of atorvastatin methyl ester ^a

CCOC(=O)C(O)C(O)CCc1ccc2c(c1)C(=O)N(C)C2
 $\xrightarrow[\text{solvent, conditions}]{\text{NuH}}$
CN(C)C(=O)C(O)C(O)CCc1ccc2c(c1)C(=O)N(C)C2

108a **108l, h, 109a, b**

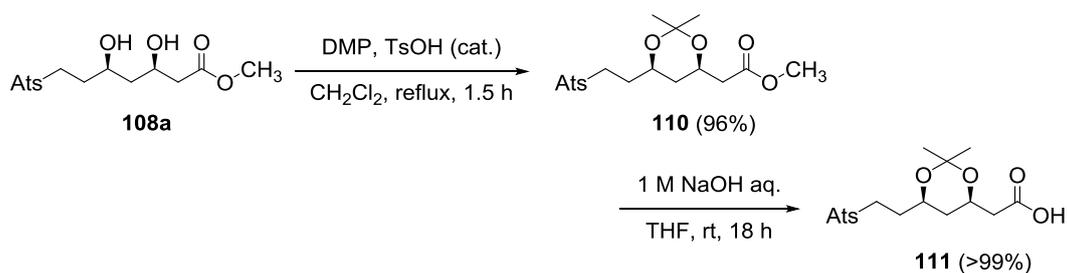
Entry	NuH	Solvent	Conditions	Product	Yield (%)
1	<i>t</i> -BuOH	-	H ₂ SO ₄ (cat.), reflux to rt, 25 h	108l	n.o. ^b
2	<i>t</i> -BuOH	-	NaOH, rt, 1 h	108l	n.o. ^c
3	<i>t</i> -BuOH	-	K ₂ CO ₃ , rt to reflux, 27 h	108l	n.o. ^c
4	<i>t</i> -BuOK	THF	rt, 1.5 h	108l	c.m.
5	BnOH	THF	K ₂ CO ₃ , rt, 21 h	108h	n.o. ^b
6	CH ₃ NH ₂	THF	rt, 1 h	109a	93
7	CH ₃ CH ₂ NH ₂	THF	rt, 3.5 h	109b	99

^a Isolated yield. ^b Lactone (**108o**) was mainly obtained.

^c Atorvastatin (**87**) was mainly obtained.

第3節 縮合反応による合成

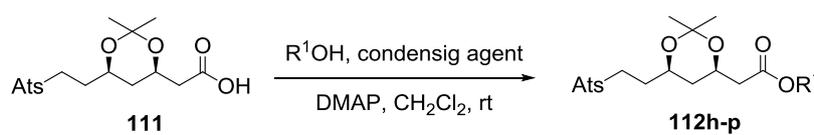
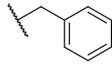
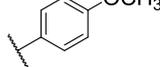
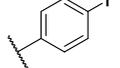
Table 12, 13において、副生したラクトン体 **108o** は5位のヒドロキシ基が分子内求核置換反応を起こしたものであると考えられたため、ジオール部位をアセタール保護することで分子内縮合を防ぐこととした。メチルエステル **108a** に対し保護試薬として DMP を用いて保護体 **110** を得た後、エステル部位を加水分解することで化合物 **111** を合成した (Scheme 22).



Scheme 22. Synthesis of acetalized intermediate

合成した化合物 **111** に縮合剤を用いてアルコールの導入を行い、化合物 **112** への誘導を試みた (Table 14).⁸³⁾ 縮合剤として DCC を用いた場合、副生成物であるウレア体の除去が困難であり、目的物 **112** を単離することができなかった (Entries 1, 2). そこで縮合剤を EDC に変更したところ、精製が簡便に行え、目的物 **112** を単離することができた (Entries 4–8).⁸⁶⁾ しかし Entry 3 については、反応性が乏しいためにほとんど導入することができず、原料回収となった。

Table 14. Synthesis of acetalized atorvastatin ester ^a

					
Entry	R ¹ =	Condensing agent	Time (h)	Product	Yield (%)
1		DCC	16.5	112l	n.o. ^b
2		DCC	22	112p	n.o. ^b
3		EDC	1	112l	trace
4		EDC	14.5	112p	61
5		EDC	18	112h	81
6		EDC	18.5	112k	41
7		EDC	18.5	112m	60
8		EDC	18.5	112n	65

^a Isolated yield. ^b Difficult to isolate.

続いて、精製した化合物 **112** のアセタール基の除去について検討を行った (Table 15). しかし反応速度が遅く、さらに、生成した **108** は酸性条件下において分子内反応によりラクトン化が進行するため、原料 **112** とラクトン体 **108o** が多く得られる結果となった (Entries 1–3). 当研究室の小澤は Chen らの報告に従い,⁵⁷⁾ 反応条件を 1 M HCl/CH₃OH にすることで、収率を改善した (Entry 4).⁸⁷⁾ これは、H₂O よりも求核性の高い CH₃OH の方がアセタール基の除去を円滑に進行させたためだと考える. 小澤の報告に従い、アセタール基の除去には 1 M HCl/CH₃OH を用いることとした (Entry 5).

Table 15. Removal of acetal group ^a

$$\text{Ats-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(OAc)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)OR}^1 \xrightarrow[\text{rt}]{\text{acid/solvent}} \text{Ats-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)OR}^1$$

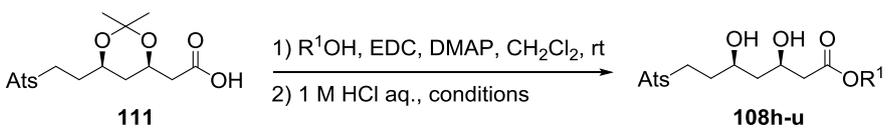
Entry	R ¹ =	Acid/Solvent	Time (h)	Product	Yield (%)
1		1 M HCl/THF	49.5	108p	20
2		TsOH/THF	24.5	108p	6
3		1 M HCl/THF	6	108h	20
4		1 M HCl/CH ₃ OH	4.5	108h	91
5		1 M HCl/CH ₃ OH	5.5	108m	19

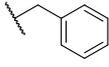
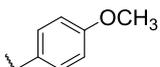
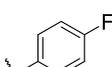
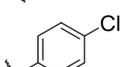
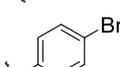
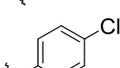
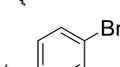
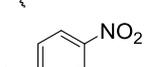
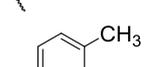
^a Isolated yield.

さらに、EDC の後処理をクエン酸から 1 M HCl に変えることで、EDC とアセタール基の除去を同時に行うこととした (Table 16). しかし、アセタール基除去の反応速度が遅く、未反応物が多く得られる結果となった (Entry 1). 反応速度を高めることを目的に、加熱還流下で反応を行ったところ (Entry 2), メチルエステル **108a** やラクトン体 **108o** が多く生成する結果となったため、以後の反応は室温条件下で行うこととした. アセタール基の除去に難があるものの、目的化合物 **108** を得た (Entries 3–5, 7–8).

一方、脱離能の高いエステルでは多量のメチルエステル **108a** と少量のラクトン体 **108o** が生成した (Entries 9–10). CH₃OH はアセタール基の除去を円滑に進行させるものの、エステル交換反応も進行し、多量の **108a** が得られたのだと考える. そこで **108a** の生成を抑えるために、1 M HCl/THF に変更し、50 °C で反応させることでラクトン体 **108o** の生成という課題は残ったままではあるが、目的化合物 **108** を得た (Entries 6, 11–14).

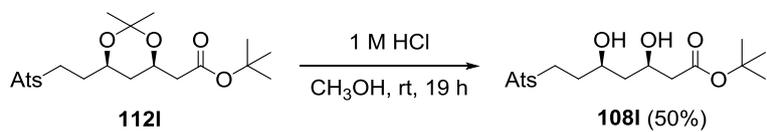
Table 16. Synthesis of atorvastatin ester *via* an acetalized intermediate ^a



Entry	R ¹ =	Time (h)	Conditions	Product	Yield (%)
1		3.5	CH ₃ OH, rt, 21.5 h	108p	19
2		21.5	CH ₃ OH, reflux to rt, 25.5 h	108p	23
3		3.5	CH ₃ OH, rt, 20 h	108h	30
4		2.5	CH ₃ OH, rt, 41.5 h	108i	35
5		3	CH ₃ OH, rt, 21.5 h	108k	25
6		4.5	THF, 50 °C to rt, 24 h	108q	25
7		3.5	CH ₃ OH, rt, 20 h	108m	40
8		3.5	CH ₃ OH, rt, 20 h	108n	41
9		6	CH ₃ OH, rt to 35 °C, 18 h	108r	n.o. ^b
10		6	CH ₃ OH, rt to 35 °C, 18 h	108s	n.o. ^b
11		6	THF, 50 °C, 6 h	108r	34
12		2	THF, 50 °C, 5 h	108s	43
13		5	THF, 50 °C, 7 h	108t	4
14		2	THF, rt to 50 °C, 27 h	108u	51

^a Isolated yield. ^b Atorvastatin methyl ester (**108a**) and lactone (**108o**) were mainly obtained.

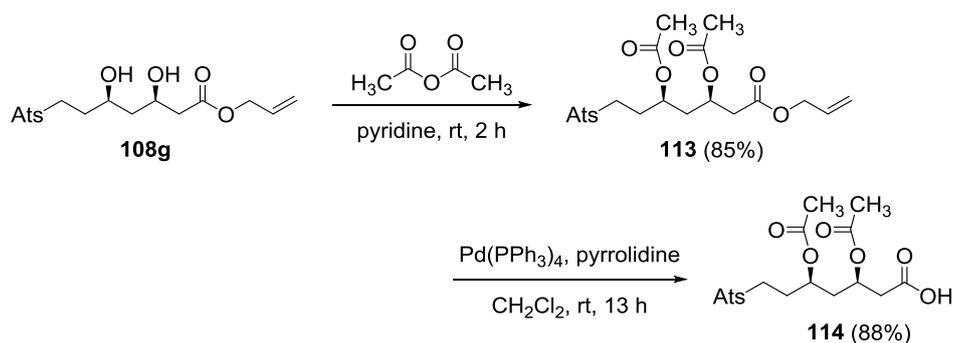
Table 14 の Entry 3 で示したように、*t*-ブチルエステル **108I** を合成することが EDC による縮合反応では困難であった。そこで、市販の化合物 **112I** を用いて、アセタール基の除去のみを行うことで目的のエステル体 **108I** を得た (Scheme 23).



Scheme 23. Removal of acetal group

第3章 Diacyl atorvastatin の合成

3,5-ジオール部位のアシル化を行った (Scheme 24). カルボン酸部位を保護した化合物として, アリルエステル **108g** を原料とした. 酸塩化物を用いた場合は, 反応が複雑化したが, 酸無水物を用いたところ化合物 **113** が収率よく得られた. 次いで $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いることでアリル基の除去を行い, 化合物 **114** を得た.



Scheme 24. Synthesis of diacylated atorvastatin

第4章 Atorvastatin プロドラッグの代謝活性化能の評価

第1節 条件検討

本研究でデザインしたプロドラッグは、脂溶性の向上を意図したものであるため、小腸で代謝されずに、肝臓で代謝活性化を受けることが必須である。そこで、ヒト肝臓マイクロソーム (HLM) およびヒト小腸マイクロソーム (HIM) を用いて、それらの代謝活性化の差異を明らかにするための検討を行った。

まず始めに本法に最適な条件の検討を行った。検討を行う中で DMSO の濃度は 1% 以上では加水分解活性が大きく低下することが判明した。また buffer については、温度依存的に pH の変化の少ない Good's buffer である HEPES において最も加水分解活性が高かった。そこで今後の検討は、DMSO 濃度を 0.6%、buffer には HEPES を用いることとした。

次に、反応時間について検討した。10, 30, 60, 90, 120, 180, 1440 分において各々の加水分解活性を調べた。HLM は 180 分までは線形を示した。一方、HIM は 1440 分まで線形を示した。そこで今後の検討は、90 分間のインキュベートとすることとした。

最後に、マイクロソームのタンパク量について検討した。0.1, 0.3, 0.5, 0.7 mg/mL において各々の加水分解活性を調べた。その結果、HLM, HIM 共に線形を示した。そこで今後の検討は、0.5 mg/mL に調製して行うこととした。

第2節 ヒトマイクロソーム存在下における代謝活性化能の評価

マイクロソームおよび合成した atorvastatin ester を混和した後, 37 °C で 90 分間インキュベートし, HPLC により加水分解活性を算出した.

始めに, 直鎖脂肪族エステルについて加水分解活性を調べた (Figure 10). 全体的に HLM 存在下での加水分解活性が高いことが判明した. 第1章でも述べたように, ヒト肝臓には CES1 が多く発現しており, その CES1 は大きなアシル部分と小さなアルコール部分を認識し加水分解する. したがって **108a-f** は大きなアシル部分と小さなアルコール部分を有する化合物であるため, HLM 特異的に加水分解されたのだと考えられる.

また HLM 存在下での加水分解活性は, メチルエステル **108a** (C₁) からデシルエステル **108f** (C₁₀) にかけて, 炭素鎖の伸長に伴い減少する傾向が得られた. これは活性ポケットとの立体障害によるものと考えられる. 反対に, HIM 存在下では, メチルエステル **108a** (C₁) からブチルエステル **108d** (C₄) にかけて, 加水分解活性が上昇する傾向が得られた. しかし, オクチルエステル **108e** (C₈), デシルエステル **108f** (C₁₀) においては加水分解活性が低下した. これは, HIM の加水分解にはある程度の大きさが必要ではあるが, 大きくなり過ぎると, 立体障害を受けると推測される.

以上の結果より, 構造依存的に加水分解活性に変化が生じることが明らかとなった. また, HLM/HIM 比を算出したところ, メチルエステル **108a** (C₁) は 30.5 倍, エチルエステル **108b** (C₂) は 40.1 倍という結果が得られ, HLM 特異的に加水分解されることが判明した.

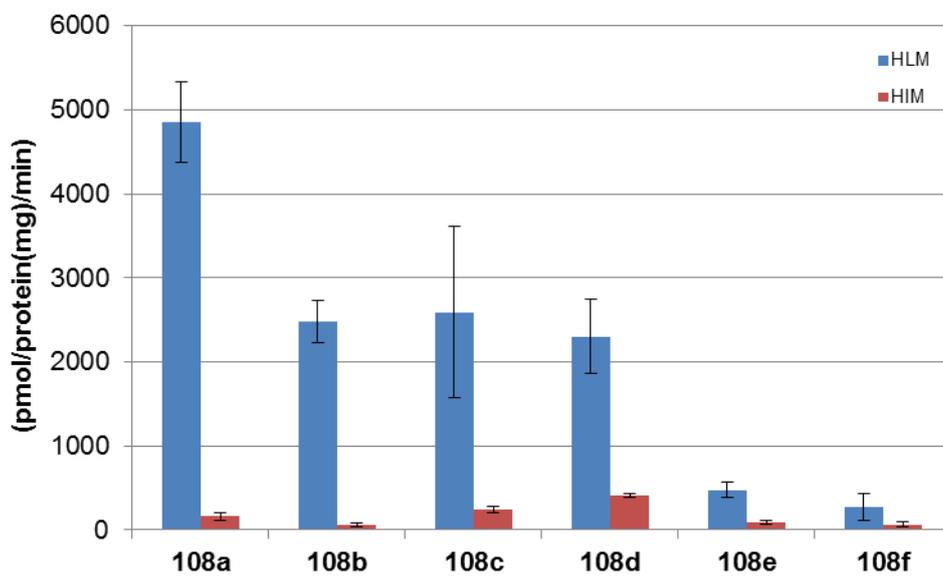
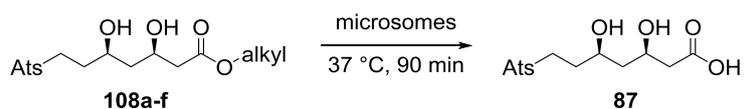


Figure 10. Enzyme activity assays of HLM or HIM for hydrolytic reaction of atorvastatin straight chain alkyl ester

Values are means \pm S.D. ($n = 3$).

次に、その他の脂肪族エステルについて加水分解活性を調べた (Figure 11). その結果、アリルエステル **108g** とベンジルエステル **108h**, *i*-プロピルエステル **108j** とシクロヘキシルエステル **108k** を各々比較すると、立体的に嵩高いエステルにおいて加水分解活性が低いことが判明した. このことから、Figure 10 の結果と同様に、立体障害によって活性に変化が生じる可能性が示唆された. また、*t*-ブチルエステル **108l** はほとんど加水分解されなかった. **108l** は立体的に嵩高く、化学的な脱離反応の機構が異なるため、Scheme 20 で示したような、セリンによる求核攻撃が進行しないものと推測される. 一方、ラクトン体 **108o** においても、本条件下ではほとんど加水分解されなかった. 臨床に用いられている statin 系薬剤のうち、プロドラッグ化されている simvastatin (**88**) はラクトン構造を有している (Scheme 25). この simvastatin (**88**) は paraoxonase (PON) により代謝活性化を受けるとの報告があるため,⁸⁸⁾ atorvastatin のラクトン体 **108o** も PON による代謝活性化を受ける可能性がある.

最後に、脂肪族エステルの電子密度の違いについて比較を行った (Figure 11). エチルエステル **108b** から TFE エステル **108i**, *i*-プロピルエステル **108j** から HFP エステル **108q** へと、ハロゲンを含んでいる化合物の方は、HLM, HIM 存在下共に、加水分解活性が上昇していることが判明した. つまり、化学的に脱離能の高い置換基は、ミクロソーム存在下においても、活性が高い結果になると考えられる.

したがって構造だけでなく、電子密度の違いによっても加水分解活性が変化することが判明した.

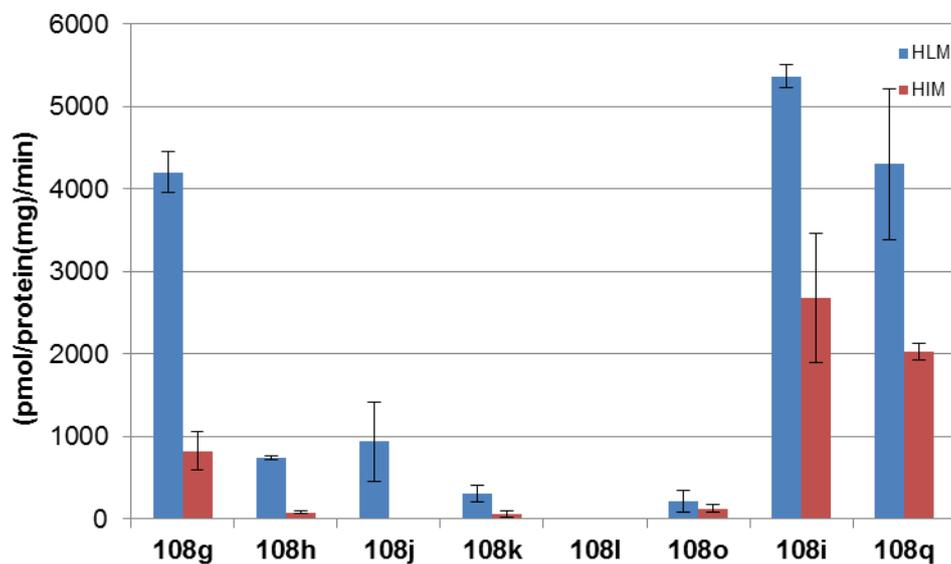
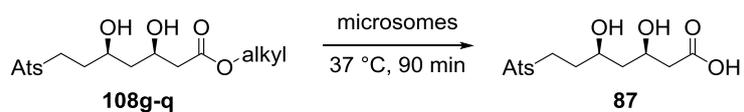
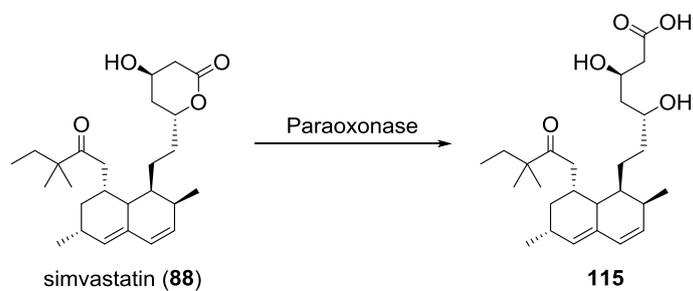


Figure 11. Enzyme activity assays of HLM or HIM for hydrolytic reaction of atorvastatin alkyl ester

Values are means \pm S.D. ($n = 3$).



Scheme 25. Metabolic activation of simvastatin

さらに、芳香族エステルの電子密度の違いについて加水分解活性にどのような変化があるのか検討した (Figure 12).

Hammett 則によると、*p* 置換の場合 CH₃O, CH₃, H, F, Cl, Br, NO₂ 基の順にベンゼン環上の電子密度が低下することが知られている.⁸⁹⁾ その電子密度の低下に伴い、HIM 存在下での加水分解活性が上昇する結果が得られた。また、HLM 存在下においては、HIM よりも加水分解活性が全体的に高い結果が得られたが、HLM/HIM 比は低いものであった。これらのエステルは、脱離能の高いアルコキシ基を有する **108i**, **108q** と同様に、脱離能の高いフェニル基を有するエステルであるため、HLM および HIM の双方において、加水分解活性が高くなったのだと考えられる。

したがってこの結果からも、エステルの立体構造のみならず、電子密度の違いについても加水分解活性に変化が生じることが明らかとなった。

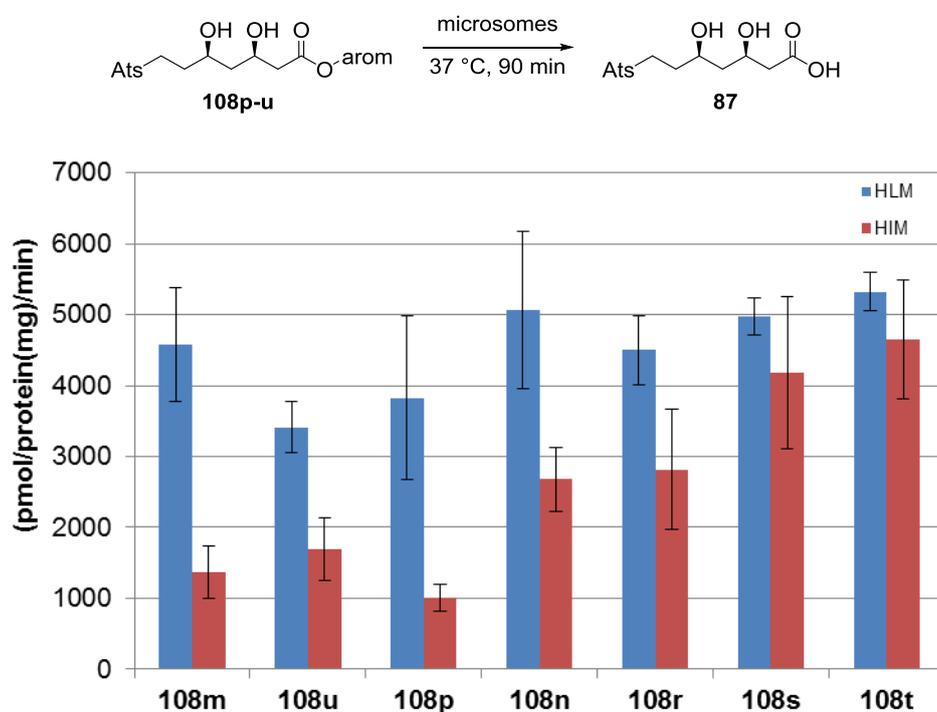


Figure 12. Enzyme activity assays of HLM or HIM for hydrolytic reaction of atorvastatin aromatic ester

Values are means \pm S.D. ($n = 3$).

最後に, diacetyl atorvastatin **114** について加水分解活性を調べた (Figure 13). まず 90 分間インキュベートした場合, HIM 存在下では少量ながら **87** が検出されたものの, HLM 存在下では全く検出されなかった. そこで 12, 24, 48, 72 あるいは 96 時間のインキュベートを試したが, HIM 存在下でのみ **87** が検出された. また, HIM 存在下では 96 時間まで線形を示した. そこで本検討は 72 時間のインキュベートとすることとした.

その結果, **114** は HIM 選択的に加水分解を受けることが明らかとなった. 第 1 章でも述べたように, ヒト小腸には CES2 が発現しており, その CES2 は小さなアシル部分と大きなアルコール部分を認識し加水分解する. したがって **114** は小さなアシル部分と大きなアルコール部分を有する化合物であるため, HIM 特異的に加水分解されたのだと考えられる.

また, カルボン酸部位のエステル体に対し, ジオール部位のアシル体は, 加水分解速度が大きく低下した. これは, 認識するアルコール部分が大き過ぎることで活性ポケットに合わないこと, あるいはジアシル体であるために, 1 つずつ加水分解を受けることの双方の理由が考えられる.

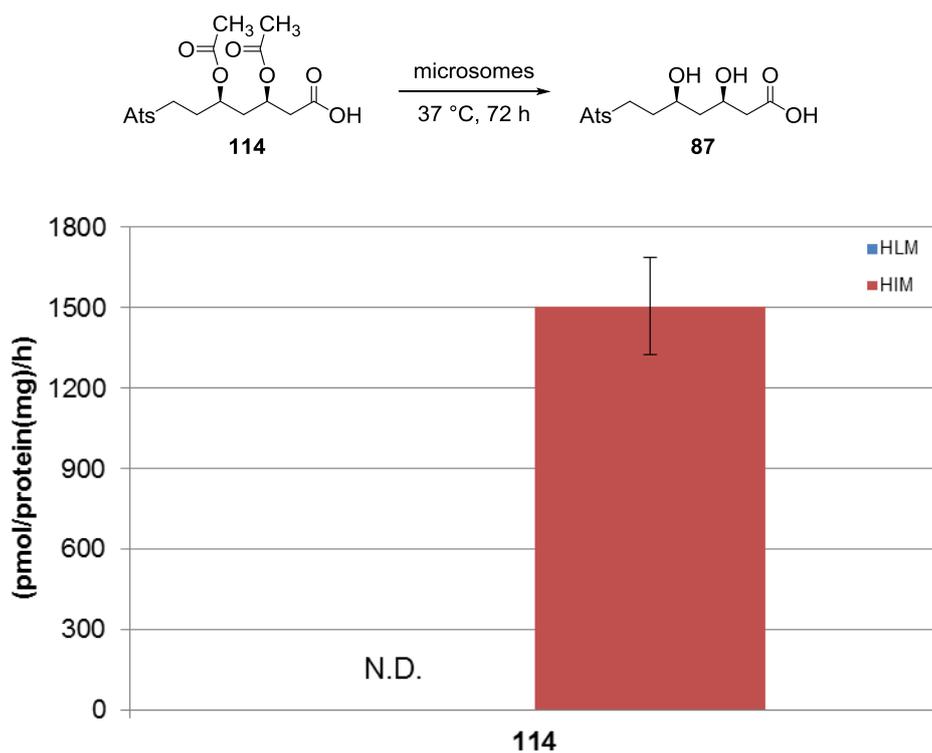


Figure 13. Enzyme activity assays of HLM or HIM for hydrolytic reaction of acyl-atorvastatin. Values are means \pm S.D. ($n = 3$).

第3節 発現酵素存在下における代謝活性化能の評価

一方、これまでの検討は、ミクロソーム存在下で行ったものであるが、ミクロソーム中には様々な酵素が存在しているため、どの酵素が加水分解反応を触媒したかは特定できていない。そこでCESが加水分解を触媒しているかを確認するために、ヒトCES発現系存在下での加水分解活性を調べた (Figure 14)。

CES1b, CES1cは共にCES1A1であるが、CES1cはCES1A1のGln₃₆₂欠損タイプである。⁹⁰⁾ またAADACは、小さなアシル部分と大きなアルコール部分を有するN-アリアルアミドやエステルを加水分解する酵素であり、基質特異性がCES2に類似している。^{91,92)}

Figure 14の結果より、atorvastatin esterはCES1特異的に加水分解されることが明らかとなった。したがって、合成したatorvastatinプロドラッグは、CESで特異的に代謝活性化されることが示された。

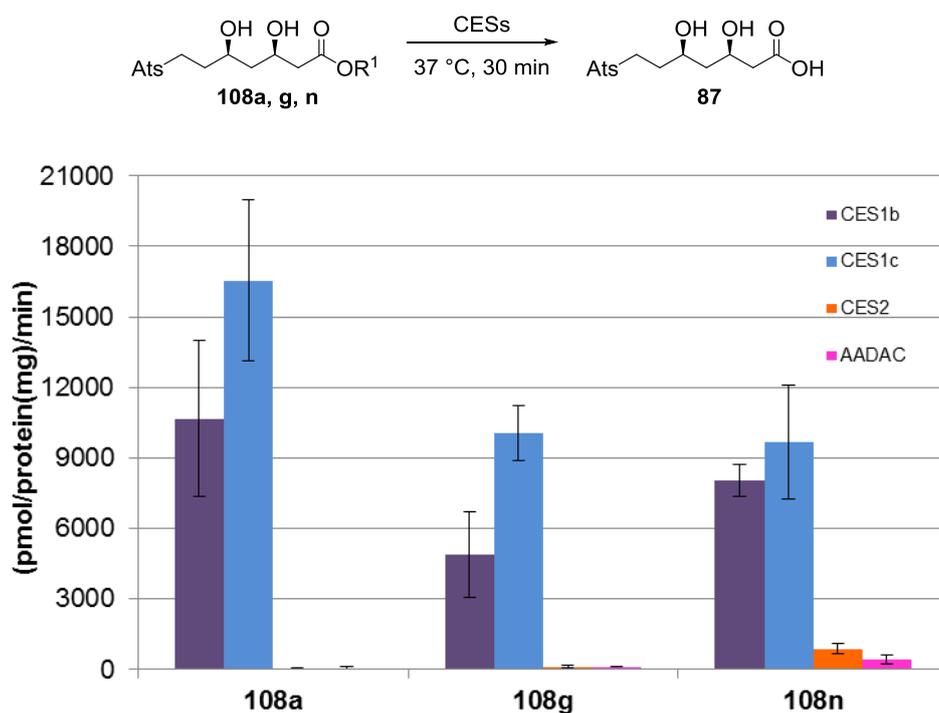


Figure 14. Enzyme activity assays of CES1b, CES1c, CES2, or AADAC expression system for hydrolytic reaction of atorvastatin ester

Values are means \pm S.D. ($n = 3$).

第5章 結論

本研究は、合成した種々の atorvastatin プロドラッグが HLM, HIM 存在下において、構造あるいは電子密度の違いにより、加水分解活性が変化することを明らかにしたものである。さらに、これらのエステルは CES1 特異的に代謝活性化されることが明らかとなった。また、BA の上昇を意図した atorvastatin プロドラッグは、小腸では代謝されず、肝臓で特異的に代謝活性化されるプロドラッグに成り得るものであることが判明した。⁹³⁾

以上より、ミクロソーム存在下における atorvastatin ester の置換基の違いによる加水分解活性の変化を明らかにし、構造活性相関に関わる新規の知見を得た。これにより、臨床医薬品開発におけるリード化合物の最適化において、肝臓または小腸で効率的に代謝活性化されるプロドラッグの設計に関する構造活性相関の新規の知見が得られた。本研究で得られたエステル構造と CES による代謝活性化の構造活性相関に関する知見により、今後、CES をターゲット酵素としたプロドラッグ化研究が発展し、臨床応用されることが期待される。

第6章 実験の部

(1) General Remarks

カラムクロマトグラフィーのシリカゲルには, silica gel 60 (0.040–0.063 mm, 230–400 mesh ASTM, Merck) を使用した. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) は CDCl_3 または $\text{DMSO-}d_6$ を溶媒とし, TMS (0.00 ppm) あるいは DMSO (2.49 ppm) を基準ピークとした. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz) は CDCl_3 または $\text{DMSO-}d_6$ を溶媒とし, CDCl_3 (77.0 ppm) あるいは $\text{DMSO-}d_6$ (39.7 ppm) のピーク中心を基準ピークとした.

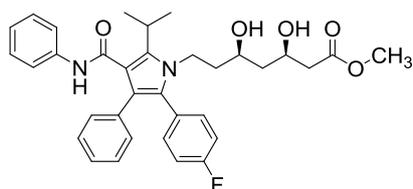
HPLC 分析のカラムは Mightysil RP-18 GP 150-4.6 (5 μm) を用い, 25 $^\circ\text{C}$, 1.0 mL/min の流速で行い, UV 検出器 (254 nm) で検出した. 移動相には citrate buffer (pH 4.0) /THF/acetonitrile=53/20/27 (Method 1), あるいは citrate buffer (pH 4.0)/THF/acetonitrile =53/20/27 を用いて, 60 分間で acetonitrile を 27% から 78% まで上昇させ, その後 10 分間で 27% に戻す方法 (Method 2) を用いた. また, 内標準物質には BPHB (Method 1: $t_R=7.3$ min, Method 2: $t_R=7.2$ min) を用いた. 酵素活性は HPLC により得られた atorvastatin (Method 1: $t_R=9.6$ min, Method 2: $t_R=9.0$ min) と atorvastatin ester の面積比より計算した.

(2) Part of Synthesis

1. Fischer エステル化反応による atorvastatin ester 一般合成法 (108a–g, j; exemplified by 108a)

atorvastatin calcium (**87**) (570 mg, 0.493 mmol) に CH_3OH (20 mL) を加えた後, sulfuric acid を氷上で 2 滴加え 5 分間攪拌. その後, 室温にて 1 時間攪拌した. さらに sulfuric acid を 2 滴加え 1.5 時間攪拌した. 10% NaHCO_3 aq. (10 mL) を加え 15 分間攪拌し, AcOEt で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt/hexane =2/1 溶出部より **108a** (509 mg, 90%) を得た.

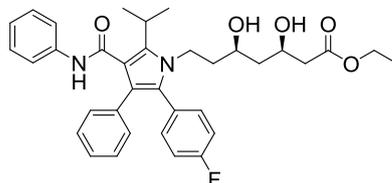
Methyl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (**108a**)



Colorless needles from chloroform/hexane; mp 117–119 $^\circ\text{C}$; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3380 (OH), 1725 (CO), 1666 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.05 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.01–6.95 (m, 3H, arom-H), 6.89 (br s, 1H, CONHPh),

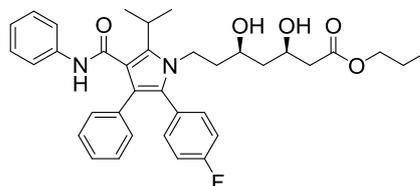
4.17–4.06 (m, 2H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 3.96–3.89 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.86 (br s, 1H, OH), 3.76–3.69 (m, 2H, OH, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 3.68 (s, 3H, COOCH_3), 3.59–3.52 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.41–2.39 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 1.73–1.58 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1.52 (d, 6H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.50–1.41 (m, 1H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 1.29–1.24 (m, 1H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.9, 165.0, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.1$ Hz), 141.4, 138.3, 134.6, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.4, 128.77, 128.70, 128.36, 128.32, 126.5, 123.6, 121.8, 119.7, 115.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 115.3, 69.5, 68.8, 51.9, 41.7, 41.3, 41.2, 39.1, 26.1, 21.8, 21.7; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 595.2584, found 595.2558; HPLC (Method 1): $t_{\text{R}}=14.3$ min.

Ethyl (3R,5R)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108b)



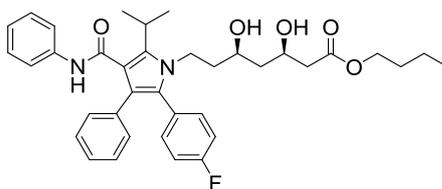
Colorless solids; mp 120–121 °C; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3390 (OH), 1724 (CO), 1660 (NHCO); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.23–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.02–6.95 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 4.19–4.07 (m, 4H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 3.99–3.89 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.78–3.70 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 3.64–3.54 (m, 3H, OH, OH, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.40 (d, 2H, $J=6.0$ Hz, CH_2COO), 1.71–1.60 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1.54 (d, 6H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.50–1.42 (m, 1H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 1.28–1.24 (m, 4H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.7, 164.8, 161.1, 141.6, 138.4, 134.7, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.0$ Hz), 130.5, 128.8, 128.7, 128.39 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.5$ Hz), 128.35, 126.6, 123.6, 121.9, 119.6, 115.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=20.9$ Hz), 115.3, 69.6, 69.0, 61.0, 41.9, 41.3, 39.1, 26.1, 21.8, 21.7, 14.1; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 609.2741, found 609.2751; HPLC (Method 1): $t_{\text{R}}=19.1$ min.

Propyl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108c)



Colorless solids; mp 80–81 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3392 (OH), 1720 (CO), 1660 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.23–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.03–6.95 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 4.20–4.04 (m, 4H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.99–3.89 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.80–3.68 (m, 2H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, OH), 3.68–3.51 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OH), 2.41 (d, 2H, $J=6.0$ Hz, CH_2COO), 1.75–1.58 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.54 (d, 6H, $J=6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.50–1.42 (m, 1H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 1.29–1.23 (m, 1H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 0.94 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.8, 164.8, 162.3 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.2$ Hz), 141.6, 138.4, 134.7, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.5, 128.75, 128.68, 128.37 (d, $^4J_{\text{C-F}}=4.0$ Hz), 128.35, 126.6, 123.5, 121.8, 119.6, 115.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 115.3, 69.7, 69.0, 66.6, 41.8, 41.30, 41.27, 39.1, 26.1, 21.9, 21.8, 21.7, 10.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{NaO}_5$ 623.2897, found 623.2922; HPLC (Method 2): $t_{\text{R}}=19.4$ min.

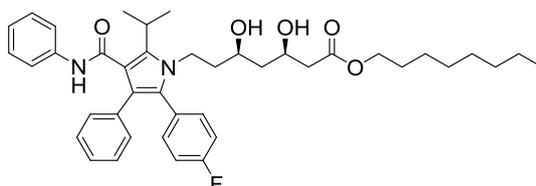
Butyl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108d)



Colorless needles from chloroform/hexane; mp 137–139 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3392, 1722, 1660; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.21–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.02–6.96 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 4.19–4.07 (m, 4H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.97–3.89 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.77–3.71 (m, 2H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, OH), 3.66 (br s, 1H, OH), 3.61–3.53 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.40 (d, 2H, $J=6.4$ Hz, CH_2COO), 1.74–1.57 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.53 (d, 6H, $J=6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.48–1.24 (m, 4H, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.93 (t, 3H, $J=7.4$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.7, 164.8, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.3$ Hz), 141.5, 138.3, 134.6, 133.1 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.4, 128.7, 128.6, 128.3, 126.5, 123.5, 121.8, 119.5, 115.3 (d,

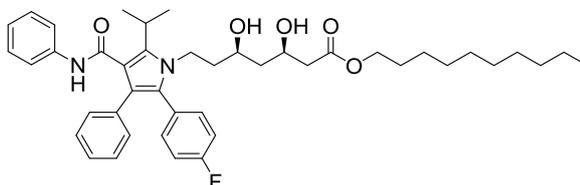
$^2J_{\text{C-F}}=21.2$ Hz), 115.2, 69.6, 68.9, 64.8, 41.7, 41.2, 39.0, 30.5, 26.1, 21.7, 21.6, 19.0, 13.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{FN}_2\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 637.3054, found 637.3061; HPLC (Method 2): $t_{\text{R}}=22.4$ min.

Octyl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108e)



Yellow oil; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3409, 1733, 1646; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.01–6.95 (m, 3H, arom-H), 6.88 (br s, 1H, CONHPh), 4.15–4.07 (m, 4H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$), 3.97–3.89 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.82 (br s, 1H, OH), 3.79–3.70 (m, 2H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, OH), 3.60–3.53 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.40–2.39 (m, 2H, CH_2COO), 1.74–1.58 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$), 1.53 (d, 6H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.51–1.42 (m, 1H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 1.38–1.17 (m, 11H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 0.87 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 164.9, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.3$ Hz), 141.4, 138.3, 134.6, 133.1 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.4, 128.7, 128.6, 128.3, 126.5, 123.5, 121.8, 119.6, 115.3 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.4$ Hz), 115.2, 69.5, 68.9, 65.1, 41.7, 41.3, 41.2, 39.0, 31.7, 29.1, 28.4, 26.1, 25.8, 22.6, 21.7, 21.6, 14.0; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{FN}_2\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 693.3680, found 693.3692; HPLC (Method 2): $t_{\text{R}}=41.5$ min.

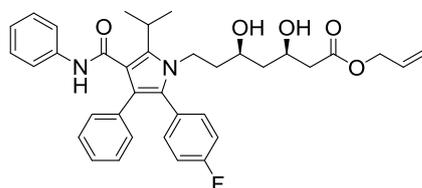
Decyl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108f)



Colorless oil; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3388, 3330, 1727, 1660; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, arom-H), 7.01–6.96 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 4.20–4.07 (m, 4H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 3.97–3.89 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 3.77–3.71 (m, 3H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, OH, OH), 3.64–3.49 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.40 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2COO), 1.77–1.58 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$), 1.54 (d, $J=7.2$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),

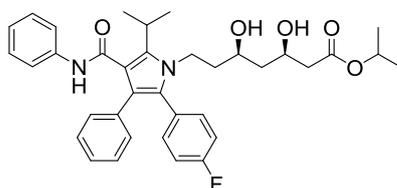
1.48–1.42 (m, 1H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-), 1.34–1.21 (m, 15H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-, COOCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃), 0.87 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, COOCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.7, 164.8, 162.2 (d, ¹*J*_{C-F}=246.3 Hz), 141.5, 138.3, 134.6, 133.2 (d, ³*J*_{C-F}=8.0 Hz), 130.4, 128.7, 128.6, 128.36, 128.34 (d, ⁴*J*_{C-F}=3.1 Hz), 126.5, 123.5, 121.8, 119.6, 115.4 (d, ²*J*_{C-F}=21.4 Hz), 115.2, 69.6, 69.0, 65.2, 41.7, 41.3, 39.0, 31.8, 29.52, 29.51, 29.3, 29.2, 28.5, 26.1, 25.8, 22.6, 21.8, 21.6, 14.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₄₃H₅₅FN₂NaO₅ (M+Na⁺) 721.3993, found 721.4011; HPLC (Method 2): *t*_R=53.1 min.

Allyl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108g)



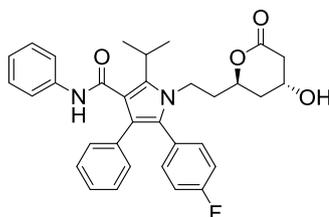
Colorless solids, mp 61–62 °C; IR *v*_{max} (KBr) cm⁻¹: 3396, 1732, 1655; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.14–7.05 (m, 9H, arom-H), 6.98 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, arom-H), 6.94–6.88 (m, 3H, arom-H), 6.79 (br s, 1H, CONHPh), 5.87–5.77 (m, 1H, COOCH₂CH=CH₂), 5.26–5.17 (m, 2H, COOCH₂CH=CH₂), 4.53 (dd, 2H, *J*=5.6, 0.8 Hz, COOCH₂CH=CH₂), 4.12–4.00 (m, 2H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-, one of -NCH₂CH₂-), 3.90–3.82 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 3.69–3.46 (m, 4H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-, OH, OH, CH(CH₃)₂), 2.36 (d, 2H, *J*=6.4 Hz, CH₂COO), 1.66–1.50 (m, 2H, -NCH₂CH₂-), 1.46 (d, 6H, *J*=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.42–1.35 (m, 1H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-), 1.19 (dif.d, 1H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.2, 164.8, 162.2 (d, ¹*J*_{C-F}=246.1 Hz), 141.5, 138.3, 134.6, 133.2 (d, ³*J*_{C-F}=8.1 Hz), 131.5, 130.4, 128.74, 128.70, 128.36, 128.33, 126.5, 123.5, 121.8, 119.6, 118.9, 115.4 (d, ²*J*_{C-F}=21.4 Hz), 115.3, 69.6, 68.9, 65.5, 41.7, 41.3, 41.2, 39.0, 26.1, 21.8, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: calcd C₃₆H₃₉FN₂NaO₅ (M+Na⁺) 621.2741, found 621.2714; HPLC (Method 2): *t*_R=16.8 min.

Isopropyl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108j)



Colorless solids; mp 63–65 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3392 (OH), 1724 (CO), 1660 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.23–7.12 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.03–6.95 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 5.10–4.98 (m, 1H, COOCH(CH₃)₂), 4.20–4.04 (m, 2H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-, one of -NCH₂CH₂-), 4.01–3.89 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 3.80–3.69 (m, 2H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-, OH), 3.65 (br s, 1H, OH), 3.62–3.53 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.37 (d, 2H, $J=6.0$ Hz, CH₂COO), 1.76–1.58 (m, 2H, -NCH₂CH₂-), 1.54 (d, 6H, $J=6.8$ Hz, CH(CH₃)₂), 1.49–1.41 (m, 1H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-), 1.30–1.19 (m, 7H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-, COOCH(CH₃)₂); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.3, 164.8, 162.3 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.2$ Hz), 141.6, 138.4, 134.7, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.5, 128.75, 128.68, 128.39, 128.35, 126.6, 123.5, 121.8, 119.6, 115.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.2$ Hz), 115.3, 69.7, 69.1, 68.6, 41.8, 41.5, 41.3, 39.1, 26.1, 21.79, 21.77, 21.6; HRMS (ESI) calcd for C₃₆H₄₁FN₂NaO₅ 623.2897, found 623.2922; HPLC (Method 2): $t_{\text{R}}=18.4$ min.

5-(4-Fluorophenyl)-1-(2-((2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethyl)-2-isopropyl-*N*,4-diphenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (108o)



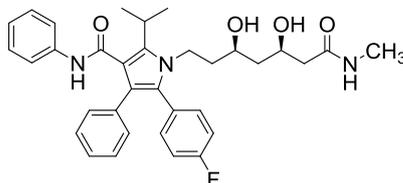
Colorless solids; mp 87–91 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3407 (OH), 1735 (CO), 1658 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.22–7.12 (m, 9H, arom-H), 7.06–6.97 (m, 5H, arom-H), 6.87 (br s, 1H, CONHPh), 4.56–4.49 (m, 1H, -CH₂CH(OR)CH₂-), 4.31–4.28 (m, 1H, -CH₂CH(OH)CH₂-), 4.25–4.17 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 4.06–3.99 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 3.57–3.50 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.67–2.52 (m, 2H, -OCOCH₂-), 2.32 (br s, 1H, OH), 1.92–1.83 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 1.78–1.70 (m, 2H, one of -NCH₂CH₂-, one of -CH(OR)CH₂CH(OH)-), 1.61–1.56 (m, 1H, one of -CH(OR)CH₂CH(OH)-), 1.53 (d, 6H, $J=13.6$ Hz, CH(CH₃)₂); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.5, 164.9, 163.3 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.7$ Hz), 141.3, 138.1, 134.3, 133.0 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.4, 128.76, 128.72, 128.4, 127.9 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.6$ Hz), 126.6, 123.7, 122.0, 119.7, 115.67, 115.65 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 73.0, 62.4, 40.7, 38.4, 37.1, 35.6, 26.1, 22.0, 21.7; HRMS (ESI) m/z : calcd C₃₃H₃₃FN₂NaO₄ (M+Na⁺) 563.2322, found 563.2311;

HPLC (Method 1): t_R =12.1 min.

2. エステル交換反応による atorvastatin amide 一般合成法 (109a, b; exemplified by 109a)

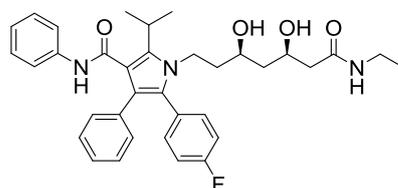
108a (58 mg, 0.101 mmol) に THF (2 mL) を加えた後, 40% methylamine solution (2 mL, 25.756 mmol) を室温で加え 1 時間攪拌した. Et₂O で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl₃/CH₃OH=19/1 溶出部より 109a (54 mg, 93%) を得た.

1-((3R,5R)-3,5-Dihydroxy-7-(methylamino)-7-oxoheptyl)-5-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-N,4-diphenyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (109a)



Pale yellow solids; mp 82–85 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3401 (OH), 1652 (NHCO), 1646 (NHCO); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.21–7.12 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, J =8.0 Hz, arom-H), 7.02–6.97 (m, 3H, arom-H), 6.89 (br s, 1H, CONHPh), 5.86–5.85 (m, 1H, CONHCH₃), 4.75 (br s, 1H, OH), 4.14–4.06 (m, 2H, one of -NCH₂CH₂-, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-), 3.97–3.89 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 3.81 (br s, 1H, OH), 3.76–3.70 (m, 1H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-), 3.58–3.51 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.78 (d, 3H, J =4.8 Hz, CONHCH₃), 2.23–2.21 (m, 2H, CH₂CONHCH₃), 1.72–1.56 (m, 2H, -NCH₂CH₂-), 1.52 (d, 6H, J =7.2 Hz, CH(CH₃)₂), 1.47–1.37 (m, 1H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-), 1.18–1.14 (m, 1H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 172.6, 165.0, 162.2 (d, ¹ $J_{\text{C-F}}$ =245.9 Hz), 141.4, 138.2, 134.5, 133.2 (d, ³ $J_{\text{C-F}}$ =8.0 Hz), 130.4, 128.77, 128.70, 128.36, 128.33, 126.5, 123.6, 121.8, 119.7, 115.4 (d, ² $J_{\text{C-F}}$ =21.3 Hz), 115.3, 69.7, 69.5, 41.98, 41.93, 41.2, 39.1, 26.16, 26.13, 21.8, 21.7; HRMS (ESI) m/z : calcd C₃₄H₃₈FN₃NaO₄ (M+Na⁺) 594.2744, found 594.2722.

1-((3*R*,5*R*)-7-(Ethylamino)-3,5-dihydroxy-7-oxoheptyl)-5-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-*N*,4-diphenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (109b)

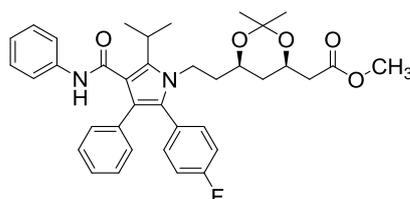


Colorless solids; mp 74–77 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3413 (OH), 1652 (NHCO), 1646 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.21–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.02–6.96 (m, 3H, arom-H), 6.88 (br s, 1H, CONHPh), 5.76 (br t, 1H, $J=5.4$ Hz, CONHCH₂CH₃), 4.77 (br s, 1H, OH), 4.14–4.07 (m, 2H, one of -NCH₂CH₂-, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-), 3.97–3.89 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 3.83 (br s, 1H, OH), 3.77–3.70 (m, 1H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-), 3.59–3.51 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.30–3.23 (m, 2H, CONHCH₂CH₃), 2.21 (d, 2H, $J=5.6$ Hz, CH₂CONH), 1.72–1.56 (m, 2H, -NCH₂CH₂-), 1.53 (d, 6H, $J=7.2$ Hz, CH(CH₃)₂), 1.47–1.37 (m, 1H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-), 1.20–1.11 (m, 4H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-, CONHCH₂CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.8, 164.9, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.0$ Hz), 141.4, 138.3, 134.6, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.0$ Hz), 130.4, 128.7, 128.6, 128.39, 128.35, 126.5, 123.6, 121.8, 119.6, 115.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 115.3, 69.7, 69.5, 42.0, 41.9, 41.3, 39.1, 34.3, 26.1, 21.8, 21.7, 14.7; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{FN}_3\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 608.2901, found 608.2897.

3. Acetalized atorvastatin methyl ester 合成法 (110)

108a (509 mg, 0.889 mmol), *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (17 mg, 0.089 mmol) に CH_2Cl_2 (13 mL) を加えた後, 2,2-dimethoxypropane (1.3 mL, 1108 mg, 10.639 mmol) を加え, 1.5 時間 reflux した. 10% NaHCO_3 aq. (5 mL) を加え, CH_2Cl_2 で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt/hexane =1/2 溶出部より **110** (522 mg, 96%) を得た.

Methyl 2-((4*R*,6*R*)-6-(2-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetate (110)



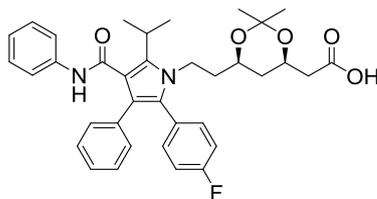
Colorless solids; mp 63–66 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3411 (OH), 1739 (CO), 1668

(NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.21–7.15 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.01–6.96 (m, 3H, arom-H), 6.85 (br s, 1H, CONHPh), 4.24–4.17 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2-$), 4.11–4.03 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.85–3.78 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.72–3.67 (m, 4H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2-$, COOCH_3), 3.62–3.49 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.51 (dd, 1H, $J=16.0$, 6.8 Hz, one of $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2.32 (dd, 1H, $J=16.0$, 6.8 Hz, one of $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 1.72–1.61 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1.52 (d, 6H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.38–1.35 (m, 4H, one of $-\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$, one of $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$), 1.30 (s, 3H, one of $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$), 1.04 (dd, 1H, $J=24.0$, 11.6 Hz, one of $-\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.2, 164.8, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.2$ Hz), 141.4, 138.4, 134.6, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.5, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.5$ Hz), 126.5, 123.5, 121.7, 119.5, 115.37 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 115.35, 98.8, 66.3, 65.5, 51.6, 41.0, 40.8, 38.0, 35.9, 29.9, 26.1, 21.7, 21.5, 19.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 635.2897, found 635.2897.

4. Acetalized atorvastatin 合成法 (111)

110 (199 mg, 0.325 mmol) に THF (2.6 mL) を加えた後, 1 M NaOH aq. (0.65 mL, 0.65 mmol) を室温で加え, 18 時間攪拌した. 1 M HCl aq. (1.0 mL) で pH を調整 (pH 2–3) しながら Et_2O で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去し **111** (193 mg, 99%) を得た.

2-((4*R*,6*R*)-6-(2-(2-(4-Fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetic acid (111)



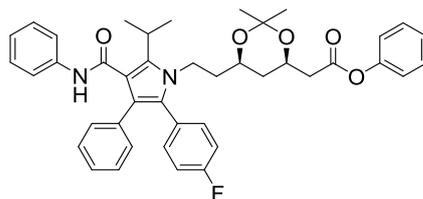
Colorless solids; mp 82–85 °C; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3407 (OH), 1716 (CO), 1670 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.19–7.16 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.01–6.97 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 4.22–4.16 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2-$), 4.12–4.05 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.88–3.80 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.75–3.67 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2-$), 3.60–3.53 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.53 (dd, 1H, $J=16.0$, 7.2 Hz, one of CH_2COOH), 2.39 (dd, 1H, $J=15.6$, 6.8 Hz, one of CH_2COOH), 1.73–1.60 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1.52 (d, 6H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.37–1.29 (m, 7H, one of $-\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$), 1.07 (dd, 1H, $J=23.6$, 11.6 Hz, one of $-\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.3, 164.9, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.0$ Hz), 141.4, 138.3, 134.5, 133.1 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2 (d, $^4J_{\text{C-F}}=4.0$ Hz),

126.5, 123.5, 121.8, 119.6, 115.42, 115.40 (d, $^2J_{C-F}=21.2$ Hz), 99.0, 66.3, 65.4, 40.8, 37.8, 35.6, 29.8, 26.1, 21.7, 21.6, 19.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $C_{36}H_{39}FN_2NaO_5$ ($M+Na^+$) 621.2741, found 621.2751.

5. Acetalized atorvastatin ester 一般合成法 (112h–p; exemplified by 112p)

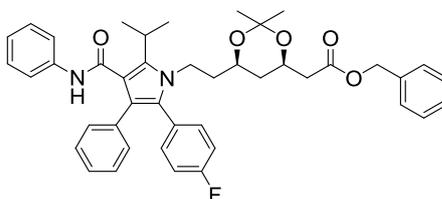
アルゴン雰囲気下, **111** (40 mg, 0.067 mmol) に 4-dimethylaminopyridine (4 mg, 0.032 mmol), Phenol (13 mg, 0.138 mmol), CH_2Cl_2 (2 mL) を加えた後, EDC (0.025 mL, 22 mg, 0.142 mmol) を室温に加え, 14.5 時間攪拌した. 10% クエン酸 (1 mL) を加え, CH_2Cl_2 で3回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィに付し, AcOEt/hexane =1/4 溶出部より **112p** (28 mg, 61%) を得た.

Phenyl 2-((4*R*,6*R*)-6-(2-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetate (112p)



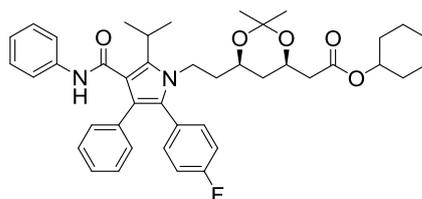
Colorless solids; mp 65–68 °C; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3411 (NHCO), 1758 (CO), 1666 (NHCO); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40–7.34 (m, 2H, arom-H), 7.25–7.14 (m, 10H, arom-H), 7.07–7.03 (m, 4H, arom-H), 7.02–6.96 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 4.36–4.29 (m, 1H, one of $-CH_2CH(OR)CH_2CH(OR)CH_2-$), 4.14–4.05 (m, 1H, one of $-NCH_2CH_2-$), 3.88–3.80 (m, 1H, one of $-NCH_2CH_2-$), 3.75–3.69 (m, 1H, one of $-CH_2CH(OR)CH_2CH(OR)CH_2-$), 3.61–3.54 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.72 (dd, 1H, $J=15.6, 7.6$ Hz, one of CH_2COO), 2.58 (dd, 1H, $J=15.6, 5.6$ Hz, one of CH_2COO), 1.73–1.66 (m, 2H, $-NCH_2CH_2-$), 1.53 (d, 6H, $J=7.2$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.45–1.41 (m, 1H, one of $-CH(OR)CH_2CH(OR)-$), 1.39 (s, 3H, one of $-OC(CH_3)_2O-$), 1.34 (s, 3H, one of $-OC(CH_3)_2O-$), 1.15 (dd, 1H, $J=24.0, 11.6$ Hz, one of $-CH(OR)CH_2CH(OR)-$); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.4, 164.7, 162.2 (d, $^1J_{C-F}=245.8$ Hz), 150.5, 141.5, 138.3, 134.6, 133.2 (d, $^3J_{C-F}=8.1$ Hz), 130.5, 129.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2 (d, $^4J_{C-F}=3.5$ Hz), 126.5, 125.9, 123.5, 121.8, 121.5, 119.5, 115.39 (d, $^2J_{C-F}=21.2$ Hz), 115.34, 98.9, 66.3, 65.6, 41.2, 40.8, 38.0, 35.9, 29.9, 26.1, 21.7, 21.5, 19.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $C_{42}H_{43}FN_2NaO_5$ ($M+Na^+$) 697.3054, found 697.3065.

Benzyl 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetate (112h)



Colorless solids; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38–7.29 (m, 5H, arom-H), 7.21–7.14 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.01–6.95 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 5.16–5.09 (m, 2H, COOCH_2Ph), 4.25–4.18 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2-$), 4.10–4.02 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.84–3.77 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.70–3.64 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2-$), 3.59–3.52 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.54 (dd, 1H, $J=15.6, 7.2$ Hz, one of CH_2COO), 2.37 (dd, 1H, $J=15.6, 6.0$ Hz, one of CH_2COO), 1.71–1.61 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1.52 (d, 6H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.35–1.25 (m, 7H, one of $-\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$), 1.05 (dd, 1H, $J=24.0, 11.6$ Hz, one of $-\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.6, 164.7, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.1$ Hz), 141.4, 138.3, 135.8, 134.6, 133.1 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.24, 128.22, 128.1, 126.5, 123.5, 121.7, 119.5, 115.3 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 115.2, 98.7, 66.3, 66.2, 65.6, 41.2, 40.8, 38.0, 35.9, 29.8, 26.0, 21.7, 21.5, 19.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{FN}_2\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 711.3210, found 711.3233.

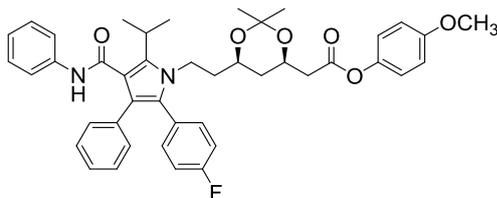
Cyclohexyl 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetate (112k)



Colorless solids; mp 134–137 °C; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1733 (CO), 1654 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.19–7.16 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.01–6.97 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 4.78–4.73 (m, 1H, Cy-H), 4.23–4.17 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2-$), 4.11–4.03 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.86–3.78 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.72–3.64 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2-$), 3.60–3.53 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.45 (dd, 1H, $J=15.2, 7.2$ Hz, one of CH_2COO), 2.30 (dd, 1H, $J=15.2, 5.6$ Hz, one of CH_2COO), 1.84–1.78 (m, 2H, Cy-H), 1.73–1.63 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, Cy-H), 1.53–1.52 (m, 7H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Cy-H), 1.43–1.22 (m, 12H, one of $-\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$, Cy-H), 1.06 (dd, 1H, $J=24.0, 11.6$ Hz, one of $-\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.3, 164.8, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.1$ Hz), 141.5, 138.4, 134.6, 133.1 (d,

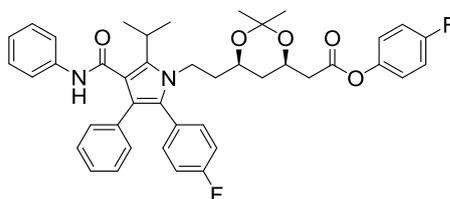
$^3J_{\text{C-F}}=8.0$ Hz), 130.5, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.4$ Hz), 126.5, 123.5, 121.7, 119.5, 115.36 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 115.31, 98.7, 72.8, 66.3, 65.7, 41.6, 40.8, 38.0, 35.9, 31.5, 29.9, 26.0, 25.3, 23.6, 21.7, 21.5, 19.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{FN}_2\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 703.3523, found 703.3493.

4-Methoxyphenyl 2-((4*R*,6*R*)-6-(2-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetate (112m)



Pale yellow solids; mp 64–66 °C; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3409 (NHCO), 1754 (CO), 1666 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.22–7.14 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.02–6.95 (m, 5H, arom-H), 6.89–6.85 (m, 3H, arom-H, CONHPh), 4.34–4.28 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2-$), 4.13–4.05 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.88–3.80 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.78 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3.75–3.69 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2-$), 3.61–3.54 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.69 (dd, 1H, $J=15.6, 7.2$ Hz, one of CH_2COO), 2.56 (dd, 1H, $J=15.6, 6.0$ Hz, one of CH_2COO), 1.72–1.66 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1.53 (d, 6H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.44–1.40 (m, 1H, one of $-\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$), 1.38 (s, 3H, one of $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$), 1.33 (s, 3H, one of $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$), 1.14 (dd, 1H, $J=24.0, 11.6$ Hz, one of $-\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.7, 164.7, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.3$ Hz), 157.3, 144.0, 141.5, 138.4, 134.6, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.5, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.5$ Hz), 126.5, 123.5, 122.2, 121.8, 119.5, 115.38 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.4$ Hz), 115.36, 114.4, 98.8, 66.3, 65.7, 55.6, 41.1, 40.8, 38.0, 35.9, 29.9, 26.1, 21.7, 21.5, 19.7; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{FN}_2\text{NaO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 727.3159, found 727.3130.

4-Fluorophenyl 2-((4*R*,6*R*)-6-(2-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetate (112n)



Pale yellow solids; mp 62–64 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1749 (CO), 1683 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.21–7.14 (m, 9H, arom-H), 7.07–6.96 (m, 9H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 4.34–4.27 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2-$), 4.13–4.06 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.88–3.80 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.75–3.68 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2-$), 3.64–3.54 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.69 (dd, 1H, $J=15.6, 7.2$ Hz, one of CH_2COO), 2.57 (dd, 1H, $J=15.6, 5.6$ Hz, one of CH_2COO), 1.75–1.65 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1.53 (d, 6H, $J=6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.42–1.38 (m, 4H, one of $-\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$, one of $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$), 1.33 (s, 3H, one of $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$), 1.14 (dd, 1H, $J=24.0, 11.6$ Hz, one of $-\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})-$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.4, 164.8, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.3$ Hz), 160.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=242.8$ Hz), 146.3 (d, $^4J_{\text{C-F}}=2.9$ Hz), 141.5, 138.3, 134.6, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.5, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.5$ Hz), 126.6, 123.5, 122.9 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.6$ Hz), 121.8, 119.6, 116.1 (d, $^2J_{\text{C-F}}=23.4$ Hz), 115.39 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.2$ Hz), 115.36, 98.9, 66.3, 65.6, 41.1, 40.8, 38.0, 35.8, 29.9, 26.1, 21.7, 21.5, 19.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 715.2959, found 715.2939.

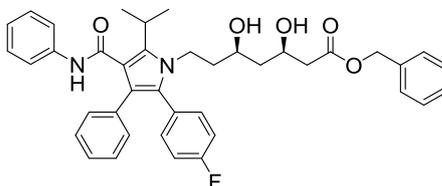
6. アセタール除去による atorvastatin ester 一般合成法 (108h–p; exemplified by 108m)

112m (40 mg, 0.057 mmol) に CH_3OH (3 mL), 1 M HCl (0.5 mL) を室温で加え, 5.5 時間攪拌した. AcOEt で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt/hexane=1/1 溶出部より **108m** (7 mg, 19%) を得た.

7. 縮合反応による atorvastatin ester 一般合成法 (108h-p; exemplified by 108h)

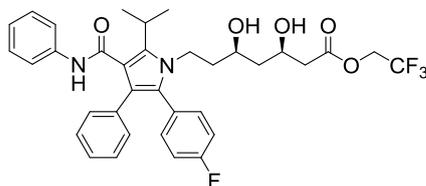
アルゴン雰囲気下, **111** (180 mg, 0.301 mmol) に 4-dimethylaminopyridine (18 mg, 0.150 mmol), benzyl alcohol (0.100 mL, 105 mg, 0.971 mmol), CH₂Cl₂ (4 mL) を加えた後, EDC (0.180 mL, 159 mg, 1.024 mmol) を室温で加え, 3.5 時間攪拌した. その後, 1 M HCl aq. (3 mL) と CH₃OH (7 mL) を加え, 20 時間攪拌した. CH₂Cl₂ で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt/hexane=1/2 溶出部より **108h** (58 mg, 30%) を得た.

Benzyl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108h)



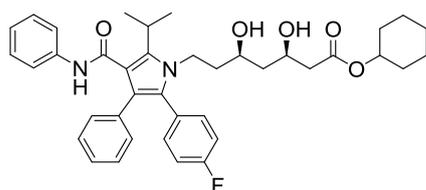
Pale yellow solids; mp 54–56 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm⁻¹: 3401 (OH), 1733 (CO), 1654 (NHCO); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.39–7.31 (m, 5H, arom-H), 7.21–7.12 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, arom-H), 7.01–6.95 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 5.13 (s, 2H, COOCH₂Ph), 4.20–4.06 (m, 2H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-, one of -NCH₂CH₂-), 3.96–3.88 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 3.75–3.70 (m, 1H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-), 3.67 (br s, 1H, OH), 3.60–3.53 (m, 2H, OH, CH(CH₃)₂), 2.46–2.44 (m, 2H, CH₂COO), 1.72–1.57 (m, 2H, -NCH₂CH₂-), 1.53 (d, 6H, *J*=7.2 Hz, CH(CH₃)₂), 1.50–1.42 (m, 1H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-), 1.28–1.23 (m, 1H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 172.3, 164.8, 162.2 (d, ¹*J*_{C-F}=246.2 Hz), 141.5, 138.3, 135.3, 134.6, 133.2 (d, ³*J*_{C-F}=8.1 Hz), 130.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, (128.3, 128.3), 126.5, 123.5, 121.8, 119.6, 115.4 (d, ²*J*_{C-F}=21.1 Hz), 115.3, 69.6, 68.9, 66.7, 41.7, 41.4, 41.2, 39.0, 26.1, 21.8, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: calcd C₄₀H₄₁FN₂NaO₅ (M+Na⁺) 671.2897, found 671.2925; HPLC (Method 2): *t*_R=21.9 min.

2,2,2-Trifluoroethyl (3R,5R)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108i)



Colorless solids; mp 54–58 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3403 (OH), 1756 (CO), 1646 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.22–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.05 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.03–6.96 (m, 3H, arom-H), 6.85 (br s, 1H, CONHPh), 4.56–4.42 (m, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CF}_3$), 4.24–4.16 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 4.15–4.07 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.99–3.91 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.78–3.71 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 3.60–3.53 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.40 (br s, 1H, OH), 3.29 (br s, 1H, OH), 2.59–2.48 (m, 2H, CH_2COO), 1.73–1.57 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1.54–1.45 (m, 7H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 1.32–1.27 (m, 1H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.7, 164.8, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=247.0$ Hz), 141.5, 138.3, 134.5, 133.1 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.0$ Hz), 130.4, 128.7, 128.6, 128.37, 128.33 (d, $^4J_{\text{C-F}}=4.0$ Hz), 126.6, 123.5, 122.7 (d, $^1J_{\text{C-F}}=275.3$ Hz), 121.9, 119.6, 115.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.2$ Hz), 115.3, 69.6, 68.6, 60.4 (q, $^2J_{\text{C-F}}=36.6$ Hz), 41.6, 41.16, 41.11, 39.1, 26.1, 21.8, 21.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_2\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 663.2458, found 663.2446; HPLC (Method 2): $t_{\text{R}}=19.8$ min.

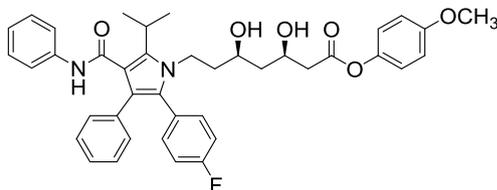
Cyclohexyl (3R,5R)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108k)



Colorless solids; mp 161–164 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3396 (OH), 1716 (CO), 1660 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.21–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.02–6.95 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 4.82–4.76 (m, 1H, Cy-H), 4.17–4.07 (m, 2H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.97–3.89 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.77–3.71 (m, 2H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, OH), 3.65 (br s, 1H, OH), 3.61–3.54 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.38 (d, 2H, $J=6.0$ Hz, CH_2COO), 1.86–1.81 (m, 2H, Cy-H), 1.74–1.59 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, Cy-H), 1.58–1.51 (m, 7H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Cy-H), 1.48–1.31 (m, 5H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, Cy-H), 1.28–1.21 (m, 2H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, Cy-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.1, 164.8, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.3$ Hz), 141.5, 138.3, 134.6, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.5, 128.7, 128.6, 128.39, 128.34, 126.5, 123.5, 121.8, 119.6, 115.38 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 115.32, 73.5, 69.6, 69.0, 41.8, 41.6, 41.3, 39.1, 31.57, 31.54, 26.1, 25.2, 23.6,

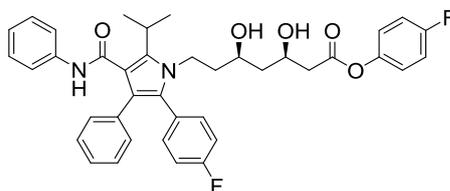
21.7, 21.6; HRMS (ESI) m/z : calcd $C_{39}H_{45}FN_2NaO_5$ ($M+Na^+$) 663.3210, found 663.3193; HPLC (Method 2): $t_R=25.6$ min.

4-Methoxyphenyl (3R,5R)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenyl carbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108m)



Colorless solids; mp 141–144 °C; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3392 (OH), 1743 (CO), 1652 (NHCO); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.21–7.14 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.03–6.96 (m, 5H, arom-H), 6.91–6.86 (m, 3H, arom-H, CONHPh), 4.29–4.23 (m, 1H, one of $-CH_2CH(OH)CH_2CH(OH)-$), 4.17–4.09 (m, 1H, one of $-NCH_2CH_2-$), 3.99–3.92 (m, 1H, one of $-NCH_2CH_2-$), 3.79–3.74 (m, 4H, one of $-CH_2CH(OH)CH_2CH(OH)-$, $C_6H_4OCH_3$), 3.62–3.46 (m, 3H, OH, OH, $CH(CH_3)_2$), 2.66–2.65 (m, 2H, CH_2COO), 1.74–1.59 (m, 2H, $-NCH_2CH_2-$), 1.56–1.50 (m, 7H, $CH(CH_3)_2$, one of $-CH(OH)CH_2CH(OH)-$), 1.36–1.32 (m, 1H, one of $-CH(OH)CH_2CH(OH)-$); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.5, 164.8, 162.2 (d, $^1J_{C-F}=246.2$ Hz), 157.5, 143.5, 141.5, 138.3, 134.6, 133.2 (d, $^3J_{C-F}=8.1$ Hz), 130.4, 128.7, 128.6, 128.3, 126.5, 123.5, 122.1, 121.8, 119.6, 115.4 (d, $^2J_{C-F}=21.1$ Hz), 115.3, 114.5, 69.6, 68.9, 55.6, 41.8, 41.4, 41.2, 39.1, 26.1, 21.8, 21.7; HRMS (ESI) m/z : calcd $C_{40}H_{41}FN_2NaO_6$ ($M+Na^+$) 687.2846, found 687.2857; HPLC (Method 2): $t_R=19.2$ min.

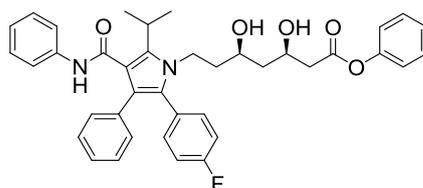
4-Fluorophenyl (3R,5R)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenyl carbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108n)



Colorless solids; mp 155–158 °C; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3421 (OH), 1737 (CO), 1662 (NHCO); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.21–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.09–6.96 (m, 9H, arom-H), 6.87 (br s, 1H, CONHPh), 4.28–4.23 (m, 1H, one of $-CH_2CH(OH)CH_2CH(OH)-$), 4.16–4.08 (m, 1H, one of $-NCH_2CH_2-$), 3.99–3.92 (m, 1H, one of $-NCH_2CH_2-$), 3.79–3.73 (m, 1H, one of $-CH_2CH(OH)CH_2CH(OH)-$), 3.63 (br s, 1H, OH), 3.61–3.53 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.50 (br s, 1H, OH), 2.71–2.60 (m, 2H, CH_2COO), 1.73–1.60 (m, 2H, $-NCH_2CH_2-$), 1.58–1.50 (m, 7H, $CH(CH_3)_2$, one of $-CH(OH)CH_2CH(OH)-$), 1.36–1.33 (m, 1H, one of $-CH(OH)CH_2CH(OH)-$); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.0, 164.9, 162.2 (d, $^1J_{C-F}=246.3$ Hz), 160.3 (d, $^1J_{C-F}=243.4$

Hz), 145.9 (d, $^4J_{C-F}=2.9$ Hz), 141.4, 138.2, 134.5, 133.1 (d, $^3J_{C-F}=8.0$ Hz), 130.4, 128.7, 128.6, 128.36, 128.31 (d, $^4J_{C-F}=3.6$ Hz), 126.5, 123.6, 122.8 (d, $^3J_{C-F}=8.6$ Hz), 121.8, 119.6, 116.2 (d, $^2J_{C-F}=23.4$ Hz), 115.4 (d, $^2J_{C-F}=21.1$ Hz), 115.3, 69.5, 68.7, 41.7, 41.5, 41.2, 39.1, 26.1, 21.8, 21.7; HRMS (ESI) m/z : calcd $C_{39}H_{38}F_2N_2NaO_5$ ($M+Na^+$) 675.2646, found 675.2620; HPLC (Method 2): $t_R=21.5$ min.

Phenyl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108p)

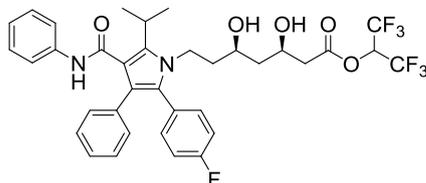


Pale yellow solids; mp 70–74 °C; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3413 (OH), 1747 (CO), 1660 (NHCO); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.41–7.36 (m, 2H, arom-H), 7.27–7.23 (m, 1H, arom-H), 7.22–7.14 (m, 9H, arom-H), 7.08–7.05 (m, 4H, arom-H), 7.03–6.96 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 4.31–4.25 (m, 1H, one of $-CH_2CH(OH)CH_2CH(OH)-$), 4.17–4.09 (m, 1H, one of $-NCH_2CH_2-$), 3.99–3.92 (m, 1H, one of $-NCH_2CH_2-$), 3.80–3.74 (m, 1H, one of $-CH_2CH(OH)CH_2CH(OH)-$), 3.64–3.47 (m, 3H, OH, OH, $CH(CH_3)_2$), 2.69–2.67 (m, 2H, CH_2COOCH_3), 1.76–1.60 (m, 2H, $-NCH_2CH_2-$), 1.57–1.51 (m, 7H, $CH(CH_3)_2$, one of $-CH(OH)CH_2CH(OH)-$), 1.39–1.33 (m, 1H, one of $-CH(OH)CH_2CH(OH)-$); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.1, 164.8, 162.2 (d, $^1J_{C-F}=246.2$ Hz), 150.1, 141.5, 138.3, 134.5, 133.2 (d, $^3J_{C-F}=8.1$ Hz), 130.4, 129.5, 128.7, 128.6, 128.37, 128.35 (d, $^4J_{C-F}=3.6$ Hz), 126.5, 126.2, 123.5, 121.8, 121.3, 119.6, 115.4 (d, $^2J_{C-F}=21.2$ Hz), 115.3, 69.6, 68.9, 41.7, 41.5, 41.2, 39.1, 26.1, 21.8, 21.7; HRMS (ESI) m/z : calcd $C_{39}H_{39}FN_2NaO_5$ ($M+Na^+$) 657.2741, found 657.2735; HPLC (Method 2): $t_R=20.0$ min.

8. 縮合反応による atorvastatin ester 一般合成法 (108q–u; exemplified by 108q)

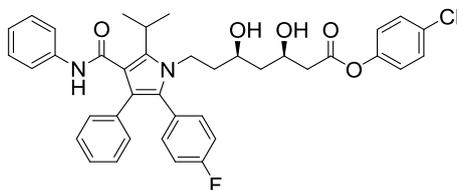
アルゴン雰囲気下, **111** (90 mg, 0.150 mmol) に 4-dimethylaminopyridine (10 mg, 0.082 mmol), CH₂Cl₂ (4 mL), 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol (0.050 mL, 80 mg, 0.476 mmol) を加えた後, EDC (0.090 mL, 80 mg, 0.515 mmol) を室温で加え, 4.5 時間攪拌した. その後, 減圧下にて溶媒を留去し, THF (6 mL) と 1 M HCl aq. (2 mL) を加え, 50 °C で 6.5 時間攪拌し, 室温に戻しながら 12 時間攪拌した. さらに, 1 M HCl aq. (1 mL) を加え, 50 °C で 5.5 時間攪拌した. Et₂O で 3 回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt/hexane=1/1 溶出部より **108q** (26 mg, 25%) を得た.

1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-yl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108q)



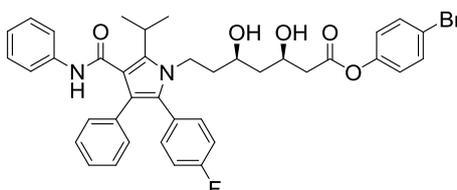
Colorless solids; mp 59–61 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm⁻¹: 3401 (OH), 1779 (CO), 1646 (NHCO); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.22–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.06–6.96 (m, 5H, arom-H), 6.85 (br s, 1H, CONHPh), 5.80–5.72 (m, 1H, CH(CF₃)₂), 4.26–4.20 (m, 1H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-), 4.14–4.07 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 3.99–3.92 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 3.77–3.71 (m, 1H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-), 3.60–3.53 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.27 (br s, 1H, OH), 3.01 (br s, 1H, OH), 2.70–2.57 (m, 2H, CH₂COO), 1.74–1.60 (m, 2H, -NCH₂CH₂-), 1.56–1.47 (m, 7H, CH(CH₃)₂), one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-, 1.35–1.31 (m, 1H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.8, 164.7, 162.2 (d, ¹J_{C-F}=246.6 Hz), 141.5, 138.3, 134.5, 133.1 (d, ³J_{C-F}=8.0 Hz), 130.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2 (d, ³J_{C-F}=3.5 Hz), 126.6, 123.6, 121.9, 120.2 (d, ¹J_{C-F}=282.7 Hz), 119.6, 115.5 (d, ²J_{C-F}=21.3 Hz), 115.4, 69.5, 68.4, 66.5 (m, ²J_{C-F}=34.7 Hz), 41.6, 41.08, 41.05, 39.1, 26.1, 21.8, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: calcd C₃₆H₃₅F₇N₂NaO₅ (M+Na⁺) 731.2332, found 731.2315; HPLC (Method 2): *t*_R=28.8 min.

4-Chlorophenyl (3R,5R)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenyl carbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108r)



Colorless solids; mp 142–143 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3383 (OH), 1745 (CO), 1664 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37–7.32 (m, 2H, C_3 , C_5 -H), 7.23–7.12 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, arom-H), 7.04–6.96 (m, 5H, arom-H), 6.87 (br s, 1H, CONHPh), 4.31–4.22 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 4.18–4.08 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 4.01–3.91 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.81–3.72 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 3.63–3.50 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OH), 3.43 (br s, 1H, OH), 2.73–2.60 (m, 2H, CH_2COO), 1.76–1.59 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1.59–1.49 (m, 7H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 1.38–1.31 (m, 1H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 164.9, 162.3 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.4$ Hz), 148.6, 141.5, 138.3, 134.6, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 131.6, 130.5, 129.6, 128.74, 128.71, 128.39, 128.36 (d, $^4J_{\text{C-F}}=4.7$ Hz), 126.6, 123.6, 122.8, 121.9, 119.7, 115.5 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.4$ Hz), 115.4, 69.6, 68.8, 41.8, 41.6, 41.2, 39.1, 26.2, 21.8, 21.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{ClFN}_2\text{NaO}_5$ 691.2351, found 691.2359; HPLC (Method 2): $t_R=25.9$ min.

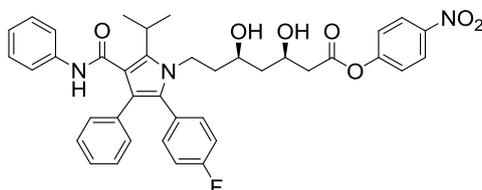
4-Bromophenyl (3R,5R)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenyl carbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108s)



Colorless solids; mp 151–152 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3381 (OH), 1745 (CO), 1666 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52–7.47 (m, 2H, C_3 , C_5 -H), 7.22–7.12 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.03–6.93 (m, 5H, arom-H), 6.87 (br s, 1H, CONHPh), 4.30–4.21 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 4.17–4.08 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 4.01–3.91 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.80–3.72 (m, 1H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 3.62–3.51 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OH), 3.45 (br s, 1H, OH), 2.72–2.59 (m, 2H, CH_2COO), 1.76–1.60 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1.59–1.49 (m, 7H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 1.37–1.31 (m, 1H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.7, 164.9, 162.3 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.3$ Hz), 149.2, 141.5, 138.3, 134.6, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.0$ Hz), 132.6, 130.5, 128.8, 128.7, 128.39, 128.37 (d, $^4J_{\text{C-F}}=5.0$ Hz), 126.6, 123.6, 123.2, 121.9, 119.7, 119.3, 115.5 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 115.4, 69.6, 68.8, 41.8, 41.7, 41.2, 39.1, 26.2, 21.9, 21.7; HRMS (ESI) calcd for

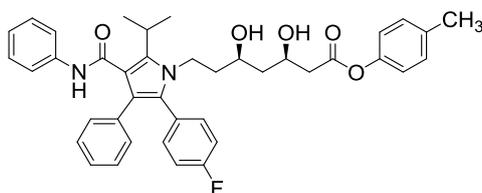
C₃₉H₃₈BrFN₂NaO₅ 735.1846, found 735.1830; HPLC (Method 2): *t*_R=27.0 min.

4-Nitrophenyl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108t)



Colorless solids; mp 65–66 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3402 (OH), 1763 (CO), 1647 (NHCO), 1525, 1346 (NO₂); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.30–8.25 (m, 2H, C_{3'}, C_{5'}-H), 7.30–7.26 (m, 2H, C_{2'}, C_{6'}-H), 7.23–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.08–6.97 (m, 5H, arom-H), 6.88–6.86 (m, 1H, CONHPh), 4.33–4.25 (m, 1H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-), 4.18–4.09 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 4.03–3.93 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 3.82–3.73 (m, 1H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-), 3.63–3.53 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.46 (d, 1H, *J*=2.0 Hz, OH), 3.21 (d, 1H, *J*=1.2 Hz, OH), 2.78–2.65 (m, 2H, CH₂COO), 1.77–1.63 (m, 2H, -NCH₂CH₂-), 1.59–1.51 (m, 7H, CH(CH₃)₂, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-), 1.39–1.33 (m, 1H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 170.0, 164.9, 162.3 (d, ¹*J*_{C-F}=246.2 Hz), 154.8, 145.6, 141.5, 138.3, 134.5, 133.2 (d, ³*J*_{C-F}=8.1 Hz), 130.5, 128.7, 128.4, 128.35, 128.32 (d, ⁴*J*_{C-F}=3.4 Hz), 126.7, 125.3, 123.7, 122.4, 122.0, 119.7, 115.5 (d, ²*J*_{C-F}=21.2 Hz), 115.5, 69.6, 68.7, 41.8, 41.1, 39.2, 26.2, 21.9, 21.7; HRMS (ESI) calcd for C₃₉H₃₈FN₃NaO₇ 702.2591, found 702.2571; HPLC (Method 2): *t*_R=21.6 min.

4-Tolyl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108u)



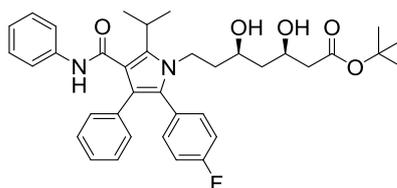
Colorless solids; mp 68–69 °C; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3406 (OH), 1751 (CO), 1662 (NHCO); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.23–7.12 (m, 11H, arom-H), 7.06 (d, 2H, *J*=7.6 Hz, arom-H), 7.03–6.91 (m, 5H, arom-H), 6.87 (br s, 1H, CONHPh), 4.31–4.21 (m, 1H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-), 4.18–4.08 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 4.00–3.90 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 3.81–3.72 (m, 1H, one of -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-), 3.65–3.46 (m, 3H, CH(CH₃)₂, OH, OH), 2.72–2.60 (m, 2H, CH₂COO), 2.34 (s, 3H, C₆H₄CH₃), 1.77–1.60 (m, 2H, -NCH₂CH₂-), 1.60–1.49 (m, 7H, CH(CH₃)₂, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-), 1.38–1.32 (m, 1H, one of -CH(OH)CH₂CH(OH)-); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.3, 164.9, 162.3 (d,

$^1J_{\text{C-F}}=246.2$ Hz), 147.9, 141.5, 138.3, 136.0, 134.6, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.0$ Hz), 130.5, 130.1, 128.8, 128.7, 128.4, 126.6, 123.6, 121.8, 121.0, 119.6, 115.5 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.1$ Hz), 115.3, 69.6, 68.9, 41.8, 41.6, 41.3, 39.1, 26.2, 21.8, 21.7, 20.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{NaO}_5$ 671.2897, found 671.2894; HPLC (Method 2): $t_{\text{R}}=23.4$ min.

9. アセタール除去による atorvastatin *t*-butyl ester 合成法 (108I)

112I (103 mg, 0.157 mmol) に CH_3OH (6 mL), 1 M HCl (2 mL) を室温で加え, 2 時間攪拌した. さらに CH_3OH (1 mL), 1 M HCl (1 mL) を室温で加え, 17 時間攪拌した. CH_2Cl_2 で3回抽出後, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2 溶出部より **108I** (48 mg, 50%) を得た.

tert-Butyl (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoate (108I)

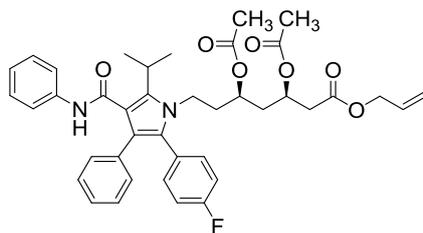


Colorless solids; mp 147–148 °C; IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3397 (OH), 1714 (CO), 1646 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.21–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.06 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, arom-H), 7.02–6.96 (m, 3H, arom-H), 6.86 (br s, 1H, CONHPh), 4.15–4.07 (m, 2H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.97–3.89 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.81 (br s, 1H, OH), 3.76–3.71 (m, 2H, one of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, OH), 3.61–3.54 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.31 (d, 2H, $J=6.0$ Hz, CH_2COO), 1.73–1.59 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1.53 (d, 6H, $J=6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.49–1.40 (m, 10H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.30–1.21 (m, 1H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.1, 164.8, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.1$ Hz), 141.5, 138.4, 134.6, 133.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.1$ Hz), 130.5, 128.7, 128.6, 128.39, 128.34, 126.5, 123.5, 121.8, 119.6, 115.3 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.2$ Hz), 115.2, 81.8, 69.7, 69.2, 42.2, 41.7, 41.3, 39.0, 28.0, 26.1, 21.7, 21.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{FN}_2\text{NaO}_5$ 637.3054, found 637.3079; HPLC (Method 2): $t_{\text{R}}=21.0$ min.

10. Diacetyl atorvastatin allyl ester 合成法 (113)

108g (26 mg, 0.043 mmol) に Ac₂O (0.5 mL), pyridine (0.5 mL) を室温で加え, 2 時間攪拌した. その後, 5% HCl aq. (3 mL) を加え, AcOEt で 2 回抽出後, 10% NaHCO₃ aq., H₂O, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt/hexane=1/2 溶出部より **113** (25 mg, 85%) を得た.

(3*R*,5*R*)-1-(Allyloxy)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-1-oxoheptane-3,5-diyl diacetate (113)

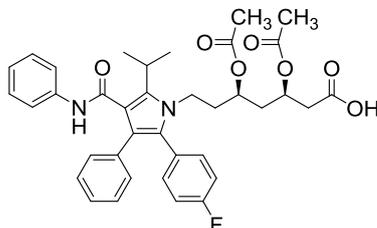


Colorless oil; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1739 (CO), 1668 (NHCO); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.22–7.13 (m, 9H, arom-H), 7.09–6.95 (m, 5H, arom-H), 6.89 (br s, 1H, CONHPh), 5.94–5.82 (m, 1H, COOCH₂CH=CH₂), 5.34–5.21 (m, 2H, COOCH₂CH=CH₂), 5.15–5.06 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 4.82–4.74 (m, 1H, one of -NCH₂CH₂-), 4.57–4.55 (m, 2H, COOCH₂CH=CH₂), 3.91–3.85 (m, 2H, -CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)-), 3.57–3.48 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.61–2.49 (m, 2H, CH₂COO), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 1.93 (s, 3H, OCOCH₃), 1.92–1.67 (m, 4H, -NCH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂CH(OH)-), 1.54–1.51 (m, 6H, CH(CH₃)₂); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 170.3, 170.1, 169.5, 164.7, 162.3 (d, ¹J_{C-F}=246.6 Hz), 141.3, 138.4, 134.5, 133.2 (d, ³J_{C-F}=8.1 Hz), 131.8, 130.5, 128.72, 128.69, 128.4, 128.1 (d, ⁴J_{C-F}=3.2 Hz), 126.7, 123.6, 122.0, 119.6, 118.7, 115.55, 115.50 (d, ²J_{C-F}=21.4 Hz), 68.5, 67.2, 65.5, 40.8, 38.7, 37.7, 35.6, 26.2, 21.73, 21.70, 21.0, 20.9; HRMS (ESI) calcd for C₄₀H₄₃FN₂NaO₇ 705.2952, found 705.2949.

11. Diacetyl atorvastatin 合成法 (114)

113 (52 mg, 0.076 mmol) に CH₂Cl₂ (1 mL), Pd(PPh₃)₄ (1.0 mg, 0.001 mmol), pyrrolidine (0.02 mL, 0.244 mmol) を室温で加え, 13 時間攪拌した. その後, 5% HCl aq. (5 mL) を加え, AcOEt で 3 回抽出後, H₂O, 飽和食塩水で洗浄した. 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後, ひだ折り濾過にて硫酸マグネシウムを除去した. 減圧下にて溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl₃/CH₃OH=20/1 溶出部より **114** (43 mg, 88%) を得た.

(3*R*,5*R*)-3,5-Diacetoxy-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)heptanoic acid (114)



Colorless oil; IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1739 (CO), 1714 (CO), 1670 (NHCO); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.22–7.12 (m, 9H, arom-H), 7.08–6.96 (m, 5H, arom-H), 6.90 (br s, 1H, CONHPh), 5.13–5.04 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 4.82–4.74 (m, 1H, one of $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.91–3.87 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 3.57–3.48 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.63–2.49 (m, 2H, CH_2COO), 2.00 (s, 3H, OCOCH_3), 1.93 (s, 3H, OCOCH_3), 1.92–1.73 (m, 3H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 1.69–1.63 (m, 1H, one of $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$), 1.53–1.50 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.8, 170.5, 170.3, 164.9, 162.3 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246.5$ Hz), 141.22, 138.2, 134.4, 133.2, 130.4, 128.8, 128.4, 128.0 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.1$ Hz), 126.7, 123.7, 122.0, 119.7, 115.53, 115.52 (d, $^2J_{\text{C-F}}=20.9$ Hz), 68.6, 67.1, 40.8, 38.5, 37.7, 35.5, 26.2, 21.0, 20.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{NaO}_7$ 665.2639, found 665.2623; HPLC (Method 2): $t_{\text{R}}=15.9$ min.

(3) Part of assay

1. **Atorvastatin ester** のヒトミクロソーム存在下における加水分解活性測定

50 mM atorvastatin ester **108a–u** in DMSO 溶液 (0.6 μL) と 10 mg/mL HLM または 10 mg/mL HIM (5 μL) を 200 mM HEPES (pH 7.4, 94.4 μL) に混ぜ、37 $^{\circ}\text{C}$ で 90 分間インキュベートした。その後、0.3 mM BPHB in CH_3CN 溶液 (100 μL) を氷上で加え、10 分間静置した。混合溶液を 15,000 rpm, 15 分, 4 $^{\circ}\text{C}$ で遠心し、上清を HPLC で測定した。

2. **Diacetyl atorvastatin** のヒトミクロソーム存在下における加水分解活性測定

50 mM diacetyl atorvastatin **114** in DMSO 溶液 (0.6 μL) と 10 mg/mL HLM または 10 mg/mL HIM (5 μL) を 200 mM HEPES (pH 7.4, 94.4 μL) に混ぜ、37 $^{\circ}\text{C}$ で 72 時間インキュベートした。その後、0.3 mM BPHB in CH_3CN 溶液 (100 μL) を氷上で加え、10 分間静置した。混合溶液を 15,000 rpm, 15 分, 4 $^{\circ}\text{C}$ で遠心し、上清を HPLC で測定した。

3. Atorvastatin ester の発現酵素存在下における加水分解活性測定

50 mM atorvastatin ester **108a, g, n** in DMSO 溶液 (0.6 μ L) と 10 mg/mL CES1b, 8.8 mg/mL CES1c, 11 mg/mL CES2 あるいは 10 mg/mL AADAC (5 μ L) を 200 mM HEPES (pH 7.4, 94.4 μ L) に混ぜ、37 °C で 30 分間インキュベートした。その後、0.3 mM BPHB in CH₃CN 溶液 (100 μ L) を氷上で加え、10 分間静置した。混合溶液を 15,000 rpm, 15 分, 4 °C で遠心し、上清を HPLC で測定した。

4. Human Samples

ヒト肝臓は National Disease Research Interchange (NDRI) と提携している Human and Animal Bridging (HAB) Research Organization から入手した。また、ヒト肝臓を用いた研究は千葉科学大学倫理委員会 (No. 22-1) によって承認された。

5. HLM の調製

ヒト肝臓を氷冷 PBS 中でホモジネートし、9,000 × G, 20 分, 4 °C で遠心し、上清を回収した。その後、105,000 × G, 60 分, 4 °C で超遠心し、ミクロソーム画分を回収した。ミクロソーム画分は SET buffer (pH 7.4) 中で懸濁させた。

6. HIM, CES1b, CES1c, and CES2

BD-Gentest (Woburn, MA, USA) より購入したものを使用した。

7. AADAC

当研究室で発現させた AADAC を用いた。

引用文献

- 1) 日本薬学会 編. スタンダード薬学シリーズ 1 ヒューマニズム・薬学入門, 第 1 版; 東京化学同人: 2005; pp. 210–212.
- 2) 医薬品産業強化総合戦略 (厚生労働省)
[<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000096430.pdf>]
2016/01/27
- 3) 北泰行; 平岡哲夫. 創薬化学 –有機合成からのアプローチ–, 第 1 版; 東京化学同人: 2004; pp. 3–5.
- 4) 國枝武久; 松永朝文; 日比野俐; 前波勇; 村上泰興. ヘテロ環の化学 –医薬品の基礎–, 第 1 版; 化学同人: 2002; p. 1.
- 5) Sugasawa, T.; Toyoda, T.; Adachi, M.; Sasakura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4842–4852.
- 6) Hamana, H.; Sugasawa, T. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 571–574.
- 7) Hamana, H.; Sugasawa, T. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 575–578.
- 8) Hamana, H.; Sugasawa, T. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 921–924.
- 9) La Regina, G.; Sarkar, T.; Bai, R.; Edler, M. C.; Saletti, R.; Coluccia, A.; Piscitelli, F.; Minelli, L.; Gatti, V.; Mazzoccoli, C.; Palermo, V.; Mazzoni, C.; Falcone, C.; Scovassi, A. I.; Giansanti, V.; Campiglia, P.; Porta, A.; Maresca, B.; Hamel, E.; Brancale, A.; Novellino, E.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7512–7527.
- 10) Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6053–6058.
- 11) Wu, Y.-S.; Coumar, M. S.; Chang, J.-Y.; Sun, H.-Y.; Kuo, F.-M.; Kuo, C.-C.; Chen, Y.-J.; Chang, C.-Y.; Hsiao, C.-L.; Liou, J.-P.; Chen, C.-P.; Yao, H.-T.; Chiang, Y.-K.; Tan, U.-K.; Chen, C.-T.; Chu, C.-Y.; Wu, S.-Y.; Yeh, T.-K.; Lin, C.-Y.; Hsieh, H.-P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4941–4945.
- 12) Barreca, M. L.; Ferro, S.; Rao, A.; De Luca, L.; Zappalà, M.; Monforte, A.-M.; Debyser, Z.; Witvrouw, M.; Chimirri, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7084–7088.
- 13) Pais, G. C. G.; Zhang, X.; Marchand, C.; Neamati, N.; Cowansage, K.; Svarovskaia, E. S.; Pathak, V. K.; Tang, Y.; Nicklaus, M.; Pommier, Y.; Burke, T. R. Jr. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3184–3194.
- 14) Guchhait, S. K.; Kashyap, M.; Kamble, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4753–4758.
- 15) Yeung, K.-S.; Qiu, Z.; Farkas, M. E.; Xue, Q.; Regueiro-Ren, A.; Yang, Z.; Bender, J. A.; Good, A. C.; Kadow, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6250–6253.
- 16) Ottoni, O.; Neder, A. de V. F.; Dias, A. K. B.; Cruz, R. P. A.; Aquino, L. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1005–1007.

- 17) Okauchi, T.; Itonaga, M.; Minami, T.; Owa, T.; Kitoh, K.; Yoshino, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1485–1487.
- 18) Tani, M.; Aoki, T.; Ito, S.; Matsumoto, S.; Hideshima, M.; Fukushima, K.; Nozawa, R.; Maeda, T.; Tashiro, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3261–3267.
- 19) Ketcha, D. M.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5451–5457.
- 20) Anthony, W. C. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2049–2053.
- 21) Bergman, J.; Venemalm, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6061–6066.
- 22) Remers, W. A.; Brown, R. K. *Indoles, Part 1*, ed. by Houlihan, W. J.; Wiley-Interscience: New York, 1972; pp. 66–70.
- 23) Gupta, R. R.; Kumar, M.; Gupta, V. *Heterocyclic Chemistry, Vol. 2*, Springer: Berlin, 1999; pp. 212–213.
- 24) Ma, Y.; You, J.; Song, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1189–1193.
- 25) Jiang, T.-S.; Wang, G.-W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 788–791.
- 26) Kunori, M. *Nippon Kagaku Zasshi*, **1962**, *83*, 841–843, A5.
- 27) Bagutski, V.; Del Grosso, A.; Carrillo, J. A.; Cade, I. A.; Helm, M. D.; Lawson, J. R.; Singleton, P. J.; Solomon, S. A.; Marcelli, T.; Ingleson, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 474–487.
- 28) Remers W. A., Brown R. K., “Indoles,” Part 1, ed. by Houlihan W. J., Wiley-Interscience, New York, 1972, pp. 145–152.
- 29) Gupta R. R., Kumar M., Gupta V., “Heterocyclic Chemistry,” Vol. 2, Springer, Berlin, 1999, pp. 233–234.
- 30) 野依良治; 奥山格; 柴崎正勝; 檜山爲次郎. ウォーレン有機化学, 第 1 版; 東京化学同人: 2003; pp. 237–239.
- 31) 高山倫一, 千葉科学大学大学院薬学研究科薬科学専攻, 平成 24 年度, 修士論文.
- 32) Zhang, L.; Xiao, Q.; Ma, C.; Xie, X.-Q.; Floreancig, P. E. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 640–644.
- 33) DeBenedetto, M. V.; Green, M. E.; Wan, S.; Park, J.-H.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 835–838.
- 34) Xiao, Q.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1139–1142.
- 35) Chen, L.-Y.; He, H.; Chan, W.-H.; Lee, A. W. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7141–7147.
- 36) Xing, C.-H.; Liao, Y.-X.; Ng, J.; Hu, Q.-S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4125–4131.
- 37) Xu, F.; Huang, D.; Han, C.; Shen, W.; Lin, X.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677–8680.
- 38) Kang, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484–1485.
- 39) Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550–556.
- 40) Lin, D.; Wang, J.; Zhang, X.; Zhou, S.; Lian, J.; Jiang, H.; Liu, H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2575–2577.

- 41) Goswami, K.; Duttagupta, I.; Sinha, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7081–7085.
- 42) Wanner, M. J.; Hauwert, P.; Schoemaker, H. E.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H. Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 180–185.
- 43) Sakai, N.; Asano, J.; Shimano, Y.; Konakahara, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9208–9215.
- 44) Sirasani, G.; Andrade, R. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4736–4737.
- 45) Sirasani, G.; Paul, T.; Dougherty, W. Jr.; Kassel, S.; Andrade, R. B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3529–3532.
- 46) Sirasani, G.; Andrade, R. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2085–2088.
- 47) Kawasaki, T.; Enoki, H.; Matsumura, K.; Ohyama, M.; Inagawa, M.; Sakamoto, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3027–3029.
- 48) Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493–5495.
- 49) Kiyooka, S.-i.; Kaneko, Y.; Kume, K.-i. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4927–4930.
- 50) Kiyooka, S.-i.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276–2278.
- 51) Kiyooka, S.-i. *有機合成化学* **1997**, *55*, 313–324.
- 52) Kaneko, Y.; Matsuo, T.; Kiyooka, S.-i. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4107–4110.
- 53) Mizoi, K.; Mashima, Y.; Kawashima, Y.; Takahashi, M.; Mimori, S.; Hosokawa, M.; Murakami, Y.; Hamana, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63*, 538–545.
- 54) 平成 26 年 (2014) 患者調査の概況 (厚生労働省)
[<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/index.html>] 2016/02/09
- 55) 平成 25 年薬事工業生産動態統計年報の概要 (厚生労働省)
[<http://www.mhlw.go.jp/topics/yakuji/2013/nenpo/>] 2016/02/09
- 56) Endo, A. *J. Lipid Res.* **1992**, *33*, 1569–1582.
- 57) Chen, X.; Xiong, F.; Chen, W.; He, Q.; Chen, F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2723–2728.
- 58) Kawato, Y.; Chaudhary, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3802–3806.
- 59) Andrushko, N.; Andrushko, V.; Tararov, V.; Korostylev, A.; König, G.; Börner, A. *Chirality* **2010**, *22*, 534–541.
- 60) George, S.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8544–8546.
- 61) 田中千賀子; 加藤隆一. *NEW 薬理学*, 第 5 版; 南江堂: 2007; p. 503.
- 62) Christians, U.; Jacobsen, W.; Floren, L. C. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *80*, 1–34.
- 63) Shepherd, J. *Heart* **2001**, *85*, 259–264.
- 64) 山崎裕之; 藤野秀樹; 金澤瑞穂; 玉木太郎; 佐藤文泰; 鈴木幹夫; 北原真樹. *Folia Pharmacol. Jpn.* **2004**, *123*, 349–362.
- 65) MacDougall, C.; Guglielmo, B. J. *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, *53*, 899–901.
- 66) Davies, B. E. *J. Antimicrob. Chemother.* **2010**, *65* Suppl 2, ii5–10.

- 67) Hosokawa, M. *Molecules* **2008**, *13*, 412–431.
- 68) Sanghani, S. P.; Quinney, S. K.; Fredenburg, T. B.; Sun, Z.; Davis, W. I.; Murry, D. J.; Cummings, O. W.; Seitz, D. E.; Bosron, W. F. *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9*, 4983–4991.
- 69) Humerickhouse, R.; Lohrbach, K.; Li, L.; Bosron, W. F.; Dolan, M. E. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 1189–1192.
- 70) Kojima, A.; Hackett, N. R.; Ohwada, A.; Crystal, R. G. *J. Clin. Invest.* **1998**, *101*, 1789–1796.
- 71) Satoh, T.; Hosokawa, M.; Atsumi, R.; Suzuki, W.; Hokusui, H.; Nagai, E. *Biol. Pharm. Bull.* **1994**, *17*, 662–664.
- 72) Tabata, T.; Katoh, M.; Tokudome, S.; Nakajima, M.; Yokoi, T. *Drug Metab. Dispos.* **2004**, *32*, 1103–1110.
- 73) Geshi, E.; Kimura, T.; Yoshimura, M.; Suzuki, H.; Koba, S.; Sakai, T.; Saito, T.; Koga, A.; Muramatsu, M.; Katagiri, T. *Hypertens. Res.* **2005**, *28*, 719–725.
- 74) Furihata, T.; Hosokawa, M.; Koyano, N.; Nakamura, T.; Satoh, T.; Chiba, K. *Drug Metab. Dispos.* **2004**, *32*, 1170–1177.
- 75) Mori, M.; Hosokawa, M.; Ogasawara, Y.; Tsukada, E.; Chiba, K. *FEBS Lett.* **1999**, *458*, 17–22.
- 76) Takai, S.; Matsuda, A.; Usami, Y.; Adachi, T.; Sugiyama, T.; Katagiri, Y.; Tatematsu, M.; Hirano, K. *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, *20*, 869–873.
- 77) Brzezinski, M. R.; Spink, B. J.; Dean, R. A.; Berkman, C. E.; Cashman, J. R.; Bosron, W. F. *Drug Metab. Dispos.* **1997**, *25*, 1089–1096.
- 78) Kamendulis, L. M.; Brzezinski, M. R.; Pindel, E. V.; Bosron, W. F.; Dean, R. A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *279*, 713–717.
- 79) Zhang, J.; Burnell, J. C.; Dumauval, N.; Bosron, W. F. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *290*, 314–318.
- 80) Suzaki, Y.; Uemura, N.; Takada, M.; Ohyama, T.; Itohda, A.; Morimoto, T.; Imai, H.; Hamasaki, H.; Inano, A.; Hosokawa, M.; Tateishi, M.; Ohashi, K. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *69*, 21–30.
- 81) Shi, D.; Yang, J.; Yang, D.; LeCluyse, E. L.; Black, C.; You, L.; Akhlaghi, F.; Yan, B. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *319*, 1477–1484.
- 82) Satoh, T.; Taylor, P.; Bosron, W. F.; Sanghani, S. P.; Hosokawa, M.; La Du, B. N. *Drug Metab. Dispos.* **2002**, *30*, 488–493.
- 83) Smith, M. B.; March, J. *March's advanced organic chemistry*, 6th ed.; Wiley: New York, 2007; pp. 1414–1419.
- 84) McMurry, J. *Organic Chemistry*, 6th ed.; Thomson: Belmont, CA, 2004; pp. 781–782.
- 85) 野依良治; 奥山格; 柴崎正勝; 檜山爲次郎. ウォーレン有機化学, 第1版; 東京化学同人: 2003; pp. 1180–1185.

- 86) Sheehan, J. C.; Cruickshank, P. A.; Boshart, G. L. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525–2528.
- 87) 小澤拓未, 千葉科学大学大学院薬学研究科薬科学専攻, 平成 26 年度, 修士論文.
- 88) Billecke, S.; Draganov, D.; Counsell, R.; Stetson, P.; Watson, C.; Hsu, C.; La Du, B. N. *Drug Metab. Dispos.* **2000**, *28*, 1335–1342.
- 89) Tsuno, Y. *有機合成化学* **1965**, *23*, 631–642.
- 90) Wang, J.; Williams, E. T.; Bourgea, J.; Wong, Y. N.; Patten, C. J. *Drug Metab. Dispos.* **2011**, *39*, 1329–1333.
- 91) Fukami, T.; Yokoi, T. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **2012**, *27*, 466–477.
- 92) Fukami, T.; Kariya, M.; Kurokawa, T.; Iida, A.; Nakajima, M. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2015**, *78*, 47–53.
- 93) Mizoi, K.; Takahashi, M.; Haba, M.; Hosokawa, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 921–923.

謝辞

研究に際し、終始ご懇篤なご指導、ご鞭撻を賜りました千葉科学大学薬学部薬物動態学研究室教授 細川正清 博士、同研究室教授 巾正美 博士、同研究室助教 高橋正人 博士、千葉科学大学薬学部薬化学研究室教授 濱名洋 博士、同研究室教授 村上泰興 博士、同研究室助教 三森盛亮 博士、同研究室助手 川島裕也 先生に謹んで御礼申し上げます。

さらに、多くの面でご助力いただきました高橋亮子 氏、小澤拓未 氏、翁長里緒 氏、齋藤拓也 氏、馬島友 氏、青木隆 氏、坂本圭 氏、千葉科学大学薬学部薬物動態学研究室、千葉科学大学薬学部薬化学研究室内の諸氏に深く感謝致します。

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

- (1) Mizoi, K.; Mashima, Y.; Kawashima, Y.; Takahashi, M.; Mimori, S.; Hosokawa, M.; Murakami, Y.; Hamana, H. A New Methodology for Functionalization at the 3-Position of Indoles by a Combination of Boron Lewis Acid with Nitriles. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63* (7), 538–545.

- (2) Mizoi, K.; Takahashi, M.; Haba, M.; Hosokawa, M. Synthesis and evaluation of atorvastatin esters as prodrugs metabolically activated by human carboxylesterases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (3), 921–923.

審査委員

本学位論文の審査は千葉科学大学大学院薬学研究科で指名された下記の審査委員により行われた。

主査	千葉科学大学大学院薬学研究科	薬学博士	細川	正清	教授
副査	千葉科学大学大学院薬学研究科	薬学博士	榊	泰宏	教授
副査	千葉科学大学大学院薬学研究科	薬学博士	高崎	みどり	教授
副査	千葉科学大学大学院薬学研究科	生命科学博士	照井	祐介	准教授