

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-539828

(P2023-539828A)

(43)公表日 令和5年9月20日(2023.9.20)

(51)国際特許分類

C 0 7 J 21/00 (2006.01)

F I

C 0 7 J 21/00

テーマコード (参考)

C S P 4 C 0 9 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全33頁)

(21)出願番号	特願2023-512277(P2023-512277)	(71)出願人	522479991
(86)(22)出願日	令和3年8月11日(2021.8.11)		サンドヒル ワン, エルエルシー
(85)翻訳文提出日	令和5年4月14日(2023.4.14)		アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 1 2
(86)国際出願番号	PCT/US2021/045467		, ウェスト パーム ビーチ, レイクビュー
(87)国際公開番号	WO2022/039983		ー ドライブ 8 2 1 2
(87)国際公開日	令和4年2月24日(2022.2.24)	(74)代理人	100092783
(31)優先権主張番号	63/068,498		弁理士 小林 浩
(32)優先日	令和2年8月21日(2020.8.21)	(74)代理人	100103182
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 日野 真美
	米国(US)	(74)代理人	100120134
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 大森 規雄
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(74)代理人	100227008
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		弁理士 大賀 沙央里
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR	(72)発明者	リード, ジェイ., グレゴリー
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 1 2
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 コール酸誘導体およびそのための出発物質を製造する方法

(57)【要約】

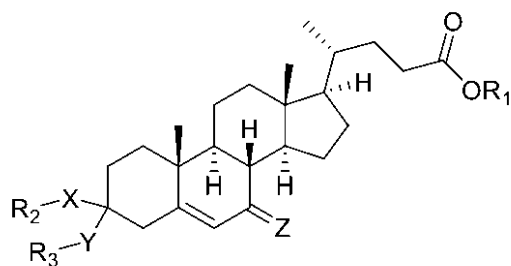
コール酸誘導体、特に、ウルソデオキシコール酸、タウロウルソデオキシコール酸、7-ケートリトコール酸、オベチコール酸、それらのカルボン酸塩およびカルボン酸エステル、ならびにそのための出発物質および中間体を製造する方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはそのカルボン酸塩：

【化 1】



式 I

【式中、

a) X は、オキシ、チオ、または N (R₄) であり；

b) Y は、オキシまたはチオであり；

c) Z は、オキソであり；

d) R₁ は、水素、前記化合物がカルボン酸塩である場合は対イオン、任意に置換されている C₁～20 アルキル、または任意に置換されているアリールであり；

e) R₂ および R₃ は、任意に置換されている C₁～20 アルキルおよび任意に置換されているアリールから独立して選択され；

f) R₂ および R₃ は、任意に結合して、式 I の 3 位で X および Y とスピロ縮合した複素環を形成し；

g) R₄ は、H、任意に置換されている C₁～20 アルキル、または任意に置換されているアリールである】。

【請求項 2】

X が、オキシであり、Y が、オキシである、請求項 1 に記載の化合物。

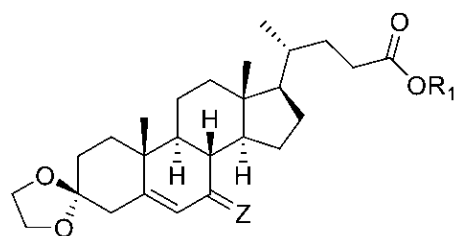
【請求項 3】

X が、オキシであり、Y が、オキシであり、R₂ および R₃ が、結合して、式 I の 3 位で X および Y とスピロ縮合した複素環を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

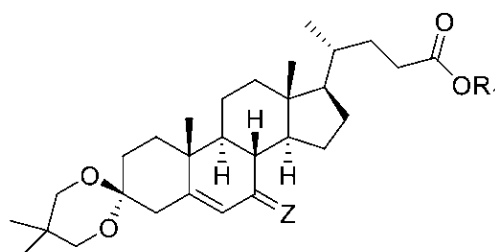
【請求項 4】

式 I a もしくは式 I b で表される、請求項 1 に記載の化合物またはそのカルボン酸塩：

【化 2】



式 Ia、もしくは



式 Ib

（式中、R₁ は、水素、または C₁～6 アルキル、あるいは前記化合物がカルボン酸塩である場合は対イオンである）。

【請求項 5】

R₁ がメチルである、式 I a の、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R₁ がエチルである、式 I a の、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

R₁ がメチルである、式 I b の、請求項 4 に記載の化合物。

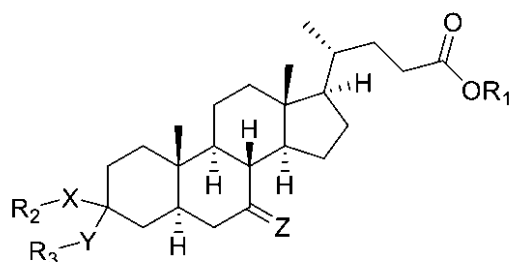
【請求項 8】

R₁ がエチルである、式 I b の、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 I I の化合物またはそのカルボン酸塩：

【化 3】



式 II

〔式中、

a) X は、オキシ、チオ、または N (R₄) であり；

b) Y は、オキシまたはチオであり；

c) Z は、オキソであり；

d) R₁ は、水素、前記化合物がカルボン酸塩である場合は対イオン、任意に置換されている C₁ ~ 20 アルキル、または任意に置換されているアリールであり；

e) R₂ および R₃ は、任意に置換されている C₁ ~ 20 アルキルおよび任意に置換されているアリールから独立して選択され；

f) R₂ および R₃ は、任意に結合して、式 I I の 3 位で X および Y とスピロ縮合した複素環を形成し；

g) R₄ は、H、任意に置換されている C₁ ~ 20 アルキル、または任意に置換されているアリールである〕。

【請求項 10】

X が、オキシであり、Y が、オキシである、請求項 9 に記載の化合物。

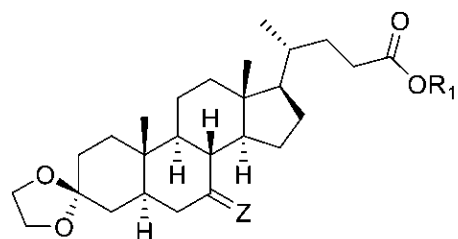
【請求項 11】

X が、オキシであり、Y が、オキシであり、R₂ および R₃ が、結合して、式 I I の 3 位で X および Y とスピロ縮合した複素環を形成している、請求項 9 に記載の化合物。

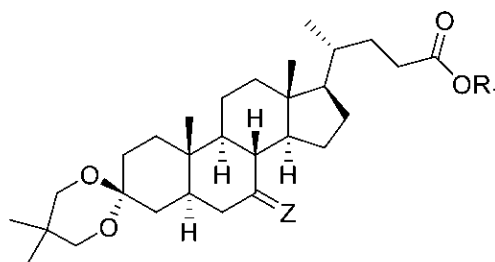
【請求項 12】

式 I I a もしくは式 I I b で表される、請求項 9 に記載の化合物またはそのカルボン酸塩：

【化 4】



式 IIa、もしくは



式 IIb

〔式中、R₁ は、水素、または C₁ ~ 6 アルキル、または前記化合物がカルボン酸塩である場合は対イオンである〕。

【請求項 13】

R₁ がメチルである、式 I I a の、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R₁ がエチルである、式 I I a の、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 15】

R₁ がメチルである、式 I I b の、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 16】

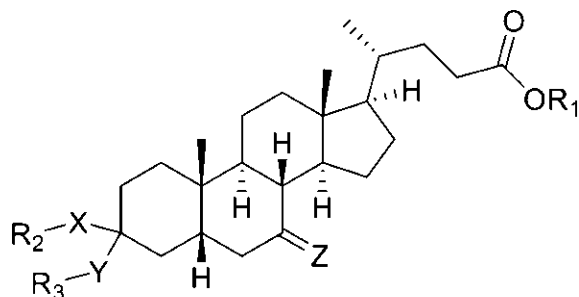
R₁ がエチルである、式 I I b の、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 17】

式 I I I の化合物：

10

【化 5】



式 III

20

【式中、

a) X は、オキシ、チオ、または N (R₄) であり；

b) Y は、オキシまたはチオであり；

c) Z は、オキソであり；

d) R₁ は、任意に置換されている C₁ ~ 20 アルキル、または任意に置換されているアリールであり；

e) R₂ および R₃ は、任意に置換されている C₁ ~ 20 アルキルおよび任意に置換されているアリールから独立して選択され；

30

f) R₂ および R₃ は、任意に結合して、式 I I I の 3 位で X および Y とスピロ縮合した複素環を形成し；

g) R₄ は、H、任意に置換されている C₁ ~ 20 アルキル、または任意に置換されているアリールである】。

【請求項 18】

X が、オキシであり、Y が、オキシである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

X が、オキシであり、Y が、オキシであり、R₂ および R₃ が、結合して、式 I I I の 3 位で X および Y とスピロ縮合した複素環を形成している、請求項 17 に記載の化合物。

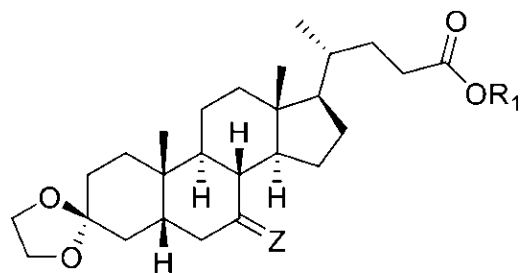
40

【請求項 20】

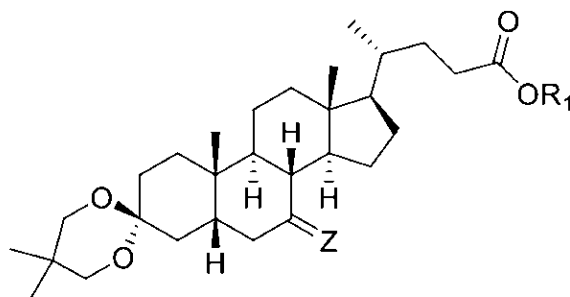
式 I I I a もしくは式 I I I b の化合物またはそのカルボン酸塩：

50

【化 6】



式 IIIa、もしくは



式 IIIb

10

(式中、

a) Z は、オキソであり；

b) R₁ は、水素、前記化合物がカルボン酸塩である場合は対イオン、任意に置換されている C₁～20 アルキル、または任意に置換されているアリールである)。

【請求項 21】

R₁ がメチルである、式 IIIa の、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

R₁ がエチルである、式 IIIa の、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

R₁ がメチルである、式 IIIb の、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 24】

R₁ がエチルである、式 IIIb の、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 25】

請求項 1、17、または 20 に記載の化合物のいずれかを、その 24 位でウルソデオキシコール酸またはカルボン酸塩に変換する方法であって、

a) 5, 6-アルケン二重結合が存在する場合、前記 5, 6-アルケン二重結合を 5β 立体化学でジヒドロ生成物に還元するステップと；

b) 3 位で電気陰性基を加水分解して、3-ケトンを生産するステップと；

c) 前記 3-ケトン を 3α-ヒドロキシルに還元するステップと；

d) 7-ケトン を 7β-ヒドロキシルに還元するステップと；

e) R₁ がアルキルまたはアリールである場合、-CO₂R₁ エステルをカルボン酸に加水分解するステップと

を含み、

前記ステップ (a) ～ (e) が、逐次的に、同時に、または前記ステップ (b) を前記ステップ (c) の前に実施する必要があること以外は任意の順で実行され得る、方法。

【請求項 26】

24-カルボン酸またはエステル基を、アシル化剤として作用することができる誘導体に変換するステップ、および前記誘導体をタウリンと反応させて、TUDCA または薬学的に許容されるその塩を形成するステップをさらに含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

請求項 1、17、または 20 に記載の化合物のいずれかを、その 24 位で 7-ケトリトコール酸またはそのエステルもしくはカルボン酸塩に変換する方法であって、

a) 5, 6-アルケン二重結合が存在する場合、前記 5, 6-アルケン二重結合を 5β 立体化学でジヒドロ生成物に還元するステップと；

b) 3 位で電気陰性基を加水分解して、3-ケトンに置き換えるステップと；

c) 前記 3-ケトン を 3α-ヒドロキシルに還元するステップと；

20

30

40

50

d) R_1 がアルキルまたはアリールである場合、 $-CO_2R_1$ エステルをカルボン酸に任意に加水分解するステップとを含み、

前記ステップ (a) ~ (d) が、逐次的に、同時に、または前記ステップ (b) を前記ステップ (c) の前に実施する必要があること以外は任意の順で実行され得る、方法。

【請求項 28】

請求項 1、17、または 20 に記載の化合物のいずれかを、その 24 位でオベチコール酸またはそのエステルもしくはカルボン酸塩に変換する方法であって、

a) 5, 6-アルケン二重結合が存在する場合、前記 5, 6-アルケン二重結合を 5 β 立体化学でジヒドロ生成物に還元するステップと；

b) 3 位で電気陰性基を加水分解して、3-ケトンを生産するステップと；

c) 前記 3-ケトンを 3 α -ヒドロキシルに還元するステップと；

d) リチウムジイソプロピルアミドおよびクロロトリメチルシランと反応させて、6, 7 位でエノールシランを形成するステップと；

e) アセトアルデヒドおよび三フッ化ホウ素エーテラートと反応させて、6 位でエチリデン基を生産するステップと；

f) R_1 がアルキルまたはアリールである場合、 $-CO_2R_1$ エステルをカルボン酸に加水分解するステップと；

g) 水素およびパラジウム炭素触媒と反応させて、6 α -エチルを生産するステップと；

h) 7-ケトンを 7 α -ヒドロキシルに還元するステップとを含む、方法。

【請求項 29】

請求項 1、17、または 20 に記載の化合物のいずれかを、タウロウルソデオキシコール酸 (「TUDCA」) または薬学的に許容されるその塩に変換する方法であって、

a) 5, 6-アルケン二重結合が存在する場合、前記 5, 6-アルケン二重結合を 5 β 立体化学でジヒドロ生成物に還元するステップと；

b) 3 位で電気陰性基を加水分解して、3-ケトンを生産するステップと；

c) 前記 3-ケトンを 3 α -ヒドロキシルに還元するステップと；

d) 7-ケトンを 7 β -ヒドロキシルに還元するステップと；

e) 24-カルボン酸またはエステル基を、アシル化剤として作用することができる誘導体に変換するステップと；

f) 前記誘導体をタウリンと反応させて、TUDCA または薬学的に許容されるその塩を形成するステップとを含み、

前記ステップ (a) ~ (e) が、逐次的に、同時に、または前記ステップ (b) を前記ステップ (c) の前に実施する必要がある、前記ステップ (e) を前記ステップ (f) の前に実施する必要があること以外は任意の順で実行され得る、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、全体的に、コール酸誘導体、特に、ウルソデオキシコール酸、タウロウルソデオキシコール酸、7-ケトトリトコール酸、オベチコール酸、それらのカルボン酸塩およびカルボン酸エステル、ならびにそのための出発物質および中間体を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

コール酸およびその誘導体は、多くの医学適用および研究の第一歩において有用性を見

10

20

30

40

50

出す。コール酸自体は、商品名 **Cholbam**（登録商標）で販売されているが、単一の酵素欠損による胆汁酸合成障害の小児および成人に対する処置、ならびにペルオキシソーム病（ツェルヴェーガー症候群など）に対する処置としての使用に対して承認されている。7-ケトトリトコール酸は、内因的な胆汁酸合成、胆汁性コレステロール飽和におけるその効果、ならびにケノデオキシコール酸およびウルソデオキシコール酸の前駆体としてのその可能な役割に対して試験されている。Salen et al. *Gastroenterology*, 1982; 83:341-7を参照のこと。ウルソデオキシコール酸（別名 **UDCA** またはウルソジオール）は、商品名 **URSO 250**（登録商標）および **URSO Forte**（登録商標）の錠剤で販売されているが、原発性胆汁性肝硬変（**PBC**）の患者の処置に対して承認されている。さらに最近では、オベチコール酸は、商品名 **Ocaliva**（登録商標）で販売されているが、**UDCA** に対する不適切な応答の成人における **UDCA** と組み合わせた **PBC** の処置に対して、または **UDCA** に耐えることができない成人における単独療法として承認された。

10

【0003】

コール酸誘導体におけるこの重要な医学的な関心事にもかかわらず、誘導体を合成する方法は、提案されている多くのプロセスを含む煩雑で非効率的なプロセスのままである。Fantin et al. *Steroids*, 1993 Nov.; 58:524-526は、ジメチルケタールとして3-ケト基を保護し、続いて対応する7-および12-オキソ官能基を水素化ホウ素ナトリウムで還元することによる、7 α -、12 α -、12 β -ヒドロキシならびに7 α -、12 α -および7 α -、12 β -ジヒドロキシ-3-ケトコラン酸の調製を開示する。Gallvinによる国際公開第2017/079062号パンフレットは、7-ケトトリトコール酸（**KLCA**）のC-6位での直接アルキル化によりオベチコール酸を調製する方法を報告する。He et al., *Steroids*, 2018 Dec;140:173-178は、安価で即入手可能なコール酸からの多数の反応を通じてウルソデオキシコール酸（**UDCA**）およびオベチコール酸（**OCA**）を産生する合成経路を開示する。Wang et al., *Steroids* 157 (2020) 108600は、市販のビスノールアルコール（**BA**）からの多数の反応を通じてウルソデオキシコール酸（**UDCA**）を産生する合成経路を同様に報告する。

20

【0004】

必要なことは、そのための出発物質および中間体を含む、コール酸誘導体を製造するためのより効率的なプロセスである。特に必要なのは、ウルソデオキシコール酸、タウロウルソデオキシコール酸、7-ケトトリトコール酸、オベチコール酸、それらのカルボン酸塩およびカルボン酸エステル、ならびにそのための出発物質および中間体を製造するためのより効率的なプロセスである。

30

【発明の概要】

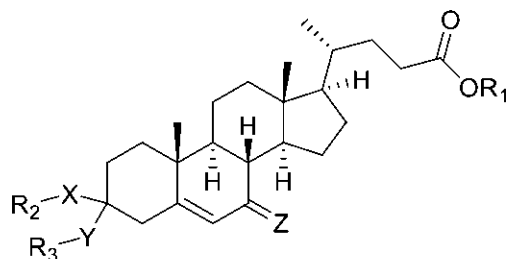
【0005】

第1の態様では、本発明は、5 α または5 β 立体化学を有するコール酸誘導体の合成または発酵において中間体として有用な化合物を提供する。ゆえに、第1の主たる実施形態では、本発明は、式I：

【0006】

【化1】

40



式I

50

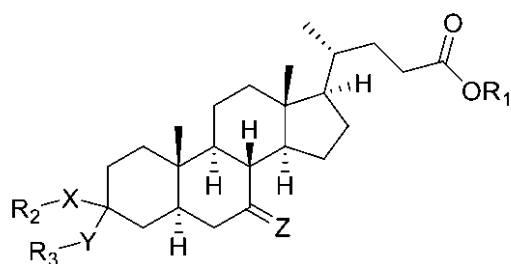
〔式中、(a) Xは、オキシ、チオ、またはN(R₄)であり；(b) Yは、オキシまたはチオであり；(c) Zは、オキソであり；(d) R₁は、水素、化合物がカルボン酸塩である場合は対イオン、任意に置換されているC₁~20アルキル、または任意に置換されているアリールであり；(e) R₂およびR₃は、任意に置換されているC₁~20アルキルおよび任意に置換されているアリールから独立して選択され；(f) R₂およびR₃は、任意に結合して、式Iの3位でXおよびYとスピロ縮合した複素環を形成し；(g) R₄は、H、任意に置換されているC₁~20アルキル、または任意に置換されているアリールである〕の化合物またはそのカルボン酸塩を提供する。

【0007】

別の態様では、本発明は、5 α 立体化学を有するコール酸誘導体の合成または発酵において中間体として有用な化合物を提供する。ゆえに、第2の主たる実施形態では、本発明は、式II：

【0008】

【化2】



式II

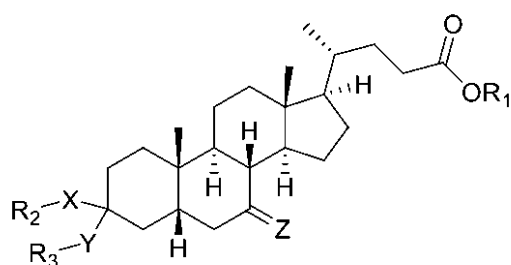
〔式中、(a) Xは、オキシ、チオ、またはN(R₄)であり；(b) Yは、オキシまたはチオであり；(c) Zは、オキソであり；(d) R₁は、水素、化合物がカルボン酸塩である場合は対イオン、任意に置換されているC₁~20アルキル、または任意に置換されているアリールであり；(e) R₂およびR₃は、任意に置換されているC₁~20アルキルおよび任意に置換されているアリールから独立して選択され；(f) R₂およびR₃は、任意に結合して、式Iの3位でXおよびYとスピロ縮合した複素環を形成し；(g) R₄は、H、任意に置換されているC₁~20アルキル、または任意に置換されているアリールである〕の化合物またはそのカルボン酸塩を提供する。

【0009】

さらに別の態様では、本発明は、5 β 立体化学を有するコール酸誘導体の合成または発酵において中間体として有用な化合物を提供する。ゆえに、第3の主たる実施形態では、本発明は、式III：

【0010】

【化3】



式III

〔式中、(a) Xは、オキシ、チオ、またはN(R₄)であり；(b) Yは、オキシまたはチオであり；(c) Zは、オキソであり；(d) R₁は、任意に置換されているC₁~

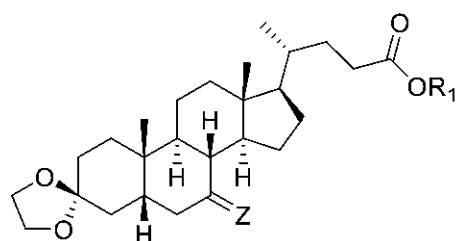
20 アルキルまたは任意に置換されているアリールであり；（e） R_2 および R_3 は、任意に置換されている $C_{1\sim 20}$ アルキルおよび任意に置換されているアリールから独立して選択され；（f） R_2 および R_3 は、任意に結合して、式 I の 3 位で X および Y とスピロ縮合した複素環を形成し；（g） R_4 は、H、任意に置換されている $C_{1\sim 20}$ アルキル、または任意に置換されているアリールである」の化合物を提供する。

【0011】

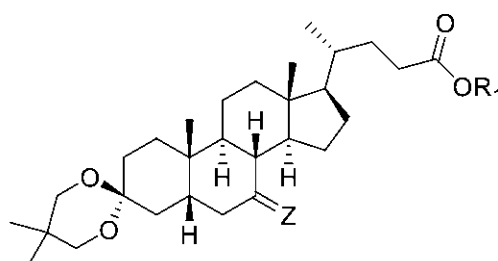
第4の主たる実施形態では、本発明は、式 III a もしくは式 III b：

【0012】

【化4】



式 IIIa、もしくは



式 IIIb

【式中、（a）Z は、オキソであり；（b） R_1 は、水素、化合物がカルボン酸塩である場合は対イオン、任意に置換されている $C_{1\sim 20}$ アルキル、または任意に置換されているアリールである」の化合物またはそのカルボン酸塩を提供する。

【0013】

さらにさらなる実施形態は、本発明の 5 β 、7-ケトまたは 5, 6-デヒドロ、7-ケト化合物を、コール酸誘導体に変換するための方法に関する。ゆえに、第5の主たる実施形態では、本発明は、本発明の 5 β 、7-ケトまたは 5, 6-デヒドロ、7-ケト化合物のいずれかを、その 24 位でウルソデオキシコール酸またはカルボン酸塩に変換する方法であって、（a）5, 6-アルケン二重結合が存在する場合、5, 6-アルケン二重結合を 5 β 立体化学でジヒドロ生成物に還元するステップ；（b）3 位で電気陰性基を加水分解して、3-ケトンを得るステップ；（c）3-ケトンを 3 α -ヒドロキシルに還元するステップ；（d）7-ケトンを 7 β -ヒドロキシルに還元するステップ；および（e） R_1 がアルキルまたはアリールである場合、 $-CO_2R_1$ エステルをカルボン酸に加水分解するステップを含み、ステップ（a）～（e）が、逐次的に、同時に、またはステップ（b）をステップ（c）の前に実施する必要があること以外は任意の順で実行され得る、方法を提供する。

【0014】

第6の主たる実施形態では、本発明は、本発明の 5 β 、7-ケトまたは 5, 6-デヒドロ、7-ケト化合物のいずれかを、その 24 位で 7-ケトリトコール酸またはそのエステルもしくはカルボン酸塩に変換する方法であって、（a）5, 6-アルケン二重結合が存在する場合、5, 6-アルケン二重結合を 5 β 立体化学でジヒドロ生成物に還元するステップ；（b）3 位で電気陰性基を加水分解して、3-ケトンを得るステップ；（c）3-ケトンを 3 α -ヒドロキシルに還元するステップ；および（d） R_1 がアルキルまたはアリールである場合、 $-CO_2R_1$ エステルをカルボン酸に任意に加水分解するステップを含み、ステップ（a）～（d）が、逐次的に、同時に、またはステップ（b）をステップ（c）の前に実施する必要があること以外は任意の順で実行され得る、方法を提供する。

【0015】

第7の主たる実施形態では、本発明は、本発明の 5 β 、7-ケトまたは 5, 6-デヒドロ、7-ケト化合物のいずれかを、その 24 位でオベチコール酸またはそのエステルもしくはカルボン酸塩に変換する方法であって、（a）5, 6-アルケン二重結合が存在する場合、5, 6-アルケン二重結合を 5 β 立体化学でジヒドロ生成物に還元するステップ；

10

20

30

40

50

(b) 3 位で電気陰性基を加水分解して、3-ケトンを得るステップ；(c) 3-ケトンを3 α -ヒドロキシルに還元するステップ；(d) リチウムジイソプロピルアミドおよびクロロトリメチルシランと反応させて、6, 7 位でエノールシランを形成するステップ；(e) アセトアルデヒドおよび三フッ化ホウ素エーテラートと反応させて、6 位でエチリデン基を得るステップ；(f) R₁ がアルキルまたはアリールである場合、-CO₂R₁ エステルをカルボン酸に加水分解するステップ；(g) 水素およびパラジウム炭素触媒と反応させて、6 α -エチルを産生するステップ；ならびに (h) 例えば、水素化ホウ素ナトリウムと反応させることにより7-ケトンを7 α -ヒドロキシルに還元するステップを含む、方法を提供する。

【0016】

第8の主たる実施形態では、本発明は、本発明の5 β 、7-ケトまたは5, 6-デヒドロ、7-ケト化合物のいずれかを、タウロウルソデオキシコール酸(「TUDCA」)または薬学的に許容されるその塩に変換する方法であって、(a) 5, 6-アルケン二重結合が存在する場合、5, 6-アルケン二重結合を5 β 立体化学でジヒドロ生成物に還元するステップ；(b) 3 位で電気陰性基を加水分解して、3-ケトンを産生するステップ；(c) 3-ケトンを3 α -ヒドロキシルに還元するステップ；(d) 7-ケトンを7 β -ヒドロキシルに還元するステップ；ならびに (e) 24-カルボン酸またはエステル基をアシル化剤として作用することができる誘導体に変換するステップ、および (f) 誘導体をタウリンと反応させて、TUDCAまたは薬学的に許容されるその塩を形成するステップを含み、ステップ(a)～(f)が、逐次的に、同時に、またはステップ(b)をステップ(c)の前に実施する必要があるとあり、ステップ(e)をステップ(f)の前に実施する必要があること以外は任意の順で実行され得る、方法を提供する。

【0017】

本発明のさらなる利点は、続く説明において部分的に記載され、一部は説明から明らかであるか、または本発明の実施により知り得る。本発明の利点は、添付された特許請求の範囲で特に指摘した要素および組合せにより実現され、達成される。上記の全体的な説明および以下の詳細な説明の両方が、例示的で説明的のみであり、主張されている通り、本発明を制限するものではないことは理解すべきである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

用語の定義および使用

本明細書および特許請求の範囲で使用される場合、単数形1つの(a, an)およびその(the)は、文脈が明らかにそうでないことを示していない限り、複数の参照を含む。例えば、用語「仕様(単数)」とは、ここで開示されている方法およびシステムで使用するための1つまたは複数の仕様を指す。「炭水化物(単数)」は、2つ以上のこのような炭水化物などの混合物を含む。単語「または」または同様の用語は、本明細書で 사용되는場合、特定のリストのいずれか1つのメンバーを意味し、そのリストのメンバーのいずれかの組合せも含む。

【0019】

本明細書および続く特許請求の範囲で使用される場合、単語「含む(comprise)」および単語の変形、例えば「含む(comprising)」および「含む(comprises)」とは、「含むが、限定されない」を意味し、例えば他の添加剤、成分、整数、またはステップを排除することを意図していない。要素を、1つまたは複数の成分、ステップ、または状態を含むものとして記載する場合、要素がまた、成分、ステップもしくは状態、または複数の成分、ステップもしくは状態「からなる」または「から本質的になる」ものとして記載することもできることは理解されよう。

【0020】

本明細書で 사용되는場合、用語「約」は、製薬業界で許容され、医薬品に内在するばらつきを補償することとなる。一実施形態では、この用語は、記載した仕様または標準の5%以内のいかなる変動も許容する。一実施形態では、この用語は、記載した仕様または

10

20

30

40

50

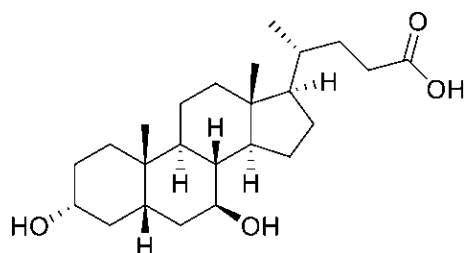
標準の 10 % 以内のいかなる変動も許容する。

【0021】

ウルソデオキシコール酸、 $3\alpha, 7\beta$ -ジヒドロキシ- 5β -コラン酸、または簡潔にウルソジオールもしくはUDCAは、以下：

【0022】

【化5】



10

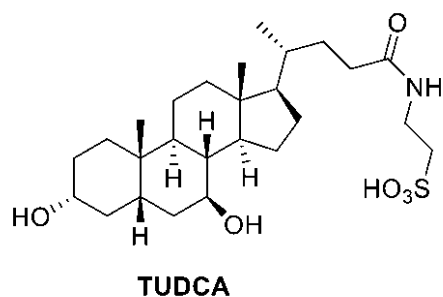
の化学構造を有するケノデオキシコール酸のエピマーである。

【0023】

タウロウルソデオキシコール酸またはTUDCAは、以下：

【0024】

【化6】



20

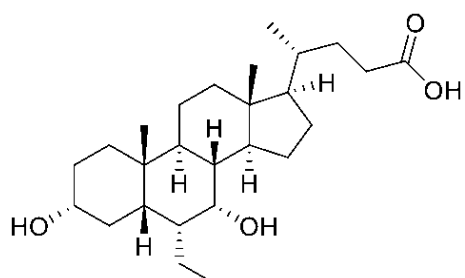
の化学構造を有する。

【0025】

オベチコール酸または $3\alpha, 7\alpha$ -ジヒドロキシ- 6α -エチル- 5β -コラン-24-オイック酸は、以下：

【0026】

【化7】



40

の化学構造を有する。

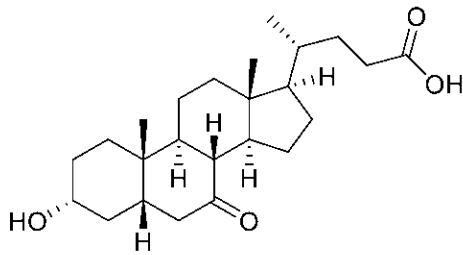
【0027】

7-ケトリトコール酸 (7-ketolithocholic acid) または 3α -ヒドロキシ-7-ケト- 5β -コラン酸は、以下：

【0028】

50

【化 8】



10

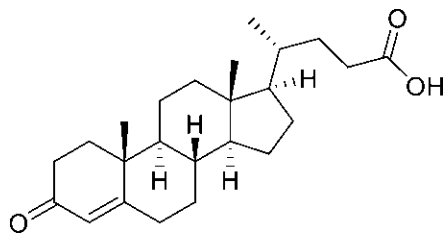
の化学構造を有する。

【0029】

KCEAまたは3-ケトコール-4-エン酸は、以下：

【0030】

【化 9】



20

の化学構造を有する。

【0031】

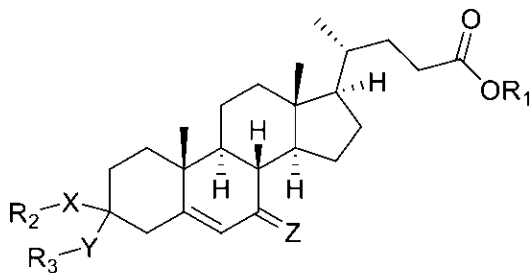
議論

第1の主たる実施形態では、本発明は、式I：

【0032】

【化10】

30



式I

40

〔式中、(a) Xは、オキシ、チオ、またはN(R₄)であり；(b) Yは、オキシまたはチオであり；(c) Zは、オキソであり；(d) R₁は、水素、化合物がカルボン酸塩である場合は対イオン、任意に置換されているC₁~20アルキル、または任意に置換されているアリールであり；(e) R₂およびR₃は、任意に置換されているC₁~20アルキルおよび任意に置換されているアリールから独立して選択され；(f) R₂およびR₃は、任意に結合して、式Iの3位でXおよびYとスピロ縮合した複素環を形成し；(g) R₄は、H、任意に置換されているC₁~20アルキル、または任意に置換されているアリールである〕の化合物またはそのカルボン酸塩を提供する。

【0033】

50

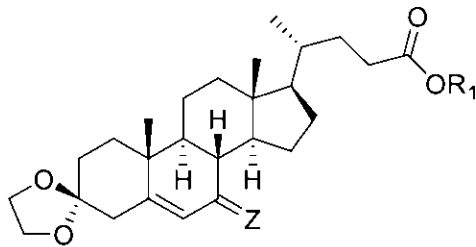
この第1の主たる実施形態の好ましい下位実施形態では、Xは、オキシであり、Yは、オキシである（下位実施形態1a）。この第1の主たる実施形態の別の好ましい下位実施形態では、Xは、オキシであり、Yは、オキシであり、R₂およびR₃は、結合して、式Iの3位でXおよびYとスピロ縮合した複素環、好ましくは3-炭素がケタール炭素である環状ケタール（置換または非置換）を形成する（下位実施形態1d）。

【0034】

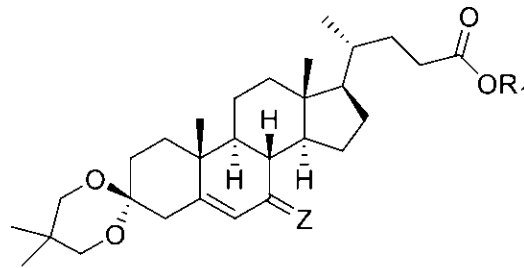
第1の主たる実施形態に関するさらなる下位実施形態は、R₂およびR₃が、結合して、式Iの3位でXおよびYとスピロ縮合した複素環を形成する式Iaおよび式Ibにより定義される。特に、これらは、結合して、式IaおよびIb：

【0035】

【化11】



式Ia、もしくは



式Ib

〔式中、Zは、オキシであり、R₁は、水素、またはC₁~20アルキル、または化合物がカルボン酸塩である場合は対イオンである〕に示すように、式Iの3位で環状ケタールまたはそのカルボン酸塩を形成する（下位実施形態1g）。

【0036】

好ましい下位実施形態は、以下：

- ・化合物が、式Iaで表され、R₁が、メチルである（下位実施形態1h）。
 - ・化合物が、式Iaで表され、R₁が、エチルである（下位実施形態1i）。
 - ・化合物が、式Iaで表され、R₁が、水素である（下位実施形態1j）。
 - ・化合物が、式Iaのカルボン酸塩であり、R₁が、対イオンである（下位実施形態1k）。
 - ・化合物が、式Iaで表され、R₁が、任意に置換されているC₁~20アルキルまたは任意に置換されているアリールである（下位実施形態1l）。
 - ・化合物が、式Ibで表され、R₁が、メチルである（下位実施形態1m）。
 - ・化合物が、式Ibで表され、R₁が、エチルである（下位実施形態1n）。
 - ・化合物が、式Ibで表され、R₁が、水素である（下位実施形態1o）。
 - ・化合物が、式Ibのカルボン酸塩であり、R₁が、対イオンである（下位実施形態1p）。
 - ・化合物が、式Ibで表され、R₁が、任意に置換されているC₁~20アルキルまたは任意に置換されているアリールである（下位実施形態1q）。
- の場合に定義される。

【0037】

第2の主たる実施形態では、本発明は、式II：

【0038】

10

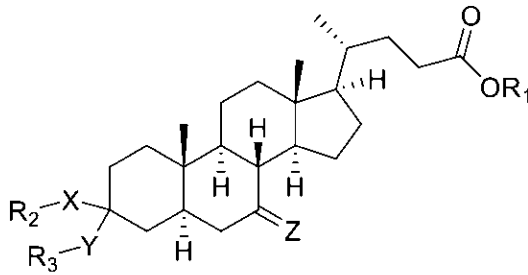
20

30

40

50

【化 1 2】



式 II

10

〔式中、(a) Xは、オキシ、チオ、またはN(R₄)であり；(b) Yは、オキシまたはチオであり；(c) Zは、オキソであり；(d) R₁は、水素、化合物がカルボン酸塩である場合は対イオン、任意に置換されているC₁~20アルキル、または任意に置換されているアリールであり；(e) R₂およびR₃は、任意に置換されているC₁~20アルキルおよび任意に置換されているアリールから独立して選択され；(f) R₂およびR₃は、任意に結合して、式Iの3位でXおよびYとスピロ縮合した複素環を形成し；(g) R₄は、H、任意に置換されているC₁~20アルキル、または任意に置換されているアリールである〕の化合物またはそのカルボン酸塩を提供する。

20

【0039】

この第2の主たる実施形態の好ましい下位実施形態では、Xは、オキシであり、Yは、オキシである（下位実施形態2a）。この第2の主たる実施形態の別の好ましい下位実施形態では、Xは、オキシであり、Yは、オキシであり、R₂およびR₃は、結合して、式Iの3位でXおよびYとスピロ縮合した複素環、好ましくは3-炭素がケタール炭素である環状ケタール（置換または非置換）を形成する（下位実施形態2b）。

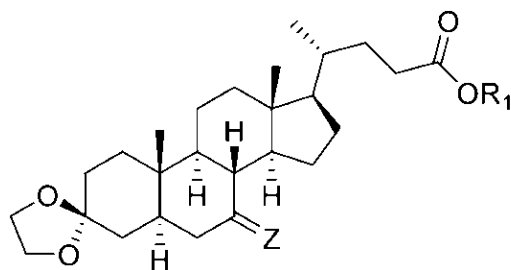
【0040】

第2の主たる実施形態に関するさらなる下位実施形態は、R₂およびR₃が、結合して、式IIの3位でXおよびYとスピロ縮合した複素環を形成する式IIaおよび式IIbにより定義される。特に、これらは、結合して、式IIaおよびIIb：

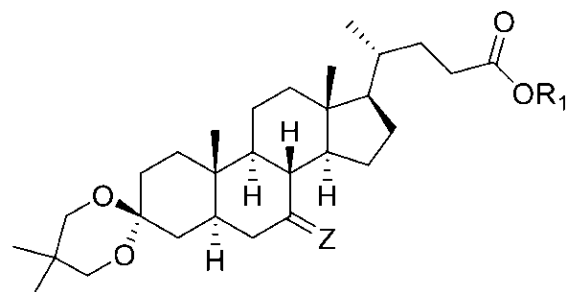
30

【0041】

【化 1 3】



式 IIa、もしくは



式 IIb

40

〔式中、R₁は、水素、またはC₁~20アルキル、または化合物がカルボン酸塩である場合は対イオンである〕に示すように、式IIの3位で環状ケタールまたはそのカルボン酸塩を形成する（下位実施形態2c）。

【0042】

好ましい下位実施形態は、以下：

- ・化合物が、式IIaで表され、R₁が、メチルである（下位実施形態2d）。

50

- ・化合物が、式 I I a で表され、 R_1 が、エチルである（下位実施形態 2 e）。
- ・化合物が、式 I I a で表され、 R_1 が、水素である（下位実施形態 2 f）。
- ・化合物が、式 I I a のカルボン酸塩であり、 R_1 が、対イオンである（下位実施形態 2 g）。
- ・化合物が、式 I I a で表され、 R_1 が、任意に置換されている $C_{1\sim 20}$ アルキルまたは任意に置換されているアリールである（下位実施形態 2 h）。
- ・化合物が、式 I I b で表され、 R_1 が、メチルである（下位実施形態 2 i）。
- ・化合物が、式 I I b で表され、 R_1 が、エチルである（下位実施形態 2 j）。
- ・化合物が、式 I I b で表され、 R_1 が、水素である（下位実施形態 2 k）。
- ・化合物が、式 I I b のカルボン酸塩であり、 R_1 が、対イオンである（下位実施形態 2 l）。
- ・化合物が、式 I I b で表され、 R_1 が、任意に置換されている $C_{1\sim 20}$ アルキルまたは任意に置換されているアリールである（下位実施形態 2 m）。

10

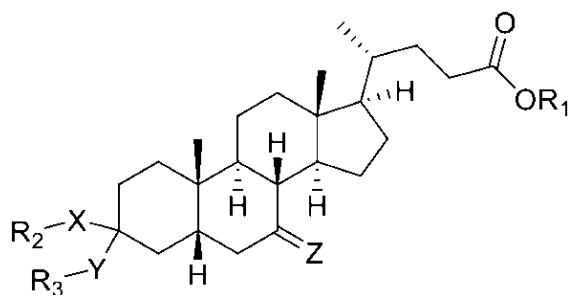
の場合に定義される。

【0043】

第3の主たる実施形態では、本発明は、式 I I I :

【0044】

【化14】



20

式 III

〔式中、(a) X は、オキシ、チオ、または $N(R_4)$ であり；(b) Y は、オキシまたはチオであり；(c) Z は、オキソであり；(d) R_1 は、任意に置換されている $C_{1\sim 20}$ アルキルまたは任意に置換されているアリールであり；(e) R_2 および R_3 は、任意に置換されている $C_{1\sim 20}$ アルキルおよび任意に置換されているアリールから独立して選択され；(f) R_2 および R_3 は、任意に結合して、式 I の3位で X および Y とスピロ縮合した複素環を形成し；(g) R_4 は、H、任意に置換されている $C_{1\sim 20}$ アルキル、または任意に置換されているアリールである〕の化合物を提供する。

30

【0045】

この第3の主たる実施形態の好ましい下位実施形態では、X は、オキシであり、Y は、オキシである（下位実施形態 3 a）。この第3の主たる実施形態の別の好ましい下位実施形態では、X は、オキシであり、Y は、オキシであり、 R_2 および R_3 は、結合して、式 I の3位で X および Y とスピロ縮合した複素環、好ましくはケタールを形成する（下位実施形態 3 b）。

40

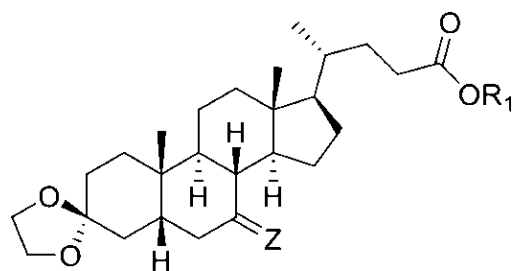
【0046】

第4の主たる実施形態では、本発明は、式 I I I a もしくは式 I I I b :

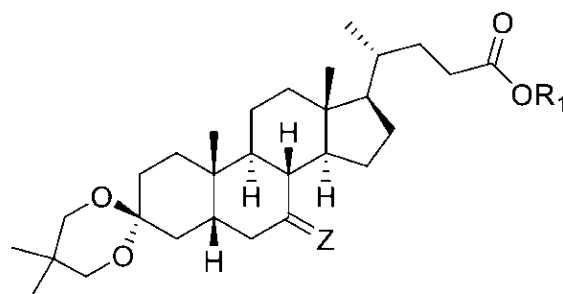
【0047】

50

【化 15】



式 IIIa、もしくは



式 IIIb

10

〔式中、(a) Zは、オキソであり；(b) R₁は、水素、化合物がカルボン酸塩である場合は対イオン、任意に置換されているC₁～20アルキル、または任意に置換されているアリールである〕の化合物またはそのカルボン酸塩を提供する。

【0048】

好ましい下位実施形態は、以下：

- ・化合物が、式 III a で表され、R₁が、メチルである（下位実施形態 3 d）。
 - ・化合物が、式 III a で表され、R₁が、エチルである（下位実施形態 3 e）。
 - ・化合物が、式 III a で表され、R₁が、水素である（下位実施形態 3 f）。
 - ・化合物が、式 III a のカルボン酸塩であり、R₁が、対イオンである（下位実施形態 3 g）。
 - ・化合物が、式 III a で表され、R₁が、任意に置換されているC₁～20アルキルまたは任意に置換されているアリールである（下位実施形態 3 h）。
 - ・化合物が、式 III b で表され、R₁が、メチルである（下位実施形態 3 i）。
 - ・化合物が、式 III b で表され、R₁が、エチルである（下位実施形態 3 j）。
 - ・化合物が、式 III b で表され、R₁が、水素である（下位実施形態 3 k）。
 - ・化合物が、式 III b のカルボン酸塩であり、R₁が、対イオンである（下位実施形態 3 l）。
 - ・化合物が、式 III b で表され、R₁が、任意に置換されているC₁～20アルキルまたは任意に置換されているアリールである（下位実施形態 3 m）。
- の場合に定義される。

20

30

【0049】

さらなる実施形態は、UDCA、7-ケトトリコール酸、またはオベチコール酸を含む、有用なコール酸誘導体を、本発明の5β、7-ケトまたは5,6-デヒドロ、7-ケト化合物から製造する方法に関する。本方法は、例えば、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, by Michael B. Smith and Jerry March (Wiley-Interscience, 6th edition, 2007)に記載される、当該技術分野に周知の条件下での周知の化学反応に基づいて実行することができる。

【0050】

したがって、第5の主たる実施形態では、本発明は、本発明の5β、7-ケトまたは5,6-デヒドロ、7-ケト化合物のいずれかを、その24位でウルソデオキシコール酸またはカルボン酸塩に変換する方法であって、(a) 5,6-アルケン二重結合が存在する場合、5,6-アルケン二重結合を5β立体化学でジヒドロ生成物に還元するステップ；(b) 3位で電気陰性基を加水分解して、3-ケトンを生産するステップ；(c) 3-ケトンを3α-ヒドロキシルに還元するステップ；(d) 7-ケトンを7β-ヒドロキシルに還元するステップ；および(e) R₁がアルキルまたはアリールである場合、-CO₂R₁エステルをカルボン酸に加水分解するステップを含み、ステップ(a)～(e)が、逐次的に、同時に、またはステップ(b)をステップ(c)の前に実施する必要があること以外は任意の順で実行され得る、方法を提供する。

40

50

【0051】

任意に、UDCAは、TUDCAにさらに変換することができる。ゆえに、第5の主たる実施形態は、24-カルボン酸またはエステル基を、アシル化剤として作用することができる誘導体に変換するステップ、および誘導体をタウリンと反応させて、TUDCAまたは薬学的に許容されるその塩を形成するステップをさらに含み得る。

【0052】

第5の主たる実施形態の様々な下位実施形態では、この第5の主たる実施形態で出発物質として使用される5β、7-ケトまたは5,6-デヒドロ、7-ケト化合物は、第1の主たる実施形態の化合物、下位実施形態1aの化合物、下位実施形態1dの化合物、下位実施形態1gの化合物、下位実施形態1hの化合物、下位実施形態1iの化合物、下位実施形態1jの化合物、下位実施形態1kの化合物、下位実施形態1lの化合物、下位実施形態1mの化合物、下位実施形態1nの化合物、下位実施形態1oの化合物、下位実施形態1pの化合物、下位実施形態1qの化合物、第3の主たる実施形態の化合物、下位実施形態3aの化合物、下位実施形態3bの化合物、第4の主たる実施形態の化合物、下位実施形態3cの化合物、下位実施形態3dの化合物、下位実施形態3eの化合物、下位実施形態3fの化合物、下位実施形態3gの化合物、下位実施形態3hの化合物、下位実施形態3iの化合物、下位実施形態3jの化合物、下位実施形態3kの化合物、下位実施形態3lの化合物、下位実施形態3mの化合物、またはその任意の組合せで表される。

【0053】

第6の主たる実施形態では、本発明は、本発明の5β、7-ケトまたは5,6-デヒドロ、7-ケト化合物のいずれかを、その24位で7-ケトリトコール酸またはそのエステルもしくはカルボン酸塩に変換する方法であって、(a) 5,6-アルケン二重結合が存在する場合、5,6-アルケン二重結合を5β立体化学でジヒドロ生成物に還元するステップ；(b) 3位で電気陰性基を加水分解して、3-ケトンを生産するステップ；(c) 3-ケトンを3α-ヒドロキシルに還元するステップ；および(d) R₁がアルキルまたはアリールである場合、-CO₂R₁エステルをカルボン酸に任意に加水分解するステップを含み、ステップ(a)～(d)が、逐次的に、同時に、またはステップ(b)をステップ(c)の前に実施する必要があること以外は任意の順で実行され得る、方法を提供する。

【0054】

第6の主たる実施形態の様々な下位実施形態では、この第6の主たる実施形態で出発物質として使用される5β、7-ケトまたは5,6-デヒドロ、7-ケト化合物は、第1の主たる実施形態の化合物、下位実施形態1aの化合物、下位実施形態1dの化合物、下位実施形態1gの化合物、下位実施形態1hの化合物、下位実施形態1iの化合物、下位実施形態1jの化合物、下位実施形態1kの化合物、下位実施形態1lの化合物、下位実施形態1mの化合物、下位実施形態1nの化合物、下位実施形態1oの化合物、下位実施形態1pの化合物、下位実施形態1qの化合物、第3の主たる実施形態の化合物、下位実施形態3aの化合物、下位実施形態3bの化合物、第4の主たる実施形態の化合物、下位実施形態3cの化合物、下位実施形態3dの化合物、下位実施形態3eの化合物、下位実施形態3fの化合物、下位実施形態3gの化合物、下位実施形態3hの化合物、下位実施形態3iの化合物、下位実施形態3jの化合物、下位実施形態3kの化合物、下位実施形態3lの化合物、下位実施形態3mの化合物、またはその任意の組合せで表される。

【0055】

第7の主たる実施形態では、本発明は、本発明の5β、7-ケトまたは5,6-デヒドロ、7-ケト化合物のいずれかを、その24位でオベチコール酸またはそのエステルもしくはカルボン酸塩に変換する方法であって、(a) 5,6-アルケン二重結合が存在する場合、5,6-アルケン二重結合を5β立体化学でジヒドロ生成物に還元するステップ；(b) 3位で電気陰性基を加水分解して、3-ケトンを生産するステップ；(c) 3-ケトンを3α-ヒドロキシルに還元するステップ；(d) リチウムジイソプロピルアミドおよびクロロトリメチルシランと反応させて、6,7位でエノールシランを形成するステッ

ブ；（e）アセトアルデヒドおよび三フッ化ホウ素エーテラートと反応させて、6位でエチリデン基を産生するステップ；（f） R_1 がアルキルまたはアリールである場合、 $-CO_2R_1$ エステルをカルボン酸に加水分解するステップ；（g）水素およびパラジウム炭素触媒と反応させて、6 α -エチルを産生するステップ；ならびに（h）例えば、水素化ホウ素ナトリウムと反応させることにより7-ケトンを経由して7 α -ヒドロキシルに還元するステップを含む、方法を提供する。

【0056】

第7の主たる実施形態の様々な下位実施形態では、この第7の主たる実施形態で出発物質として使用される5 β 、7-ケトまたは5，6-デヒドロ、7-ケト化合物は、第1の主たる実施形態の化合物、下位実施形態1aの化合物、下位実施形態1dの化合物、下位実施形態1gの化合物、下位実施形態1hの化合物、下位実施形態1iの化合物、下位実施形態1jの化合物、下位実施形態1kの化合物、下位実施形態1lの化合物、下位実施形態1mの化合物、下位実施形態1nの化合物、下位実施形態1oの化合物、下位実施形態1pの化合物、下位実施形態1qの化合物、第3の主たる実施形態の化合物、下位実施形態3aの化合物、下位実施形態3bの化合物、第4の主たる実施形態の化合物、下位実施形態3cの化合物、下位実施形態3dの化合物、下位実施形態3eの化合物、下位実施形態3fの化合物、下位実施形態3gの化合物、下位実施形態3hの化合物、下位実施形態3iの化合物、下位実施形態3jの化合物、下位実施形態3kの化合物、下位実施形態3lの化合物、下位実施形態3mの化合物、またはその任意の組合せで表される。

【0057】

第8の主たる実施形態では、本発明は、本発明の5 β 、7-ケトまたは5，6-デヒドロ、7-ケト化合物のいずれかを、タウロウルソデオキシコール酸（「TUDCA」）または薬学的に許容されるその塩に変換する方法であって、（a）5，6-アルケン二重結合が存在する場合、5，6-アルケン二重結合を経由して5 β 立体化学でジヒドロ生成物に還元するステップ；（b）3位で電気陰性基を加水分解して、3-ケトンを経由して3 α -ヒドロキシルに還元するステップ；（c）3-ケトを経由して3 α -ヒドロキシルに還元するステップ；（d）7-ケトを経由して7 β -ヒドロキシルに還元するステップ；ならびに（e）24-カルボン酸またはエステル基をアシル化剤として作用することができる誘導体に変換するステップ、および（f）誘導体をタウリンと反応させて、TUDCAまたは薬学的に許容されるその塩を形成するステップを含み、ステップ（a）～（f）が、逐次的に、同時に、またはステップ（b）を経由してステップ（c）の前に実施する必要があり、ステップ（e）を経由してステップ（f）の前に実施する必要があること以外は任意の順で実行され得る、方法を提供する。

【0058】

第8の主たる実施形態の様々な下位実施形態では、この第8の主たる実施形態で出発物質として使用される5 β 、7-ケトまたは5，6-デヒドロ、7-ケト化合物は、第1の主たる実施形態の化合物、下位実施形態1aの化合物、下位実施形態1dの化合物、下位実施形態1gの化合物、下位実施形態1hの化合物、下位実施形態1iの化合物、下位実施形態1jの化合物、下位実施形態1kの化合物、下位実施形態1lの化合物、下位実施形態1mの化合物、下位実施形態1nの化合物、下位実施形態1oの化合物、下位実施形態1pの化合物、下位実施形態1qの化合物、第3の主たる実施形態の化合物、下位実施形態3aの化合物、下位実施形態3bの化合物、第4の主たる実施形態の化合物、下位実施形態3cの化合物、下位実施形態3dの化合物、下位実施形態3eの化合物、下位実施形態3fの化合物、下位実施形態3gの化合物、下位実施形態3hの化合物、下位実施形態3iの化合物、下位実施形態3jの化合物、下位実施形態3kの化合物、下位実施形態3lの化合物、下位実施形態3mの化合物、またはその任意の組合せで表される。

【0059】

当業者に認識されるであろう通り、5，6-アルケン二重結合は、ステップのある特定のシーケンスが観察される場合、特に、ステップ（b）を経由して5，6二重結合が完全に還元される前に第5から第8の主たる実施形態のいずれかで、ステップ（a）の前に実施される場合、4，5-アルケン二重結合に変換することができる。この状況では、5，6-

アルケン二重結合が、5β立体化学でジヒドロ生成物に還元されるが、4,5-アルケン二重結合への変換、および5β立体化学でのジヒドロ生成物への4,5-アルケン二重結合の還元を通して起こることが理解されよう。

【0060】

代替構造の下位実施形態

本発明の実施形態または下位実施形態のいずれかでは、任意に置換されている部分は、ハロ、OH、アミン、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、CO(C₁~6アルキル)、CHO、CO₂H、CO₂(C₁~6アルキル)、およびC₁~6ハロアルキルから独立して選択される0、1、2、または3個の置換基で置換されているとして代替的に定義することができる。

10

【0061】

任意に置換されている分子はまた、ハロ、CN、OH、NO₂、Si(CH₃)₄、CHO、およびCO₂H、または任意に置換されているCO(C₁~6アルキル)、CO₂(C₁~6アルキル)、NR¹⁰R¹¹、NHCONR¹⁰R¹¹、CONR¹⁰R¹¹、CH=NOH、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキル（ハロ、OH、アミン、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ヒドロキシアルキル、CO(C₁~6アルキル)、CHO、CO₂H、CO₂(C₁~6アルキル)、またはC₁~6ハロアルキルで任意に置換されている）から独立して選択される0、1、2、または3個の置換基で置換されているとして定義することができる。

20

【0062】

R¹⁰またはR¹¹が存在する実施形態または下位実施形態のいずれかはまた、R¹⁰およびR¹¹に対する代替的なマーカッシュ群に基づいて定義することができる。ゆえに、R¹⁰およびR¹¹は、H、C₁~6アルキル、CO(C₁~6アルキル)、CO（ヘテロアリール）、ヘテロアリール、またはシクロアルキルとして各々独立して定義することができる。あるいは、R¹⁰およびR¹¹は、HまたはC₁~6アルキルとして各々独立して定義することができる。

【0063】

R₂およびR₃が存在する実施形態または下位実施形態のいずれかはまた、R₂およびR₃に対する代替的なマーカッシュ群に基づいて定義することができる。ゆえに、これらの実施形態または下位実施形態のいずれかでは、R₂およびR₃は、(a) H、CN、ハロ、CHO、もしくはCO₂H、または(b) C₁~6アルキル、C₁~6ヒドロキシアルキル、C₁~6アルキルシクロアルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルコキシ、CO(C₁~6アルキル)、CO₂(C₁~6アルキル)、もしくはCONR¹⁰R¹¹（これらのいずれかは任意に置換されている）から独立して選択されるように定義することができるか、あるいは(c) R₂およびR₃は、結合して、式I、IIまたはIIIの3位でXおよびYとスピロ縮合した複素環を形成することができる。

30

【0064】

R₄が存在する実施形態または下位実施形態のいずれかはまた、R₄に対する代替的なマーカッシュ群に基づいて定義することができる。ゆえに、本発明の実施形態または下位実施形態のいずれかでは、R₄は、H、C₁~6アルキル、フェニル、OH、またはC₁~6アルコキシとして定義することができ、前記C₁~6アルキル、フェニル、またはC₁~6アルコキシのいずれかは、任意に置換されている。

40

【0065】

化学的定義

置換基は、1個または複数の水素原子に結合している少なくとも1個の炭素、硫黄、酸素または窒素原子を含む場合、「置換可能」である。ゆえに、例えば、水素、ハロゲン、およびシアノは、本定義の範囲内に入らない。置換基が「置換されている」として記載される場合、非水素置換基は、水素置換基の代わりに、置換基の炭素、酸素、硫黄、または

50

窒素上にある。ゆえに、例えば、置換されているアルキル置換基は、少なくとも1つの非水素置換基が、水素置換基の代わりに、アルキル置換基上にあるアルキル置換基である。

【0066】

置換基が「任意に置換されている」として記載される場合、置換基は、(1)置換されていないか、または(2)置換されているかのいずれかであり得る。置換基が多数の部分から構成される場合、そうでないことを示していない限り、分子の残りへの結合点として機能する末端部分を意図している。例えば、置換基A-B-Cでは、部分Cが分子の残りに結合する。置換基が群から「独立して選択される」として記載される場合、各置換基は、他のものから独立して選択される。したがって、各置換基は、他の置換基と同一であっても異なってもよい。

10

【0067】

本明細書の様々な場所で、本発明の化合物の置換基は、群または範囲において開示される。本発明が、このような群および範囲のメンバーのどの個々の下位の組合せも含むことは具体的に意図されている。例えば、用語「C₁~6アルキル」とは、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル、およびC₆アルキルを個別に開示するように具体的に意図されている。

【0068】

変数が一度以上出現する本発明の化合物に対して、各変数は、変数を定義するマーカッシュ群から選択される異なる部分であり得る。例えば、構造が同じ化合物で同時に存在する2つのR基を有すると記載される場合、2つのR基は、Rを定義するマーカッシュ群から選択される異なる部分を表す可能性がある。

20

【0069】

明確にするために別々の実施形態の内容で記載される本発明のある特定の特徴が、単一の実施形態において組み合わせ提供され得ることはさらに理解される。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の内容で記載される本発明の様々な特徴もまた、別々に、または任意の好適な下位の組合せにおいて提供することができる。

【0070】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」とは、直鎖または分岐鎖である飽和した炭化水素基を指すことを意味する。アルキル基の例として、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、ペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)などが挙げられる。本発明の実施形態または下位実施形態のいずれかでは、アルキル基は、1~約20、2~約20、1~約10、1~約8、1~約6、1~約4、または1~約3個の炭素原子を含有することができる。

30

【0071】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」とは、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基を指す。アルケニル基の例として、エテニル、プロペニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。

【0072】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」とは、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基を指す。アルキニル基の例として、エチニル、プロピニルなどが挙げられる。

40

【0073】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」とは、1つまたは複数のハロゲン置換基を有するアルキル基を指す。ハロアルキル基の例として、CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅などが挙げられる。

【0074】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」とは、1つまたは複数のOH置換基を有するアルキル基を指す。ヒドロキシアルキル基の例として、CH₂OH、C₂CH₄OH、C₃H₆OHなどが挙げられる。

50

【0075】

本明細書で使用される場合、「アリール」とは、単環式または多環式（例えば2、3または4個の縮合環を有する）芳香族炭化水素（ヘテロ芳香族炭化水素を含む）を指し、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどである。いくつかの実施形態では、アリール基は、6～約20個の炭素原子を有する。

【0076】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」とは、環化アルキル、アルケニル、およびアルキニル基（ヘテロシクロアルキルを含む）を含む非芳香族炭素環を指す。シクロアルキル基は、単環式または多環式（例えば2、3または4個の縮合環を有する）環系ならびにスピロ環系を含むことができる。シクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、アダマンチルなどが挙げられる。またシクロアルキルの定義に含まれるのは、シクロアルキル環に縮合した（すなわち、これらと共通の結合を有する）1つまたは複数の芳香族環を有する部分であり、例えば、ペンタン、ペンテン、ヘキサンなどのベンゾ誘導体である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、約3～約10または約3～約7個の環形成炭素原子を有し得る。

【0077】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」または「複素環」とは、飽和したまたは不飽和の環式炭化水素を指し、環式炭化水素の環形成炭素原子の1個または複数、O、S、またはNのようなヘテロ原子で置き換えられる。ヘテロシクリル基は、芳香族（例えば「ヘテロアリール」）または非芳香族（例えば「ヘテロシクロアルキル」）であり得る。ヘテロシクリル基はまた、水素化したおよび部分的に水素化したヘテロアリール基に相当し得る。ヘテロシクリル基は、単環式または多環式（例えば2、3または4個の縮合環を有する）環系を含むことができる。ヘテロシクリル基は、3～14または3～7個の環形成原子を有するとして特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、少なくとも1個のヘテロ原子に加えて、約1～約13、約2～約10、または約2～約7個の炭素原子を含有することができ、炭素原子またはヘテロ原子を通して結合することができる。さらなる実施形態では、ヘテロ原子は、酸化（例えばオキソ置換基を有する）ことができるか、または窒素原子は、四級化することができる。ヘテロシクリル基の例として、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,3-ベンゾジオキサール、ベンゾ-1,4-ジオキササン、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニルなど、ならびに「ヘテロアリール」および「ヘテロシクロアルキル」に対して以下に列挙した群のいずれかが挙げられる。複素環のさらなる例として、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、3,6-ジヒドロピリジル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チア-ジアジニル、1,2,3-チア-ジアゾリル、1,2,4-チア-ジアゾリル、1,2,5-チア-ジアゾリル、1,3,4-チア-ジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、キサントニル、オクタヒドロ-イソ

10

20

30

40

50

キノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、デカーヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリルおよびイソオキサゾリルが挙げられる。複素環のさらなる例として、アゼチジン-1-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル、ピペリンジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、イソキノール-2-イル、ピリジン-1-イル、3, 6-ジヒドロピリジン-1-イル、2, 3-ジヒドロインドール-1-イル、1, 3, 4, 9-テトラヒドロカルボリン-2-イル、チエノ[2, 3-c]ピリジン-6-イル、3, 4, 10, 10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-2-イル、1, 2, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1, 2-a]キノリン-3-イル、ピラジノ[1, 2-a]キノリン-3-イル、ジアゼパン-1-イル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[f]イソキノリン-3-イル、1, 4, 4a, 5, 6, 10b-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[f]イソキノリン-3-イル、3, 3a, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-2-アザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル、および2, 3, 4, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-イル、アゼパン-1-イルが挙げられる。

10

20

30

40

【0078】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリアル」基とは、硫黄、酸素、または窒素のような少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する芳香族複素環を指す。ヘテロアリアル基は、単環式および多環式（例えば2, 3または4個の縮合環を有する）系を含む。ヘテロアリアル基の例として、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル（フラニル）、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は、1～約20個の炭素原子を有し、さらなる実施形態では、約3～約20個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は、3～約14、3～約7、または5～6個の環形成原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は、1～約4、1～約3、または1～2個のヘテロ原子を有する。

【0079】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」とは、環化アルキル、アルケニル、およびアルキニル基を含む非芳香族複素環を指し、環形成炭素原子の1個または複数、O、N、またはS原子のようなヘテロ原子で置き換えられる。「ヘテロシクロアルキル」基の例として、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、1, 3-ベンゾジオキサール、ベンゾ-1, 4-ジオキサン、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニルなどが挙げられる。またヘテロシクロアルキルの定義に含まれるのは、非芳香族複

50

素 (heterocyclic) 環に縮合した (すなわち、これらと共通の結合を有する) 1 つまたは複数の芳香族環を有する部分であり、例えば、フタルイミジル、ナフタルイミジル、ならびにインドレンおよびイソインドレン基などの複素環のベンゾ誘導体である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、1 ～ 約 20 個の炭素原子を有し、さらなる実施形態では、約 3 ～ 約 20 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、3 ～ 約 14、3 ～ 約 7、または 5 ～ 6 個の環形成原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、1 ～ 約 4、1 ～ 約 3、または 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0 ～ 3 個の二重結合を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0 ～ 2 個の三重結合を含有する。

10

【0080】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブromo、およびヨードを含む。

【0081】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」とは、 $-O-$ アルキル基を指す。アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ (例えば、 n -プロポキシおよびイソプロポキシ)、 t -ブトキシなどが挙げられる。

【0082】

本明細書で使用される場合、「チオアルコキシ」とは、 $-S-$ アルキル基を指す。

【0083】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」とは、 $-O-$ ハロアルキル基を指す。ハロアルコキシの例は、OCFである。

20

【0084】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキルオキシ」とは、 $-O-$ シクロアルキルを指す。

【0085】

本明細書で使用される場合、「アラルキル」とは、アリール基で置換されているアルキル基を指す。

【0086】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキルアルキル」とは、シクロアルキル基で置換されているアルキル基を指す。

30

【0087】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロカルボシクリル基で置換されているアルキル部分を指す。ヘテロシクリルアルキル基の例として、「ヘテロアリールアルキル」 (ヘテロアリールで置換されているアルキル) および「ヘテロシクロアルキルアルキル」 (ヘテロシクロアルキルで置換されているアルキル) が挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルアルキル基は、少なくとも 1 個の環形成ヘテロ原子に加えて、3 ～ 24 個の炭素原子を有する。

【0088】

本明細書で使用される場合、「オキソ」とは、 $=O$ を指す。

40

【0089】

本明細書に記載される化合物は、不斉 (例えば 1 つまたは複数の立体中心を有する) であり得る。その立体化学を指定しない化合物の説明は、属内に包含される立体異性体の混合物ならびに個別の立体異性体の各々を獲得することが意図される。

【0090】

本発明はまた、本明細書に記載される化合物の塩を含む。本明細書で使用される場合、「塩」とは、開示される化合物の誘導体を指し、親化合物は、存在する酸または塩基部分をその塩形態に変換することにより修飾される。好適な塩の例として、限定されないが、アミンのような塩基性残基の無機または有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられる。本発明の塩は、例えば非毒性の無機または有機酸から

50

形成される親化合物の従来の非毒性塩または第四級アンモニウム塩を含む。本発明の塩は、従来の化学的な方法により塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、水もしくは有機溶媒、またはこの2つの混合物において、これらの化合物の遊離酸または塩基の形態を、化学量論的な量の適切な塩基または酸と反応させることにより調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。

【0091】

最終的に、本発明の新規化合物のいずれか（主たる実施形態もしくは下位実施形態で定義されるか特定の種で定義されるかにかかわらず）が、その純度および／または反応媒体からの単離に基づいて定義することができることは理解されよう。ゆえに、ある特定の実施形態では、化合物は、10%、50%、90%、95%、または98%超の重量パーセントで組成物中に存在する。

10

【実施例】

【0092】

以下の実施例では、数値（例えば量、温度など）に関して正確性を確実にする努力がなされているが、いくつかの誤差および偏差は考慮すべきである。以下の実施例は、どのように本明細書に主張されている方法が作られ、評価されるかについての完全な開示および説明を当業者に提供するために記載されており、本発明の単なる例示に過ぎないことが意図され、本発明者らが本発明とみなすものの範囲を限定することは意図されない。

20

【0093】

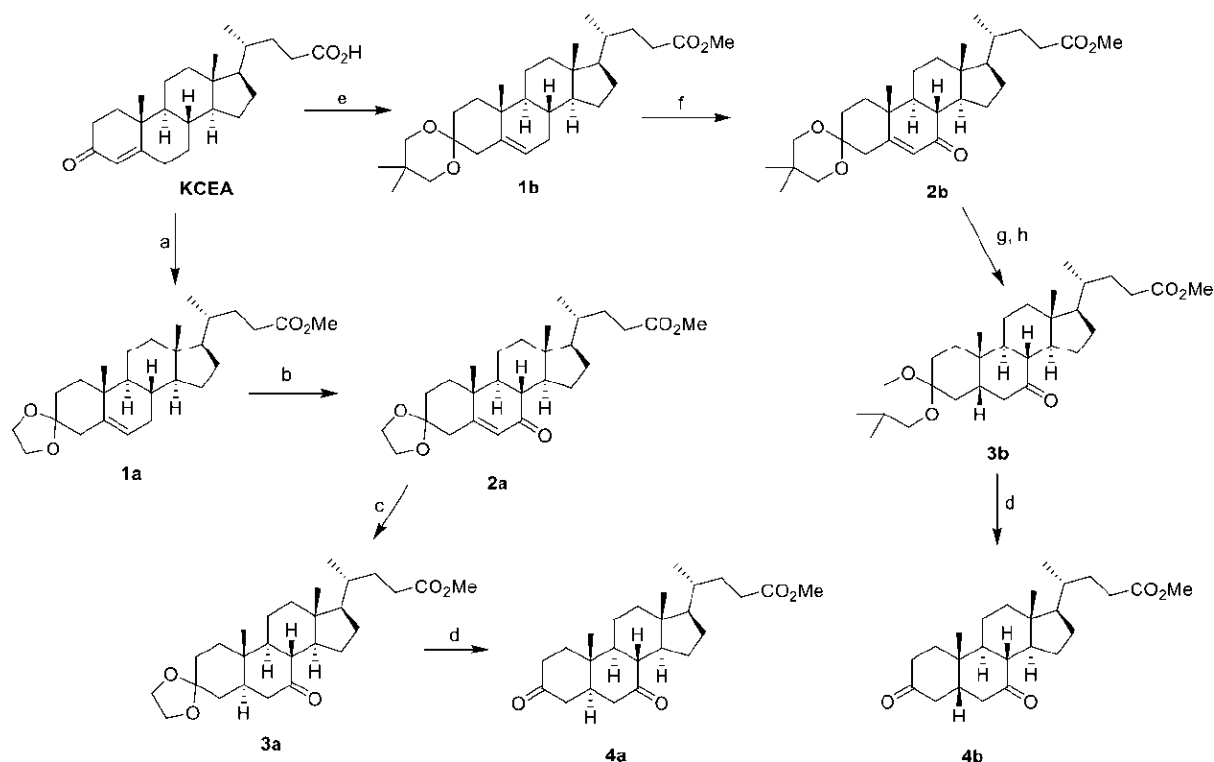
[実施例1]

KCEAからの化合物4aおよび4bの合成

【0094】

【化16】

反応スキーム



30

40

試薬および条件：（a）メタノール、オルトギ酸トリメチル、エチレングリコール、触媒 p-トルエンスルホン酸、トルエン、50℃；（b）ヨウ化第一銅、t-ブチルヒドロ

50

ペルオキシド、アセトニトリル、50℃；(c) H₂、Pd/C、ジオキサン、50℃；
(d) 80%の酢酸水溶液、100℃；(e) メタノール、オルトギ酸トリメチル、2，
2-ジメチル-1，3-プロパンジオール、触媒p-トルエンスルホン酸、トルエン、5
0℃；(f) N-ヒドロキシフタルイミド、ニクロム酸ピリジニウム、アセトニトリル、
25℃；(g) H₂、PtO₂、イソプロパノール、50℃；(h) クロロクロム酸ピリ
ジニウム、ジクロロメタン、25℃。

【0095】

KCEAからの化合物1aの合成：攪拌棒および還流冷却器を備えた250mLの丸底
フラスコを、トルエン(90mL)、メタノール(10mL)およびKCEA(10g、
26.842mmol)で充填した。得られる溶液を、窒素で不活性化し、次いでオルト
ギ酸トリメチル(8.8mL、3当量)およびp-トルエンスルホン酸(0.5g、0.
1当量)を逐次的に添加した。得られる混合物を、50～55℃で1時間攪拌した。次い
で、圧力を低下させ、およそ20mLの溶媒を、蒸留を介して除去した。エチレングリコ
ール(14.9mL、10当量)およびp-トルエンスルホン酸(0.5g、0.1当量
)を添加し、反応をさらに3時間継続した。この時点で、混合物を氷浴で5℃まで冷却し
、酢酸ナトリウム水溶液(150mLの水中に30g)で処置した。混合物を5℃で1時
間攪拌し、得られる懸濁液を濾過して、粗生成物を得た。これを、シリカゲルクロマトグ
ラフィーでさらに精製して、化合物1aを白色の固体として得た(6.24g、54%収
率)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-D₆) δ 5.20 (s, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.56
(s, 3H), 2.45-0.95 (m, 25H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (d, J = 8 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H); C₂₇H₄₂O₄のESIMS m/z 431.8 [M+H]⁺.

【0096】

化合物2aの合成：攪拌棒および還流冷却器を備えた50mLの丸底フラスコを、アセ
トニトリル(3mL)および化合物1a(0.3g、0.69mmol)で充填した。ヨ
ウ化第一銅(6.6mg、0.05当量)およびt-ブチルヒドロペルオキシド(0.7
1mL、水中に70%の溶液、8当量)を、連続して添加し、得られる反応混合物を50
℃で24時間攪拌した。反応混合物を25℃まで冷却し、飽和Na₂SO₃溶液でクエン
チした。生成物を、EtOAc(2×10mL)中に抽出し、真空下で濃縮して、粗生成
物を得たが、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物2aをオフホワイト
の固体として得た(90mg、29%収率)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.
66 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.0-3.91 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.45-1.05 (m, 22H),
1.30 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H); C₂₇H₄₀O₅のESIMS m/z
445.7 [M+H]⁺.

【0097】

化合物3aの合成：攪拌棒を備えた100mLのSSオートクレーブ。1，4-ジオキ
サン(30mL)および化合物2a(600mg、1.35mmol)を、室温で添加し
た。Pd(OH)₂/C触媒(300mg、50%の水で湿潤)を添加し、得られる混合
物を、100psiの水素圧力下、50℃で30時間攪拌した。この時点で、TLC解析
により完全な変換が示されたので、反応混合物をCelite(登録商標)の薄いパッド
を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固した。GC解析により94.5%の5α異性体
(化合物3a)および5.5%の5β異性体の形成を確認した。生成混合物を、シリカゲ
ルクロマトグラフィーで精製して、化合物3aをオフホワイトの固体として得た(350
mg、単離収率：58%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.85-3.95 (m, 3H),
3.67 (s, 3H), 2.43-2.18 (m, 8H), 2.06-0.88 (m, 24H), 0.66 (s, 3H); ¹³C
NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 211.2, 174.2, 108.2, 63.8, 63.7, 54.4, 54.2,
50.9, 49.4, 48.4, 45.3, 45.1, 42.1, 38.2, 37.3, 35.4, 34.7, 34.6, 30.6, 3
0.54, 30.5, 27.8, 24.5, 21.3, 17.9, 11.6, 10.5; C₂₇H₄₂O₅のESIMS m/z 4
47.6 [M+H]⁺;

【0098】

化合物4aの合成：攪拌棒および還流冷却器を備えた50mLの丸底フラスコを、80

%のAcOH水溶液(7.2 mL、24体積)および化合物3a(300 mg)で充填した。反応混合物を100℃で1時間攪拌すると、TLC解析により出発物質の完全な変換が示された。完了後、反応混合物を0℃まで冷却し、氷冷水(30 mL、100体積)で希釈し、さらに1時間攪拌し、得られる固体を濾過により収集した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物4aを白色の結晶質固体として得た(120 mg、44%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 2.48-0.85 (m, 29H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H); C₂₅H₃₈O₄のESIMS m/z 420.6 [M+18]⁺.

【0099】

KCEAからの化合物1bの合成：攪拌棒および還流冷却器を備えた250 mLの丸底フラスコを、トルエン(90 mL)、メタノール(10 mL)およびKCEA(10 g、26.842 mmol)で充填した。得られる溶液を、窒素で不活性化し、次いでオルトギ酸トリメチル(8.8 mL、3当量)およびp-トルエンスルホン酸(0.5 g、0.1当量)を逐次的に添加した。得られる混合物を、50~55℃で1時間攪拌した。次いで、圧力を低下させ、およそ20 mLの溶媒を、蒸留を介して除去した。2, 2-ジメチルプロパン-1, 3-ジオール(22.3 g、8当量)およびp-トルエンスルホン酸(0.5 g、0.1当量)を添加し、反応をさらに3時間継続した。この時点で、混合物を氷浴で5℃まで冷却し、酢酸ナトリウム水溶液(150 mLの水中に30 g)で処置した。混合物を5℃で1時間攪拌し、得られる懸濁液を濾過して、粗生成物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィーでさらに精製して、化合物1bを白色の固体として得た(7.4 g、59%収率)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.38-5.33 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60, 3.50 (ABq, 2H, J_{AB} = 11.2 Hz), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.61-0.91 (m, 37H), 0.69 (s, 3H); C₃₀H₄₈O₄のESIMS m/z 473.6 [M+H]⁺.

【0100】

化合物2bの合成：攪拌棒および還流冷却器を備えた250 mLの丸底フラスコを、アセトニトリル(140 mL、20体積)および化合物1b(7.0 g、14.8 mmol)で充填した。N-ヒドロキシフタルイミド(NHPI、2.89 g、1.2当量)およびニクロム酸ピリジニウム(PDC、16.71 g、3.0当量)を、室温で連続して添加し、得られる溶液を、同じ温度で4時間攪拌した。反応の完了は、TLCで確認した。混合物をCelite(登録商標)の薄いパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物2bを白色の固体として得た(3.8 g、52.7%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 18.4 Hz, 10 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 14.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 2.48-0.89 (m, 34H), 0.67 (s, 3H); C₃₀H₄₆O₅のESIMS m/z 487.5 [M+H]⁺.

【0101】

化合物3bの合成：100 mLの丸底フラスコは、攪拌棒および還流冷却器を備えた。イソプロパノール(40 mL、40体積)および化合物2b(1 g、2.055 mmol)を、室温で添加した。PtO₂触媒(500 mg)を添加し、得られる反応混合物を、5~10 psiの水素下、45~50℃で3時間攪拌した。TLC解析により出発物質の完全な変換が示されたので、反応混合物を室温まで冷却し、Celite(登録商標)の薄いパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣(1 g)を、ジクロロメタン(30 mL)に溶解し、室温でクロロクロム酸ピリジニウム(PCC、1.31 g)で処置した。得られる混合物を、室温で3時間攪拌し、その時点で、TLC解析により2つの主要な生成物が示された。GC解析により、45%の5α異性体と共に、55%の5β異性体(化合物3b)の形成を確認した。反応混合物をCelite(登録商標)の薄いパッドを通して濾過し、濾液を真空下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物3bをオフホワイトの結晶質固体として得た(90 mg)。両異性体の混合物である白色固体もさらに530 mg得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.66 (s, 3H), 3.52 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 11.3 Hz,

1H), 3.42 (s, 2H), 2.83 (dd, $J = 12.5$ Hzおよび5.6 Hz, 1H), 2.42-0.78 (m, 37H), 0.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 211.7, 174.2, 97.4, 69.5, 69.4, 54.2, 51.0, 49.1, 48.4, 44.7, 43.4, 42.2, 41.9, 38.5, 35.1, 34.7, 33.0, 31.2, 30.6, 30.5, 29.7, 29.2, 27.8, 27.3, 24.3, 22.4, 22.3, 22.1, 21.4, 17.9, 11.6; $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_5$ のESIMS m/z 489.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0102】

化合物4bの合成：攪拌棒および還流冷却器を備えた20mLの丸底フラスコを、80%のAcOH水溶液(4.8mL、24体積)および化合物3b(200mg)で充填した。反応混合物を100℃で1時間攪拌すると、TLC解析により出発物質の完全な変換が示された。完了後、反応混合物を0℃まで冷却し、氷冷水(30mL、100体積)で希釈し、次いでジクロロメタン(20mL)で抽出した。次いで、有機相を水(2×10mL)で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。次いで、溶媒を真空下で除去して、化合物4bを淡黄色の固体として生成した(96mg、58%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.64 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 12.8$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 2.48 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.4-0.85 (m, 30H), 0.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 210.7, 209.8, 174.1, 54.3, 51.0, 49.0, 48.4, 47.3, 44.5, 42.4, 42.3, 42.2, 38.4, 36.3, 34.9, 34.7, 30.6, 30.5, 27.7, 24.3, 21.9, 21.6, 17.9, 11.6; $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$ のESIMS m/z 420.7 $[\text{M}+18]^+$.

10

【0103】

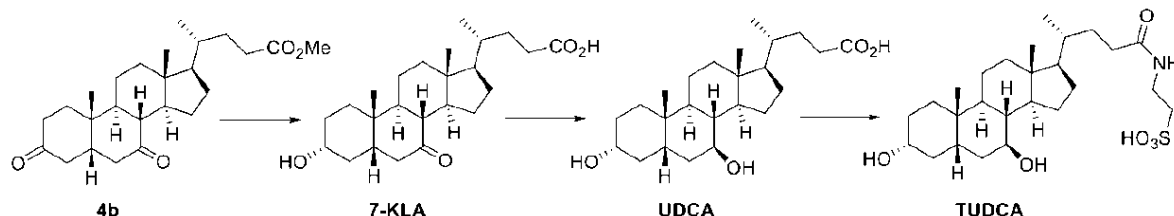
[実施例2]

20

化合物4bからのUDCAおよびTUDCAの合成

【0104】

【化17】



30

化合物4bからの7-KLAの合成：攪拌棒を備えた250mLの丸底フラスコを、窒素雰囲気下、化合物4b(40g、99.3mmol)およびTHF(400mL、10体積)で充填した。溶液を-78℃まで冷却し、リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウムヒドライド(119.2mL、1.2当量、THF中1M溶液)を15分間にわたって添加した。反応を-78℃で5時間継続し、その時点で、TLC解析により出発物質の完全な変換が示された。反応物を塩化アンモニウム水溶液(-78℃で)でクエンチし、次いで室温まで加温し、そこで攪拌し続けながら0.5時間保持した。生成物を酢酸エチル(2×250mL)中に抽出した。合わせた有機画分を真空下で濃縮して、7-KLAのメチルエステル(42g、粗製)を淡褐色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.65 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 12.4$ Hz, 5.9 Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 3H), 2.02-1.62 (m, 10H), 1.50-1.02 (m, 13H), 1.02-0.76 (m, 4H), 0.65 (s, 3H); $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4$ のESIMS m/z 405.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【0105】

7-KLAのメチルエステルを、室温でイソプロパノール(IPA、210mL、5体積)と共に500mLの単首丸底フラスコに充填し、溶液とした。10%の水酸化ナトリウム水溶液(210mL、5体積)を添加し、得られる混合物を60℃で2時間攪拌した。この時点で、TLC解析により出発物質の完全な変換が示された。IPAを減圧下で蒸発させ、得られる溶液を酢酸エチル(2×50mL)で洗浄した。水性層のpHを、2N

50

の塩酸溶液（160 mL）を使用して2～3に調節し、得られる固体を濾過した。それを水（100 mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、淡褐色の固体を得た（38 g）。この固体を5%のMeOH-EtOAc中で再結晶化して、7-KLAをオフホワイトの固体として得た（29 g、2ステップ全体の収率70%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.64-3.62 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 12.3 Hz, 5.9 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 3H), 2.06-1.69 (m, 10H), 1.52-1.09 (m, 13H), 1.02-0.87 (m, 4H), 0.68 (s, 3H); C₂₄H₃₈O₄のESIMS m/z 390.0 [M]⁺.

【0106】

7-KLAからのUDCAの合成：7-KLA（12 g、30.72 mmol）を、IPA（960 mL、80体積）と共に2リットルのステンレス鋼オートクレーブに充填した。カリウムtert-ブトキシド（5.86 g、1.74当量）を添加し、溶液を室温で0.5時間攪拌した。無水ラネーニッケルを、窒素下、IPAでラネーニッケルの水性スラリーを懸濁し、デカンテーションにより上清を除去することを繰り返すことで調製した。得られる無水ラネーニッケル（20 g）を、7-KLAの溶液に添加し、得られる混合物を、500 psiの水素圧力下、40℃で5時間攪拌した。この時点で、TLC解析により出発物質の完全な変換が示された。溶液をCelite（登録商標）の薄いパッドを通して濾過し、IPA溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を水（240 mL、20体積）で希釈した。pHを6 Nの塩酸を添加することにより1に調節し、得られる混合物を室温で1時間攪拌した。固体を濾過し、水（5体積）で洗浄し、次にメチルtert-ブチルエーテル（MTBE、2体積）で洗浄し、次いで真空下で乾燥させて、UDCAを白色の固体として得た（9 g、75%収率）。

【0107】

不純なUDCAの精製：UDCA（38 g）を、無水DMF（380 mL、10体積）に溶解し、ヘキサメチルジシラジド（HMDS、76 mL、2体積）を添加した。得られる混合物を55～60℃で2時間攪拌し、その時点で、TLC解析により完全な変換が示された（透明な溶液が観察された）。その後、反応混合物を0～4℃まで冷却し、そこで4時間保持した。得られる固体を濾過し、冷たい（0～5℃）の無水DMF（76 mL、2体積）で洗浄し、得られる固体生成物を真空下で乾燥させた。

【0108】

単離した固体を、5%のHCl水溶液（pH 1、190 mL、5体積）で懸濁し、50℃で0.5時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷水浴で10℃まで冷却し、濾過した。固体生成物を冷水（0～5℃、190 mL、5体積）で洗浄し、次いで真空下で乾燥させて、精製したUDCAを白色の固体として得た（28 g、74%回収）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.52-3.42 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 5H), 1.64-0.92 (m, 24H), 0.70 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 176.17, 70.19, 70.00, 55.56, 54.62, 42.85, 42.57, 42.11, 39.64, 38.78, 36.68, 36.08, 34.74, 34.18, 33.24, 30.43, 30.08, 29.11, 27.69, 26.00, 22.02, 20.47, 17.01, 10.73; C₂₄H₄₀O₄のESIMS m/z 391.7 [M-H]⁺.

【0109】

UDCAからのTUDCAの合成：UDCA（5 g、12.736 mmol）を100 mLの単首丸底フラスコに充填した。アセトン（30 mL、6体積）を添加し、溶液とした。トリエチルアミン（TEA、1.7 mL、0.97当量）を添加し、溶液を0℃まで冷却した。クロロギ酸エチル（1.34 g、0.97当量）を添加し、得られる混合物を、N₂雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濾過してトリエチルアミン塩酸塩を除去し、濾液を、室温で20分間にわたってタウリンナトリウム塩の水溶液（3.7 mLの水、1.9 gのタウリンを0.6 gのNaOHと反応させることにより調製）に滴下添加した。反応を室温でさらに1時間継続し、その時点で、TLC解析により完全な変換が示された。

【0110】

濃HCl (1.5 mL) を室温で添加して、pHをおよそ1に調節した。1時間攪拌した後、得られる固体を濾過した (0.9 g)。濾液をアセトンで希釈し、室温で36時間攪拌し、得られる固体を濾過し、アセトン (10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、TUDCAを白色の固体として得た (5.1 g、80%収率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 5H), 1.65-0.96 (m, 21H), 0.95 (s, 3H), 0.70 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 177.97, 72.12, 71.96, 47.45, 56.34, 50.78, 44.79, 44.46, 43.99, 41.52, 40.69, 38.56, 37.96, 37.47, 36.89, 36.07, 35.15, 33.34, 33.18, 30.99, 29.63, 27.91, 23.93, 22.37, 18.96, 12.64; C₂₄H₄₀O₄のESIMS m/z 499.1 [M-H]⁺.

10

【0111】

本出願を通じて、様々な刊行物が参照される。これらの刊行物の開示は、本発明が属する当該技術分野の状況をより十分に説明するために、その全体が参照により本出願に組み込まれる。様々な改変および変更が、本発明の範囲または趣旨から逸脱せずに、本発明において行われ得ることは当業者には明らかであろう。本発明の他の実施形態は、本明細書に開示される本発明の仕様および実施を考慮すると、当業者には明らかであろう。本明細書および実施例が単に例示であるとみなされることが意図され、本発明の真の範囲および趣旨は、以下の特許請求の範囲に示される。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 21/45467
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. ☐	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. ☐	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. ☐	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
See Supplemental Box		
1. ☐	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2. ☐	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3. ☐	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. ☒	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos. 1(in part), and 2	
Remark on Protest	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/45467

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - C07J 31/00; C07J 41/00; C07J 43/00; C07J 51/00 (2021.01)

CPC - A61P 1/00; A61P 1/04; A61P 1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,595,996 A (Graham et al.) 21 January 1997 (21.01.1997); col6	1-2
A	US 2006/0252948 A1 (Takehara et al.) 09 November 2006 (09.11.2006); p60	1-2
A	WO 2017/019524 A1 (Intercept Pharmaceuticals, Inc.) 02 February 2017 (02.02.2017); p40	1-2
A	Li et al. 'Bile Acid Derivatives from a Sponge-Associated Bacterium Psychrobacter sp.', Archives of Pharmacol Research, 28 June 2008 (26.06.2008), Vol.32, pages857-862; p858	1-2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2021

Date of mailing of the international search report

FEB 08 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Kari Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/45467

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-24 directed to a compound of Formula I, II, III, or a carboxylate salt thereof. The compound will be searched to the extent that it encompasses the compound of Formula I, or a carboxylate salt thereof, wherein: a) X is oxy; b) Y is oxy; c) Z is oxo; d) R1 is hydrogen; and e) R2, and R3 are independently optionally substituted C1-20 alkyl. It is believed that claims 1(in part), and 2 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be the compound of Formula I, or a carboxylate salt thereof, wherein: a) X is oxy; b) Y is oxy; c) Z is oxo; d) R1 is optionally substituted C1-20 alkyl; f) R2 and R3 optionally are joined to form with X and Y a spirofused heterocyclic ring at the 3-position of Formula I (i.e., claims 1(in part), 2-3, 4(in part), and 5-8).

Group II: claims 25-29 directed to a method of converting any of the compounds of claims 1, 17, or 20 to ursodeoxycholic acid, 7-ketolithocholic acid, obeticholic acid, tauroursodeoxycholic acid, or an ester or a carboxylate salt or a pharmaceutically acceptable salt thereof at the 24-position thereof

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula I, II, III, or a carboxylate salt thereof, containing the same, which is not required by any other invention of Group I+.

Group II includes the technical feature of a method of converting any of the compounds of claims 1, 17, or 20 to ursodeoxycholic acid, 7-ketolithocholic acid, obeticholic acid, tauroursodeoxycholic acid, or an ester or a carboxylate salt or a pharmaceutically acceptable salt thereof at the 24-position thereof, not required by Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound of Formula I, II, III, or a carboxylate salt thereof containing the same.

Groups I+ and II share the technical feature of a compound of Formula I, II, III, or a carboxylate salt thereof.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by the journal article entitled 'Bile Acid Derivatives from a Sponge-Associated Bacterium *Psychrobacter* sp.' by Li et al. (hereinafter 'Li'). Li discloses a compound of Formula II, wherein a) X is oxy; b) Y is oxy; c) Z is oxo; d) R1 is hydrogen; e) R2, and R3 are C1 alkyl (p858, Fig. 1 'Compound 2').

As said compound and compositions were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+ and II. The inventions of Group I+ and II thus lack unity under PCT Rule 13.

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
 E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
 TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
 , ウエスト パーム ビーチ, レイクビュー ドライブ 8212, サンドヒル ワン, エルエルシー内

(72)発明者

レッディ，ジャヤチャンドラ，ピー．

アメリカ合衆国 フロリダ州 33412, ウェスト パーム ビーチ, レイクビュー ドライブ 8
212, サンドヒル ワン, エルエルシー内

(72)発明者

ポール、バーナード ジェイ.

アメリカ合衆国 フロリダ州 33412, ウェスト パーム ビーチ, レイクビュー ドライブ 8
212, サンドヒル ワン, エルエルシー内

(72)発明者

ホセイン，スク サマド

アメリカ合衆国 フロリダ州 33412, ウェスト パーム ビーチ, レイクビュー ドライブ 8
212, サンドヒル ワン, エルエルシー内

Fターム (参考)

4C091 AA02 BB06 CC03 DD01 EE03 FF01 GG02 GG13 HH01 JJ03

KK01 LL01 MM03 NN01 PA02 PA05 PB03 QQ07