

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6861703号
(P6861703)

(45) 発行日 令和3年4月21日(2021.4.21)

(24) 登録日 令和3年4月1日(2021.4.1)

(51) Int.Cl.

F 1

C07J 41/00	(2006.01)	C 07 J	41/00	C S P
C07J 43/00	(2006.01)	C 07 J	43/00	
A61K 31/575	(2006.01)	A 61 K	31/575	
A61K 31/58	(2006.01)	A 61 K	31/58	
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P	43/00	1 O 5

請求項の数 20 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-517671 (P2018-517671)
 (86) (22) 出願日 平成28年6月16日 (2016.6.16)
 (65) 公表番号 特表2018-518537 (P2018-518537A)
 (43) 公表日 平成30年7月12日 (2018.7.12)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/037812
 (87) 國際公開番号 WO2016/205475
 (87) 國際公開日 平成28年12月22日 (2016.12.22)
 審査請求日 平成31年4月16日 (2019.4.16)
 (31) 優先権主張番号 15305976.1
 (32) 優先日 平成27年6月24日 (2015.6.24)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
　　歐州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 62/182,081
 (32) 優先日 平成27年6月19日 (2015.6.19)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
　　米国 (US)

(73) 特許権者 506306868
 インターセプト ファーマシューティカル
ズ、 インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1000
1, ニューヨーク, ハドソン ヤーズ
10, 37ティーエイチ フロア
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

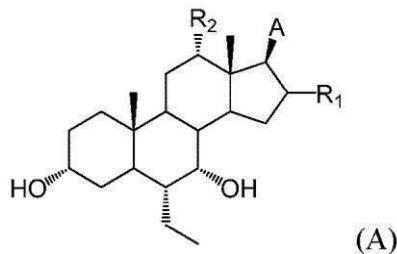
(54) 【発明の名称】 T G R 5 修飾物質およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 A の化合物：

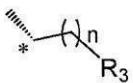
【化 1】



10

または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、またはタウリン、グリシン、もしくはサルコシン抱合体 (式中、
 A は、

【化2】



であり、「*」でマークされた炭素原子は、Aが結合される炭素原子に結合され；

nは1または2であり；

R₁はHまたはOHであり；

R₂はHまたはOHであり；

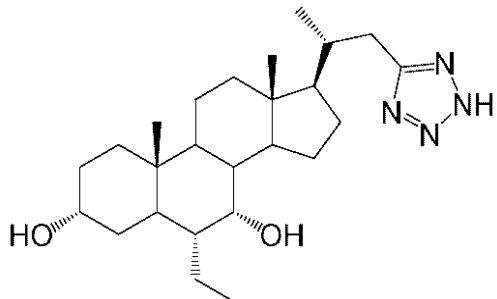
10

R₃は、C(O)NHR₃₋₁、テトラゾリルまたはオキサジアゾリルであり、NHS(O)₂-(C₁-C₃)アルキルで必要に応じて置換され；

R₃₋₁は、(CH₂)_pOHまたは(CH₂)_pOSO₃Hであり；そしてpは1または2である)であって、

但し、前記化合物は、

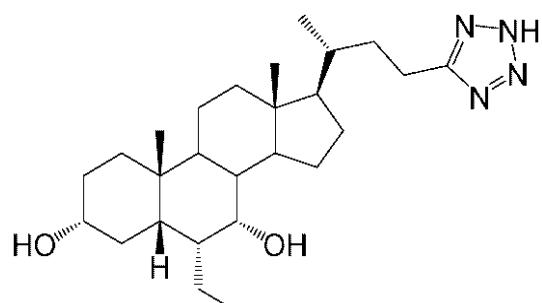
【化1】



20

または

【化2】



30

ではない、

化合物または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、またはタウリン、グリシン、もしくはサルコシン抱合体。

【請求項2】

R₁およびR₂がそれぞれHである、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項3】

R₁がHであり、R₂がOHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R₂がHであり、R₁がOHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R₁およびR₂がそれぞれOHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

nが1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R₃が、テトラゾリルまたはオキサジアゾリルであり、NHS(O)₂-(C₁-C₃)

50

) アルキルで必要に応じて置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_{31} が $C(O)NH R_{31}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_{31} が $(CH_2)_pOH$ である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

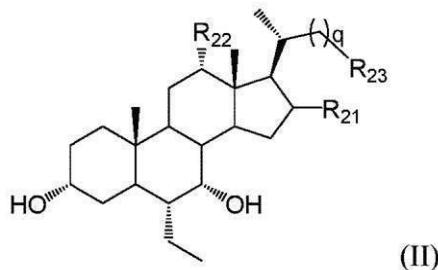
R_{31} が $(CH_2)_pOSO_3H$ である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

式 I I の化合物：

【化 5】

10



または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、またはタウリン、グリシンもしくはサルコシン抱合体（式中：

q は 1 または 2 であり；

R_{21} および R_{22} はそれぞれ独立に、H または OH であり；そして

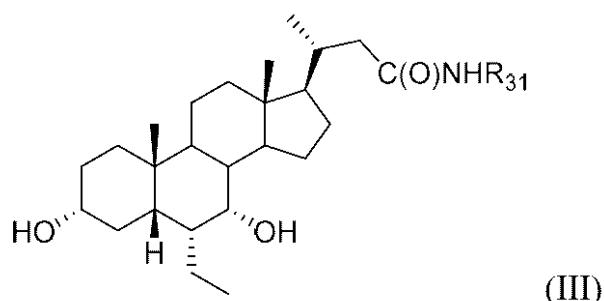
R_{23} は、テトラゾリルまたはオキサジアゾリルであり、 $NHS(O)_2 - (C_1 - C_3)$ アルキルで必要に応じて置換される）である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

式 I I I の化合物：

【化 6】

20



または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、またはタウリン、グリシンもしくはサルコシン抱合体（式中：

R_{31} は $(CH_2)_pOH$ または $(CH_2)_pOSO_3H$ であり；そして
 p は 1 または 2 である）

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記化合物が、以下：

40

【化13】

化合物番号	化学構造	
12		10
17		20
19		
21		30
23		40

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

請求項1に記載の化合物と少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む、医

薬組成物。

【請求項 1 5】

T G R 5 介在性疾患を処置または予防するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 1 6】

代謝疾患を処置または予防するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 1 7】

I I 型糖尿病を処置または予防するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物を含む、組成物。

10

【請求項 1 8】

T G R 5 介在性疾患の処置または予防のための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 1 9】

代謝疾患の処置または予防のための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 0】

I I 型糖尿病の処置のための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0 0 0 1】

本願は、T G R 5 を調整する化合物および様々な疾患の処置および／または予防のための方法において有用な組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

T G R 5 は、胆汁酸 (B A) に応答する G - タンパク質カップリング細胞表面受容体である。T G R 5 の一次構造およびその胆汁酸への応答性は、ヒト、ウシ、ウサギ、ラットおよびマウスにおいて保存性が高いことが分かっており、したがって T G R 5 が重要な生理学的機能を有することが示唆される。T G R 5 は、リンパ系組織だけでなく他の組織でも広く分布する。高レベルの T G R 5 mRNA が胎盤、脾臓および単球 / マクロファージで検出されている。胆汁酸は、細胞膜から細胞質への T G R 5 融合タンパク質内在化を誘導することが示されている (Kawamataら、2003, J. Bio. Chem. 278, 9435)。T G R 5 は、h G P C R 19 と同一であることが分かっている (Takedaら、2002, FEBS Lett. 520, 97)。

30

【0 0 0 3】

T G R 5 は、多様な細胞タイプで幅広く発現される c A M P の細胞内蓄積と関連がある。マクロファージでのその活性化により炎症誘発性サイトカイン産生が低下する一方で (Kawamataら、2003, J. Bio. Chem. 278, 9435)、脂肪細胞および筋肉細胞における B A による T G R 5 の刺激は、エネルギー消費を促進する (Watanabeら、2006, Nature 439, 484)。この後者の影響は、2型ヨードチロニン脱ヨード素酵素 (D 2) の c A M P 依存性誘導を含み、これは局所的に T 4 を T 3 に変換することによって甲状腺ホルモン活性上昇を引き起す。エネルギー代謝における T G R 5 の役割と一致して、雌 T G R 5 ノックアウトマウスは、高脂肪餌を与えられた場合に体重増加を伴う顕著な脂肪蓄積を示し、このことから、T G R 5 欠損はエネルギー消費を低下させ、肥満を誘発することが示される (Maruyamaら、2006, J. Endocrinol. 191, 197)。さらにおよびエネルギーホメオスタシスにおける T G R 5 の関与と一致して、膜受容体の胆汁酸活性化は、マウス腸内分泌細胞株におけるグルカゴン様ペプチド 1 (G L P - 1) の産生を促進することが報告されている (Katsuma、2005, Biochem. Biophys. Res. Comm. 329, 386)。したがって、T G R 5 は、疾患 (例えは、肥満、糖尿病およびメタボ

40

50

リックシンドローム)の処置に対する魅力的な標的である。

【0004】

代謝疾患の処置および予防のためのTGR5アゴニストの使用に加えて、TGR5を調整する化合物は、他の疾患、例えば中枢神経疾患ならびに炎症性疾患の処置にも有用である(国際公開第01/77325号パンフレットおよび同第02/84286号パンフレット)。さらに、TGR5の修飾物質は、胆汁酸およびコレステロールホメオスタシス、脂肪酸吸収およびタンパク質および炭水化物消化を制御する方法において使用し得る。

【0005】

最近、ケノデオキシコール酸(CDCA)の23-アルキル置換および6,23-ジアルキル置換誘導体、例えば6-エチル-23(S)-メチル-ケノデオキシコール酸などは、TGR5の強力で選択的なアゴニストとして報告されている(Pe1liccia et al., 2007, J. Med. Chem. 50, 4265)。TGR5アゴニストは、初めて、BAのゲノム対非ゲノム効果の薬理学的差異も提供し、有益な構造-活性関係の研究を可能にした。この文脈において、疾患の予防および処置に対するその関係をより詳しく理解するため、受容体活性化に影響を及ぼすさらなる特性をさらに同定するために、およびこの受容体の生理学的および薬理学的作用の特徴を調べるために、より強力で選択的なTGR5修飾物質が利用可能となる必要がある。

【0006】

したがって、様々な疾患の処置および/または予防のためのTGR5修飾物質の開発が必要とされる。本願は、TGR5を調整する化合物ならびにTGR5が関与する疾患を処置または予防するためにこれらの化合物を使用する方法を同定した。

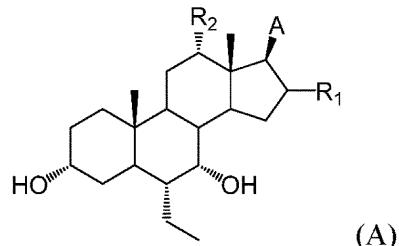
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本願は、TGR5修飾物質および様々な疾患を処置および/または予防するためのそれらの使用に関する。一態様において、本願は、式Aを有する化合物:

【化1】



または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物(式中、n、R₁、R₂およびR₃は、発明を実施するための形態で後に定める化学的部分の個々の基から選択され得る)に関する。

【0008】

別の態様において、本願は、本願の化合物または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む医薬組成物に関する。

【0009】

また別の態様において、本願は、対象において疾患または障害を処置または予防する方法であって、有効量の本願の化合物または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物を対象に投与することを含む方法に関する。

【0010】

また別の態様において、本願は、対象において疾患または障害を処置または予防する方法における使用のための、本願の化合物または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エ

10

20

30

40

50

ステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物に関する。

【0011】

また別の態様において、本願は、対象において疾患または障害を処置または予防するための薬剤の製造における、本願の化合物または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物の使用に関する。

【0012】

一態様において、TGR5は疾患または障害に関与する。一態様において、TGR5は、疾患または障害を引き起こす細胞経路の活性化 / 上方制御に関与する。別の態様において、TGR5は、疾患または障害を引き起こす細胞経路の脱活性化 / 下方制御に関与する。さらなる実施形態において、疾患または障害は、代謝疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、心疾患、腎臓病、胃腸疾患、肺疾患および癌から選択される。

10

【0013】

別段の定めがない限り、本明細書中で使用する全ての技術および科学用語は、本願が属する技術分野の通常の技術者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書中で、单数形は、文脈上、明確に他の意味が指示される場合を除き、複数も含む。本願の実践または試験において、本明細書中に記載のものと同様または同等である方法および材料を使用し得るもの、適切な方法および材料を以下に記載する。本明細書中で言及する、刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は全て、参照により組み込まれる。本明細書中で引用する参考文献は、本願に対する先行技術であることを認めるものではない。矛盾がある場合は、定義を含め、本願が優先する。さらに、材料、方法および例は単なる例示であり、限定するものではない。

20

【0014】

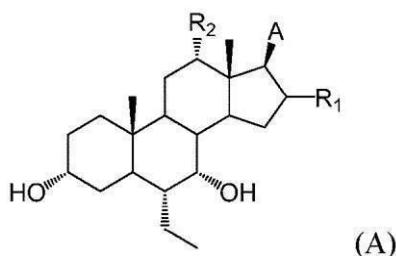
本願の他の特性および長所は、次の発明を実施するための形態および特許請求の範囲から明らかとなろう。

特定の実施形態において、例えば、以下が提供される：

(項目1)

式Aの化合物：

【化1】



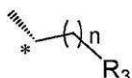
30

または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物 (式中、

Aは、

【化2】

40



、オキサジアゾロニルまたはイソオキサゾロニルであり、「*」でマークされた炭素原子は、Aが結合される炭素原子に結合され；

nは0、1または2であり；

R₁はHまたはOHであり；

R₂はHまたはOHであり；

50

R_3 は、 $CR_{1,1}R_{1,2}C(O)OH$ 、 $C(O)NHR_{3,1}$ 、 テトラゾリル、 オキサジアゾリル、 オキサジアゾロニルまたはチアゾリジン-ジオニルであり、 $NHS(O)_2 - (C_1 - C_3)$ アルキルで必要に応じて置換され；

$R_{1,1}$ および $R_{1,2}$ はそれぞれ独立に、 H 、 F 、 OH 、 CH_2OH または CH_2F であり、 ただし、 $R_{1,1}$ および $R_{1,2}$ は両方とも H ではなく；

$R_{3,1}$ は、 OH 、 $(CH_2)_pOH$ または $(CH_2)_pOSO_3H$ であり；
 p は 1 または 2 である)。

(項目 2)

A がオキサジアゾロニルまたはイソオキサゾロニルである、 項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

A が

【化 3】



である、 項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

R_1 および R_2 がそれぞれ H である、 項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

R_1 が H であり、 R_2 が OH である、 項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

R_2 が H であり、 R_1 が OH である、 項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

R_1 および R_2 がそれぞれ OH である、 項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

R_3 が $CR_{1,1}R_{1,2}C(O)OH$ である、 項目 1 に記載の化合物。

(項目 9)

$R_{1,1}$ が H であり、 $R_{1,2}$ が F 、 OH 、 CH_2OH または CH_2F である、 項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

$R_{1,1}$ が F であり、 $R_{1,2}$ が F 、 CH_2OH または CH_2F である、 項目 8 に記載の化合物。

(項目 11)

$R_{1,1}$ が F であり、 $R_{1,2}$ が F である、 項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

$R_{1,1}$ が OH であり、 $R_{1,2}$ が CH_2OH または CH_2F である、 項目 8 に記載の化合物。

(項目 13)

$R_{1,1}$ が CH_2OH であり、 $R_{1,2}$ が CH_2OH または CH_2F である、 項目 8 に記載の化合物。

(項目 14)

$R_{1,1}$ が CH_2F であり、 $R_{1,2}$ が CH_2F である、 項目 8 に記載の化合物。

(項目 15)

n が 1 である、 項目 1 に記載の化合物。

(項目 16)

R_3 が、 テトラゾリル、 オキサジアゾリル、 オキサジアゾロニルまたはチアゾリジン-ジオニルであり、 $NHS(O)_2 - (C_1 - C_3)$ アルキルで必要に応じて置換される、 項目 1 に記載の化合物。

(項目 17)

10

20

30

40

50

R_3 が $C(O)NH R_{3-1}$ である、項目 1 に記載の化合物。
(項目 18)

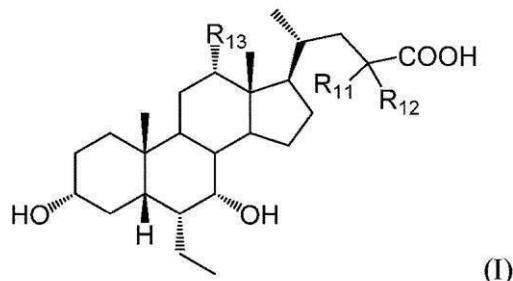
R_{3-1} が OH である、項目 17 に記載の化合物。
(項目 19)

R_{3-1} が $(CH_2)_p OH$ である、項目 17 に記載の化合物。
(項目 20)

R_{3-1} が $(CH_2)_p OSO_3H$ である、項目 17 に記載の化合物。
(項目 21)

式 I の化合物：
【化 4】

10



または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体
または代謝産物（式中、

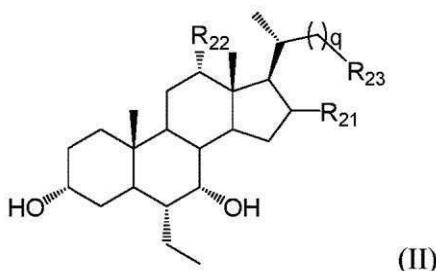
R_{1-1} および R_{1-2} はそれぞれ独立に、 H 、 F 、 OH 、 CH_2OH または CH_2F であ
り、ただし、 R_{1-1} および R_{1-2} は両方とも H ではなく；

R_{1-3} は H または OH である）である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 22)

式 I I の化合物：
【化 5】

20



30

または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体
または代謝産物（式中：

q は 0、1 または 2 であり；

R_{2-1} および R_{2-2} はそれぞれ独立に、 H または OH であり；

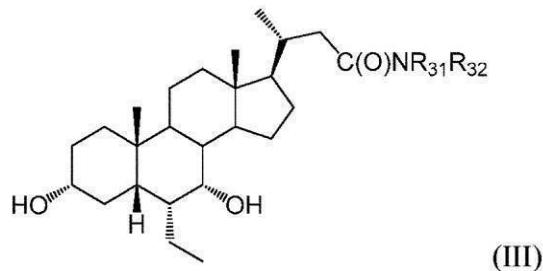
R_{2-3} は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニルまたは チアゾリジン
-ジオニル であり、 $NHS(O)_2 - (C_1 - C_3)$ アルキルで 必要に応じて置換される
）である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 23)

式 I I I の化合物：

40

【化6】



または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体 10
または代謝産物（式中：

R_{31} は OH 、 $(CH_2)_pOH$ または $(CH_2)_pOSO_3H$ であり；
 p は 1 または 2 である）

である、項目1に記載の化合物。

（項目24）

項目1に記載の化合物と少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む、医薬組成物。

（項目25）

TGR5介在性疾患を処置または予防する方法であって、TGR5介在性疾患の処置または予防を必要とする対象に治療的有効量の項目1に記載の化合物を投与することを含む 20
、方法。

（項目26）

代謝疾患を処置または予防する方法であって、代謝疾患の処置または予防を必要とする対象に治療的有効量の項目1に記載の化合物を投与することを含む、方法。

（項目27）

I型糖尿病を処置または予防する方法であって、I型糖尿病の処置または予防を必要とする対象に治療的有効量の項目1に記載の化合物を投与することを含む、方法。

（項目28）

TGR5介在性疾患を処置または予防することにおける、項目1に記載の化合物の使用 30
。

（項目29）

代謝疾患を処置または予防することにおける、項目1に記載の化合物の使用。

（項目30）

I型糖尿病を処置または予防することにおける、項目1に記載の化合物の使用。

（項目31）

TGR5介在性疾患の処置または予防のための薬剤の製造における、項目1に記載の化合物の使用。

（項目32）

代謝疾患の処置または予防のための薬剤の製造における、項目1に記載の化合物の使用 40
。

（項目33）

I型糖尿病の処置のための薬剤の製造における、項目1に記載の化合物の使用。

【発明を実施するための形態】

【0015】

定義

便宜上、本明細書、実施例および特許請求の範囲で使用するある一定の用語をここで集める。

【0016】

本明細書中で使用される場合、「BA」は、胆汁酸および胆汁酸誘導体を意味する。胆汁酸は、コレステロール由来のステロイドカルボン酸である。一次胆汁酸は、コール酸お 50

およびケノデオキシコール酸である。体内で、これらの酸は、それらが胆汁に分泌される前にグリシンまたはタウリンと抱合される。

【0017】

「アルキル」は、直鎖アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル）、分岐状鎖アルキル基（例えば、イソプロピル、*t* *e* *r* *t* - ブチル、イソブチル）を含め、飽和脂肪族基を指す。ある一定の実施形態において、直鎖または分岐状鎖アルキルは、その骨格において6個以下の炭素原子を有し、これは「低級アルキル」と呼ばれる（例えば、直鎖に対するC₁ - C₆は1、2、3、4、5または6個の炭素原子を意味し、分岐状鎖に対するC₃ - C₆は、3、4、5または6個の炭素原子を意味する）。いくつかの例において、直鎖または分岐状鎖アルキルは、その骨格において4個以下の炭素原子を有する。さらなる例において、直鎖または分岐状鎖アルキルは、その骨格において3個以下の炭素原子を有する。

【0018】

「置換アルキル」という用語は、炭化水素骨格の少なくとも1個の炭素上で1個以上の水素原子を置換する置換基を有するアルキル部分を指す。このような置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、カルボキシレート、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シアノ、アミノ、ニトロおよびシアノを含み得る。

【0019】

「アルコキシ」または「アルコキシル」という用語は、酸素原子に共有結合的に連結される、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含む。アルコキシ基（またはアルコキシルラジカル）の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、プロポキシ、ブトキシおよびペントキシ基が挙げられる。

【0020】

「エステル」という用語は、カルボニル基の炭素に結合される酸素原子に結合される炭素またはヘテロ原子を含有する部分を指す。「エステル」という用語は、アルコキシカルボキシ基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニルなどを含む。

【0021】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、-OHまたは-O⁻を伴う基を含む。

【0022】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素などを含む。「ペルハロゲン化」という用語は一般に、全ての水素がハロゲン原子により置換される部分を指す。

【0023】

化合物に対する何らかの構成物または式において何らかの可変要素（例えばR₁）が複数回出現する場合、各出現でのその定義は、全ての他の出現でのその定義と独立している。したがって、例えば、基が0～2個のR₁部分で置換されることが示される場合、その基は、2個以下のR₁部分で任意選択により置換され得、各出現でのR₁は、R₁の定義から独立して選択される。また、置換基および/または可変要素の組み合わせは許容可能であるが、このような組み合わせの結果、安定な化合物が生じる場合のみである。

【0024】

「不安定な官能性」という用語は、不安定な連結、例えば生理的条件（例えば中性pH範囲での水溶液）下で加水分解または切断が起こり易い官能基または結合を含有する置換パターンを指す。不安定な官能基の例としてはアセタールおよびケタールが挙げられる。

【0025】

さらに、本願の化合物またはその塩は、水和または非水和（無水）形態の何れかで、または他の溶媒分子との溶媒和物として存在し得る。水和物の非限定例としては、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定例としては、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0026】

「溶媒和物」は、溶媒の化学量論的または非化学量論的な量の何れかを含有する溶媒付加形態を意味する。一部の化合物は、結晶性固相において溶媒分子の固定モル比を捕捉する傾向があり、したがって溶媒和物を形成する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコラートである。水和物は、1個以上の水分子と、水がH₂Oとしてその分子状態を保持する物質のうち1つとの組み合わせにより形成され、このような組み合わせは1つ以上の水和物を形成可能である。

【0027】

本願の化合物の一部の構造が非対称性炭素原子を含むということに注目すべきである。したがって、別段の指示がない限り、このような非対称性から生じる異性体（例えば、全てのエナンチオマーおよびジアステレオマー）が本願の範囲内に含まれることを理解すべきである。このような異性体は、古典的な分離技術により、および立体化学的に調節される合成により、実質的に純粋な形態で得ることができる。エナンチオマー（R-およびS-立体配置）は、R. S. Cahn, C. IngoldおよびV. Prelogにより開発された系に従い命名される。

10

【0028】

さらに、構造および本願で論じる他の化合物は、全てのそのアトロピック（Atropipic）異性体を含む。アトロピック（Atropipic）異性体は、2つの異性体の原子が空間的に異なるように配置される立体異性体の一タイプである。アトロピック（Atropipic）異性体は、中央の結合の周囲の大きな基の回転の妨害により引き起こされる回転の制限に対するそれらの存在に負う部分がある。このようなアトロピック（Atropipic）異性体は、一般的には混合物として存在する。しかし、クロマトグラフィー技術における最新の進歩の結果として、選択ケースにおける2つのアトロピック（Atropipic）異性体の混合物を分離することが可能になった。

20

【0029】

「互変異性体」は、釣り合って存在し、1つの異性体形態から別の形態へと容易に変換される2つ以上の構造異性体の1つである。この変換の結果、隣接する抱合化二重結合の切り替えが付随する水素原子の規則的な移動（formal migration）が起こる。互変異性体は、溶液中で互変異性体セットの混合物として存在する。固体では、通常、1つの互変異性体が優位である。互変異性が可能である溶液中で、互変異性体の化学的同等物が達成される。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒およびpHを含むいくつかの要因に依存する。互変異性化により相互変換可能である互変異性体の概念は互変異性と呼ばれる。

30

【0030】

可能である様々なタイプの互変異性のうち2つが一般的に観察される。ケト-エノール互変異性において、電子および水素原子の同時シフトが起こる。環-鎖互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基（-CHO）が同じ分子中のヒドロキシ基（-OH）の1つと反応し、それがグルコースにより示されるような環状（環の形の）形態になる結果として生じる。一般的な互変異性体対は、ケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、複素環中のアミド-イミド酸互変異性（例えばグアニン、チミンおよびシトシンなどの核酸塩基において）、アミン-エナミンおよびエナミン-エナミンである。

40

【0031】

本願の化合物は様々な互変異性体として示され得ることを理解されたい。化合物が互変異性形態を有する場合、全ての互変異性形態が本願の範囲中に含まれるものであり、その化合物の命名はあらゆる互変異性形態を排除しないことを意図することも理解されたい。

【0032】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの有用な純度までの単離および有効な治療剤への製剤化を乗り越えるのに十分にロバストである化合物を示すことを意味する。

50

【0033】

本明細書中で使用される場合、「類似体」という用語は、互いに構造的に類似であるが、（ある原子の異なる元素の原子によるかもしくは特定の官能基の存在下での置換またはある官能基の別の官能基による置換におけるように）組成が僅かに異なる化学的な化合物を指す。したがって、類似体は、参照化合物と機能および外観において同様であるかまたは同等である化合物である。

【0034】

本明細書中で定められる場合、「誘導体」という用語は、例えば「胆汁酸誘導体」という用語において、共通するコア4員環構造を有し、本明細書中で記載のような様々な基で置換される化合物を指す。

10

【0035】

本明細書中で定められる場合、「代謝産物」という用語は、例えば「胆汁酸代謝産物」という用語において、本明細書中に記載の化合物の、1つ以上のグルクロン酸または硫酸部分が本明細書中に記載の胆汁酸化合物に連結される、グルクロン酸抱合および硫酸化誘導体を指す。グルクロン酸部分は、胆汁酸化合物のヒドロキシル基と、グリコシド結合を通じて胆汁酸化合物に連結され得る（例えば、3-ヒドロキシル、7-ヒドロキシル、12-ヒドロキシルおよび/または15-ヒドロキシル）。胆汁酸化合物の硫酸化誘導体は、ヒドロキシル基の硫酸化を通じて形成され得る（例えば3-ヒドロキシル、7-ヒドロキシル、12-ヒドロキシルおよび/または15-ヒドロキシル）。胆汁酸代謝産物の例としては、本明細書中に記載の胆汁酸化合物の、3-O-グルクロニド、7-O-グルクロニド、12-O-グルクロニド、15-O-グルクロニド、3-O-7-O-グルクロニド、3-O-12-O-グルクロニド、3-O-15-O-グルクロニド、7-O-12-O-グルクロニド、7-O-15-O-グルクロニド、12-O-15-O-グルクロニド、3-O-7-O-12-O-グルクロニド、3-O-7-O-15-O-グルクロニドおよび7-O-12-O-15-O-グルクロニドおよび本明細書中に記載の胆汁酸化合物の、3-硫酸塩、7-硫酸塩、12-硫酸塩、15-硫酸塩、3,7-重硫酸塩、3,12-重硫酸塩、3,15-重硫酸塩、7,12-重硫酸塩、7,15-重硫酸塩、3,7,12-トリ硫酸塩、3,7,15-トリ硫酸塩、7,12,15-トリ硫酸塩が挙げられるが限定されない。

20

【0036】

30

「生物学的等価体」という用語は、原子または原子の基を、別の、広くは同様の原子または原子の基で交換した結果生じる化合物を指す。生物学的等価置換は、物理化学的にまたは形態的に基づき得る。カルボン酸生物学的等価体の例としては、アシルスルホンイミド、テトラゾール、スルホネートおよびホスホネートが挙げられる。例えば、Patan*i*およびLavoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176 (1996) を参照のこと。

【0037】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に許容可能な塩」は、その酸または塩基性塩を作製することによって親化合物が修飾される本願の化合物の誘導体を指す。薬学的に許容可能な塩の例としては、塩基性残基の鉱物または有機酸塩、例えばアミン；酸性残基のアルカリまたは有機塩、例えばカルボン酸などが挙げられるが限定されない。薬学的に許容可能な塩としては、例えば無毒性無機または有機酸から形成される親化合物の従来の無毒性塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、このような従来の無毒性塩としては、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコールアルサニル酸(glycolyl arsanilic)、ヘキシリレゾルシン酸、ヒドラバミン(hydрабамин)酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、

40

50

ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクツロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スバセチン酸 (subacetic)、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸およびトルエンスルホン酸から選択される無機および有機酸由来のものが挙げられるが限定されない。

【0038】

本願の薬学的に許容可能な塩は、従来の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成され得る。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を水中でもしくは有機溶媒中で、もしくはこれら2つの混合液中で化学両論的量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製され得；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。適切な塩のリストは Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, USA, 1445ページ(1990)で見出される。

10

【0039】

本明細書中で使用される場合、「アミノ酸抱合体」という用語は、何らかの適切なアミノ酸との本願の化合物の抱合体を指す。タウリン($\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$)、グリシン($\text{NHC}\text{H}_2\text{CO}_2\text{H}$)およびサルコシン($\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$)はアミノ酸抱合体の例である。本化合物の適切なアミノ酸抱合体は、胆汁または腸液中の完全性の向上というさらなる長所を有する。適切なアミノ酸は、タウリン、グリシンおよびサルコシンに限定されない。本願は本願の化合物のアミノ酸抱合体を包含する。

20

【0040】

本願の化合物は、プロドラッグまたは生理学的に同等な誘導体も含む。「プロドラッグ」または「生理学的に同等な誘導体」は、インビポで代謝により変換されて活性薬物を生成させる薬物の前駆形態を含む。本願は、本願の方法で使用されるTGR5修飾化合物にインビポで変換されるプロドラッグの使用をさらに企図する(例えば、R. B. Silverman, 1992, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Chap. 8)。このようなプロドラッグは、生体分布(例えば一般的には脳血管閥門を横断しない化合物が脳血管閥門を横断できるようにするため)またはTGR5修飾化合物の薬物動態を変化させるために使用され得る。例えば、陰イオン基、例えばカルボン酸基、硫酸基またはスルホン酸基などは、例えばアルキル基(例えばメチル基)またはフェニル基でエステル化されて、エステルを生成させ得る。エステルが対象に投与される場合、エステルは酵素によるかまたは非酵素的に、還元的に、または加水分解により切断されて、陰イオン基が現れる。このようなエステルは環状、例えば環状硫酸エステルまたはスルホンであり得るか、2つ以上の陰イオン部分が連結基を通じてエステル化され得る。陰イオン基は、切断されて、中間体TGR5修飾化合物を見せる部分(例えばアシルオキシメチルエステル)でエステル化され得、続いて分解して、活性TGR5修飾化合物を生じさせ得る。一実施形態において、プロドラッグは、カルボン酸、硫酸またはスルホン酸の還元型であり、例えばアルコールまたはチオールであり、これはインビポでTGR5修飾化合物に酸化される。さらに、陰イオン部分は、インビポで能動的に輸送される基または標的臓器により選択的に取り込まれる基へとエステル化され得る。

30

【0041】

「本願の化合物」という用語は、本明細書中に記載の式を有する化合物を指す。

【0042】

「TGR5修飾物質」という用語は、TGR5受容体と相互作用する何らかの化合物を意味する。相互作用は、TGR5受容体のアンタゴニスト、アゴニスト、部分的アゴニストまたはインバースアゴニストとして作用する化合物に限定されない。一態様において、本願の化合物は、TGR5受容体のアンタゴニストとして作用する。別の態様において、本願の化合物は、TGR5受容体のアゴニストとして作用する。別の態様において、本願の化

40

50

合物は、T G R 5 受容体の部分的アゴニストとして作用する。別の態様において、本願の化合物は、T G R 5 受容体のインバースアゴニストとして作用する。

【0043】

リガンドのプロファイル、従来的には内因性または合成プロファイルは、最初に1966年にF u r c h g o t tにより記載されるその固有の効力「e」により特徴づけられる。これは、同じ数の受容体を占有しながら、様々にリガンドが、種々の生物学的反応を生じさせる度合いを表すために使用される。一般に、「アゴニスト」という用語は、別の分子または受容体部位の活性を促進する化合物を意味する。古典的な定義によるアゴニストは、オルトステリック、アロステリック、インバースまたはコ-アゴニストが受容体へ結合する特性を有するにせよ、有しないにせよ、その受容体状態を変化させ、結果的に生物学的作用を生じさせる。結果として、アゴニズムは、生物学的作用を生じさせるためのアゴニストまたはリガンドの特性として定められる。対照的に、「アンタゴニス」は基本的に、同じ受容体巨大分子に対して親和性が高いが、固有の効力が非常に低いかまたは無視できるアゴニストであり、したがってアゴニストの生物学的作用を立体的に妨害する。特性として、アンタゴニズムは、機能的または生理学的であり得、アゴニストは、前者における受容体部位に対して直接的な競合を有し、後者では異なる受容体-メッセンジャー系を介して反対の効果を有する。より具体的に言うと、T G R 5 アゴニストは、T G R 5 に結合する受容体リガンドまたは化合物であり、受容体を発現する細胞において環状アデノシン一リン酸(c A M P)の濃度を少なくとも20%増加させる。逆に、T G R 5 アンタゴニスは、アゴニストの活性に拮抗するかまたはこれを阻止し、それによりc A M Pの濃度の低下を引き起こす化合物である。

【0044】

本願は、T G R 5 受容体修飾活性を有する化合物および、代謝疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、心疾患、腎臓病、癌および消化器疾患を含む様々な疾患を処置および/または予防するためのそれらの使用に関する。さらに、本願は、本明細書中に記載の式の化合物に関する。

【0045】

「薬学的に許容可能な」という句は、当技術分野で認められている。ある一定の実施形態において、この用語は、健全な医学的判断の範囲内で、合理的なベネフィット/リスク比と釣り合っている、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応もしくは他の問題または副作用なくヒトおよび動物の組織と接触させる使用に適切である組成物、ポリマーおよび他の材料および/または剤型を含む。

【0046】

「薬学的に許容可能な担体」という句は、当技術分野で認められており、ある臓器または身体の一部から別の臓器または身体の一部に何らかの対象組成物を運搬するかまたは輸送することに関与する、例えば薬学的に許容可能な材料、組成物またはビヒクル、例えば液体または固形充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料などを含む。各担体は、対象組成物の他の成分と適合し、患者に害を与えないという意味において「許容可能」でなければならない。ある一定の実施形態において、薬学的に許容可能な担体は非発熱性である。薬学的に許容可能な担体となり得る材料の一部の例としては、(1)糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；(2)デンプン、例えばコーンスタークおよびジャガイモデンプン；(3)セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；(4)粉末化トラガカント；(5)麦芽；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)賦形剤、例えばカカオバターおよび坐薬ワックス；(9)油、例えばピーナツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油；(10)グリコール、例えばプロピレングリコール；(11)ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；(12)エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；(13)寒天；(14)緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；(15)アルギン酸；(16)発熱物質不含水；(17)等張食塩水；(18)リンゲル液

10

20

30

40

50

; (19) エチルアルコール; (20) リン酸緩衝液; および (21) 製剤处方で使用される他の無毒性の適合物質が挙げられる。

【0047】

「組成物」または「薬学的に許容可能な組成物」は、本願の化合物またはその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物を含有する処方物である。一実施形態において、本医薬組成物は、バルクまたは単位剤型である。単位剤型は、例えばカプセル、IVバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器の単ポンプまたはバイアルを含む様々な形態の何れかである。組成物の単位用量中の活性成分（例えば本願の化合物またはその塩の処方物）の量は有効量であり、含まれる特定の処置に従い変動する。当業者にとって当然のことながら、患者の年齢および状態に依存して投与量について通常の変更を行うことが必要とされることがある。投与量は投与経路にも依存する。経口、眼内、点眼、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内などを含め、様々な経路が企図される。本願の化合物の局所または経皮投与のための剤型としては、粉末、噴霧、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入薬が挙げられる。別の実施形態において、滅菌条件下で薬学的に許容可能な担体および必要とされる何らかの保存剤、緩衝液または噴霧剤と活性化合物を混合する。

【0048】

「処置すること」という用語は、本明細書中で使用される場合、病状または疾患状態を緩和する、和らげる、軽減する、排除する、調節する、または改善する、すなわち病状または疾患状態の軽快を引き起こすことを意味する。

【0049】

「予防する」という用語は、本明細書中で使用される場合、特に患者または対象が病状または疾患状態に罹患し易いか、または罹患するリスクがある場合、患者または対象での発症から、完全にまたはほぼ完全に病状または疾患状態を不活性化させることを意味する。予防することは、病状または疾患状態の発現を阻害する、すなわち阻止すること、および例えば既に病状または疾患状態が存在し得る場合、病状または疾患状態を緩和するかまたは改善させること、すなわち病状または疾患状態の軽快を引き起こすことも含み得る。

【0050】

「リスクを低下させる」という用語は、本明細書中で使用される場合、特に患者または対象においてこのような発症が起こり易いときに、患者での中枢神経系疾患、炎症性疾患および/または代謝疾患発症の確率または可能性を低くすることを意味する。

【0051】

「併用療法」（または同時治療）は、これらの治療剤（すなわち本願の化合物および少なくとも第2の薬剤）の同時作用からの有益な効果を提供することを意図する具体的な治療計画の一部としての、本願の化合物および少なくとも第2の薬剤の投与を含む。併用の有益な効果としては、治療剤の併用の結果起こる薬物動態または薬力学的な相互作用が挙げられるが限定されない。併用でのこれらの治療剤の投与は、一般的には、定められた期間にわたり行われる（通常は、選択される組み合わせに依存して、分、時間、日または週）。「併用療法」は、一般的にではないが、偶発的および任意に本願の組み合わせを生じさせる個別の単剤療法計画の一部として、これらの治療剤のうち2対以上の投与を含むものとし得る。「併用療法」は、連続的に、すなわち各治療剤が異なる時間に投与される、これらの治療剤の投与ならびに、実質的に同時に、これらの治療剤、または少なくとも2つの治療剤を投与することを包含するものとする。実質的に同時投与は、例えば各治療剤の比率が固定されている単カプセルまたは各治療剤に対する複数の単カプセルを対象に投与することによって完遂され得る。各治療剤の連続的または実質的に同時である投与は、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路および粘膜組織を通じた直接吸収を含むが限定されない何らかの適切な経路により達成し得る。これらの治療剤は、同じ経路によるかまたは異なる経路により投与し得る。例えば、選択される組み合わせの第1の治療剤は静脈内注射により投与され得、一方でこの組み合わせの他方の治療剤は経口投与し得る。あるいは、例えば全ての治療剤を経口投与し得るか、または全ての治療剤を静脈内注射により投

10

20

30

40

50

与し得る。治療剤が投与される順序は厳格に重要なものではない。

【0052】

「併用療法」はまた、他の生物学的活性成分および非薬物治療（例えば外科的手術または機械による処置）とのさらなる組み合わせでの上記のような治療剤の投与も包含する。併用療法が非薬物処置をさらに含む場合、非薬物処置は、治療剤および非薬物処置の組み合わせの相互作用からの有益な効果が達成される限り、何らかの適切な時間に行われ得る。例えば、適切なケースにおいて、治療剤の投与から非薬物処置が一時的に排除される場合、おそらく数日またはさらには数週間、有益な効果が依然として達成される。

【0053】

本願の化合物または化合物の組み合わせの「治療的有効量」は、化合物の量（量または濃度）である。一実施形態において、治療的有効量の化合物が、処置を必要とする対象に投与される場合、疾患から生じる症状は、すぐにまたは1回以上の化合物の投与後に改善する。対象に投与しようとする化合物の量は、特定の障害、投与方式、もしあれば同時投与される化合物および対象の特徴、例えば総体的健康状態、他の疾患、年齢、性別、遺伝子型、体重および薬物に対する耐容性に依存する。当業者は、これらおよび他の要因に依存して適切な投与量を決定することが可能である。

10

【0054】

「予防的有効量」という用語は、疾患のリスクを防ぐかまたは低下させるために投与される本願の化合物または化合物の組み合わせの量（量または濃度）、「-」言い換えると、予防的または予防効果を提供するために必要とされる量を意味する。対象に投与しようとする本化合物の量は、特定の障害、投与方式、もしあれば同時投与される化合物および対象の特徴、例えば総体的健康状態、他の疾患、年齢、性別、遺伝子型、体重および薬物に対する耐容性に依存する。当業者は、これらおよび他の要因に依存して適切な投与量を決定することが可能である。

20

【0055】

「フラッシュ用量（flash dose）」という用語は、急速分散剤型である化合物製剤を指す。

【0056】

「対象」は、哺乳動物、例えばヒト、愛玩動物（例えばイヌ、ネコ、鳥類など）、家畜（例えばウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、家禽など）および実験動物（例えばラット、マウス、モルモット、鳥類など）を含む。一般的に対象はヒトである。

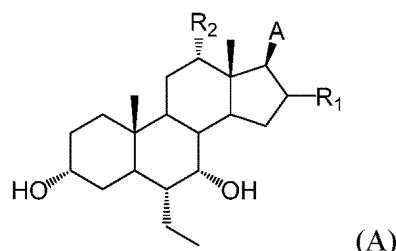
30

【0057】

化合物および組成物

一態様において、本願は、式Aの化合物：

【化2】

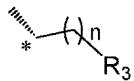


40

または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物（式中：

Aは、

【化3】



オキサジアゾロニルまたはイソオキサジロニルであり、「*」でマークされた炭素原子はAが結合される炭素原子に結合され；

n は0、1または2であり；

R_1 はHまたはOHであり；

R_2 はHまたはOHであり；

R_3 は、 $CR_{1,1}R_{1,2}C(O)OH$ 、 $C(O)NHR_{3,1}$ 、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニルまたは、 $NHS(O)_2 - (C_1 - C_3)$ アルキルで任意選択により置換されるチアゾリジン-ジオニルであり；

$R_{1,1}$ および $R_{1,2}$ はそれぞれ独立に、H、F、OH、 CH_2OH または CH_2F であり、ただし、 $R_{1,1}$ および $R_{1,2}$ は両方ともHではなく；

$R_{3,1}$ はOH、 $(CH_2)_pOH$ または $(CH_2)_pOSO_3H$ であり；

p は1または2である)に関する。

(1) 例えば、 n は0である。

(2) 例えば、 n は1または2である。例えば、 n は1である。例えば n は2である。

(3) 例えば、 R_1 および R_2 はそれぞれHである。

(4) 例えば、 R_1 はHであり、 R_2 はOHである。

(5) 例えば、 R_2 はHであり、 R_1 はOHである。

(6) 例えば、 R_2 はHであり、 R_1 は-OHである。

(7) 例えば、 R_2 はHであり、 R_1 は-OHである。

(8) 例えば、 R_1 および R_2 はそれぞれOHである。

(9) 例えば、 R_1 は-OHであり、 R_2 はOHである。

(10) 例えば、 R_1 は-OHであり、 R_2 はOHである。

(11) 例えば、 R_3 は $CR_{1,1}R_{1,2}C(O)OH$ である。

(I 1) 例えば、 $R_{1,1}$ はHであり、 $R_{1,2}$ はF、OH、 CH_2OH または CH_2F である。

(I 2) 例えば、 $R_{1,1}$ はHであり、 $R_{1,2}$ は-F、-OH、-CH₂OHまたは-CH₂Fである。

(I 3) 例えば、 $R_{1,1}$ はHであり、 $R_{1,2}$ は-F、-OH、-CH₂OHまたは-CH₂Fである。

(I 4) 例えば、 $R_{1,1}$ はFであり、 $R_{1,2}$ はF、 CH_2OH または CH_2F である。

(I 5) 例えば、 $R_{1,1}$ はFであり、 $R_{1,2}$ はFである。

(I 6) 例えば、 $R_{1,1}$ はFであり、 $R_{1,2}$ は CH_2OH または CH_2F である。

(I 7) 例えば、 $R_{1,1}$ はFであり、 $R_{1,2}$ は-CH₂OHまたは-CH₂Fである。

(I 8) 例えば、 $R_{1,1}$ はFであり、 $R_{1,2}$ は-CH₂OHまたは-CH₂Fである。

(I 9) 例えば、 $R_{1,1}$ はOHであり、 $R_{1,2}$ は CH_2OH または CH_2F である。

(I 10) 例えば、 $R_{1,1}$ はOHであり、 $R_{1,2}$ は-CH₂OHまたは-CH₂Fである。

(I 11) 例えば、 $R_{1,1}$ はOHであり、 $R_{1,2}$ は-CH₂OHまたは-CH₂Fである。

(I 12) 例えば、 $R_{1,1}$ は CH_2OH であり、 $R_{1,2}$ は CH_2OH または CH_2F である。

(I 13) 例えば、 $R_{1,1}$ は CH_2OH であり、 $R_{1,2}$ は CH_2OH である。

(I 14) 例えば、 $R_{1,1}$ は CH_2OH であり、 $R_{1,2}$ は CH_2F である。

10

20

30

40

50

(I 15) 例えば、R₁₁ は CH₂OH であり、R₁₂ は -CH₂F である。

(I 16) 例えば、R₁₁ は CH₂OH であり、R₁₂ は -CH₂F である。

(I 17) 例えば、R₁₁ は CH₂F であり、R₁₂ は CH₂F である。

(12) 例えば、R₃ は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニルまたは NHS(O)₂ - (C₁ - C₃) アルキルで任意選択により置換されるチアゾリジン-ジオニルである。例えば、R₃ は、テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾロニルまたは、NHS(O)₂CH₃ で置換されるチアゾリジン-2, 4-ジオニルである。

(13) 例えば、R₃ は C(O)NHR₃₁ である。

(I I I 1) 例えば、R₃₁ は OH である。

10

(I I I 2) 例えば、R₃₁ は (CH₂)_pOH である。

(I I I 3) 例えば、R₃₁ は (CH₂)₂OH である。

(I I I 4) 例えば、R₃₁ は (CH₂)_pOSO₃H である。

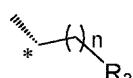
(I I I 5) 例えば、R₃₁ は (CH₂)₂OSO₃H である。

(I I I 6) 例えば、p は 1 である。

(I I I 7) 例えば、p は 2 である。

(14) 例えば、A は、

【化4】



20

である。

(15) 例えば、A は、オキサジアゾロニルまたはイソオキサゾロニルである。例えば、A は、1, 2, 4-オキサジアゾロニルまたはイソオキサゾロニルである。

【0058】

例えば、A、n、p、R₁、R₂、R₃、R₁₁、R₁₂ および R₃₁ のうち 1 つに対して定められる各置換基は、A、n、p、R₁、R₂、R₃、R₁₁、R₁₂ および R₃₁ の他のものについて定められる置換基の何れかと組み合わせられ得る。

30

(16) 例えば、n は 0 であり、R₃ は CR₁₁R₁₂C(O)OH であり、R₁₁ および R₁₂ はそれぞれ、(I 1) ~ (I 17) の何れかで定められるとおりである。

(17) 例えば、n は 1 であり、R₃ は CR₁₁R₁₂C(O)OH であり、R₁₁ および R₁₂ はそれぞれ、(I 1) ~ (I 17) の何れかで定められるとおりである。

(18) 例えば、n は 1 または 2 であり、R₃ は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニルまたは、NHS(O)₂ - (C₁ - C₃) アルキルで任意選択により置換されるチアゾリジン-ジオニルである。

(19) 例えば、n は 0 であり、R₃ は オキサジアゾロニルである。

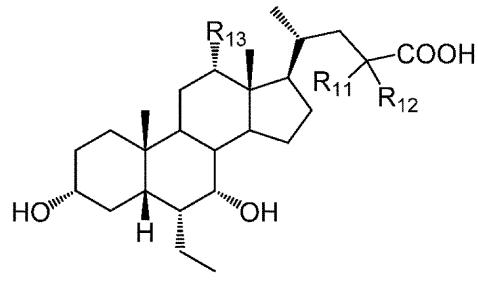
(20) 例えば、n は 1 であり、R₃ は C(O)NHR₃₁ であり、R₃₁ は (I I I 1) ~ (I I I 5) の何れかで定められるとおりである。

40

【0059】

例えば、式 A の化合物は、式 I の化合物：

【化5】



10

または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物（式中：

R₁₁ および R₁₂ はそれぞれ独立に、H、F、OH、CH₂OH または CH₂F であり、ただし、R₁₁ および R₁₂ は両方ともHではなく；

R₁₃ はHまたはOHである）である。

（I1）例えば、R₁₁ はHであり、R₁₂ はF、OH、CH₂OH または CH₂F である。

（I2）例えば、R₁₁ はHであり、R₁₂ は -F、-OH、-CH₂OH または -CH₂F である。

（I3）例えば、R₁₁ はHであり、R₁₂ は -F、-OH、-CH₂OH または -CH₂F である。

（I4）例えば、R₁₁ はFであり、R₁₂ はF、CH₂OH または CH₂F である。

（I5）例えば、R₁₁ はFであり、R₁₂ はFである。

（I6）例えば、R₁₁ はFであり、R₁₂ はCH₂OH または CH₂F である。

（I7）例えば、R₁₁ はFであり、R₁₂ は -CH₂OH または -CH₂F である。

（I8）例えば、R₁₁ はFであり、R₁₂ は -CH₂OH または -CH₂F である。

（I9）例えば、R₁₁ はOHであり、R₁₂ は、CH₂OH または CH₂F である。

（I10）例えば、R₁₁ はOHであり、R₁₂ は、-CH₂OH または -CH₂F である。

（I11）例えば、R₁₁ はOHであり、R₁₂ は、-CH₂OH または -CH₂F である。

（I12）例えば、R₁₁ はCH₂OH であり、R₁₂ はCH₂OH または CH₂F である。

（I13）例えば、R₁₁ はCH₂OH であり、R₁₂ はCH₂OH である。

（I14）例えば、R₁₁ はCH₂OH であり、R₁₂ はCH₂F である。

（I15）例えば、R₁₁ はCH₂OH であり、R₁₂ は -CH₂F である。

（I16）例えば、R₁₁ はCH₂OH であり、R₁₂ は -CH₂F である。

（I17）例えば、R₁₁ はCH₂F であり、R₁₂ はCH₂F である。

（I18）例えば、R₁₃ はHである。

（I19）例えば、R₁₃ はOHである。

【0060】

例えば、R₁₁、R₁₂ および R₁₃ のうち1つに対して定められる各置換基は、R₁₁、R₁₂ および R₁₃ のうち他の2つに対して定められる置換基の何れかと組み合わせられ得る。

（I20）例えば、R₁₃ はHであり、R₁₁ および R₁₂ はそれぞれ、（I1）～（I17）の何れかで定められるとおりである。

（I21）例えば、R₁₃ はOHであり、R₁₁ および R₁₂ はそれぞれ、（I1）～（I17）の何れかで定められるとおりである。

30

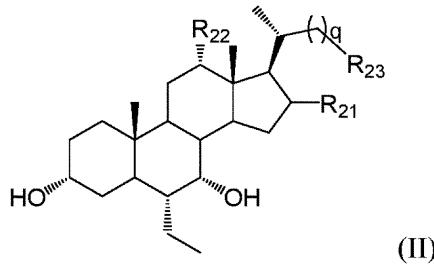
40

50

【0061】

例えば、式Aの化合物は、式IIの化合物：

【化6】



10

または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物（式中：

qは0、1または2であり；

R₂₁およびR₂₂はそれぞれ独立に、HまたはOHであり；

R₂₃は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニルまたは、NHS(O)₂-(C₁-C₃)アルキルで任意選択により置換されるチアゾリジン-ジオニルである）である。

(II1) 例えば、qは0である。

20

(II2) 例えば、qは1である。

(II3) 例えば、qは2である。

(II4) 例えば、R₂₁およびR₂₂はそれぞれHである。

(II5) 例えば、R₂₁はHであり、R₂₂はOHである。

(II6) 例えば、R₂₂はHであり、R₂₁はOHである。

(II7) 例えば、R₂₂はHであり、R₂₁は-OHである。

(II8) 例えば、R₂₂はHであり、R₂₁は-OHである。

(II9) 例えば、R₂₁およびR₂₂はそれぞれOHである。

(II10) 例えば、R₂₂はOHであり、R₂₁は-OHである。

(II11) 例えば、R₂₂はOHであり、R₂₁は-OHである。

30

(II12) 例えば、R₂₃は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニルまたは、NHS(O)₂-(C₁-C₃)アルキルで任意選択により置換されるチアゾリジン-ジオニルである。例えば、R₂₃は、テトラゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾロニルまたは、NHS(O)₂CH₃により置換されるチアゾリジン-2,4-ジオニルである）である。

【0062】

例えば、q、R₂₁、R₂₂およびR₂₃のうち1つに対して定められる各置換基は、q、R₂₁、R₂₂およびR₂₃の他の3つに対して定められる置換基の何れかと組み合わせられ得る。

(II13) 例えば、qは0であり、およびR₂₁およびR₂₂はそれぞれ、(II4)-(II11)の何れかで定められるとおりであり、R₂₃は(II12)で定められるとおりである。

40

(II14) 例えば、qは0であり、R₂₁はHであり、R₂₂はHであり、R₂₃はオキサジアゾロニルである。

(II15) 例えば、qは0であり、R₂₁はHであり、R₂₂はOHであり、R₂₃はオキサジアゾロニルである。

(II16) 例えば、qは1であり、R₂₁およびR₂₂はそれぞれ、(II4)～(II11)の何れかで定められるとおりであり、R₂₃は(II12)で定められるとおりである。

(II17) 例えば、qは1であり、R₂₁はHであり、R₂₂はHであり、R₂₃は

50

、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニルまたは、 $\text{NHS}(\text{O})_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルで任意選択により置換されるチアゾリジン-ジオニルである。

(II 18) 例えれば、qは1であり、 R_{21} はHであり、 R_{22} はOHであり、 R_{23} は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニルまたは、 $\text{NHS}(\text{O})_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルで任意選択により置換されるチアゾリジン-ジオニルである。

(II 19) 例えれば、qは2であり、 R_{21} および R_{22} はそれぞれ、(II 4)～(II 11)の何れかで定められるとおりであり、 R_{23} は(II 12)で定められるとおりである。

(II 20) 例えれば、qは2であり、 R_{21} はHであり、 R_{22} はHであり、 R_{23} は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニルまたは、 $\text{NHS}(\text{O})_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルで任意選択により置換されるチアゾリジン-ジオニルである。 10

(II 21) 例えれば、qは2であり、 R_{21} はOHであり、 R_{22} はHであり、 R_{23} は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニルまたは、 $\text{NHS}(\text{O})_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルで任意選択により置換されるチアゾリジン-ジオニルである。

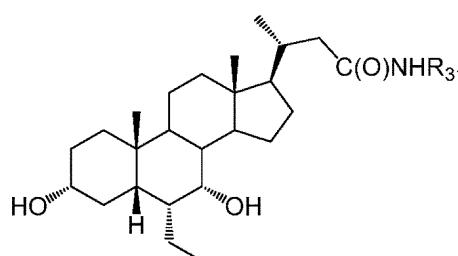
(II 22) 例えれば、qは2であり、 R_{21} はHであり、 R_{22} はOHであり、 R_{23} は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニルまたは、 $\text{NHS}(\text{O})_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルで任意選択により置換されるチアゾリジン-ジオニルである。

(II 23) 例えれば、qは2であり、 R_{21} はOHであり、 R_{22} はOHであり、 R_{23} は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニルまたは、 $\text{NHS}(\text{O})_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルで任意選択により置換されるチアゾリジン-ジオニルである。 20

【0063】

例えれば、式Aの化合物は、式IIの化合物：

【化7】



(III)

30

または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物(式中：

R_{31} はOH、 $(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ または $(\text{CH}_2)_p\text{OSO}_3\text{H}$ であり；
pは1または2である)である。

(II 1) 例えれば、pは1である。

(II 2) 例えれば、pは2である。

(II 3) 例えれば、 R_{31} はOHである。

(II 4) 例えれば、 R_{31} は $(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ である。

(II 5) 例えれば、 R_{31} は $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ である。 40

(II 6) 例えれば、 R_{31} は $(\text{CH}_2)_p\text{OSO}_3\text{H}$ である。

(II 7) 例えれば、 R_{31} は $(\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{H}$ である。

【0064】

例えれば、pおよび R_{31} のうち1つに対して定められる各置換基は、pおよび R_{31} の他のものに対して定められる置換基の何れかと組み合わせられ得る。

(II 17) 例えれば、pは1であり、 R_{31} は(II 3)～(II 7)で定められるとおりである。

(II 18) 例えれば、pは2であり、 R_{31} は(II 3)～(II 7)で定められるとおりである。

【0065】

50

代表的な本願の化合物を表1で列挙する。

【0066】

【表1】

表1

化合物番号	化学構造
1	
2	
3	
4	
5	

10

20

30

40

【0067】

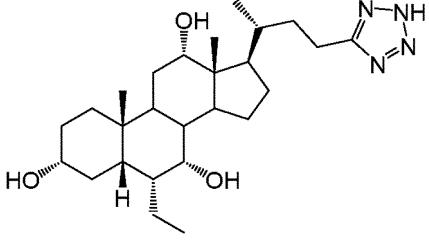
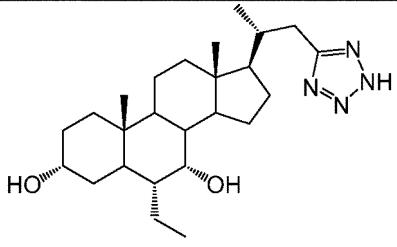
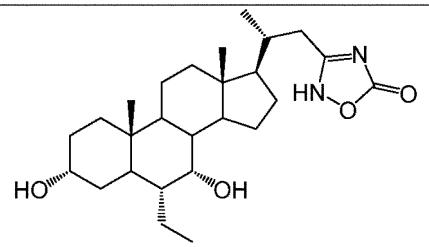
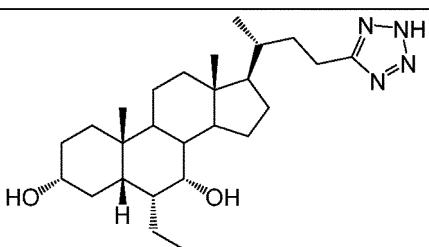
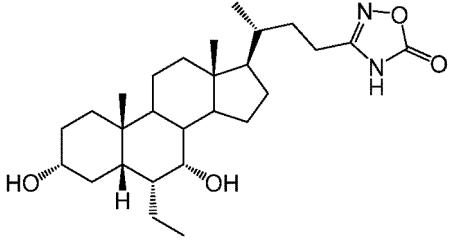
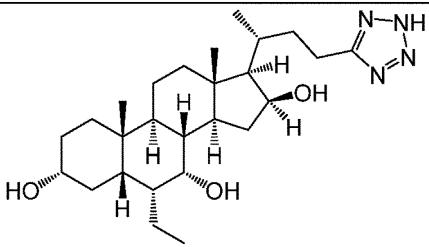
50

【表 2】

化合物番号	化学構造	
6		10
7		
8		20
9		30
10		
11		40

【0068】

【表 3】

化合物番号	化学構造	
12		10
13		
14		20
15		30
16		
17		40

【表4】

化合物番号	化学構造	
18		10
19		20
20		
21		30
22		40

【表 5】

化合物番号	化学構造	
23		10
24		
25		20
26		30
27		40

【0071】

一態様において、本願は本願の化合物を含み、この化合物は薬学的に許容可能な塩である。

【0072】

本願の一態様は、本願の化合物または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む組成物を含む。

【0073】

本願の化合物の合成

本願は、本明細書中に記載の式のそれぞれの化合物の合成のための方法を提供する。本願はまた、実施例で示されるような次のスキームによる様々な開示される本願の化合物の合成のための詳細な方法も提供する。

【0074】

10

組成物が特異的な構成要素を有する、含むまたは含有するように記載される記載を通じて、組成物はまた、引用される構成要素から基本的になるかまたはそれからなることも企図される。同様に、具体的な工程段階を有するか、含むかまたは含有するものとして方法または工程が記載される場合、この工程はまた、引用される処理段階から基本的になるかまたはそれからなる。さらに、段階の順序またはある一定の行動を行うための順序が、本願が操作可能である限り重要ではないことを理解すべきである。さらに、2つ以上の段階または行動を同時に行い得る。

【0075】

20

本願の合成工程は、多岐にわたる官能基に対して耐えることができ、したがって様々な置換出発材料を使用し得る。工程は、一般に、工程全体の完了時または完了時付近で所望の最終化合物を提供するものの、ある一定の例においては、化合物をその薬学的に許容可能な塩、エステルまたはプロドラッグにさらに変換することが望ましいものであり得る。

【0076】

本願の化合物は、標準的な合成方法および当業者にとって公知であるか本明細書中の教示に照らして当業者にとって明らかとなるであろう手順を使用することによって、市販の出発材料、文献で知られる化合物を使用して、または容易に調製される中間体から、様々な方法で調製され得る。有機分子の調製および官能基変換および操作のための標準的な合成方法および手順は、関連する科学文献から、または本分野の標準的教科書から得ることができる。何れか1つまたはいくつかのソースに限定されないものの、本明細書中で参照により組み込まれるSmith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; およびGreene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999などの古典的な教科書は、有用であり、当業者にとって公知の有機合成の認められている参考書である。合成方法の次の記載は、本願の化合物の調製のための一般的手順を例示しようとするものであり、限定するものではない。

30

【0077】

40

本願の化合物は、当業者にとって馴染み深い様々な方法によって都合よく調製され得る。本明細書中に記載の式のそれぞれの化合物は、市販の出発材料または文献の手順を使用して調製され得る出発材料から次の手順に従い調製され得る。これらの手順は本願の代表的化合物の調製を示す。

【0078】

本願で使用される略語は全て、Protective Groups in Organic Synthesis by John Wiley & Sons, IncまたはMERCK & Co., IncによるMERCK INDEXまたは他の化学の書籍またはAldrichなどの化学物質業者による化学カタログにおいて、または当技術分野で公知の使用に従い、見出される。

【0079】

50

使用および方法

本願は、対象において疾患を処置または予防するための薬剤の製造における、化合物または薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物の使用を含む。本願はまた、本願の化合物または薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体もしくは代謝産物を対象に投与することによって対象において疾患を処置または予防する方法も含む。

【0080】

本願の一態様は、疾患が、T G R 5 が関与する疾患、すなわち「T G R - 5 介在性疾患」である、使用または方法を含む。一実施形態において、T G R 5 介在性疾患は、T G R 5 が関与する、代謝疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、心疾患、腎臓病、癌および胃腸疾患から選択される。

10

【0081】

一態様において、代謝疾患は、肥満、糖尿病（および糖尿病から生じる合併症、例えば糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症など）、糖尿肥満、メタボリックシンドローム、前糖尿病インスリン抵抗性を含むインスリン抵抗性、高血圧および脂質異常症から選択される。一態様において、代謝疾患は肥満である。別の態様において、代謝疾患は糖尿病である。一態様において、糖尿病は前糖尿病およびI I型糖尿病から選択される。一態様において、代謝疾患はメタボリックシンドロームである。一態様において、代謝疾患はインスリン抵抗性である。一態様において、代謝疾患は脂質異常症である。一態様において、代謝疾患は糖尿肥満である。「糖尿肥満」という用語は、対象が糖尿病および過体重の両方を有する状態を指す。

20

【0082】

一態様において、炎症性疾患は、アレルギー、変形性関節症（O A）、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、虫垂炎、気管支喘息、肺炎、アレルギー性発疹および乾癬から選択される。

【0083】

一態様において、自己免疫疾患は、関節リウマチ、多発性硬化症およびI型糖尿病から選択される。一態様において、自己免疫疾患はエリテマトーデスである。

【0084】

一態様において、心疾患は、うっ血性心不全、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、狭心症、動脈硬化および脳血管疾患（出血、脳卒中、脳血管の梗塞）から選択される。

30

【0085】

一態様において、腎臓病は、糖尿病性腎症、慢性腎不全、糸球体腎炎、高血圧性腎硬化症、慢性糸球体腎炎、慢性移植糸球体症、慢性間質性腎炎および多囊胞性腎疾患から選択される。

【0086】

一態様において、胃腸疾患は、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）、短腸症候群（放射線照射後の大腸炎）、顕微鏡的大腸炎、過敏性腸症候群（吸収不良）および細菌異常増殖から選択される。

【0087】

40

一態様において、癌は、結直腸癌、肝臓癌、肝細胞癌、胆管細胞癌、腎臓癌、胃癌、肺臓癌、前立腺癌およびインスラノーマ（i n s u l a n o m a）から選択される。

【0088】

一態様において、本願は、本願の化合物がT G R 5 アゴニストである、使用または方法を含む。

【0089】

一態様において、本願は、化合物または組成物が対象に経口投与、眼内投与、点眼、非経口、静脈内または局所投与される、使用または方法を含む。一態様において、対象はヒトである。

【0090】

50

本願は、対象に治療的有効量の本願の化合物を投与することを含む、使用または方法を含む。本願はまた、対象に予防的有効量の本願の化合物を投与することを含む、使用または方法も含む。

【0091】

本願の化合物および組成物は、様々な経路で投与され得、例えば、経口、皮下、筋肉内、静脈内または腹腔内投与され得る。好ましい投与経路は、70 kg 成人に対する、1日あたり約0.01～5000 mg、好ましくは5～500 mgの本願の化合物の1日用量での、経口、皮下および静脈内投与である。適切な用量は、単回1日用量で、または適切な間隔で与えられる分割用量として、例えば1日あたり2、3、4回以上の分割用量として投与され得る。

10

【0092】

本願の化合物を含有する医薬組成物を調製するために、不活性および薬学的に許容可能な担体を使用する。薬学的担体は固形または液体の何れかであり得る。固形製剤としては、例えば、粉剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル、カシェーおよび坐薬が挙げられる。固形担体は、希釀剤、香味料、溶解剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤または錠剤崩壊剤としても作用し得る1つ以上の物質であり得；これは封入材料でもあり得る。

【0093】

粉末において、担体は一般に、微粉化活性成分、例えば本願の化合物とともに混合物中にある微粉化固形物である。錠剤において、活性成分は、適切な割合で必要な結合特性を有する担体と混合され、所望の形態およびサイズに圧縮される。

20

【0094】

坐薬の形態の医薬組成物を調製するために、脂肪酸グリセリドおよびカカオバターの混合物などの低融点ワックスを最初に溶融させ、例えば攪拌することにより活性成分がそこで分散される。次に、溶融した均一な混合物を都合の良いサイズの鋳型に注ぎ、冷却して固化させる。

【0095】

粉末および錠剤は、好ましくは約5重量%～約70重量%の間の本願の化合物の活性成分を含有する。適切な担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオバターなどが挙げられる。

30

【0096】

本医薬組成物は、本願の化合物（他の担体ありまたはなし）が担体により取り囲まれるカプセルを提供する担体としての封入材料を伴う活性化合物の処方物を含み得、担体が化合物と会合するようになっている。同様に、カシェーも含まれ得る。経口投与に適切な固形剤型として錠剤、粉剤、カシェーおよびカプセルを使用し得る。

【0097】

液体医薬組成物としては、例えば、経口、眼内、点眼または非経口投与に適切な溶液、経口投与に適切な懸濁液およびエマルションが挙げられる。水、緩衝水、生理食塩水、P B S、エタノールまたはプロピレングリコールを含む活性成分の滅菌水溶液または溶媒中の活性成分の滅菌溶液は、非経口投与に適切な液体組成物の例である。本組成物は、p H調整および緩衝剤、等張性調整剤、湿潤剤、界面活性剤など、生理的状態に近付けるために、必要に応じて薬学的に許容可能な補助物質を含有し得る。

40

【0098】

滅菌溶液は、所望の溶媒系中で活性成分（例えば本願の化合物）を溶解させ、次いで得られた溶液を膜フィルターに通してそれを滅菌することによって、あるいは滅菌条件下で既に滅菌された溶媒中で滅菌化合物を溶解させることによって調製され得る。得られる水溶液は、それ自身使用のためにパッケージ化され得るかまたは凍結乾燥され得、凍結乾燥製剤を投与前に滅菌水性担体と合わせる。本製剤のp Hは一般的に、3～11、より好ましくは5～9、最も好ましくは7～8となろう。

50

【 0 0 9 9 】

本願の化合物を含有する医薬組成物は、予防的および／または治療的処置のために投与され得る。治療的適用において、組成物は、疾患およびその合併症の症状を治癒させる、逆転させる、または少なくとも部分的に遅延もしくは不活性化させるのに十分な量で投与される。疾患およびその合併症の症状を治癒させる、逆転させる、または少なくとも部分的に遅延もしくは不活性化させるのに的確な量は、「治療的有効用量」として定められる。予防的適用において、組成物は、疾患およびその合併症の症状を予防するのに十分な量で投与される。疾患およびその合併症の症状を予防するのに的確な量は、「予防的有効用量」として定められる。

【 0 1 0 0 】

10

治療用途に有効な量は、疾患または状態の重症度および患者の体重および全般的状態に依存するが、一般に70kgの患者に対して化合物約0.1mg～約2,000mg／日の範囲であり、70kgの患者に対して化合物約5mg～約500mg／日の投与量がより一般的に使用される。

【 0 1 0 1 】

予防的な適用において、疾患の発症を遅延させるかまたは予防するのに十分な量で、本願の化合物を含有する医薬組成物を疾患に罹患し易いかまたは疾患発症のリスクがある患者に投与する。この使用において、本化合物の的確な量は、繰り返すと、患者の健康状態および体重に依存するが、一般に70kgの患者に対して約0.1mg～約2,000mg／日、より一般的には70kgの患者に対して約5mg～約500mg／日の範囲である。

20

【 0 1 0 2 】

本組成物の単回または複数回投与は、処置を行う医師により選択される用量レベルおよびパターンで行い得る。何れにしても、本製剤処方は、患者において疾患を効果的に処置または予防するのに十分な量の本願の化合物を提供すべきである。

【 0 1 0 3 】

本願はまた、本願の使用および方法に従い疾患を予防または処置するためのキットも提供する。一態様において、本願は、対象において疾患を処置または予防するためのキットを含み、このキットは、本願の化合物またはその塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、アミノ酸抱合体または代謝産物を含む。本キットは、一般的には、有効量の本願の化合物を含有する医薬組成物ならびに、処置され得る患者のタイプ、スケジュール（例えば用量および頻度）および投与経路などの記載を含め、本医薬組成物の投薬方法の指示書を含有する情報資料を含む。

30

【 0 1 0 4 】

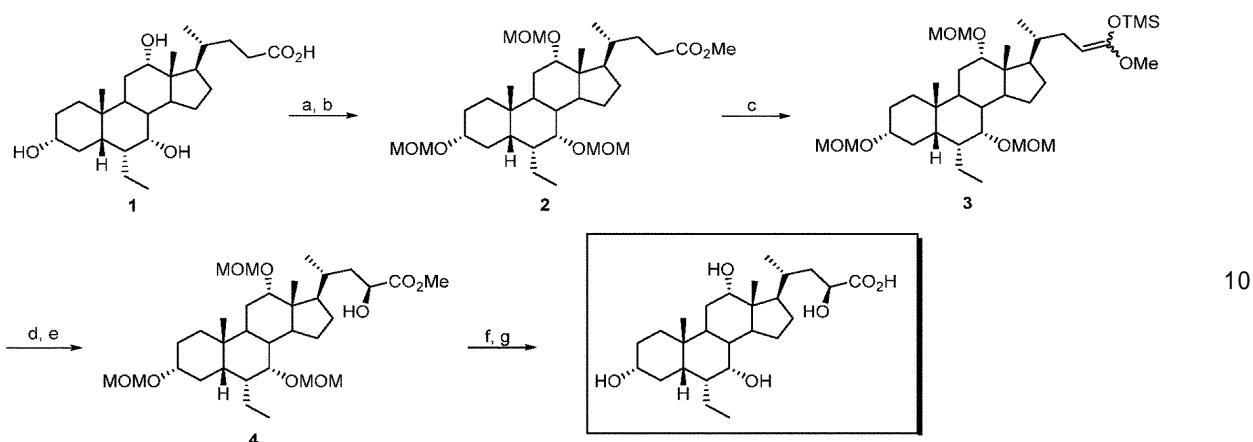
本明細書中で引用される全ての刊行物および特許文書は、このような刊行物または文書のそれぞれが具体的に、および個別に、参照により本明細書中に組み込まれることを示すかのように、参照により本明細書中に組み込まれる。刊行物および特許文書の引用は、何れも関連先行技術であることを受け入れることを意図するものではないし、その内容または日付に関して何らかの受け入れを構成するものでもない。本願をここで書面により記載しているが、当業者は、本願が様々な実施形態において実施され得、前述の説明および以下の実施例が、例示目的のものであり、続く特許請求の範囲の限定ではないことを認識するであろう。

40

【実施例】**【 0 1 0 5 】**

実施例1：化合物1の合成

【化 8】



試薬および条件: a) p -TSA, MeOH, us; b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 , 還流; c) LDA, TMSCl, THF, -78°C ; d) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 ; e) K_2CO_3 , MeOH; f) HCl , MeOH, 45°C ; g) NaOH , MeOH, 45°C 。

メチル 3, 7, 12 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 24 - オアート (2)

MeOH (150 mL) 中の 3, 7, 12 - トリヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 24 - オイン酸 (6-ECA、1) (20.0 g, 45.9 mmol) の溶液に、 p - トルエンスルホン酸 (0.44 g, 2.29 mmol) を添加し、得られた混合物を超音波照射下で 2 時間反応させた。MeOH を減圧下で除去し、残渣を AcOEt (200 mL) 中で溶解させ、飽和 NaHCO_3 (200 mL)、 H_2O (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣を CH_2Cl_2 (180 mL) 中で溶解させ、得られた溶液をジイソプロピルエチルアミン (94 mL, 550.5 mmol)、4 - (N, N - ジメチルアミノ) - ピリジン (0.56 g, 4.6 mmol) およびメトキシメチルクロリド (31.2 mL, 412.8 mmol) で処理した。混合物を攪拌し、48 時間還流させた。反応物を室温で冷却し、 H_2O (100 mL)、 HCl 3 N (100 mL)、 H_2O (100 mL)、飽和 NaHCO_3 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、26.61 g (45.65 mmol) の 2 を薄黄色油状物質として得た (定量的収率)。

【0106】

(E + Z) - 3, 7, 12 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 24, 24 - トリメチルシリルオキシ - メトキシ - 5 - コラ - 23 - エン (3)

N_2 霧囲気下で -40°C で冷却した蒸留 THF (40 mL) 中のジイソプロピルアミン (11.7 mL, 82.5 mmol) の攪拌溶液に、ヘキサン中の $n\text{BuLi}$ 2.5 M (32.0 mL, 79.3 mmol) を滴加した。15 分後、溶液を -78°C まで冷却し、クロロトリメチルシラン (12.7 mL, 84.5 mmol) を滴加した。さらに 15 分後、内部温度が -70°C を超えないように維持しながら、蒸留 THF (20 mL) 中の 3 (6.0 g, 10.30 mmol) の溶液を約 20 分で少量ずつ添加した。添加が完了したら、反応混合物を -78°C で 1 時間攪拌し、次いで室温で温めた。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を石油エーテル (80 mL) 中で懸濁し、真空下でろ過した。液を減圧下で濃縮して、10.12 g の油状残渣を得て、これをさらに精製せずに次の段階のために使用した。

【0107】

メチル 3, 7, 12 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 23 (S) - ヒドロキシ - 5 - コラン - 24 - オアート (4)

N_2 霧囲気下の蒸留 CH_2Cl_2 (50 mL) 中の新鮮結晶化および酢酸不含四酢酸鉛

10

20

30

40

50

(IV) (6.85 g, 15.46 mmol) の懸濁液に、CH₂Cl₂ (30 mL) 中の 3 (10.12 g) の溶液を滴加した。30 分後、セライトパッドに通して反応混合物を真空下でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルパッド (h: 6 cm, : 2 cm) に通して残渣をろ過し、石油エーテル / AcOEt (8:2, v/v) で粗製反応混合物を回収した。溶媒蒸発後、残渣 (6.50 g) を MeOH (50 mL) 中で溶解させ、室温で 15 分間、炭酸カリウム (2.13 g, 15.5 mmol) で処理した。次いで混合物を CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、真空下でろ過した。ろ液をさらに CH₂Cl₂ (70 mL) で希釈し、ブライン (70 mL) で洗浄した。水相を CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) で抽出し、回収した有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を中圧液体クロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル / AcOEt (65:35, v/v) により構成されるアイソクラチック溶出で、収率 19% で所望の化合物を回収した。 10

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) 0.65 (3H, s, 18-CH₃), 0.81-0.88 (6H, m, 19-CH₃ + CH₂CH₃), 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz, 21-CH₃), 3.32-3.36 (1H, m, 3-CH), 3.33 (6H, m, 2 x OCH₂OCH₃), 3.39 (3H, s, OCH₂OCH₃), 3.46 (1H, s, 7-CH), 3.74 (3H, s, CO₂CH₃), 3.76 (1H, s, 12-CH), 4.18 (1H, t, J = 6.6 Hz, 23-CH), 4.51-4.72 (6H, m, 3 x OCH₂OCH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50.3 MHz) 11.7, 12.4, 18.7, 22.8, 23.0, 23.8, 24.9, 27.3, 27.6, 27.9, 30.3, 33.5, 35.5 (x 2), 40.7, 41.2, 41.8, 42.2, 45.8, 46.3, 46.7, 52.2, 54.9, 55.7, 55.9, 69.9, 77.4, 79.9, 80.0, 94.3, 95.8, 98.4, 176.0. 20

【0108】

3, 7, 12, 23(S)-テトラヒドロキシ-6-エチル-5-コラン-2-4-オイン酸 (化合物 1)

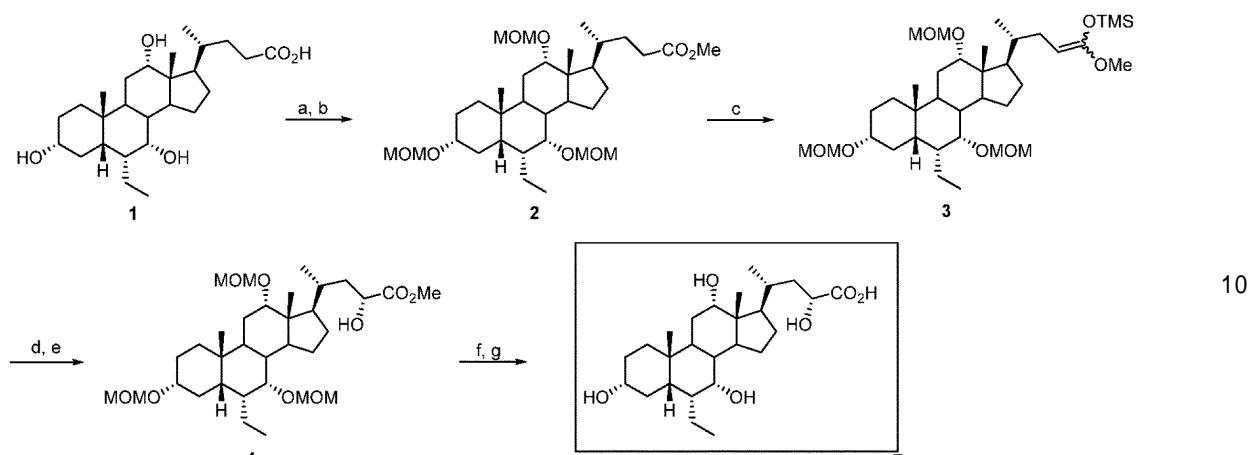
MeOH (7 mL) 中の 4 (0.10 g, 0.17 mmol) の溶液に HCl 3 N (0.60 mL, 1.80 mmol) を添加し、混合物を 45 度で 18 時間攪拌した。水酸化ナトリウム (0.10 g, 2.50 mmol) を添加し、混合物を 45 度さらに 5 時間攪拌した。MeOH を減圧下で除去し、残渣を H₂O で 10 mL まで希釈し、Et₂O (2 x 5 mL) で洗浄した。水相を HCl 3 N で酸性化し、CH₃Cl₃ / MeOH (85:15, v/v) (5 x 10 mL) で抽出し、減圧下で濃縮した。溶出液として H₂O / MeOH (9:1 1:1, v/v) を使用することにより、得られた残渣を RP-18 中圧液体クロマトグラフィーによって精製して、78% の収率で所望の化合物、化合物 1 を得た。 30

r_f: 0.11 (TLC: シリカゲル 60 RP-8 F₂₅₄S; 溶出液: H₂O / MeCN 60:40)。¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) 0.58 (3H, s, 18-CH₃), 0.72-0.75 (6H, m, 19-CH₃ + CH₂CH₃), 0.90 (3H, d, J = 6.0 Hz, 21-CH₃), 3.25-3.34 (1H, m, 3-CH), 3.62 (1H, s, 7-CH), 3.89 (1H, t, J = 8.0 Hz, 23-CH), 3.93 (1H, s, 12-CH). ¹³C-NMR (D₂O, 100.6 MHz) 11.0, 11.9, 17.8, 21.8, 22.4, 22.8, 26.7, 27.4, 27.7, 29.1, 32.4, 33.3, 34.7, 39.7, 41.0, 41.1, 41.6, 44.8, 46.2, 47.3, 48.8, 70.4, 71.9 (x 2), 73.1, 182.0. 40

【0109】

実施例 2：化合物 2 の合成

【化9】



試薬および条件: a) p -TSA, MeOH, us; b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 , 還流; c) LDA, TMSCl, THF, -78°C ; d) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 ; e) K_2CO_3 , MeOH; f) HCl , MeOH, 45°C ; g) NaOH , MeOH, 45°C 。

メチル 3 α , 7 α , 12 α -トリメトキシメチルオキシ-6 β -エチル-5 β -コラン-2 β -オアート(2)

MeOH(150mL)中の3 α , 7 α , 12 α -トリヒドロキシ-6 β -エチル-5 β -コラン-2 β -オイン酸(6-ECA、1)(20.0g、45.9mmol)の溶液にp-トルエンスルホン酸(0.44g、2.29mmol)を添加し、得られた混合物を超音波照射下で2時間反応させた。MeOHを減圧下で除去し、残渣をAcEt(200mL)中で溶解させ、 NaHCO_3 飽和溶液(200mL)、 H_2O (200mL)およびブライン(200mL)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣を CH_2Cl_2 (180mL)中で溶解させ、得られた溶液をジイソプロピルエチルアミン(94mL、550.5mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン(0.56g、4.6mmol)およびメトキシメチルクロリド(31.2mL、412.8mmol)で処理した。混合物を攪拌し、48時間還流させた。反応物を室温で冷却し、 H_2O (100mL)、 HCl 3N(100mL)、 H_2O (100mL)、飽和 NaHCO_3 (100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、26.61g(45.65mmol)の2を薄黄色油状物質として得た(定量的収率)。

【0110】

(E+Z)-3 α , 7 α , 12 α -トリメトキシメチルオキシ-6 β -エチル-2 β , 2 α -トリメチルシリルオキシ-メトキシ-5 β -コラ-23-エン(3)

N_2 雰囲気下で-40で冷却した蒸留THF(40mL)中のジイソプロピルアミン(11.7mL、82.5mmol)の攪拌溶液に、ヘキサン中のnBuLi 2.5M(32.0mL、79.3mmol)を滴加した。15分後、溶液を-78まで冷却し、クロロトリメチルシラン(12.7mL、84.5mmol)を滴加した。さらに15分後、内部温度が-70を超えないように維持しながら、蒸留THF(20mL)中の3(6.0g、10.30mmol)の溶液を約20分で少量ずつ添加した。添加が完了したら、反応混合物を-78で1時間攪拌し、次いで室温で温めた。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を石油エーテル(80mL)中で懸濁し、真空下でろ過した。液を減圧下で濃縮して、10.12gの油状残渣を得て、これをさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【0111】

メチル 3 α , 7 α , 12 α -トリメトキシメチルオキシ-6 β -エチル-2 β (R)-ヒドロキシ-5 β -コラン-2 β -オアート(4)

N_2 雰囲気下の蒸留 CH_2Cl_2 (50mL)中の新鮮結晶化および酢酸不含四酢酸鉛

20

30

40

50

(IV) (6.85 g, 15.46 mmol) の懸濁液に、CH₂Cl₂ (30 mL) 中の 3 (10.12 g) の溶液を滴加した。30 分後、セライトパッドに通して反応混合物を真空下でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルパッド (h: 6 cm, : 2 cm) に通して残渣をろ過し、石油エーテル / AcOEt (8:2, v/v) で粗製反応混合物を回収した。溶媒蒸発後、残渣 (6.50 g) を MeOH (50 mL) 中で溶解させ、室温で 15 分間、炭酸カリウム (2.13 g, 15.5 mmol) で処理した。次いで混合物を CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、真空下でろ過した。ろ液をさらに CH₂Cl₂ (70 mL) で希釈し、ブライン (70 mL) で洗浄した。水相を CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) で抽出し、回収し、有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を中圧液体クロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル / AcOEt (65:35, v/v) により構成されるアイソクラチック溶出で所望の化合物を回収して、20% の収率で 4 を得た。
10

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) 0.69 (3H, s, 18-CH₃), 0.83-0.90 (6H, m, 19-CH₃ + CH₂CH₃), 1.01 (3H, d, J = 6.3 Hz, 21-CH₃), 3.24-3.35 (1H, m, 3-CH), 3.34 (6H, m, 2 x OCH₂OCH₃), 3.42 (3H, s, OCH₂OCH₃), 3.48 (1H, s, 7-CH), 3.76 (3H, s, CO₂CH₃), 3.81 (1H, s, 12-CH), 4.20 (1H, dd, J₁ = 1.9 Hz, J₂ = 6.0 Hz, 23-CH), 4.56-4.74 (6H, m, 3 x OCH₂OCH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50.3 MHz) 11.8, 12.5, 17.2, 28.8, 23.0, 23.8, 24.9, 27.4, 27.6, 27.8, 30.3, 32.4, 35.5 (x 2), 40.7, 41.0, 41.9, 42.3, 45.8, 46.4, 46.5, 52.4, 54.9, 55.7, 55.9, 68.0, 77.4, 80.0, 81.0, 94.3, 95.9, 98.4, 176.5.
20

【0112】

3, 7, 12, 23 (R) - テトラヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 2
4 - オイン酸 (化合物 2)

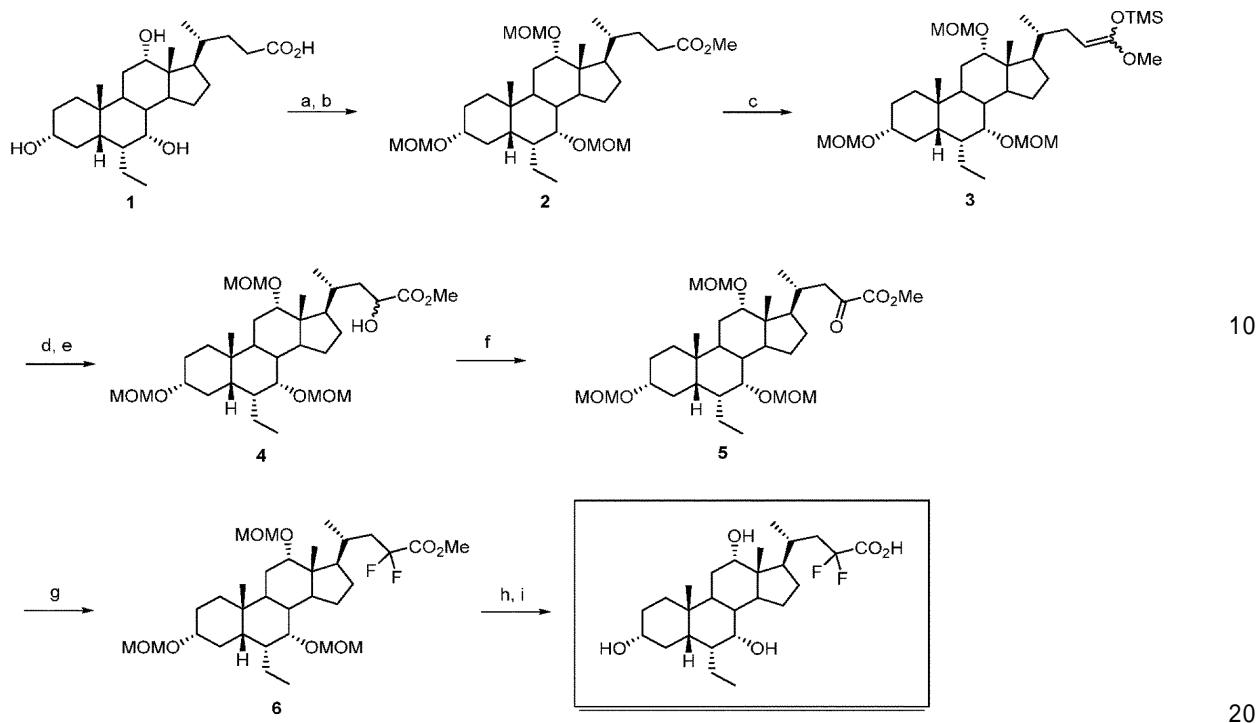
MeOH (7 mL) 中の 4a または 4b (0.10 g, 0.17 mmol) の溶液に、
HCl 3N (0.60 mL, 1.80 mmol) を添加し、混合物を 45 度で 18 時間
攪拌した。水酸化ナトリウム (0.10 g, 2.50 mmol) を添加し、混合物を 45
度さらに 5 時間攪拌した。MeOH を減圧下で除去し、残渣を H₂O で 10 mL まで希
釀し、Et₂O (2 x 5 mL) で洗浄した。水相を HCl 3N で酸性化し、CH₃Cl₃ / MeOH (85:15, v/v) (5 x 10 mL) で抽出し、減圧下で濃縮した。RP - 18 中圧液体クロマトグラフィーにより、溶出液として H₂O / MeOH (9:1
1:1, v/v) を使用して、得られた残渣を精製して、71% の収率で所望の化合物、
化合物 2 を得た。
30

r_f: 0.10 (TLC: シリカゲル 60 RP - 8 F₂₅₄S; 溶出液: H₂O / MeCN 60:40)。¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) 0.66 (3H, s, 18-CH₃), 0.78-0.86 (6H, m, 19-CH₃ + CH₂CH₃), 0.96 (3H, pss, 21-CH₃), 1.96-2.00 (1H, m, 22-CH₂), 3.30-3.37 (1H, m, 3-CH), 3.66 (1H, s, 7-CH), 3.95 (1H, m, 23-CH), 4.01 (1H, s, 12-CH). ¹³C-NMR (D₂O, 100.6 MHz) 11.2, 12.2, 16.1, 21.9, 22.6, 22.8, 26.8, 27.3, 27.9, 29.1, 32.4, 34.8, 35.2, 39.9, 40.8, 41.3, 41.7, 45.0, 46.3 (x 2), 47.3, 69.9, 70.4, 71.8, 73.0, 182.7.
40

【0113】

実施例 3 : 化合物 3 の合成

【化10】



試薬および条件: a) p TSA, MeOH, us; b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 , 還流; c) LDA, TMSCl, THF, -78°C ; d) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 ; e) K_2CO_3 , MeOH; f) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -60°C ; g) DAST, CH_2Cl_2 ; h) HCl , MeOH, 45°C ; i) NaOH , MeOH, 45°C 。

メチル 3, 7, 12 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 24 - オアート (2)

MeOH (150 mL) 中の 3, 7, 12 - トリヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 24 - オイン酸 (6-ECA、1) (20.0 g, 45.9 mmol) の溶液に p - トルエンスルホン酸 (0.44 g, 2.29 mmol) を添加し、得られた混合物を超音波照射下で 2 時間反応させた。 MeOH を減圧下で除去し、 AcOEt (200 mL) 中で残渣を溶解させ、 NaHCO_3 飽和溶液 (200 mL)、 H_2O (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣を CH_2Cl_2 (180 mL) 中で溶解させ、得られた溶液をジイソプロピルエチルアミン (94 mL, 550.5 mmol)、4 - (N, N - ジメチルアミノ) - ピリジン (0.56 g, 4.6 mmol) およびメトキシメチルクロリド (31.2 mL, 412.8 mmol) で処理した。混合物を攪拌し、48 時間還流させた。反応物を室温で冷却し、 H_2O (100 mL)、 HCl 3N (100 mL)、 H_2O (100 mL)、飽和 NaHCO_3 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として 26.61 g (45.65 mmol) の 2 を得た (定量的収率)。

【0114】

(E + Z) - 3, 7, 12 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 24, 24 - トリメチルシリルオキシ - メトキシ - 5 - コラ - 23 - エン (3)

N_2 霧囲気下であり、-40 に冷却した蒸留 THF (40 mL) 中のジイソプロピルアミン (11.7 mL, 82.5 mmol) の攪拌溶液に、ヘキサン中の $n\text{BuLi}$ 2.5 M (32.0 mL, 79.3 mmol) を滴加した。15 分後、溶液を -78°C まで冷却し、クロロトリメチルシラン (12.7 mL, 84.5 mmol) を滴加した。さらに 15 分後、内部温度が -70°C を超えないように維持しながら、蒸留 THF (20 mL) 中の 3 (6.0 g, 10.30 mmol) の溶液を約 20 分で少量ずつ添加した。添加が完了したら、反応混合物を -78°C で 1 時間攪拌し、次いで室温で温めた。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を石油エーテル (80 mL) 中で懸濁し、真空下でろ過した。液

40

30

50

を減圧下で濃縮して、10.12 g の油状残渣を得て、これをさらに精製せずに次の段階で使用した。

【0115】

メチル23(R+S)-ヒドロキシ-6-エチル-3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-5-コラン-24-オアート(4)

N₂雰囲気下の蒸留CH₂Cl₂(50 mL)中の新鮮結晶化および酢酸不含四酢酸鉛(IV)(6.85 g, 15.46 mmol)の懸濁液に、CH₂Cl₂(30 mL)中の3(10.12 g)の溶液を滴加した。30分後、セライトパッドに通して反応混合物を真空下でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルパッド(h: 6 cm, : 2 cm)に通して残渣をろ過し、石油エーテル/AcOEt(8:2, v/v)で粗製反応混合物を回収した。溶媒蒸発後、残渣(6.50 g)をMeOH(50 mL)中で溶解させ、室温で15分間、炭酸カリウム(2.13 g, 15.5 mmol)で処理した。次いで混合物をCH₂Cl₂(50 mL)で希釈し、真空下でろ過した。ろ液をさらにCH₂Cl₂(70 mL)で希釈し、ブライン(70 mL)で洗浄した。水相をCH₂Cl₂(3 x 40 mL)で抽出し、回収し、有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶出液として石油エーテル/AcOEt(9:1 7:3, v/v)を使用することにより、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、2つのエピマーの混合物として2.53 g(4.26 mmol, 41%)の4を得た。

【0116】

メチル23-オキソ-6-エチル-3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-5-コラン-24-オアート(5)

N₂雰囲気下であり、-60に冷却した蒸留CH₂Cl₂(70 mL)中の塩化オキサリル(4.0 mL, 46.7 mmol)の溶液に、CH₂Cl₂(10 mL)中で希釈したDMSO(6.60 mL, 93.4 mmol)を滴加した。15分後、CH₂Cl₂(70 mL)中の4(11.2 g, 18.7 mmol)の溶液を滴加し、得られた混合物を-60で1時間攪拌した。トリエチルアミン(26.2 mL, 186.8 mmol)を滴加し、混合物をゆっくりと室温で温めた。反応混合物を5分間、KOH 1M(100 mL)で処理し、水および有機相を分離した。次いで水相をCH₂Cl₂(2 x 50 mL)で抽出した。回収した有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製し、石油エーテル/AcOEtの溶液(85:15, v/v)を使用して純粋な中間体5(6.82 g, 11.4 mmol, 61%)を得た。

【0117】

メチル3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-23,23-ゲムジフルオロ-5-コラン-24-オアート(6)

N₂雰囲気下の蒸留CH₂Cl₂(100 mL)中の5(6.82 g, 11.4 mmol)の溶液に、ジエチルアミノサルファートリフルオリド(15.1 mL, 114.4 mmol)を添加し、反応物を室温で8時間攪拌した。水-氷浴中に入っており、マグネット攪拌下のNaHCO₃飽和溶液(250 mL)中に混合物を慎重に注いだ。CO₂の放出が完了したら、2相を分離し、有機層をH₂O(100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル/AcOEt(9:1, v/v)の溶液で溶出してシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製し、所望の化合物6(5.17 g, 8.4 mmol, 73%)を回収した。

【0118】

3,7,12-トリヒドロキシ-6-エチル-23,23-ゲムジフルオロ-5-コラン-24-オイン酸(化合物3)

MeOH(50 mL)中の6(5.17 g, 8.4 mmol)の溶液に、HCl 3 N(25.1 mL, 75.4 mmol)を添加し、混合物を45で18時間攪拌した。水酸化ナトリウム(5.0 g, 125.6 mmol)を添加し、45でさらに5時間、混合物を反応させた。次いでMeOHを減圧下で除去し、残渣をH₂Oで70 mLまで希釈

10

20

30

40

50

し、 Et_2O ($2 \times 30 \text{ mL}$) で洗浄した。水相を HCl 3N で酸性化し、 $\text{RP}-18$ シリカゲルパッド ($h: 4 \text{ cm}$ 、 $w: 2 \text{ cm}$) に通して、得られた白っぽい懸濁液を真空下でろ過し、 H_2O (250 mL) で洗浄し、 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ($1:1, \text{v/v}$) で粗製化合物を回収した。溶媒を減圧下で除去したら、溶出液として $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ($8:2:6:4, \text{v/v}$) を使用することにより、残渣を $\text{RP}-18$ 中圧液体クロマトグラフィーによって精製し、 3.59 g の純粋な化合物 3 (91%) を得た。

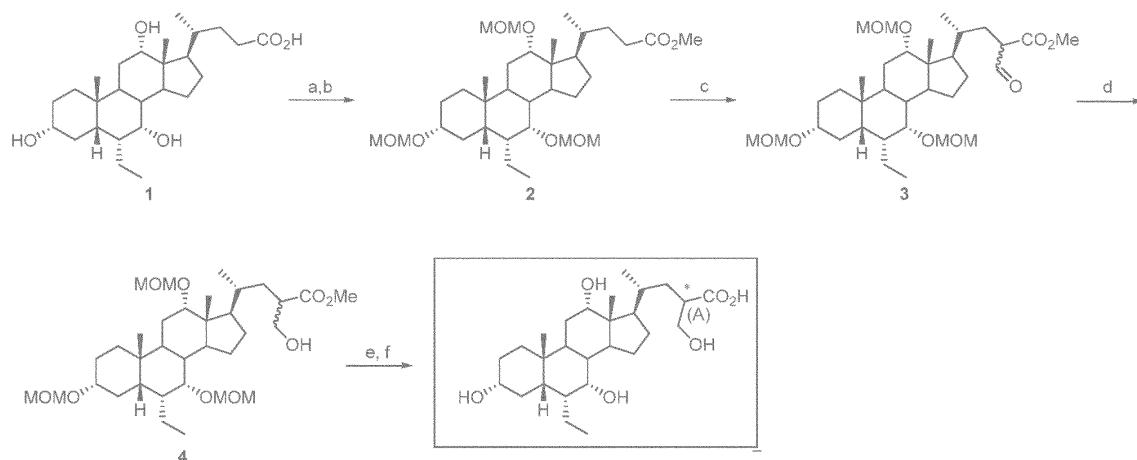
$\text{rf: } 0.65$ (TLC: シリカゲル 60 RP-8 F₂₅₄S; 溶出液: $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 50:50)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.61 (3H, s, 18-CH₃), 0.80-0.86 (6H, m, 19-CH₃ + CH₂CH₃), 0.93 (3H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 21-CH₃), 3.30-3.36 (1H, m, 3-CH), 3.48 (1H, s, 7-CH), 3.78 (1H, s, 12-CH), 3.78 (1H, s, OH), 3.97 (1H, s, OH), 4.17-4.21 (1H, bs, OH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100.6 MHz) δ 11.7, 12.1, 18.4, 22.18, 22.6, 22.9, 26.5, 27.4, 28.6, 30.2, 30.6, 30.8, 33.4, 34.8, 35.5, 41.2, 41.6, 45.4, 45.9, 46.4, 68.3, 70.6, 70.8, 117.2 (t, $J_{\text{C}-\text{F}} = 248.7 \text{ Hz}$), 165.5 (t, $J_{\text{C}-\text{F}} = 31.9 \text{ Hz}$). ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 376.5 MHz) δ -102.2 (2F, m). MS-TOIC (-) m/z: 471.3.

【0119】

20

実施例 4：化合物 4 の合成

【化11】



試薬および条件: a) pTSA, MeOH, us; b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 , 還流; c) LDA, HCO_2Et , THF, -78°C ; d) NaBH_4 , $\text{THF}, \text{H}_2\text{O}, 0^\circ\text{C}$; e) HCl , $\text{MeOH}, 45^\circ\text{C}$; f) NaOH , $\text{MeOH}, 45^\circ\text{C}$.

30

メチル 3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-コラン-24-オアート (2)

40

MeOH (150 mL) 中の 3,7,12-トリヒドロキシ-6-エチル-5-コラン-24-オイン酸 (6-ECA、1) (20.0 g 、 45.9 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (0.44 g 、 2.29 mmol) を添加し、得られた混合物を超音波照射下で 2 時間反応させた。 MeOH を減圧下で除去し、残渣を AcOEt (200 mL) 中で溶解させ、 NaHCO_3 飽和溶液 (200 mL)、 H_2O (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣を CH_2Cl_2 (180 mL) 中で溶解させ、得られた溶液をジイソプロピルエチルアミン (94 mL 、 550.5 mmol)、4-(N,N -ジメチルアミノ)-ピリジン (0.56 g 、 4.6 mmol) およびメトキシメチルクロリド (31.2 mL 、 412.8 mmol) で処理した。混合物を攪拌し、48 時間還流

50

させた。反応物を室温で冷却し、H₂O (100mL)、HCl 3N (100mL)、H₂O (100mL)、飽和NaHCO₃ (100mL) およびブライン (100mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として 26.61g (45.65mmol) の 2 を得た (定量的収率)。

【0120】

メチル 3 , 7 , 12 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 23 (A + B) - ヒドロキシメチル - 5 - コラン - 24 - オアート (4) - 78 のドライ THF (25mL) 中のジイソプロピルアミン (0.87g, 8.59mmol) の溶液に、ヘキサン中の nBuLi 2.5M (3.1mL, 7.73mmol) を滴加した。15分後、ドライ THF (10mL) 中の化合物 2 (0.50g, 0.86mmol) の溶液を滴加し、混合物を -78 で 15 分間反応させた。次いでギ酸エチル (1.27g, 17.18mmol) を添加し、1時間反応させた後、反応物を室温まで温めた。反応混合物を H₂O (50mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。このようにして得た中間体 3 を MeOH (20mL) 中で溶解させ、0 で 30 分間、NaBH₄ により処理した。反応を H₂O (50mL) で不活性化させ、CH₂Cl₂ (3 × 50mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (100mL)、ブライン (100mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (CHCl₃ 中のイソプロパノールで溶出、2 ~ 7%、v/v) によって粗製物を精製し、エピマー混合物として 0.29g の化合物 4 を得た (0.48mmol, 56%)。 10

【0121】

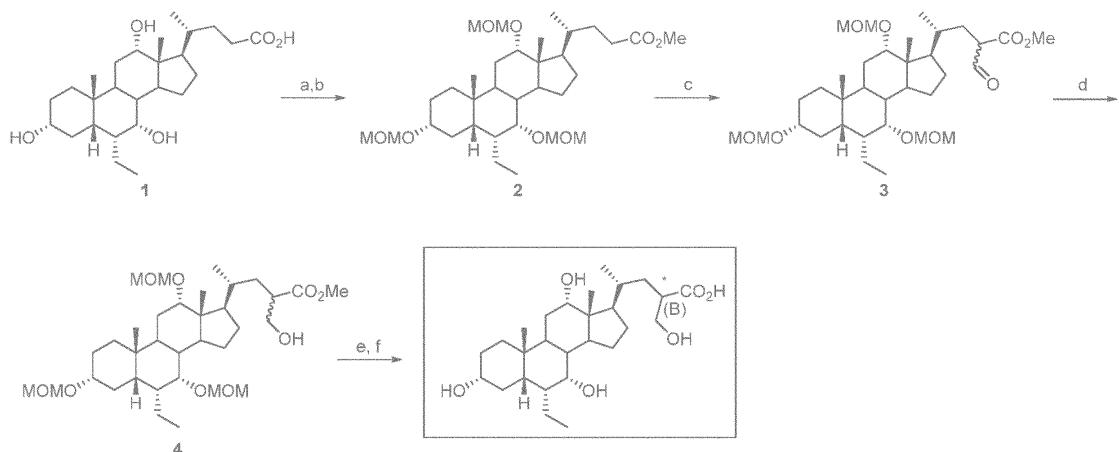
3 , 7 , 12 - トリヒドロキシ - 6 - エチル - 23 (A) - ヒドロキシメチル - 5 - コラン - 24 - オイン酸 (化合物 4) MeOH (15mL) 中の化合物 4 (0.29g, 0.48mmol) の溶液に、HCl 3N (5mL) を添加し、得られた混合物を 50 で 48 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、45 で 24 時間、pH 1.4 まで NaOH (MeOH 中 5%) で処理した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製物を H₂O (30mL) 中で懸濁し、Et₂O (2 × 10mL) で抽出した。水相を HCl 3N で酸性化し、沈殿物をろ過によって回収した。H₂O / MeOH (MeOH、10 ~ 40%) の溶液を使用して、粗製化合物を中圧液体クロマトグラフィーによって精製した。エピマー化合物 4 を 29% 収率で得た (0.065g, 0.14mmol)。 30

r_f : 0.39 (TLC : シリカゲル 60 RP - 8 F₂₅₄S ; 溶出液 : H₂O / MeOH 20 : 80)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) : 0.71 (3H, s, 18 - CH₃) , 0.89 - 0.92 (6H, m, 19 - CH₃ + CH₂CH₃) , 1.06 (3H, d, J = 5.7Hz, 21 - CH₃) , 2.55 - 2.62 (1H, bs, 23 - CH) , 3.29 - 3.34 (1H, m, 3 - CH) , 3.55 - 3.64 (1H, s, 7 - CH) , 3.64 - 3.67 (2H, bs, CH₂OH) , 3.97 (1H, s, 12 - CH) . ¹³C-NMR (CD₃OD, 100.6MHz) : 12.6, 13.8, 18.6, 24.0 (×2), 24.8, 28.8, 29.4, 30.2, 31.6, 34.9, 36.3, 36.8, 37.6, 37.8, 42.3, 43.7 (×2), 47.4, 48.2, 66.6, 71.7, 73.7, 74.6, 176.3 40

【0122】

実施例 5 : 化合物 5 の合成

【化12】



試薬および条件: a) pTSA、MeOH、us; b)MOMCl、DIPEA、DMAP、CH₂Cl₂、還流; c) LDA、HCO₂Et、THF、-78°C; d) NaBH₄、THF、H₂O、0°C; e) HCl、MeOH、45°C; f) NaOH、MeOH、45°C。

メチル3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-コラン-24-オアート(2)

MeOH(150mL)中の3,7,12-トリヒドロキシ-6-エチル-5-コラン-24-オイン酸(6-ECA、1)(20.0g、45.9mmol)の溶液に、p-トルエンスルホン酸(0.44g、2.29mmol)を添加し、得られた混合物を超音波照射下で2時間反応させた。MeOHを減圧下で除去し、残渣をAcOEt(200mL)中で溶解させ、NaHCO₃飽和溶液(200mL)、H₂O(200mL)およびブライン(200mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣をCH₂Cl₂(180mL)中で溶解させ、得られた溶液をジイソプロピルエチルアミン(94mL、550.5mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン(0.56g、4.6mmol)およびメトキシメチルクロリド(31.2mL、412.8mmol)で処理した。混合物を攪拌し、48時間還流させた。反応物を室温で冷却し、H₂O(100mL)、HCl 3N(100mL)、H₂O(100mL)、飽和NaHCO₃(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として26.61g(45.65mmol)の2を得た(定量的収率)。

【0123】

メチル3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-23(A+B)-ヒドロキシメチル-5-コラン-24-オアート(4)
-78のドライTHF(25mL)中のジイソプロピルアミン(0.87g、8.59mmol)の溶液に、ヘキサン中のnBuLi 2.5M(3.1mL、7.73mmol)を滴加した。15分後、ドライTHF(10mL)中の化合物2(0.50g、0.86mmol)の溶液を滴加し、混合物を-78で15分間反応させた。次いでギ酸エチル(1.27g、17.18mmol)を添加し、1時間反応させた後、反応物を室温まで温めた。反応混合物をH₂O(50mL)に注ぎ、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。このようにして得た中間体3をMeOH(20mL)中で溶解させ、0で30分間、NaBH₄により処理した。反応をH₂O(50mL)で不活性化し、CH₂Cl₂(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(CHCl₃中のイソプロパノールで溶出、2~7%、v/v)によって精製し、エピマー混合物として0.29gの化合物4を得た(0.48mmol、56%)。

10

20

30

40

50

【0124】

3,7,12-トリヒドロキシ-6-エチル-23(B)-ヒドロキシメチル-5-コラン-24-オイン酸(化合物5)

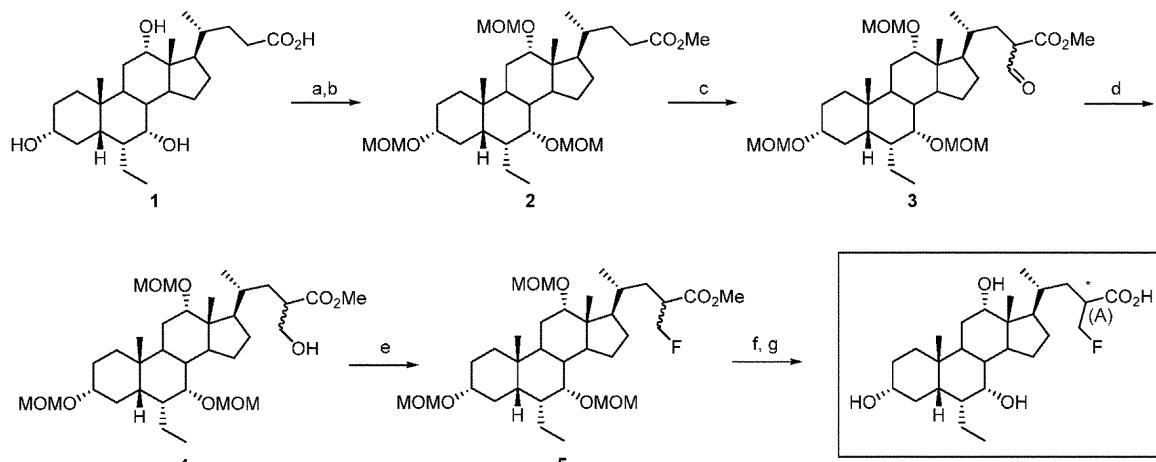
MeOH(15mL)中の化合物4(0.29g、0.48mmol)の溶液に、HCl 13N(5mL)を添加し、得られた混合物を50で48時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、45で24時間、NaOH(MeOH中5%)でpH14まで処理した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製物をH₂O(30mL)中で懸濁し、Et₂O(2×10mL)で抽出した。水相をHCl 13Nで酸性化し、沈殿物をろ過によって回収した。H₂O/MeOH(MeOH 10~40%)の溶液を使用して、粗製化合物を中圧液体クロマトグラフィーによって精製した。40%収率でエピマー化合物5を得た(0.09g、0.19mmol)。

rf: 0.36 (TLC:シリカゲル60 RP-8 F₂₅₄S; 溶出液: H₂O/MeCN 20:80)。¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz): δ: 0.72(3H, s, 18-CH₃), 0.89-0.92(6H, m, 19-CH₃+CH₂CH₃), 1.065(3H, d, J=6.0Hz, 21-CH₃), 2.39-2.46(1H, b s, 23-CH), 3.28-3.33(1H, m, 3-CH), 3.61(2H, m, CH₂OH), 3.66(1H, s, 7-CH), 3.98(1H, s, 12-CH)。¹³C-NMR(CD₃OD, 100.6MHz): δ: 12.0, 13.0, 18.0, 23.5(x2), 24.2, 28.2, 29.0, 29.6, 30.7, 31.1, 34.4, 35.8, 36.3, 36.7, 37.0, 41.8, 43.1(x2), 47.0, 47.7, 64.4, 71.2, 73.2, 74.1, 184.5.

【0125】

実施例6: 化合物6の合成

【化13】



試薬および条件: a) pTSA、MeOH、us; b) MOMCl、DIPEA、DMAP、CH₂Cl₂、還流; c) LDA、HCO₂Et、THF、-78°C; d) NaBH₄、THF、H₂O、0°C; e) D. CH₂Cl₂; f) HCl、MeOH、45°C; g) NaOH、MeOH、45°C。

メチル3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-コラン-24-オアート(2)

MeOH(150mL)中の3,7,12-トリヒドロキシ-6-エチル-5-コラン-24-オイン酸(6-ECA、1)(20.0g、45.9mmol)の溶液に、p-トルエンスルホン酸(0.44g、2.29mmol)を添加し、得られた混合物を超音波照射下で2時間反応させた。MeOHを減圧下で除去し、残渣をAcOEt(200mL)中で溶解させ、NaHCO₃飽和溶液(200mL)、H₂O(200mL)およびブライン(200mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣をCH₂Cl₂(180mL)中で溶解させ、得られた

10

20

30

40

50

溶液をジイソプロピルエチルアミン (94 mL、550.5 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン (0.56 g、4.6 mmol) およびメトキシメチルクロリド (31.2 mL、412.8 mmol) で処理した。混合物を攪拌し、48時間還流させた。反応物を室温で冷却し、H₂O (100 mL)、HCl 3N (100 mL)、H₂O (100 mL)、飽和NaHCO₃ (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として 26.61 g (45.65 mmol) の 2 を得た (定量的収率)。

【0126】

メチル3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-23(A+B)-ヒドロキシメチル-5-コラン-24-オアート (4) 10
-78 のドライ THF (25 mL) 中のジイソプロピルアミン (0.87 g、8.5 9 mmol) の溶液に、ヘキサン中の nBuLi 2.5 M (3.1 mL、7.73 mmol) を滴加した。15分後、ドライ THF (10 mL) 中の化合物 2 (0.50 g、0.86 mmol) の溶液を滴加し、混合物を -78 で 15 分間反応させた。次いでギ酸エチル (1.27 g、17.18 mmol) を添加し、1時間反応させた後、反応物を室温まで温めた。反応混合物を H₂O (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。このようにして得た中間体 3 を MeOH (20 mL) 中で溶解させ、0 で 30 分間、NaBH₄ により処理した。反応を H₂O (50 mL) で不活性化させ、CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (10 0 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (CHCl₃ 中のイソプロパノールで溶出、2~7%、v/v) によって精製し、エピマー混合物として 0.29 g の化合物 4 を得た (0.48 mmol、56%)。

【0127】

3,7,12-トリヒドロキシ-6-エチル-23(A)-フルオロメチル-フルオロメチル-5-コラン-24-オイン酸 (化合物 6)

ドライ CH₂Cl₂ (3 mL) 中の化合物 4 (0.09 g、0.16 mmol) の溶液に、ドライ CH₂Cl₂ (2 mL) 中の DAST (0.04 g、0.23 mmol) の溶液を添加した。混合物を -78 で 2 時間反応させ、続いて NaHCO₃ 飽和溶液 (10 mL) に注いで、CH₂Cl₂ (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。次いで MeOH (10 mL) 中で中間体 5 を溶解させ、室温で 12 時間、HCl 37% (0.3 mL) で処理した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を H₂O (10 mL) で懸濁し、CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物を 2 mL の NaOH (THF 中 3%) 中で溶解させ、室温で 4 時間反応させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、H₂O (10 mL) 中で懸濁し、CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、MeOH / CHCl₃ の溶液で溶出して (98:2 9:1、v/v + 0.1% AcOH)、12 mg の純粋な化合物 6 (0.026 mmol、16%) を得た。

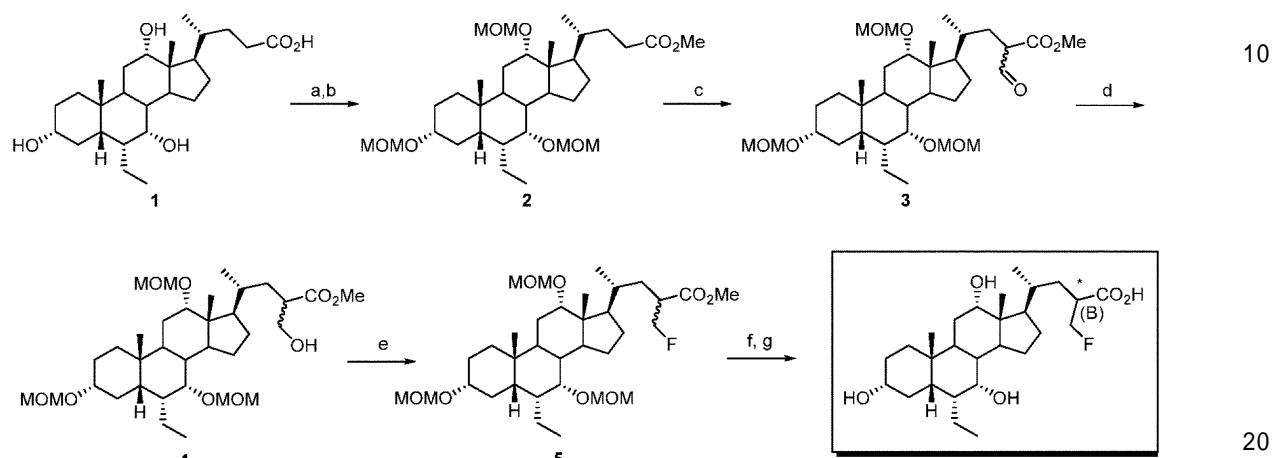
r_f: 0.29 (TLC: シリカゲル 60 RP-8 F₂₅₄S; 溶出液: H₂O / MeOH 20:80)。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 0.73 (3H, s, 18-CH₃) , 0.91-0.97 (6H, m, 19-CH₃ + CH₂CH₃) , 1.05 (1H, d, J = 6.0, 21-CH₃) , 2.10-2.19 (2H, m, 22-CH₂) , 2.51-2.54 (1H, m, 23-CH) , 3.41-3.45 (1H, m, 3-CH) , 3.53-3.57 (2H, m, CH₂F) , 3.66 (1H, s, 7-CH) , 3.97 (1H, s, 7-CH)。¹³C-NMR (CD₃OD, 100

0.6 MHz) 12.0, 13.0, 18.1, 23.4, 24.0, 28.2, 29.1, 29.7, 30.7 (x2), 31.0, 34.4, 36.0, 36.3, 36.7, 37.3, 41.7, 43.1 (x2), 46.9, 47.6, 58.9, 71.1, 73.2, 74.0, 78.4 (J_{C-F} = 392.3 Hz), 181.5.

【0128】

実施例7：化合物7の合成

【化14】



試薬および条件: a) pTSA, MeOH, us; b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂, 還流; c) LDA, HCO₂Et, THF, -78°C; d) NaBH₄, THF, H₂O, 0°C; e) DAST, CH₂Cl₂; f) HCl, MeOH, 45°C; g) NaOH, MeOH, 45°C。

メチル3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-コラン-24-オアート(2)

MeOH(150mL)中の3,7,12-トリヒドロキシ-6-エチル-5-コラン-24-オイン酸(6-ECA、1)(20.0g、45.9mmol)の溶液に、p-トルエンスルホン酸(0.44g、2.29mmol)を添加し、得られた混合物を超音波照射下で2時間反応させた。MeOHを減圧下で除去し、残渣をAcOEt(200mL)中で溶解させ、NaHCO₃飽和溶液(200mL)、H₂O(200mL)およびブライン(200mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣をCH₂Cl₂(180mL)中で溶解させ、得られた溶液をジイソプロピルエチルアミン(94mL、550.5mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン(0.56g、4.6mmol)およびメトキシメチルクロリド(31.2mL、412.8mmol)で処理した。混合物を攪拌し、48時間還流させた。反応物を室温で冷却し、H₂O(100mL)、HCl 3N(100mL)、H₂O(100mL)、飽和NaHCO₃(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として26.61g(45.65mmol)の2を得た(定量的収率)。

【0129】

メチル3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-23(A+B)-ヒドロキシメチル-5-コラン-24-オアート(4)

-78のドライTHF(25mL)中のジイソプロピルアミン(0.87g、8.59mmol)の溶液に、ヘキサン中のnBuLi 2.5M(3.1mL、7.73mmol)を滴加した。15分後、ドライTHF(10mL)中の化合物2(0.50g、0.86mmol)の溶液を滴加し、混合物を-78で15分間反応させた。次いでギ酸エチル(1.27g、17.18mmol)を添加し、1時間反応させた後、反応物を室温まで温めた。反応混合物をH₂O(50mL)に注ぎ、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。このようにして得た中間体3をMeOH(20mL)中で

10

20

30

40

50

溶解させ、0で30分間、NaBH₄により処理した。反応をH₂O(50mL)で不活性化させ、CH₂Cl₂(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(CHCl₃中のイソプロパノールで溶出、2~7%、v/v)によって精製し、エピマー混合物として0.29gの化合物4を得た(0.48mmol、56%)。

【0130】

3,7,12-トリヒドロキシ-6-エチル-23(A)-フルオロメチル-フルオロメチル-5-コラン-24-オイン酸(化合物7)

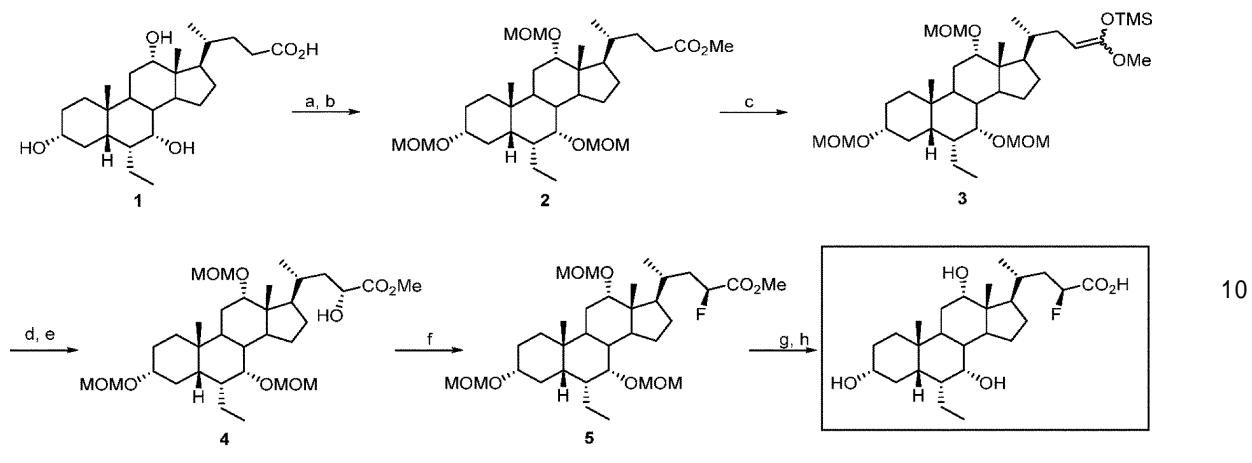
ドライCH₂Cl₂(3mL)中の化合物4(0.09g、0.16mmol)の溶液に、ドライCH₂Cl₂(2mL)中のDAST(0.04g、0.23mmol)の溶液を添加した。混合物を-78で2時間反応させ、続いてNaHCO₃飽和溶液(10mL)に注ぎ、CH₂Cl₂(2×15mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。次いでMeOH(10mL)中で中間体5を溶解させ、室温で12時間、HC1 37%(0.3mL)で処理した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をH₂O(10mL)中で懸濁し、CH₂Cl₂(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。2mLのNaOH(THF中3%)中で粗製物を溶解させ、室温で4時間反応させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、H₂O(10mL)中で懸濁し、CH₂Cl₂(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、MeOH/CHCl₃の溶液(98:29:1、v/v+0.1%AcOH)で溶出して、16mgの純粋な化合物7(0.034mmol、21%)を得た。

r_f: 0.27 (TLC:シリカゲル60 RP-8 F₂₅₄S; 溶出液: H₂O / MeOH 20:80)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 0.72 (3H, s, 18-CH₃), 0.90-0.96 (6H, m, 19-CH₃+CH₂CH₃), 1.06 (1H, d, J=6.3Hz, 21-CH₃), 2.17-2.22 (1H, m, 22-CH₂), 2.54-2.58 (1H, m, 23-CH), 3.28-3.33 (1H, m, 3-CH), 3.38-3.58 (2H, m, CH₂F), 3.66 (1H, s, 7-CH), 3.97 (1H, s, 7-CH). ¹³C-NMR (CD₃OD, 100.6MHz) δ 12.0, 13.0, 18.1, 23.5, 24.2, 28.2, 29.1, 29.7, 30.8, 31.0, 34.4, 36.0, 36.3, 36.7, 37.3, 41.7, 43.1, 46.9, 47.4, 47.6, 58.9, 71.1, 73.2, 74.0, 75.3 (J_{C-F}=452.7Hz), 181.5.

【0131】

実施例8: 化合物8の合成

【化15】



試薬および条件: a) pTSA, MeOH, us; b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 , 還流; c) LDA, TMSCl, THF, -78°C; d) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 ; e) K_2CO_3 , MeOH ; f) DAST, CH_2Cl_2 ; g) HCl , MeOH , 45°C; h) NaOH , MeOH , 45°C。

メチル 3 α , 7 α , 12 β -トリメトキシメチルオキシ-6 β -エチル-5 β -コラン-24-オアート (2)

MeOH (150 mL) 中の 3 α , 7 α , 12 β -トリヒドロキシ-6 β -エチル-5 β -コラン-24-オイン酸 (6-ECA、1) (20.0 g, 45.9 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (0.44 g, 2.29 mmol) を添加し、得られた混合物を超音波照射下で 2 時間反応させた。MeOH を減圧下で除去し、残渣を AcOEt (200 mL) 中で溶解させ、 NaHCO_3 飽和溶液 (200 mL)、 H_2O (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣を CH_2Cl_2 (180 mL) 中で溶解させ、得られた溶液をジイソプロピルエチルアミン (94 mL, 550.5 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン (0.56 g, 4.6 mmol) およびメトキシメチルクロリド (31.2 mL, 412.8 mmol) で処理した。混合物を攪拌し、48 時間還流させた。反応物を室温で冷却し、 H_2O (100 mL)、 HCl 3 N (100 mL)、 H_2O (100 mL)、飽和 NaHCO_3 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として 26.61 g (45.65 mmol) の 2 を得た (定量的収率)。

【0132】

(E + Z)-3 α , 7 α , 12 β -トリメトキシメチルオキシ-6 β -エチル-24, 24-トリメチルシリルオキシ-メトキシ-5 β -コラ-23-エン (3)

N_2 霧囲気で -40 に冷却した蒸留 THF (40 mL) 中のジイソプロピルアミン (11.7 mL, 82.5 mmol) の攪拌溶液に、ヘキサン中の $n\text{BuLi}$ 2.5 M (32.0 mL, 79.3 mmol) を滴加した。15 分後、溶液を -78 まで冷却し、クロロトリメチルシラン (12.7 mL, 84.5 mmol) を滴加した。さらに 15 分後、内部温度が -70 を超えないように維持しながら、蒸留 THF (20 mL) 中の 3 (6.0 g, 10.30 mmol) の溶液を約 20 分で少量ずつ添加した。添加が完了したら、反応混合物を -78 で 1 時間攪拌し、次いで室温で温めた。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を石油エーテル (80 mL) 中で懸濁し、真空下でろ過した。液を減圧下で濃縮して、10.12 g の油状残渣を得て、これをさらに精製せずに次の段階で使用した。

【0133】

メチル 3 α , 7 α , 12 β -トリメトキシメチルオキシ-6 β -エチル-23(R)-ヒドロキシ-5 β -コラン-24-オアート (4)

N_2 霧囲気下で蒸留 CH_2Cl_2 (50 mL) 中で新鮮結晶化および酢酸不含四酢酸鉛

(IV) (6.85 g, 15.46 mmol) の懸濁液に、CH₂Cl₂ (30 mL) 中の 3 (10.12 g) の溶液を滴加した。30 分後、セライトパッドに通して反応混合物を真空下でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルパッド (h: 6 cm, : 2 cm) に通して残渣をろ過し、石油エーテル / AcOEt (8:2, v/v) で粗製反応混合物を回収した。溶媒蒸発後、MeOH (50 mL) 中で残渣 (6.50 g) を溶解させ、室温で 15 分間、炭酸カリウム (2.13 g, 15.5 mmol) で処理した。次いで混合物を CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、真空下でろ過した。ろ液をさらに CH₂Cl₂ (70 mL) で希釈し、ブライン (70 mL) で洗浄した。水相を CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) で抽出し、回収し、有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を中圧液体クロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル / AcOEt (65:35, v/v) により構成されるアイソクラチック溶出で所望の化合物を回収して、20% 収率で 4 を得た。
10

【0134】

メチル 3, 7, 12 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 23(S) - フルオロ - 5 - コラン - 24 - オアート (5)

N₂ 霧囲気下の蒸留 CH₂Cl₂ (40 mL) 中の 4 (0.92 g, 1.53 mmol) の溶液に、ジエチルアミノサルファートリフルオリド (1.0 mL, 7.7 mmol) を添加し、室温で 10 分間、反応物を攪拌した。NaHCO₃ 飽和溶液 (30 mL) 中に混合物を慎重に注ぎ、マグネット攪拌下で水 - 氷浴中に置いた。CO₂ の放出が完了したら、2 相を分離し、有機層を H₂O (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル / AcOEt (85:15, v/v) を使用することにより、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ほぼ定量的収率で所望の化合物 5 を得た。
20

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.70 (3H, s, 18 - CH₃), 0.87 - 0.92 (6H, m, 19 - CH₃ + CH₂CH₃), 1.07 (3H, d, J = 5.7 Hz, 21 - CH₃), 3.30 - 3.37 (1H, m, 3 - CH), 3.35 (3H, s, OCH₂OCH₃), 3.36 (3H, s, OCH₂OCH₃), 3.43 (3H, s, OCH₂OCH₃), 3.49 (1H, s, 7 - CH), 3.79 (3H, s, CO₂CH₃), 3.81 (1H, s, 12 - CH), 4.59 - 4.74 (6H, m, 3 x OCH₂OCH₃), 5.01 (1H, dd, J₁ = 10.1 Hz, J₂ = 52.0 Hz, 23 - CHF).
30

【0135】

3, 7, 12 - トリヒドロキシ - 6 - エチル - 23(S) - フルオロ - 5 - コラン - 24 - オアート (化合物 8)

MeOH (20 mL) 中の 5 (0.92 g, 1.53 mmol) の溶液に、HCl 3 N (4.6 mL, 13.8 mmol) を添加し、混合物を 45 度で 18 時間攪拌した。水酸化ナトリウム (0.90 g, 22.95 mmol) を添加し、45 度さらに 5 時間、混合物を攪拌した。MeOH を減圧下で除去し、残渣を 30 mL まで H₂O で希釈し、Et₂O (2 x 15 mL) で洗浄した。水相を HCl 3 N で酸性化し、CH₃Cl₃ / MeOH (85:15, v/v) (5 x 30 mL) で抽出し、減圧下で濃縮した。溶出液として H₂O / MeOH (6:4 3:7) を使用することにより、残渣を RP - 18 中圧液体クロマトグラフィーによって精製して、87% 収率で所望の化合物、化合物 8 を得た。
40

r f: 0.44 (TLC: シリカゲル 60 RP - 8 F₂₅₄S; 溶出液: H₂O / MeCN 50:50)。¹H - NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0.74 (3H, s, 18 - CH₃), 0.89 - 0.92 (6H, m, 19 - CH₃ + CH₂CH₃), 1.13 (3H, d, J = 6.3 Hz, 21 - CH₃), 2.17 - 2.23 (1H, m, 22 - CH₂), 3.34 - 3.34 (1H, m, 3 - CH), 3.67 (1H, s, 7 - CH), 3.97 (1H, s, 12 - CH), 4.99 (1H, psd, J_(H-F) = 48 Hz, 23 - CHF).
50

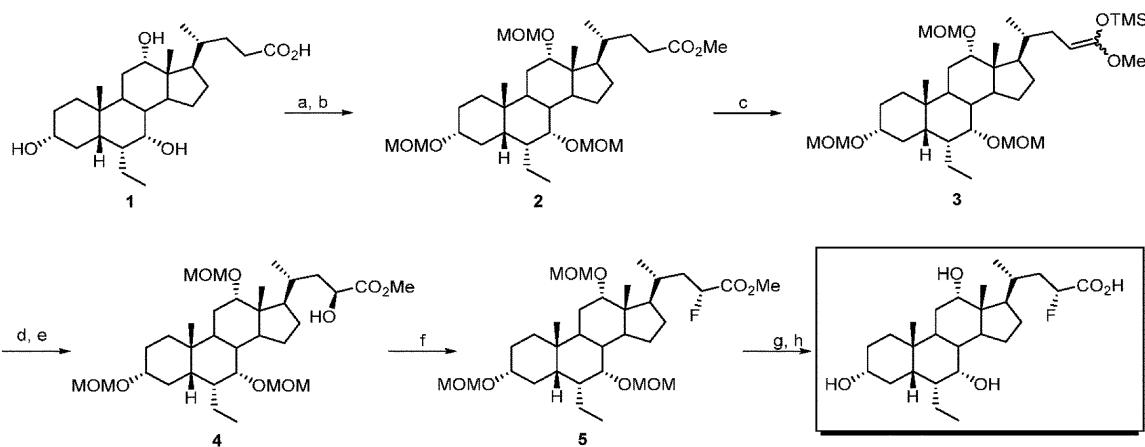
¹³C - NMR (CD₃OD, 100.6 MHz)

12.9, 13.8, 19.7, 24.3 (x2), 25.0, 29.1, 29.7, 31.9, 35.3, 36.2, 37.2 (x2), 37.6, 41.2 (d, $J_{C-F} = 19.8$ Hz) 42.6, 44.0 (x2), 47.8, 48.5, 72.0, 74.1, 74.9, 91.7 (d, $J_{C-F} = 180.4$ Hz), 176.7 (d, $J_{C-F} = 22.0$ Hz). ^{19}F -NMR (DMSO-d6, 376.5 MHz) -184.7 (1F, m).

【0136】

実施例9：化合物9の合成

【化16】



試薬および条件: a) pTSA、MeOH、us; b) MOMCl、DIPEA、DMAP、CH₂Cl₂、還流; c) LDA、TMSCl、THF、-78°C; d) Pb(OAc)₄、CH₂Cl₂; e) K₂CO₃、MeOH; f) DAST、CH₂Cl₂; g) HCl、MeOH、45°C; h) NaOH、MeOH、45°C。

メチル3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-コラン-24-オアート(2)

MeOH (150 mL) 中の3,7,12-トリヒドロキシ-6-エチル-5-コラン-24-オイン酸 (6-ECA、1) (20.0 g、45.9 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (0.44 g、2.29 mmol) を添加し、得られた混合物を超音波照射下で2時間反応させた。MeOHを減圧下で除去し、残渣をAcOEt (200 mL) 中で溶解させ、NaHCO₃飽和溶液 (200 mL)、H₂O (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣をCH₂Cl₂ (180 mL) 中で溶解させ、得られた溶液をジイソプロピルエチルアミン (94 mL、550.5 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン (0.56 g、4.6 mmol) およびメトキシメチルクロリド (31.2 mL、412.8 mmol) で処理した。混合物を攪拌し、48時間還流させた。反応物を室温で冷却し、H₂O (100 mL)、HCl 3N (100 mL)、H₂O (100 mL)、飽和NaHCO₃ (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として26.61 g (45.65 mmol) の2を得た(定量的収率)。

【0137】

(E+Z)-3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-24,24-トリメチルシリルオキシ-メトキシ-5-コラ-23-エン(3)

N₂雰囲気下の-40で冷却した蒸留THF (40 mL) 中のジイソプロピルアミン (11.7 mL、82.5 mmol) の攪拌溶液に、ヘキサン中のnBuLi 2.5 M (32.0 mL、79.3 mmol) を滴加した。15分後、溶液を-78まで冷却し、クロロトリメチルシリラン (12.7 mL、84.5 mmol) を滴加した。さらに15分後、内部温度が-70を超えないように維持しながら、蒸留THF (20 mL) 中の

3 (6 . 0 g、 1 0 . 3 0 m m o l) の溶液を約 2 0 分で少量ずつ添加した。添加が完了したら、反応混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、次いで室温で温めた。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を石油エーテル (8 0 m L) 中で懸濁し、真空下でろ過した。液を減圧下で濃縮して、1 0 . 1 2 g の油状残渣を得て、これをさらに精製せずに次の段階に對して使用した。

【 0 1 3 8 】

メチル 3 , 7 , 1 2 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 2 3 (S) - ヒドロキシ - 5 - コラン - 2 4 - オアート (4)

N₂ 霧囲気下の蒸留 C H₂ C l₂ (5 0 m L) 中の新鮮結晶化および酢酸不含四酢酸鉛 (I V) (6 . 8 5 g、 1 5 . 4 6 m m o l) の懸濁液に、 C H₂ C l₂ (3 0 m L) 中の 3 (1 0 . 1 2 g) の溶液を滴加した。3 0 分後、セライトパッドに通して反応混合物を真空下でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルパッド (h : 6 c m 、 : 2 c m) に通して残渣をろ過し、石油エーテル / A c O E t (8 : 2 、 v / v) で粗製反応混合物を回収した。溶媒蒸発後、残渣 (6 . 5 0 g) を M e O H (5 0 m L) 中で溶解させ、室温で 1 5 分間、炭酸カリウム (2 . 1 3 g、 1 5 . 5 m m o l) で処理した。次いで混合物を C H₂ C l₂ (5 0 m L) で希釈し、真空下でろ過した。ろ液をさらに C H₂ C l₂ (7 0 m L) で希釈し、ブライン (7 0 m L) で洗浄した。水相を C H₂ C l₂ (3 x 4 0 m L) で抽出し、回収し、有機層を無水 N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を中圧液体クロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル / A c O E t (6 5 : 3 5 、 v / v) により構成されるアイソクラチック溶出で所望の化合物を 1 9 % 収率で回収した。

¹ H - N M R (C D C l₃ , 2 0 0 M H z) 0 . 6 5 (3 H , s , 1 8 - C H₃) , 0 . 8 1 - 0 . 8 8 (6 H , m , 1 9 - C H₃ + C H₂ C H₃) , 0 . 9 9 (3 H , d , J = 6 . 4 H z , 2 1 - C H₃) , 3 . 3 2 - 3 . 3 6 (1 H , m , 3 - C H) , 3 . 3 3 (6 H , m , 2 x O C H₂ O C H₃) , 3 . 3 9 (3 H , s , O C H₂ O C H₃) , 3 . 4 6 (1 H , s , 7 - C H) , 3 . 7 4 (3 H , s , C O₂ C H₃) , 3 . 7 6 (1 H , s , 1 2 - C H) , 4 . 1 8 (1 H , t , J = 6 . 6 H z , 2 3 - C H) , 4 . 5 1 - 4 . 7 2 (6 H , m , 3 x O C H₂ O C H₃) . ¹ ³ C - N M R (C D C l₃ , 5 0 . 3 M H z) 1 1 . 7 , 1 2 . 4 , 1 8 . 7 , 2 2 . 8 , 2 3 . 0 , 2 3 . 8 , 2 4 . 9 , 2 7 . 3 , 2 7 . 6 , 2 7 . 9 , 3 0 . 3 , 3 3 . 5 , 3 5 . 5 (x 2) , 4 0 . 7 , 4 1 . 2 , 4 1 . 8 , 4 2 . 2 , 4 5 . 8 , 4 6 . 3 , 4 6 . 7 , 5 2 . 2 , 5 4 . 9 , 5 5 . 7 , 5 5 . 9 , 6 9 . 9 , 7 7 . 4 , 7 9 . 9 , 8 0 . 0 , 9 4 . 3 , 9 5 . 8 , 9 8 . 4 , 1 7 6 . 0 .

【 0 1 3 9 】

メチル 3 , 7 , 1 2 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 2 3 (R) - フルオロ - 5 - コラン - 2 4 - オアート (5)

N₂ 霧囲気下の蒸留 C H₂ C l₂ (4 0 m L) 中の 4 (0 . 9 2 g、 1 . 5 3 m m o l) の溶液に、ジエチルアミノサルファートリフルオリド (1 . 0 m L 、 7 . 7 m m o l) を添加し、室温で 1 0 分間、反応物を攪拌した。 N a H C O₃ 飽和溶液 (3 0 m L) 中に混合物を慎重に注ぎ、マグネット攪拌下で水 - 氷浴中に置いた。 C O₂ の放出が完了したら、2 相を分離し、有機層を H₂ O (2 0 m L) 、ブライン (2 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル / A c O E t (8 5 : 1 5 、 v / v) を使用することにより、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ほぼ定量的収率で所望の化合物 5 を得た。

¹ H - N M R (C D C l₃ , 4 0 0 M H z) 0 . 6 9 (3 H , s , 1 8 - C H₃) , 0 . 8 7 - 0 . 9 1 (6 H , m , 1 9 - C H₃ + C H₂ C H₃) , 1 . 0 5 (3 H , d , J = 5 . 7 H z , 2 1 - C H₃) , 3 . 3 0 - 3 . 3 7 (1 H , m , 3 - C H) , 3 . 3 5 (3 H , s , O C H₂ O C H₃) , 3 . 3 7 (3 H , s , O C H₂ O C H₃) , 3 . 4 3 (3 H , s , O C H₂ O C H₃) , 3 . 4 9 (1 H , s , 7 - C H) , 3 . 7 6 (1 H , s , 1 2 - C H) , 3 . 7 9 (3 H , s , C O₂ C H₃) , 4 . 5 9 - 4 . 7 5 (6 H

10

20

30

40

50

, m, 3 x OCH₂OCH₃), 4.97 (1H, dt, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 48.0 Hz, 23 - CHF).

【0140】

3, 7, 12 - トリヒドロキシ - 6 - エチル - 23 (R) - フルオロ - 5 - コラン - 24 - オアート (化合物9)

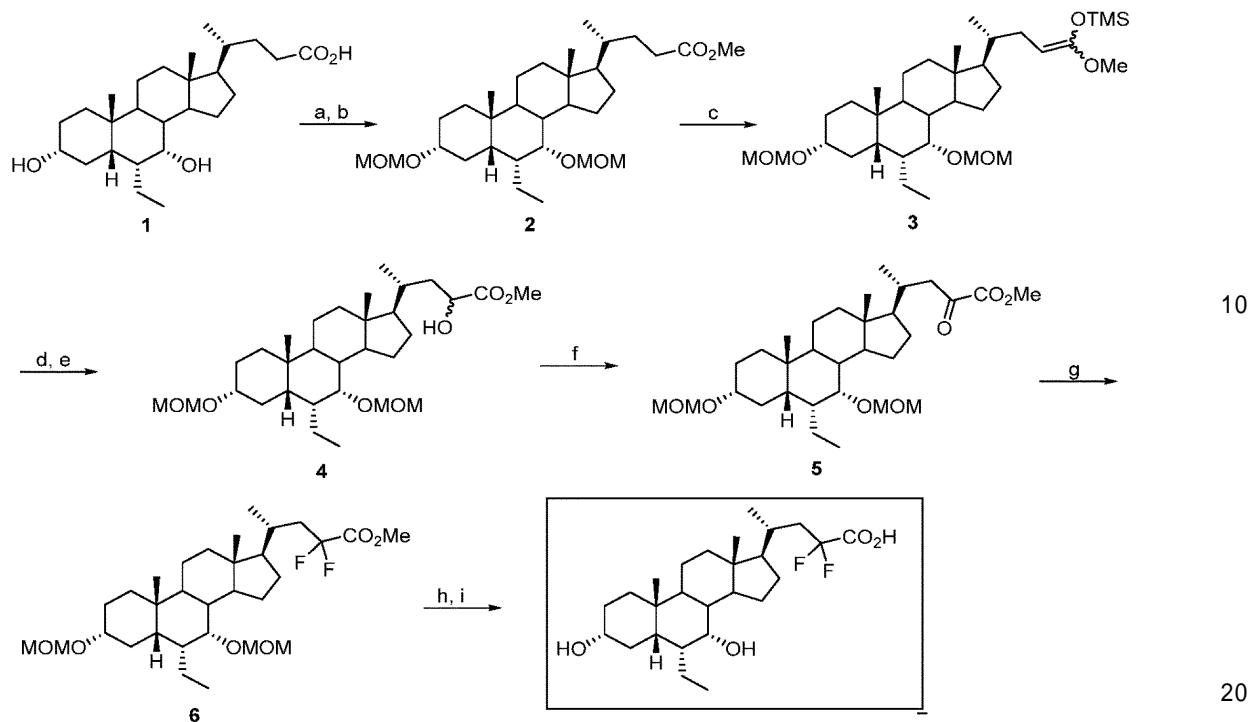
MeOH (20 mL) 中の 5 (0.92 g, 1.53 mmol) の溶液に、HCl 3 N (4.6 mL, 13.8 mmol) を添加し、混合物を 45 で 18 時間攪拌した。水酸化ナトリウム (0.90 g, 22.95 mmol) を添加し、混合物を 45 でさらに 5 時間攪拌した。MeOH を減圧下で除去し、残渣を H₂O で 30 mL まで希釈し、Et₂O (2 x 15 mL) で洗浄した。水相を HCl 3 N で酸性化し、CH₃Cl₃ / MeOH (85 : 15, v/v) (5 x 30 mL) で抽出し、減圧下で濃縮した。溶出液として H₂O / MeOH (6 : 4 3 : 7) を使用することにより、残渣を RP - 18 中圧液体クロマトグラフィーによって精製し、82% 収率で所望の化合物、化合物9を得た。

r f : 0.42 (TLC : シリカゲル 60 RP - 8 F₂₅₄S; 溶出液 : H₂O / MeCN 50 : 50)。¹H - NMR (CD₃OD, 400 MHz) : 0.74 (3H, s, 18 - CH₃), 0.89 - 0.91 (6H, m, 19 - CH₃ + CH₂CH₃), 1.11 (3H, d, J = 5.0 Hz, 21 - CH₃), 2.17 - 2.21 (1H, m, 22 - CH₂), 3.31 - 3.35 (1H, m, 3 - CH), 3.66 (1H, s, 7 - CH), 3.98 (1H, s, 12 - CH), 5.01 (1H, dd, J₁ (H - F) = 10.0 Hz, J₂ (H - F) = 51.3 Hz, 23 - CHF). ¹³C - NMR (CD₃OD, 100.6 MHz) : 12.94, 13.87, 18.40, 24.40 (x 2), 25.04, 29.17, 29.69, 30.63, 31.95, 34.63, 35.29, 37.20 (x 2), 37.58, 40.90 (d, J_{C - F} = 20.5 Hz), 42.62, 44.02, 44.10, 47.85, 48.55, 72.00, 74.07, 74.86, 89.01 (d, J_{C - F} = 180.4 Hz), 175.43 (d, J_{C - F} = 24.1 Hz). ¹⁹F - NMR (DMSO - d₆, 376.5 MHz) : -184.0 (1F, bs).

【0141】

実施例 10 : 化合物 10 の合成

【化17】



試薬および条件: a) *p*TSA, MeOH, us; b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 , 還流; c) LDA, TMSCl, THF, -78°C; d) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 ; e) K_2CO_3 , MeOH; f) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -60°C; g) DAST, CH_2Cl_2 ; h) HCl , MeOH, 45°C; i) NaOH , MeOH, 45°C。

メチル 3 α , 7 α -ジメトキシメチルオキシ - 6 β -エチル - 5 β -コラン - 24 - オアート (2)

MeOH (30 mL) 中の OCA (1) (1.93 g, 4.59 mmol) の溶液に、 p -トルエンスルホン酸 (0.09 g, 0.46 mmol) を添加し、超音波照射下で 2 時間、得られた混合物を反応させた。 MeOH を減圧下で除去し、残渣を AcOEt (30 mL) 中で溶解させ、 NaHCO_3 飽和溶液 (30 mL)、 H_2O (30 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣を CH_2Cl_2 (60 mL) 中で溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (7.1 mL, 41.4 mmol)、4-(N , N -ジメチルアミノ)-ピリジン (0.05 g, 0.46 mmol) およびメトキシメチルクロリド (2.1 mL, 27.6 mmol) で処理した。次いで混合物を 36 時間還流させた。反応物を室温で冷却し、 H_2O (30 mL)、 HCl 3 N (30 mL)、 H_2O (30 mL)、飽和 NaHCO_3 (300 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として 2.38 g (4.55 mmol) の 2 を得た (定量的收率)。

【0142】

メチル 3 α , 7 α -ジメトキシメチルオキシ - 6 β -エチル - 23 (R + S) - ヒドロキシ - 5 β -コラン - 24 - オアート (4)

N_2 霧囲気下で -40 に冷却した蒸留 THF (30 mL) 中のジイソプロピルアミン (7.6 mL, 82.5 mmol) の搅拌溶液に、ヘキサン中の $n\text{BuLi}$ 2.5 M (20.6 mL, 51.6 mmol) を滴加した。15 分後、溶液を -78 に冷却し、クロロトリメチルシラン (8.5 mL, 67.0 mmol) を滴加した。さらに 15 分後、内部温度を -70 に維持しながら、蒸留 THF (20 mL) 中の 2 (3.50 g, 6.70 mmol) の溶液を約 20 分で少量ずつ添加した。添加が終了したら、反応混合物を -78 で 1 時間搅拌し、次いで室温で温めた。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を

40

30

50

石油エーテル (80 mL) 中で懸濁し、真空下でろ過した。液を減圧下で濃縮し、蒸留 CH_2Cl_2 (30 mL) 中で溶解させた。N₂ 霧囲気下の蒸留 CH_2Cl_2 (50 mL) 中の新鮮結晶化および酢酸不含四酢酸鉛 (IV) (4.45 g, 10.50 mmol) の懸濁液に、得られた溶液を滴加した。30 分後、セライトパッドに通して反応混合物を真空下でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルパッド (h: 4 cm, : 2 cm) に通して残渣をろ過し、石油エーテル / AcOEt (8:2, v/v) で粗製物を回収した。溶媒蒸発後、MeOH (30 mL) 中で残渣を溶解させ、炭酸カリウム (1.38 g, 10 10.05 mmol) で処理した。得られた懸濁液を室温で 15 分間、激しく攪拌した。次いで混合物を CH_2Cl_2 (40 mL) で希釈し、真空下でろ過した。ろ液をさらなる CH_2Cl_2 (70 mL) で希釈し、ブライン (70 mL) で洗浄した。水相を CH_2Cl_2 (3 x 40 mL) で抽出し、回収した有機層全てを無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル / AcOEt (8:2 1:1, v/v) を使用することによって、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、(エピマー混合物として) 1.73 g (3.21 mmol, 48%) の 4を得た。

【0143】

メチル3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-23-オキソ-5-コラン-24-オアート (5)

N₂ 霧囲気下で -60 に冷却した蒸留 CH_2Cl_2 (12 mL) 中の塩化オキサリル (40.2 mL, 2.10 mmol) の溶液に、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中で希釈した DMSO (0.30 mL, 4.18 mmol) を滴加した。15 分後、 CH_2Cl_2 (12 20 mL) 中の 4 (0.45 g, 0.84 mmol) の溶液を滴加し、得られた混合物を -60 で 1 時間攪拌した。トリエチルアミン (1.2 mL, 8.40 mmol) を滴加し、混合物を室温でゆっくりと温めた。反応混合物を KOH 1M (20 mL) で 5 分間処理し、2 相を分離し、水相を CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) で抽出した。回収した有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶出液として石油エーテル / AcOEt (9:1 8:2, v/v) を使用して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって残渣を精製して、5 (0.43 g, 0.80 mmol, 96%)を得た。

【0144】

メチル3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-23,23-ゲムジフルオロ-5-コラン-24-オアート (6)

N₂ 霧囲気下の蒸留 CH_2Cl_2 (20 mL) 中の 5 (0.43 g, 0.80 mmol) の溶液に、ジエチルアミノサルファートリフルオリド (1.06 mL, 8.02 mmol) を添加し、反応物を室温で 12 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 (50 mL) 中に混合物を慎重に注ぎ、CO₂ 放出が完了するまで水 - 氷浴中で攪拌した。2 相を分離し、有機層を H₂O (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル / AcOEt (95:5 8:2, v/v) の溶液を使用することにより、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、0.31 g (0.56 mmol, 71%) の純粋な 6を得た。

【0145】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-23,23-ゲムジフルオロ-5-コラン-24-オイン酸 (化合物 10)

MeOH (15 mL) 中の 6 (0.31 g, 0.56 mmol) の溶液に、HCl 3 N (1.7 mL, 5.04 mmol) を添加し、混合物を 45 で 12 時間攪拌した。水酸化ナトリウム (0.33 g, 8.40 mmol) を添加し、混合物を 45 でさらに 4 時間攪拌した。MeOH を減圧下で除去し、残渣を H₂O で 15 mL まで希釈し、Et₂O (2 x 10 mL) で洗浄した。HCl 3 N を添加することによって水相を酸性化し、得られた白っぽい懸濁液を RP-18 シリカゲルパッド (h: 3 cm, : 1 cm) に通して真空下でろ過し、H₂O (50 mL) で洗浄し、H₂O / MeCN 40:60 (v/v) の溶液を使用して粗製物質を回収した。溶媒を減圧下で除去したら、H₂O / Me 50

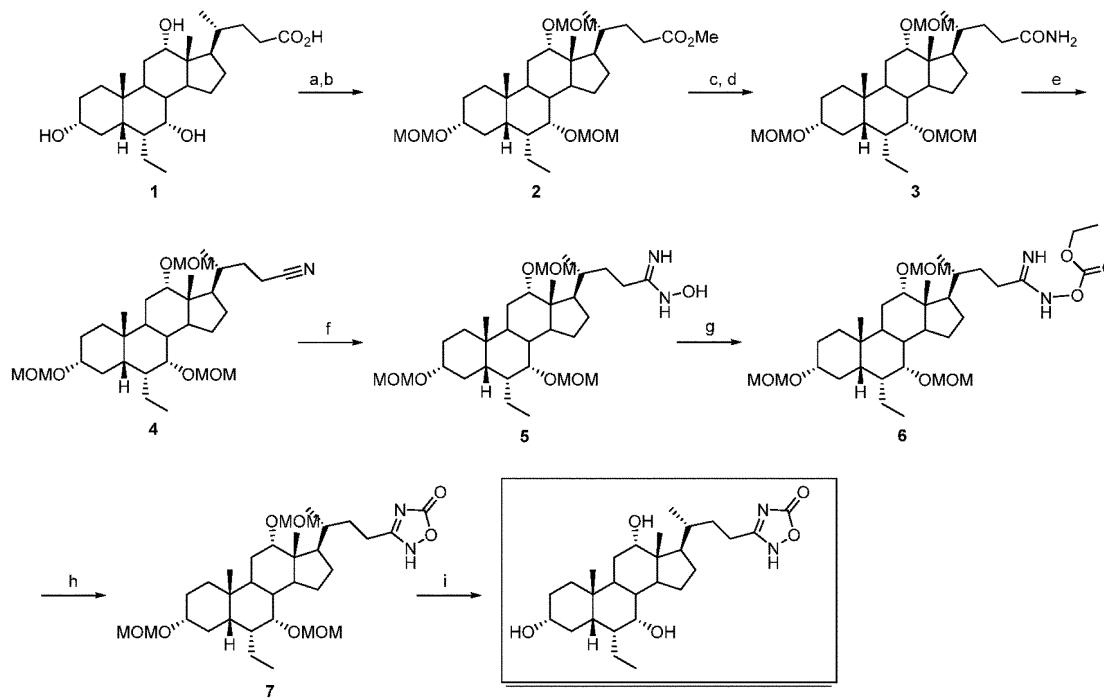
C N (8 : 2 4 : 6 、 v / v) で残渣を R P - 1 8 中圧液体クロマトグラフィーによって精製した。 0 . 2 2 g (0 . 4 8 m m o l 、 8 6 %) の純粋なジフルオロ口誘導体化合物 1 0 を得た。

r f : 0 . 3 1 (T L C : シリカゲル 6 0 R P - 8 F 2 5 4 S ; 溶出液 : H 2 O / M e C N 6 0 : 4 0) 。 ¹ H - N M R (D M S O - d 6 , 4 0 0 M H z) : 0 . 6 2 (3 H , s , 1 8 - C H 3) , 0 . 8 2 - 0 . 9 1 (6 H , m , 1 9 - C H 3 + C H 2 C H 3) , 1 . 0 1 (3 H , d , J = 6 . 1 H z , 2 1 - C H 3) , 2 . 0 9 - 2 . 1 3 (1 H , m , 2 2 - C H 2) , 3 . 1 7 - 3 . 2 1 (1 H , m , 3 - C H) , 3 . 4 9 (1 H , s , 7 - C H) , 4 . 0 7 (1 H , b s , O H) 。 ¹ ³ C - N M R (C D 3 O D , 1 0 0 . 6 M H z) 1 1 . 4 , 1 1 . 6 , 1 9 . 6 , 2 0 . 3 , 2 2 . 1 , 2 2 . 9 , 2 3 . 0 , 2 8 . 0 , 3 0 . 4 , 3 0 . 9 , 3 2 . 6 , 3 3 . 5 , 3 5 . 1 , 3 5 . 5 , 4 1 . 2 , 4 2 . 0 , 4 5 . 3 , 4 8 . 5 , 5 0 . 2 , 5 5 . 6 , 6 8 . 3 , 7 0 . 5 , 1 1 7 . 3 (J c - F = 2 4 8 . 7 H z) , 1 6 5 . 6 (J c - F = 3 1 . 6 H z) 。 ¹ ⁹ F - N M R (D M S O - d 6 , 3 7 6 . 5 M H z) - 1 0 0 . 9 (2 F , m) 。 M S - T I C (-) m / z : 4 5 5 . 4 .

【 0 1 4 6 】

実施例 1 1 : 化合物 1 1 の合成

【 化 1 8 】



試薬および条件: a) pTSA, MeOH, us; b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂, 還流; c) NaOH, MeOH; d) EtCO₂Cl, Et₃N, THF, aq. NH₃; e) CNCl, DMF; f) NH₂OH·HCl, Na₂CO₃, EtOH, 還流; g) EtCO₂Cl, Pyr, CH₂Cl₂; h) Pyr, PhMe, 還流; i) HCl, AcMe, 50°C。

メチル 3 , 7 , 1 2 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 2 4 - オアート (2)

M e O H (1 5 0 m L) 中の 3 , 7 , 1 2 - トリヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 2 4 - オイン酸 (6 - E C A 、 1) (2 0 . 0 g 、 4 5 . 9 m m o l) の溶液に、 p - トルエンスルホン酸 (0 . 4 4 g 、 2 . 2 9 m m o l) を添加し、得られた混合物を超音波照射下で 2 時間反応させた。 M e O H を減圧下で除去し、残渣を A c O E t (2 0 0 m L) 中で溶解させ、 N a H C O 3 飽和溶液 (2 0 0 m L) 、 H 2 O (2 0 0 m L) およびブライン (2 0 0 m L) で洗浄した。有機層を無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣を C H 2 C l 2 (1 8 0 m L) 中で溶解させ、得られた

10

20

30

40

50

溶液をジイソプロピルエチルアミン (94 mL、550.5 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン (0.56 g、4.6 mmol) およびメトキシメチルクロリド (31.2 mL、412.8 mmol) で処理した。混合物を搅拌し、48時間還流させた。反応物を室温で冷却し、H₂O (100 mL)、HCl 3N (100 mL)、H₂O (100 mL)、飽和NaHCO₃ (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として 26.61 g (45.65 mmol) の 2 を得た (定量的収率)。

【0147】

3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-コラン-24-アミド (3)

還流温度にてマグネット搅拌下で 2 時間、2 (1.55 g、3.44 mmol) を MeOH 中の NaOH 5% (30 mL) で処理した。MeOH を除去し、残渣を AcOEt (50 mL) 中で溶解させ、H₂O (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。油状残渣を THF (30 mL) 中で溶解させ、クロロギ酸エチル (0.45 mL、4.82 mmol) およびトリエチルアミン (0.72 mL、5.16 mmol) で処理した。混合物を 1 時間、激しく搅拌した。反応物を AcOEt (50 mL) で希釈し、H₂O (30 mL)、HCl 水 1N (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、定量的収率で所望のアミド中間体 3 を得た。粗製物をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【0148】

3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-23-シアノ-24-ノル-5-コラン (4)

DMF (20 mL) 中の 3 (1.95 g、3.44 mmol) の溶液に、シアヌル酸クロリド (0.42 g、6.88 mmol) を添加し、反応物を室温で 18 時間搅拌した。混合物を AcOEt (100 mL) に注ぎ、H₂O (5 × 50 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル / AcOEt (9:1 7:3、v/v) で残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.15 g (2.10, mmol、61%) のシアノ誘導体 4 を得た。

【0149】

3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-24-N-ヒドロキシ-コラナミジン (cholananamide) (5)

EtOH (30 mL) 中の 4 (0.60 g、1.11 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミンクロロハイドレード (0.77 g、11.16 mmol) および炭酸ナトリウム十水和物 (3.20 g、11.16 mmol) を添加し、混合物を 36 時間還流させた。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣を EtOAc (30 mL) 中で溶解させ、H₂O (3 × 30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。CHCl₃ / MeOH (98:2 95:5、v/v) を使用することにより、粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、それによって 0.42 g (0.72 mmol、65%) の純粋な 5 を得た。

【0150】

3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-24-N[(エトキシカルボニル)オキシ]イミドコラナミド (6)

0 に冷却し、N₂ 霧囲気下の蒸留CH₂Cl₂ (30 mL) 中の 5 (0.42 g、0.72 mmol) の溶液に、クロロギ酸エチル (0.07 mL、0.94 mol) およびピリジン (0.09 mL、1.08 mmol) を滴加し、反応混合物を室温で 1 時間搅拌した。反応を H₂O (15 mL) で不活性化し、2 相を分離し、有機層を H₂O (3 × 15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物質として 6 (0.44 g) を得て、これをさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

10

20

30

40

50

【0151】

3, 7, 12 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 24 - ノル - 5 - 2
3 ([1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - オン - 5 イル) - コラン (7)

トルエン (20 mL) およびピリジン (5 mL) 中の 6 (0.44 g) の溶液を 48 時間還流させた。次いで混合物を AcOEt (50 mL) で希釈し、H₂O (3 × 50 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、0.43 g の 7 を得て、これをそのまま次の段階に対して使用した。

【0152】

3, 7, 12 - トリヒドロキシ - 6 - エチル - 24 - ノル - 5 - 23 ([1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - オン - 5 イル) - コラン (化合物 11) 10

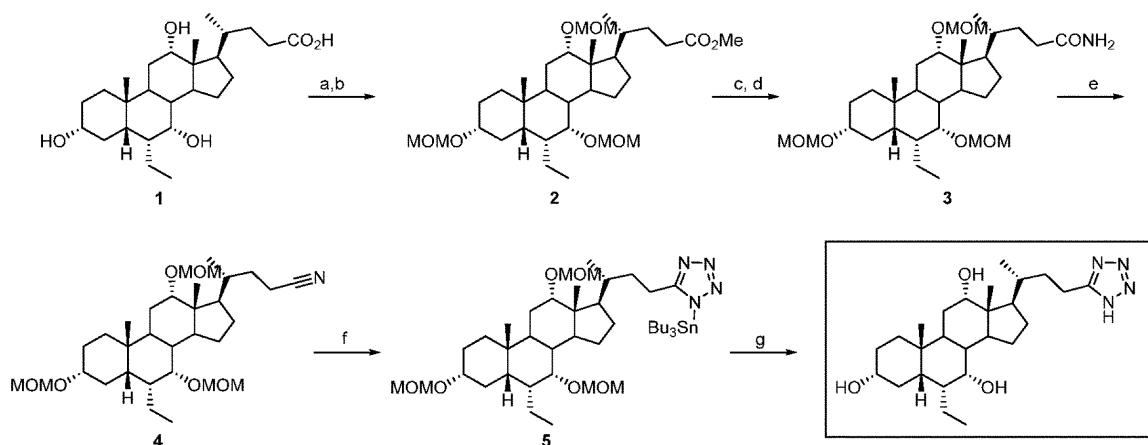
アセトン (15 mL) 中の粗製物 8 (0.43 g) の溶液に、HCl 13N (5 mL) を添加し、混合物を 50 度で 6 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣を CHCl₃ (30 mL) 中で溶解させ、H₂O (3 × 20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。CHCl₃ / MeOH / AcOH (98:2:0.1 93:7:0.1, v/v/v) を使用することによって残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.14 g (0.29 mmol, 中間体 6 から 41%) の純粋な化合物 11 を得た。

rf: 0.37 (TLC: シリカゲル 60 RP-8 F₂₅₄S; 溶出液: H₂O / MeCN 50:50)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.70 (3H, s, 18-CH₃), 0.89 - 0.92 (6H, m, 19-CH₃ + CH₂CH₃), 1.03 (3H, d, J = 5.4 Hz, 21-CH₃), 2.18 - 2.59 (2H, m, 23-CH₂), 3.42 - 3.45 (1H, m, 3-CH), 3.71 (1H, s, 7-CH), 3.99 (1H, s, 12-CH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) : 11.6, 12.4, 17.2, 21.8, 22.1, 22.7, 23.2, 26.7, 27.5, 28.2, 30.0, 31.8, 33.4, 35.1, 35.4 (x2), 39.9, 41.3, 41.8, 45.0, 46.2, 46.4, 71.0, 72.2, 73.3, 160.4, 160.9.

【0153】

実施例 12：化合物 12 の合成

【化 19】



試薬および条件: a) pTSA、MeOH、us; b) MOMCl、DIPEA、DMAP、CH₂Cl₂、還流; c) NaOH、MeOH; d) EtCO₂Cl、Et₃N、THF、aq. NH₃; e) CNCI; f) Bu₃SnN₃、PhMe、還流; g) MeOH、HCl、45°C。

メチル 3, 7, 12 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 24 - オアート (2)

MeOH (150 mL) 中の 3, 7, 12 - トリヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 24 - オイン酸 (6-ECA、1) (20.0 g, 45.9 mmol) の溶

液に、p-トルエンスルホン酸(0.44g、2.29mmol)を添加し、得られた混合物を超音波照射下で2時間反応させた。MeOHを減圧下で除去し、残渣をAcOEt(200mL)中で溶解させ、NaHCO₃飽和溶液(200mL)、H₂O(200mL)およびブライン(200mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣をCH₂Cl₂(180mL)中で溶解させ、得られた溶液をジイソプロピルエチルアミン(94mL、550.5mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン(0.56g、4.6mmol)およびメトキシメチルクロリド(31.2mL、412.8mmol)で処理した。混合物を攪拌し、48時間還流させた。反応物を室温で冷却し、H₂O(100mL)、HCl 3N(100mL)、H₂O(100mL)、飽和NaHCO₃(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として26.61g(45.65mmol)の2を得た(定量的収率)。

【0154】

3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-コラン-24-アミド(3)

還流温度でマグネット攪拌下で2時間、2(1.55g、3.44mmol)をMeOH中のNaOH 5%(30mL)で処理した。MeOHを除去し、残渣をAcOEt(50mL)中で溶解させ、H₂O(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。油状残渣をTHF(30mL)中で溶解させ、クロロギ酸エチル(0.45mL、4.82mmol)およびトリエチルアミン(0.72mL、5.16mmol)で処理した。混合物を激しく1時間攪拌した。反応物をAcOEt(50mL)で希釈し、H₂O(30mL)、HCl水 1N(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、定量的収率で所望のアミド中間体3を得た。粗製物をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【0155】

3,7,12-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-23-シアノ-24-ノル-5-コラン(4)

DMF(20mL)中の3(1.95g、3.44mmol)の溶液に、シアヌル酸クロリド(0.42g、6.88mmol)を添加し、反応物を室温で18時間攪拌した。混合物をAcOEt(100mL)に注ぎ、H₂O(5×50mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル/AcOEt(9:1 7:3、v/v)で残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1.15g(2.10, mmol、61%)のシアノ誘導体4を得た。

【0156】

3,7,12-トリヒドロキシ-6-エチル-23-(テトラゾール-5-イル)-24-ノル-5-コラン(化合物12)

蒸留PhMe(10mL)でN₂雰囲気下の4(0.20g、0.36mmol)の溶液に、トリブチルスズアジド(0.50mL、1.80mmol)を添加し、得られた混合物を72時間還流させた。完了時に、反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、H₂O(3×15mL)、ブライン(15mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物5(0.24g)をアセトン(15mL)中で溶解させ、50℃で6時間、HCl 3N(5mL)で処理した。アセトンを減圧下で除去し、残渣をH₂O(20mL)で希釈し、NaOH 3Nを添加することによって、pH 14まで塩基性化した。混合物をEt₂O(3×20mL)で洗浄し、HCl 3Nで酸性化し、CHCl₃/MeOH(9:1、v/v)で抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。CHCl₃/MeOH/AcOH(96:4:0.1 90:10:0.1、v/v/v)を使用して残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.11g(0.24mmol、66%)の純粋な化合物12を得た。rf: 0.39 (TLC:シリカゲル60 RP-8 F₂₅₄S; 溶出液: H₂O/M 50

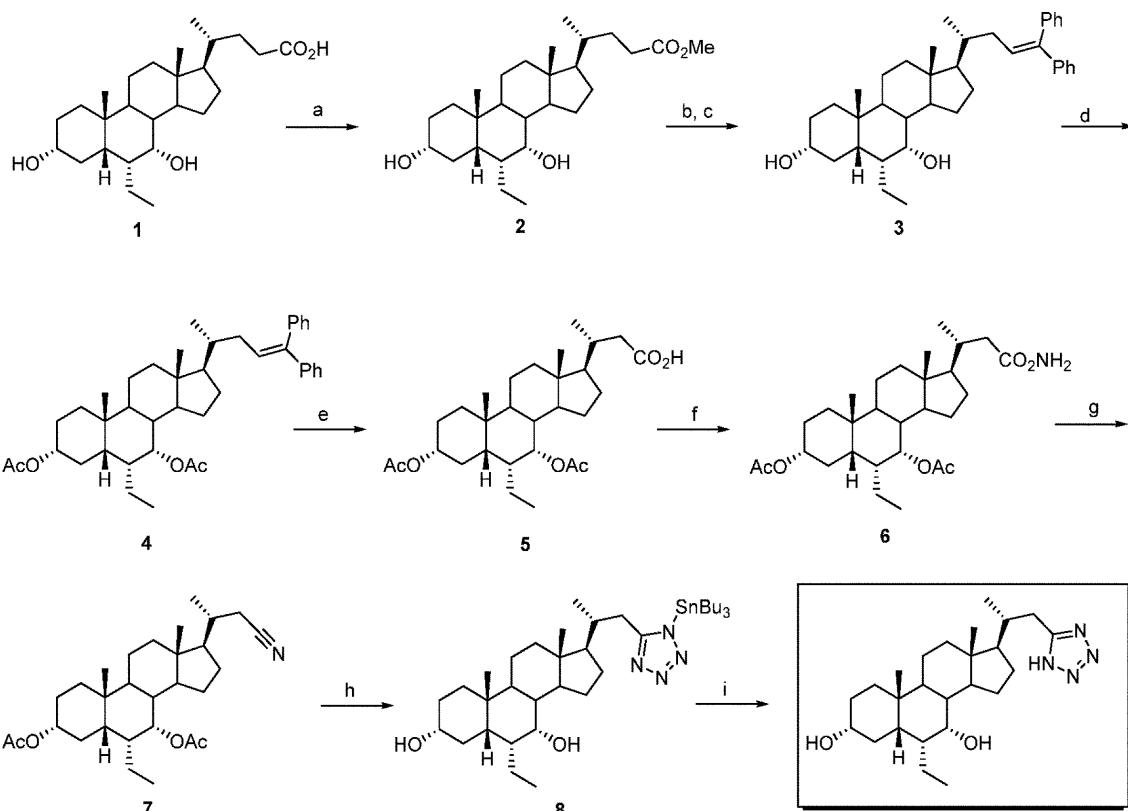
e C N 50:50)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) : 0.70 (3H, s, 18-CH₃), 0.88-0.91 (6H, m, 19-CH₃+CH₂CH₃), 1.13 (3H, d, J=6.1Hz, 21-CH₃), 2.18-2.22 (1H, m, 22-CH₂), 2.83-2.91 (1H, m, 23-CH₂), 2.97-3.04 (1H, m, 23-CH₂), 3.29-3.34 (1H, m, 3-CH), 3.66 (1H, s, 7-CH), 3.96 (1H, s, 12-CH)。¹³C-NMR (CD₃OD, 100.6MHz) : 12.0, 12.9, 17.5, 21.1, 23.4, 23.5, 24.1, 28.2, 28.7, 29.7, 31.0, 34.3, 35.2, 36.3, 36.6, 36.7, 41.7, 43.1, 43.1, 46.9, 47.5, 47.8, 71.1, 73.1, 74.0, 158.8.

10

【0157】

実施例13：化合物13の合成

【化20】



試薬および条件: a) pTSA、MeOH、us; b) PhMgBr、THF、還流; c) EtOH、HCl、80°C; d) Ac₂O、Bi(OTf)₃、CH₂Cl₂; e) NaIO₄、H₂SO₄、RuCl₃·H₂O、H₂O、AcOEt、MeCN; f) EtCO₂Cl、Et₃N、THF、aq. NH₃; g) CNCI、DMF; h) Bu₃SnN₃、PhMe、還流; i) KOH、MeOH、H₂O、還流。

メチル3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-5-コラノアート(2)

40

MeOH (100mL) 中のOCA (1) (5.0g, 11.9mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.23g, 1.19mmol) を添加し、室温で90分間、混合物を超音波処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCHCl₃ (100mL) 中で溶解させ、飽和NaHCO₃ (100mL) 、H₂O (100mL) 、ブライン (100mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。このようにして得た白色固体物 (5.17g, 11.89mmol) をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【0158】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24,24-ビフェニル-5-コラン-2-エン(3)

50

ドライ THF (125 mL) 中のメチル 6 - エチル - 3 , 7 - ジヒドロキシ - 5 - コラノアート (2) (5.17 g, 11.89 mmol) の溶液に、Et₂O 中の臭化フェニルマグネシウム 3 M (39.6 mL, 118.9 mmol) を滴加した。混合物を 12 時間還流させた。室温で冷却後、混合物を H₂O (100 mL) および HCl 3 M (100 mL) で処理した。混合物を EtOAc (3 × 80 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物を MeOH (100 mL) 中で溶解させ、HCl 37% (10 mL) の存在下で 1 時間還流させた。MeOH を蒸発させ、得られた残渣を EtOAc (120 mL) 中で溶解させ、H₂O (2 × 100 mL)、飽和 NaHCO₃ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。ビフェニル誘導体 3 を精製せずに次の段階に対して使用した。 10

【0159】

3 , 7 - ジアセトキシ - 6 - エチル - 24 , 24 - ビフェニル - 5 - コラン - 23 - エン (4)

CH₂Cl₂ (70 mL) 中の 3 (6.42 g, 11.89 mmol) の溶液に、無水酢酸 (6.06 g, 59.45 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸ビスマス (0.39 g, 0.59 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで NaHCO₃ の飽和水溶液 (50 mL) を慎重に添加し、相を分離した。水層を CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル / EtOAc (95:5 7:3, v/v) により構成される溶出液を使用して、粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5.56 g (8.91 mmol, 75%) の所望の中間体 4 を得た。 20

【0160】

3 , 7 - ジアセトキシ - 6 - エチル - 24 - ノル - 5 - コラン - 23 - オイン酸 (5)

H₂O (20 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム (21.13 g, 98.73 mmol) の懸濁液に、H₂O 中の H₂SO₄ 2 N (3.22 mL) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、三塩化ルテニウム水和物 (0.11 g, 0.55 mmol) で処理し、これを一度に添加した。1 時間後、アセトニトリル (31 mL) をこの溶液に添加し、さらに 5 分後、EtOAc (43 mL) 中のビフェニル誘導体 4 (6.85 g, 10.97 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。このようにして形成された白色固体物をろ取り、次いで液を H₂O (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をセライトパッドに通してろ過し、H₂O 中の Na₂S₂O₃ 飽和溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、10~50% の石油エーテル中の EtOAc で溶出した。白色固体物として所望の酸 5 を得た (5.27 g, 10.75 mmol, 98%)。 30

【0161】

3 , 7 - ジアセトキシ - 6 - エチル - 24 - ノル - 5 - コラン - 23 - アミド (6) 40

0 のドライ THF (40 mL) 中の酸 5 (2.12 g, 4.31 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.65 g, 6.47 mmol) およびクロロギ酸エチル (0.65 g, 6.04 mmol) を添加した。得られた懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。NH₃ (H₂O 中 28%、0.73 g, 2.94 mL) を混合物に滴加し、室温で 12 時間攪拌した。混合物を H₂O (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を HCl 1 N (50 mL)、H₂O (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。化合物 6 をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【0162】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-22-シアノ-23,24-ビスノル-5-コラン(7)

DMF(30mL)中のアミド6(1.50g、3.06mmol)の溶液に、塩化アン(0.37g、6.013mmol)を添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をEtOAc(30mL)で希釈し、H₂O(3×30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。油状残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、10~50%(v/v)の石油エーテル中のEtOAcで溶出して、0.98g(2.08mmol、68%)の所望のニトリル誘導体7を得た。

【0163】

3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-22-[1-(トリブチルスタンニル)-テトラゾール-5-イル]-23,24-ビスノル-5-コラン(8)

トルエン(25mL)中のニトリル7(0.81g、1.72mmol)の溶液に、トリブチルスズアジド(2.87g、8.58mmol)を添加し、反応物を36時間、還流させた。次いで混合物を室温で冷却し、EtOAc(25mL)で希釈し、HCl 3N(3×20mL)、H₂O(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(2~5%、v/vのジクロロメタン中のメタノールで溶出)、0.31g(0.61mmol、61%)の所望の保護されたテトラゾール8を得た。

【0164】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-23-(テトラゾール-5-イル)-24-ノル-5-コラン(化合物13)

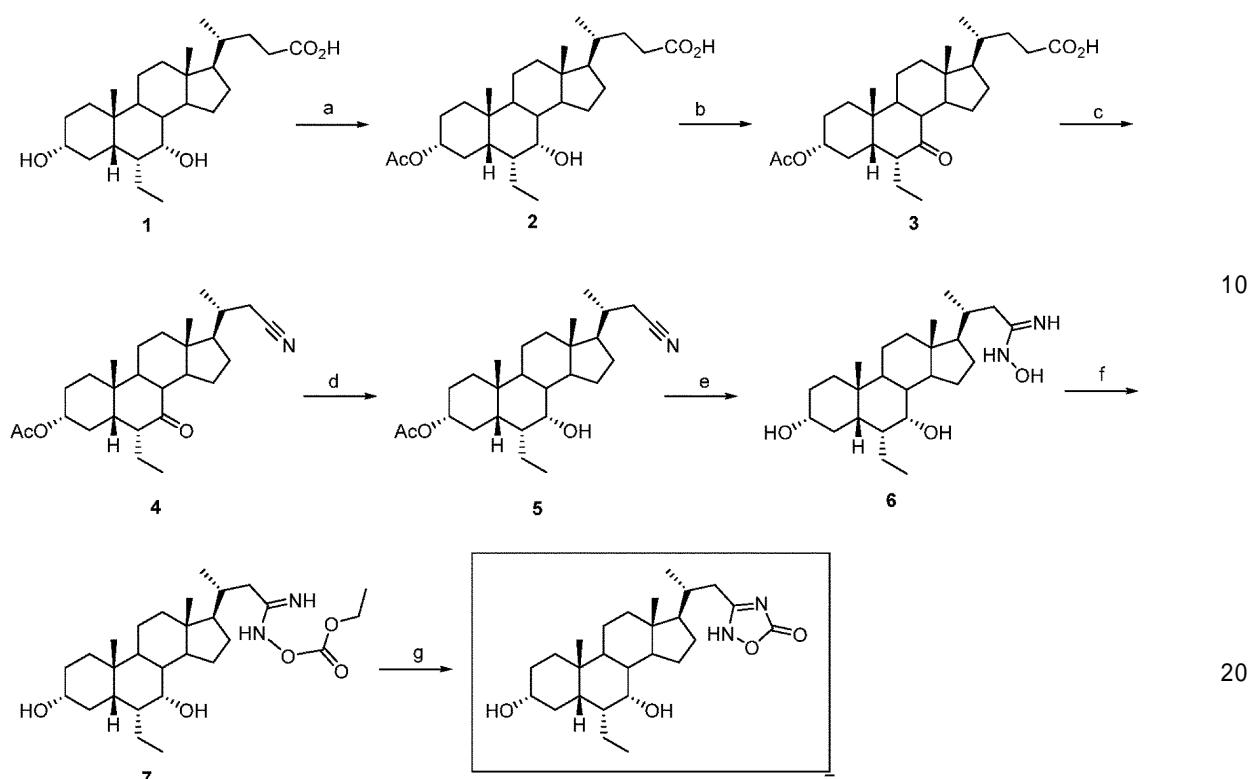
H₂O(1mL)およびMeOH(7mL)中のテトラゾール8(0.27g、0.53mmol)の懸濁液に、KOH(0.444g、7.87mmol)を添加した。混合物を16時間、マイクロ波照射に供した(T=135、P_{max}=250psi、出力_{max}=200W)。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣をH₂O(50mL)中で溶解させ、Et₂O(2×15mL)で抽出した。水相をHCl 3Nで酸性化し、CH₂Cl₂(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(CHCl₃中MeOH 0~10%、v/vで溶出)によって精製し、白色固体として所望の誘導体化合物13を得た(0.19g、0.44mmol、84%)。

r_f: 0.31 (TLC:シリカゲル60 F₂₅₄S; 溶出液: CHCl₃ / MeOH / AcOH 96:4:1)。¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) 0.75(3H, s, 18-CH₃), 0.89-0.892(9H, m, 19-CH₃+21-CH₃+CH₂CH₃), 2.66(1H, dd, J₁=9.7Hz, J₂=14.5Hz, 22-CH₂), 3.04(1H, dd, J₁=3.2Hz, J₂=14.5Hz, 22-CH₂), 3.29-3.35(1H, m, 3-CH), 3.67(1H, s, 7-CH). ¹³C-NMR(CD₃OD, 400MHz) 12.9, 13.1, 20.1, 22.8, 24.4, 24.6, 25.5, 30.4, 31.9, 32.1, 35.2, 35.4, 37.5, 37.6, 38.4, 41.7, 42.1, 44.0, 44.7, 47.8, 52.9, 58.3, 72.0, 74.0, 158.1.

【0165】

実施例14: 化合物14の合成

【化 2 1】



試薬および条件: a) Ac_2O , DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 ; b) PCC, CH_2Cl_2 ; c) TFA, TFAA, NaNO_2 , 0°C ; d) NaBH_4 , THF, H_2O , 0°C ; e) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Na_2CO_3 , EtOH, 還流; f) EtCO_2Cl , Pyr, CH_2Cl_2 ; g) Pyr, PhMe, 還流。

3 - アセトキシ - 6 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 5 - コラン - 24 - オイン酸 (2)

CH_2Cl_2 (50 mL) 中の OCA (1) (5.00 g, 11.87 mmol) の溶液に、 Ac_2O (8.4 mL, 89.22 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (15.5 mL, 89.22 mmol) および 4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン (0.54 g, 4.46 mmol) を添加し、得られた懸濁液を 10 分間、還流温度で攪拌した。混合物を室温で冷却し、 CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、 H_2O (3 × 50 mL) および HCl 3 N (50 mL) で洗浄した。有機層を 2 分間、 HCl 37% (5 mL) で処理した。 H_2O (50 mL) を添加し、2 相を分離し、有機相を飽和 NaHCO_3 (100 mL) および プライイン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色固体として 5.49 g の 2 を得た (定量的収率)。

【 0 1 6 6 】

3 - アセトキシ - 6 - エチル - 7 - オキソ - 5 - コラン - 24 - オイン酸 (3)

CH_2Cl_2 (60 mL) 中の 2 (5.49 g, 11.87 mmol) の溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム (7.67 g, 35.69 mmol) を添加し、得られた暗色の混合物を室温で 2 時間攪拌した。このようにして得た懸濁液をセライトパッドに通して真空中でろ過し、ろ液を飽和 NaHCO_3 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル / AcOEt (8 : 2 6 : 4, v / v) を使用することによって、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、それによって 4.43 g (9.61 mmol, 80%) の純粋な 3 を得た。

〔 0 1 6 7 〕

3 - アセトキシ - 6 - エチル - 7 - オキソ - 22 - シアノ - 23, 24 - ピスノル

- 5 - コラン (4)

0 で冷却したトリフルオロ酢酸 (30 mL) 中の 3 (4.43 g, 9.55 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸無水物 (10.1 mL, 71.61 mmol) を添加し、得られた混合物を同じ温度で 45 分間攪拌した。温度を 0 に維持しながら、亜硝酸ナトリウム (1.98 g, 28.64 mmol) を少量ずつ添加し、このようにして得た赤色の溶液を 0 で 1 時間、次いで 45 でさらに 50 分間攪拌した。混合物を室温で冷却し、H₂O / 氷浴 (約 150 mL) にゆっくりと注ぎ、AcOEt (3 × 50 mL) で抽出した。中性 pH になるまで回収した有機層を NaOH 5 M (3 × 50 mL) で洗浄し、H₂O (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、3.51 g の 4 を得て、それを次の段階に対してそのまま使用した。

10

【0168】

3 - アセトキシ - 6 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 22 - シアノ - 23, 24 - ビスノル - 5 - コラン (5)

0 で冷却した THF (80 mL) および H₂O (20 mL) 中の 4 (3.51 g, 8.18 mmol) の溶液に、NaBH₄ (1.25 g, 32.88 mmol) を少量ずつ添加した。30 分後、AcOEt (100 mL) および HCl 3 N (30 mL) を添加することによって反応を不活性化させた。2 相を分離し、水相を AcOEt (2 × 50 mL) で抽出した。回収した有機層を H₂O (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、定量的収率で所望の 5 (3.52 g) を得た。

20

【0169】

3, 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチル - 24 - ノル - 5 - 23 - N - ヒドロキシ - コラナミジン (cholanamidine) (6)

EtOH (120 mL) 中の 5 (3.52 g, 8.18 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミンクロロハイドレード (17.55 g, 109.35 mmol) および炭酸ナトリウム十水和物 (31.28 g, 109.35 mmol) を添加し、混合物を攪拌し、48 時間還流させた。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣を EtOAc (150 mL) 中で溶解させ、H₂O (3 × 100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、3.45 g の 6 を得て、それをさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

30

【0170】

3, 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチル - 24 - ノル - 5 - 23 - N [(エトキシカルボニル) オキシ] イミドコラナミド (7)

0 で冷却した、N₂ 霧囲気下の、蒸留 CH₂Cl₂ (100 mL) 中の 6 (3.45 g, 8.18 mmol) の溶液に、ピリジン (0.99 mL, 12.27 mmol) およびクロロギ酸エチル (0.70 mL, 7.36 mmol) を滴加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を H₂O (50 mL) で不活性化させ、2 相を分離し、有機層を H₂O (3 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、7 (3.50 g) を得て、これをさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

40

【0171】

3, 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチル - 23, 24 - ビスノル - 5 - 22 ([1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - オン - 5 イル) - コラン (化合物 14)

トルエン (100 mL) およびピリジン (20 mL) 中の粗製物 7 (3.50 g) の溶液を 72 時間還流させた。次いで混合物を室温で冷却し、AcOEt (200 mL) で希釈し、H₂O (100 mL)、HCl 3 N (100 mL)、H₂O (100 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。CH₂Cl₂ / MeOH / AcOH (98:2:0.1 95:5:0.1, v/v/v) の溶液を使用することにより、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、中間体 5 から 34 % で 1.23 g の純粋な化合物 14 を得た。

50

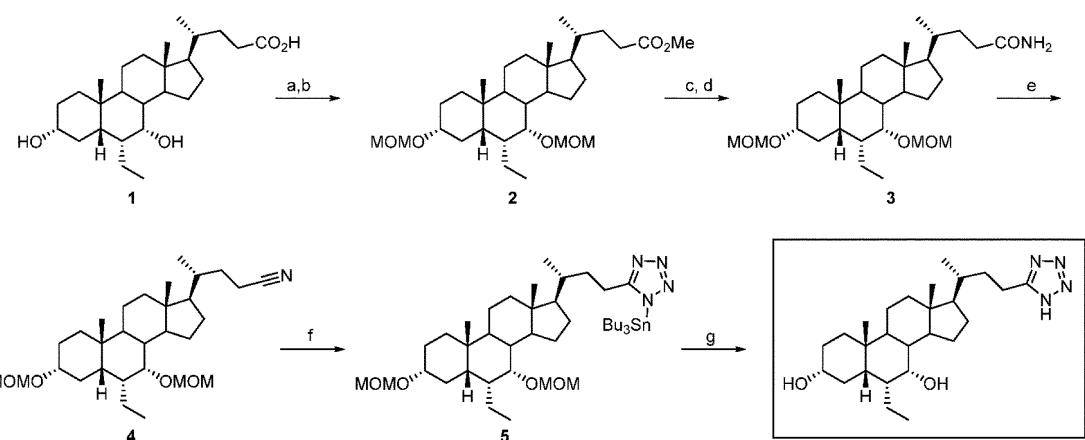
r f : 0.18 (TLC:シリカゲル60 RP-8 F₂54S; 溶出液: H₂O/M
eOH 20:80)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 0.75 (3H
, s, 18-CH₃), 0.92-0.96 (6H, m, 19-CH₃+CH₂CH₃)
, 0.99 (3H, d, J=5.8, 21-CH₃), 2.19 (1H, m, 22-CH
)₂, 2.67 (1H, m, 22-CH₂), 3.28-3.35 (1H, m, 3-CH
)₂, 3.66 (1H, s, 7-CH)。¹³C-NMR (CD₃OD, 400MHz)
12.0, 12.4, 19.1, 21.9, 23.4, 23.7, 24.5, 29.3
, 31.2, 32.8, 34.3, 34.5, 35.6, 36.6, 36.7, 40.8
, 41.5, 43.1, 43.9, 46.9, 51.6, 57.5, 71.1, 73.1
, 160.7, 162.3.

10

【0172】

実施例15: 化合物15の合成

【化22】



20

試薬および条件: a) pTSA、MeOH、us; b) MOMCl、DIPEA、DMAP、CH₂Cl₂、還流; c) NaOH、MeOH; d) EtCO₂Cl、Et₃N、THF、aq. NH₃; e) CNCl、DMF;
f) Bu₃SnN₃、PhMe、還流; g) MeOH、HCl、45°C。

メチル3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-コラン-24-オア
ート(2)

30

MeOH (30mL) 中のOCA (1) (1.93g、4.59mmol) の溶液に、
p-トルエンスルホン酸 (0.09g、0.46mmol) を添加し、超音波照射下で2
時間、得られた混合物を反応させた。MeOHを減圧下で除去し、残渣をAcOEt (3
0mL) 中で溶解させ、NaHCO₃飽和溶液 (30mL) 、H₂O (30mL) および
ブライン (20mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃
縮した。次いで残渣をCH₂Cl₂ (60mL) 中で溶解させ、ジイソプロピルエチルア
ミン (7.1mL、41.4mmol) 、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン (0.05g、0.46mmol)
およびメトキシメチルクロリド (2.1mL、27.6mmol) で処理した。次いで混合物を36時間還流させた。反応物を室温で冷却し、H
₂O (30mL) 、HCl 3N (30mL) 、H₂O (30mL) 、飽和NaHCO₃ (300mL)
およびブライン (30mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾
燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として2.38g (4.55mmol) の
2を得た(定量的収率)。

40

【0173】

3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-コラン-24-アミド(3)

還流温度にてマグネット搅拌下で2時間、2 (2.24g、4.31mmol) をNa
OH 5%の40mLのメタノール溶液で処理した。次いでMeOHを除去し、残渣をA
cOEt (60mL) 中で溶解させ、H₂O (60mL) およびブライン (60mL) で

50

洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。油状残渣を THF (40 mL) 中で溶解させ、クロロギ酸エチル (0.57 mL, 6.04 mmol) およびトリエチルアミン (0.90 mL, 6.47 mmol) で処理した。混合物を 1 時間激しく攪拌した。反応が完了したら、混合物を AcOEt (60 mL) で希釈し、 H_2O (30 mL)、HCl 1N (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、定量的収率で所望の中間体 3を得た。粗製物をさらに精製せずに次の段階で使用した。

【0174】

3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-23-シアノ-24-ノル-5-コラン (4) 10

DMF (40 mL) 中の 3 (2.01 g, 3.96 mmol) の溶液に、シアヌル酸クロリド (0.48 g, 7.92 mmol) を添加し、室温で 16 時間、反応物を攪拌した。混合物を AcOEt (100 mL) に注ぎ、 H_2O (5 × 50 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶出液として石油エーテル / AcOEt (9:1 65:35, v/v) を用いて残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1.43 g (2.93 mmol, 74%) の 4を得た。

【0175】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-23-(テトラゾール-5-イル)-6-エチル-24-ノル-5-コラン (化合物 15) 20

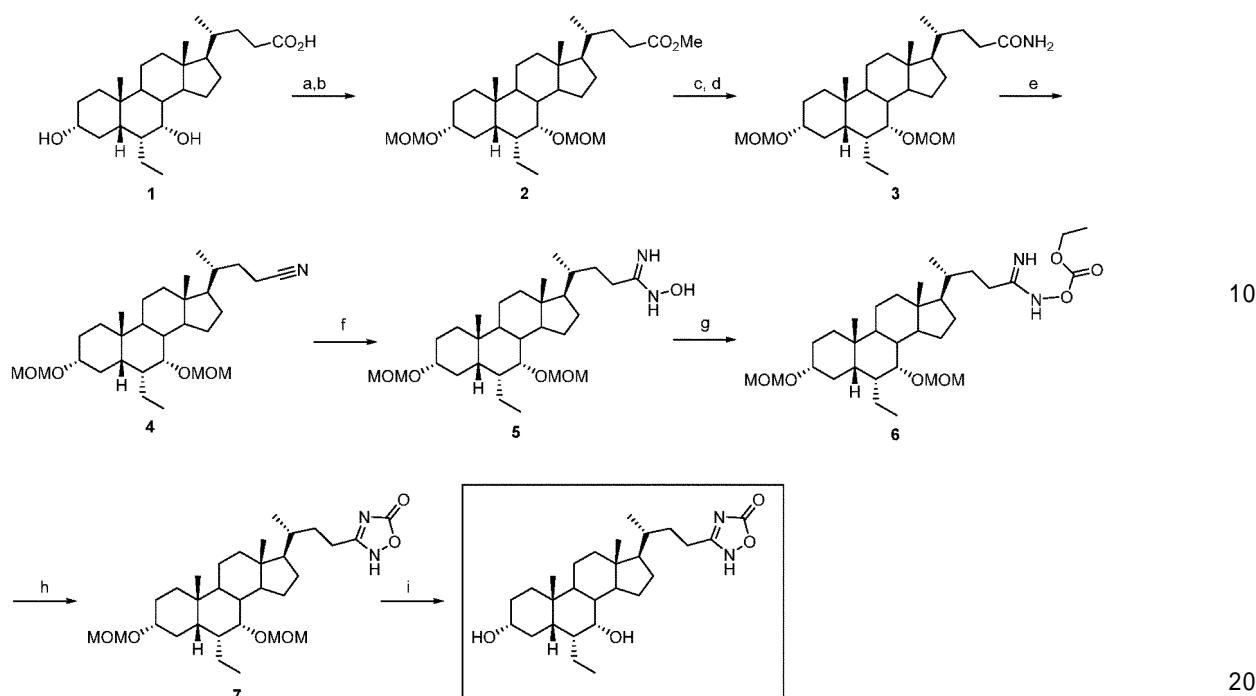
蒸留 PhMe (15 mL) 中で N_2 霧囲気下の 4 (0.70 g, 1.43 mmol) の溶液に、トリブチルスズアジド (1.97 mL, 7.45 mmol) を添加し、得られた混合物を 48 時間還流させた。完了時に、反応混合物を EtOAc (40 mL) で希釈し、 H_2O (3 × 20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物 5 (0.80 g) をアセトン (30 mL) および HCl 3N (10 mL) 中で溶解させ、得られた混合物を 50 °C で 6 時間攪拌した。アセトンを減圧下で除去し、残渣を H_2O (20 mL) で希釈し、 NaOH 3N 水を添加することによって pH 1.4まで塩基性化した。混合物を Et_2O (3 × 20 mL) で洗浄し、HCl 3N で酸性化し、 CHCl_3 / MeOH の溶液 (95:15, v/v) で抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。 CHCl_3 / MeOH / AcOH (98:2:0.1 94:17:0.1, v/v/v) により構成される溶出液を使用することにより、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、0.36 g (0.81 mmol, 中間体 4 から 57%) の純粋な化合物 15を得た。

r_f : 0.38 (TLC : シリカゲル F_{254}S ; 溶出液 : CH_2Cl_2 / MeOH / AcOH 90:10:1)。¹H-NMR (CD_3OD , 400 MHz) : 0.68 (3H, s, 18-CH₃), 0.89-0.93 (6H, m, 19-CH₃ + CH₂CH₃), 1.03 (3H, d, J = 5.5 Hz, 21-CH₃), 2.87-2.92 (1H, m, 23-CH₂), 2.97-3.00 (1H, m, 23-CH₂), 3.33-3.37 (1H, m, 3-CH), 3.65 (1H, s, 7-CH)。¹³C-NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) : 12.9, 13.1, 19.6, 21.9, 22.9, 24.4, 24.6, 25.4, 30.2, 32.1, 35.3, 35.4, 36.0, 37.5, 37.6, 41.9, 42.4, 44.0, 44.7, 47.8, 52.5, 58.0, 72.0, 74.1, 159.2.

【0176】

実施例 16：化合物 16 の合成

【化23】



試薬および条件: a) pTSA, MeOH, us; b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂, 還流; c) NaOH, MeOH; d) EtCO₂Cl, Et₃N, THF, aq. NH₃; e) CNCl, DMF; f) NH₂OH·HCl, Na₂CO₃, EtOH, 還流; g) EtCO₂Cl, Pyr, CH₂Cl₂; h) Pyr, PhMe, 還流; i) HCl, MeOH, 50°C。

メチル 3, 7 -ジメトキシメチルオキシ -6 -エチル -5 -コラン -24 -オアート (2)

MeOH (30 mL) 中のOCA (1) (1.93 g, 4.59 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (0.09 g, 0.46 mmol) を添加し、超音波照射下で2時間、得られた混合物を反応させた。MeOHを減圧下で除去し、残渣をAcEt (30 mL) 中で溶解させ、NaHCO₃飽和溶液 (30 mL)、H₂O (30 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣をCH₂Cl₂ (60 mL) 中で溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (7.1 mL, 41.4 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン (0.05 g, 0.46 mmol) およびメトキシメチルクロリド (2.1 mL, 27.6 mmol) で処理した。次いで混合物を36時間還流させた。反応物を室温で冷却し、H₂O (30 mL)、HCl 3N (30 mL)、H₂O (30 mL)、飽和NaHCO₃ (300 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として2.38 g (4.55 mmol) の2を得た (定量的収率)。

【0177】

3, 7 -ジメトキシメチルオキシ -6 -エチル -5 -コラン -24 -アミド (3)

還流温度でマグネット攪拌下で2時間、2 (2.24 g, 4.31 mmol) を40 mLのNaOH 5%のメタノール溶液で処理した。次いでMeOHを除去し、残渣をAcEt (60 mL) 中で溶解させ、H₂O (60 mL) およびブライン (60 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。油状残渣をTHF (40 mL) 中で溶解させ、クロロギ酸エチル (0.57 mL, 6.04 mmol) およびトリエチルアミン (0.90 mL, 6.47 mmol) で処理した。混合物を1時間、激しく攪拌した。反応が完了したら、混合物をAcEt (60 mL) で希釈し、H₂O (30 mL)、HCl 1N (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、定量的収率で所望の中間体3を得た。粗製物を

10

20

30

50

40

50

さらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【0178】

3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-23-シアノ-24-ノル-5-コラン(4)

D MF (40mL) 中の 3 (2.01g, 3.96mmol) の溶液に、シアヌル酸クロリド (0.48g, 7.92mmol) を添加し、室温で 16 時間、反応物を攪拌した。混合物を AcOEt (100mL) に注ぎ、H₂O (5 × 50mL) およびブライン (30mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶出液として石油エーテル / AcOEt (9:1 65:35, v/v) を用いて、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1.43g (2.93mmol, 74%) の 4 を得た。 10

【0179】

3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-24-N-ヒドロキシ-コラナミジン (cholananamide) (5)

EtOH (45mL) 中の 4 (0.79g, 1.61mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミンクロロハイドレード (1.68g, 24.20mmol) および炭酸ナトリウム十水和物 (6.92g, 24.20mmol) を添加し、混合物を 24 時間還流させた。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣を EtOAc (50mL) 中で溶解させ、H₂O (3 × 50mL)、ブライン (50mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、ほぼ定量的収率で 5 (0.81g) を得た。粗製物次の段階に対してそのまま使用した。 20

【0180】

3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-24-N [(エトキシカルボニル)オキシ]イミドコラナミド (6)

0 で冷却し、N₂ 霧囲気下の蒸留 CH₂Cl₂ (30mL) 中の 5 (0.81g, 1.61mmol) の溶液に、クロロギ酸エチル (0.20mL, 2.10mol) およびピリジン (0.19mL, 2.42mmol) を滴加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。H₂O (15mL) で反応を不活性化させ、2 相を分離した。このようにして有機層を H₂O (3 × 15mL)、ブライン (15mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物 (0.83g) として 6 を得て、これをさらに精製せずに次の段階に対して使用した。 30

【0181】

3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-24-ノル-5-23 ([1,2,4]-オキサジアゾール-3-オン-5イル)-コラン (7)

トルエン (15mL) およびピリジン (3mL) 中の粗製物 6 (0.83g) の溶液を 48 時間還流させた。混合物を AcOEt (30mL) で希釀し、H₂O (3 × 50mL)、ブライン (30mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、0.81g の 7 を得て、これをそのまま次の段階に対して使用した。

【0182】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24-ノル-5-23 ([1,2,4]-オキサジアゾール-3-オン-5-イル)-コラン (化合物 16)

アセトン (15mL) 中の粗製物 7 (0.81g) の溶液に HCl 3N (5mL) を添加し、50 で 6 時間、混合物を攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣を CH₂Cl₂ (30mL) 中で溶解させ、H₂O (3 × 30mL)、ブライン (30mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。溶出液として CH₂Cl₂ / MeOH / AcOH (97:3:0.1 93:7:0.1, v/v/v) の溶液を使用して、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.27g (0.59mmol、中間体 4 から 36%) の純粋な化合物 16 を得た。 40

r f: 0.49 (TLC: シリカゲル F₂₅₄S; 溶出液: CH₂Cl₂ / MeOH / AcOH 90:10:1)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) : 0.70 (

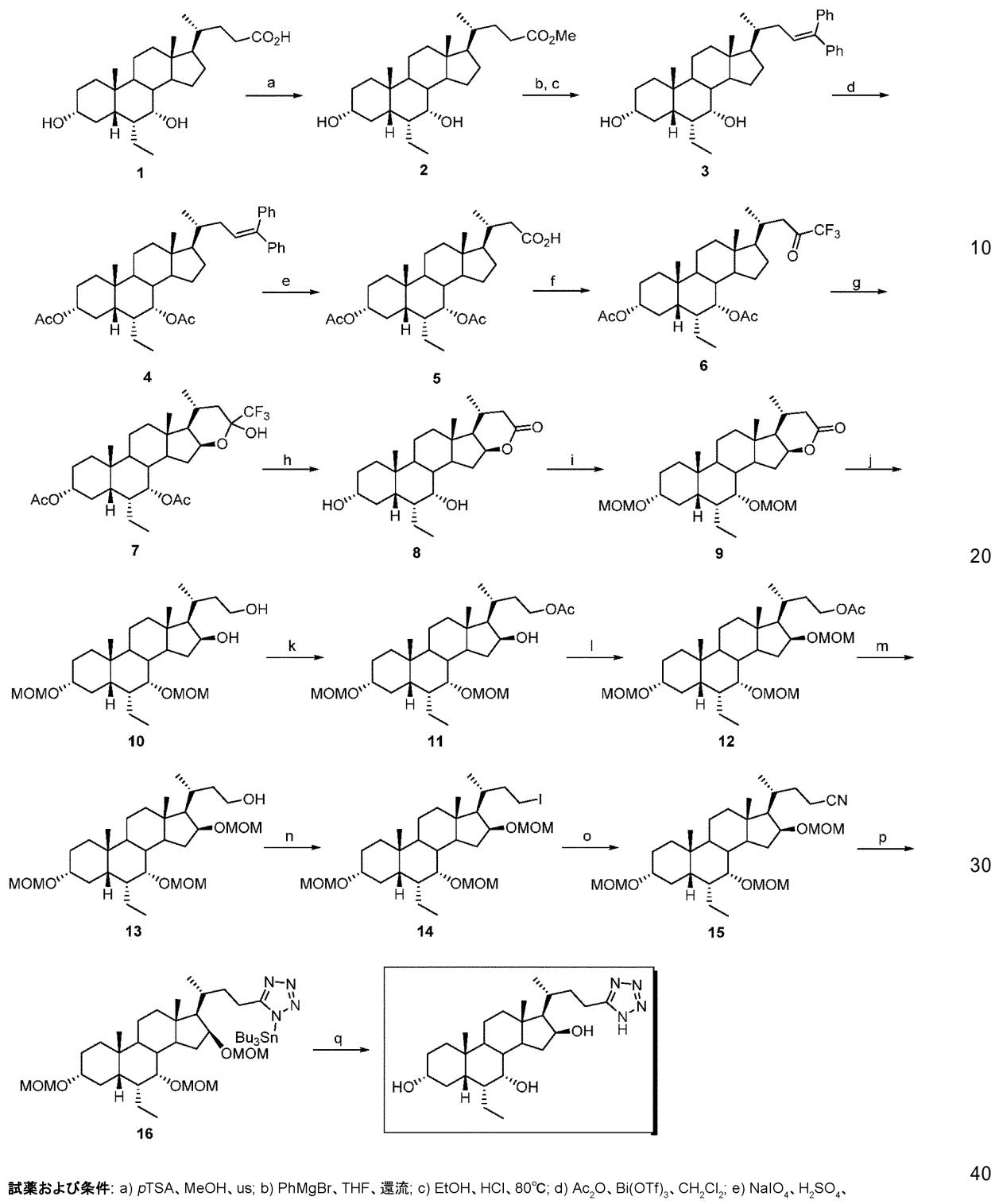
3 H, s, 18 - CH₃), 0.90 - 0.96 (6 H, m, 19 - CH₃ + CH₂CH₃), 1.02 (3 H, d, J = 6.1 Hz, 21 - CH₃), 2.43 - 2.43 (1 H, m, 23 - CH₂), 2.57 - 2.64 (1 H, m, 23 - CH₂), 3.29 - 3.33 (1 H, m, 3 - CH), 3.66 (1 H, s, 7 - CH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) : 12.9, 13.1, 19.6, 22.9, 23.8, 24.4, 24.6, 25.5, 30.2, 32.1, 33.9, 35.3, 35.4, 37.5, 37.6, 37.7, 41.9, 42.5, 44.0, 44.7, 47.8, 52.6, 58.0, 72.0, 74.1, 162.7, 163.2.

【0183】

実施例17：化合物17の合成

10

【化24】



試薬および条件: a) pTSA, MeOH, us; b) PhMgBr, THF, 還流; c) EtOH, HCl, 80°C; d) Ac₂O, Bi(OTf)₃, CH₂Cl₂; e) NaIO₄, H₂SO₄, RuCl₃·H₂O, H₂O, AcOEt, MeCN; f) TFAA, Pyr, PhMe, 還流; g) オキソン, NaHCO₃, EDTA, tBuOH, H₂O, MeCN; h) KOH, MeOH, H₂O, 還流; i) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂, 還流; j) LiAlH₄, THF, 0°C; k) Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂; l) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂, 還流; m) NaOH, MeOH, 還流; n) I₂, イミダゾール, PPh₃, CH₂Cl₂; o) NaCN, PPh₃, DMSO, 80°C; p) Bu₃SnN₃, PhMe, 還流; q) HCl, MeOH, 45°C。

メチル 3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-5-コラノアート(2)

MeOH (100 mL) 中のOCA (1) (5.0 g, 11.9 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.23 g, 1.19 mmol) を添加し、混合物を室温で90分間、超音波処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCHCl₃ (100 mL) 中で溶解させ、NaHCO₃飽和溶液 (100 mL)、H₂O (100 mL)、ブラン

イン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。このようにして得た白色固体物(5.17g、11.89mmol)をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【0184】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24,24-ビフェニル-5-コラン-2
3-エン(3)

ドライTHF(125mL)中のメチル6-エチル-3,7-ジヒドロキシ-5-コラノアート(2)(5.17g、11.89mmol)の溶液に、Et₂O(39.6mL、118.9mmol)中の臭化フェニルマグネシウム3Mを滴加した。混合物を12時間還流させた。室温で冷却後、混合物をH₂O(100mL)およびHCl 3M(100mL)で処理した。混合物をEtOAc(3×80mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をMeOH(100mL)中で溶解させ、HCl 37%(10mL)の存在下で1時間還流させた。MeOHを蒸発させ、得られた残渣をEtOAc(120mL)中で溶解させ、H₂O(2×100mL)、飽和NaHCO₃(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。ビフェニル誘導体3を精製せずに次の段階に対して使用した。

【0185】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24,24-ビフェニル-5-コラン-2
3-エン(4)

CH₂Cl₂(70mL)中の3(6.42g、11.89mmol)の溶液に、無水酢酸(6.06g、59.45mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸ビスマス(0.39g、0.59mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いでNaHCO₃飽和水溶液(50mL)を慎重に添加し、相を分離した。水層をCH₂Cl₂(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル/EtOAc(95:5 7:3、v/v)により構成される溶出液を使用して、粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5.56g(8.91mmol、75%)の所望の中間体4を得た。

【0186】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-オイン酸(5)

H₂O(20mL)中の過ヨウ素酸ナトリウム(21.13g、98.73mmol)の懸濁液に、H₂O中のH₂SO₄ 2N(3.22mL)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、三塩化ルテニウム水和物(0.11g、0.55mmol)で処理し、これを一度に添加した。1時間後、アセトニトリル(31mL)をこの溶液に添加し、さらに5分後、EtOAc(43mL)中のビフェニル誘導体4(6.85g、10.97mmol)の溶液を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。このようにして形成された白色固体物をろ取し、次いで液をH₂O(100mL)に注ぎ、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をセライトパッドに通してろ過し、H₂O中のNa₂S₂O₃飽和溶液(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、10~50%の石油エーテル中のEtOAcで溶出した。白色固体物として所望の酸5を得た(5.27g、10.75mmol、98%)。

【0187】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-23-オキソ-24,24,24-トリフルオロメチル-5-コラン(6)

0℃で冷却したトルエン(125mL)中の5(14.20g、28.98mmol)の溶液に、ピリジン(11.44g、144.90mmol)およびトリフルオロ酢酸無水物(30.43g、144.90mmol)を添加した。混合物を18時間、還流させ

10

20

30

40

50

た。室温で冷却後、暗色の混合物を45で1時間、H₂O(120mL)で処理し、室温で冷却し、HCl 1N(100mL)を慎重に添加することによって酸性化した。次いで混合物をAcOEt(3×80mL)で抽出し、回収した有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下でろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルパッド(h:10cm、:4cm)に通して褐色の油状残渣をろ過し、石油エーテル/AcOEt(8:2、v/v)で粗製物を回収し、薄黄色固体として所望のトリフルオロメチルケトン6(15.7g)を得て、これをさらに精製せずに次の段階に對して使用した。

【0188】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-23-ラクトール誘導体(7)

10

機械式攪拌装置を備えたフラスコ中の、光から回復させたアセトニトリル(415mL)中の粗製物6(15.7g)の溶液に、H₂O(395mL)中で溶解させた^tBuOH(135mL)およびEDTA(170mg、0.584mmol)を添加した。NaHCO₃(36.79g、438.00mmol)およびオキソン(89.64g、146.00mmol)を少量ずつ添加し、得られた懸濁液を18時間、激しく攪拌した。混合物をろ過して固体を除去し、ブライン(100mL)で希釈し、Et₂O(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(150mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルパッド(h:12cm、:5cm)に通してろ過し、石油エーテル/AcOEt(9:1、v/v)で粗製物を回収した。9.60gの所望のラクトール7を得た。粗製物質を次の段階に對してそのまま使用した。

20

【0189】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-23-ラクトン誘導体(8)

MeOH(50mL)中の7(9.60g、17.20mmol)の溶液に、KOHの10M水溶液(25.8mL、258.0mmol)を添加し、混合物を還流温度で18時間攪拌した。MeOHを減圧下で除去し、H₂O(25mL)を添加し、得られた混合物をさらに24時間、還流させた。室温で冷却後、混合物をEt₂O(3×50mL)で洗浄し、HCl 3Nで酸性化し、CHCl₃(3×150mL)で抽出した。回収した有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、CHCl₃/MeOH/AcOH(97:3:0.1、v/v)のアイソクラチック溶液で溶出した。溶媒除去後、5.70g (mmol、中間体5から48%)の所望の中間体8を得た。

30

【0190】

3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-23-ラクトン誘導体(9)

CH₂Cl₂(30mL)中のラクトン8(1.75g、4.33mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(5.03g、38.98mmol)、ジメチルアミノピリジン(0.05g、0.43mmol)およびクロロメチルメチルエーテル(2.08g、25.99mmol)を連続的に添加し、混合物を48時間還流させた。H₂O(30mL)を添加することによって反応を不活性化させ、2相を分離した。有機相をHCl 1N(30mL)、NaHCO₃飽和溶液(30mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下でろ過し、減圧下で濃縮した。保護された誘導体9をさらに精製せずに次の段階に對して使用した。

40

【0191】

3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-16,23-ジヒドロキシ-24-ノル-5-コラン(10)

0で冷却したTHF(30mL)中のLiAlH₄(0.49g、12.99mmol)の懸濁液に、THF(20mL)中の9(2.13g、4.33mmol)の溶液を滴加した。反応物を30分間攪拌した。水素遊離が消失するまで、Na₂SO₄十水和物をゆっくりと慎重に少量ずつ添加した。混合物を真空下でろ過し、固体残渣をAcOEt(5×5mL)で洗浄し；回収した有機相を減圧下で濃縮して、1.91g (3.86m

50

mol、89%) の所望のテトラヒドロキシ胆汁誘導体 10 を得て、これをさらに精製せずに次の段階に対するものとした。

【0192】

3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-16-ヒドロキシ-23-アセトキシ-24-ノル-5-コラン(11)

CH₂Cl₂(120mL)中の10(1.42g、2.86mmol)の溶液に、Ac₂O(0.81mL、8.59mmol)およびEt₃N(1.81mL、12.88mmol)を添加し、得られた溶液を室温で12時間攪拌した。混合物をNaHCO₃飽和溶液(100mL)に注ぎ、CH₂Cl₂(2×60mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物11(1.46g)を次の段階に対してそのまま使用した。

10

【0193】

3,7,16-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-23-アセトキシ-24-ノル-5-コラン(12)

CH₂Cl₂(50mL)中の11(1.46g、約2.86mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(1.97mL、11.45mmol)、ジメチルアミノピリジン(0.03g、0.27mmol)およびクロロメチルメチルエーテル(0.65mL、8.59mmol)を連続的に添加した。混合物を5時間還流させた。H₂O(30mL)を添加することによって反応物を不活性化し、2相を分離した。有機相をHCl 1N(30mL)で、NaHCO₃の溶液(30mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。誘導体12(1.51g)をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

20

【0194】

3,7,16-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-23-ヒドロキシ-24-ノル-5-コラン(13)

MeOH(50mL)中の12(1.51g、約2.86mmol)の溶液に、NaOH(0.57g、14.31mmol)を添加し、混合物を3時間還流させた。反応物を室温で冷却し、溶媒を減圧下で除去した。粗製物をCH₂Cl₂(50mL)中で溶解させ、H₂O(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の酢酸エチル(5~30%)で溶出し、薄黄色油状物質として所望の化合物13(1.35g、2.49mmol、中間体10から87%)を得た。

30

【0195】

3,7,16-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-23-イオジオ(iodo)-24-ノル-5-コラン(14)

CH₂Cl₂(50mL)中のトリフェニルホスフィン(4.6g、17.56mmol)の溶液に、ヨウ素(2.05g、16.18mmol)を添加した。10分後、イミダゾール(1.16g、17.10mmol)を溶液に添加した。さらに15分後、CH₂Cl₂(50mL)中のアルコール13(1.25g、2.31mmol)の溶液を添加し、得られた混合物を室温で48時間攪拌した。次いで反応物をH₂O(100mL)に注ぎ、相を分離し、水相をCH₂Cl₂(2×60mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の酢酸エチル(5~20%)で溶出し、1.05g(1.65mmol、71%)の所望の純粋なヨード誘導体14を得た。

40

【0196】

3,7,16-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-23-シアノ-24-ノル-5-コラン(15)

DMSO(15mL)中のヨード誘導体14(1.03g、1.58mmol)の溶液

50

に、シアノ化ナトリウム（0.09 g、1.90 mmol）を添加し、混合物を80°で3時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂（100 mL）で希釈し、NaHCO₃飽和溶液（50 mL）、H₂O（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって混合物を精製し、石油エーテル中の酢酸エチル（10~30%）で溶出し、0.80 g（1.45 mmol、92%）の純粋な15を得た。

【0197】

3,7,16-トリメトキシメチルオキシ-6-エチル-23-[1-(トリプチルスタンニル)-テトラゾール-5-イル]-24-ノル-5-コラン（16）

トルエン（12 mL）中のニトリル15（0.68 g、1.14 mmol）の溶液をアジドトリプチルスズ（IV）（1.91 g、5.72 mmol）とともに36時間還流させた。混合物を室温で冷却し、EtOAc（15 mL）で希釈し、H₂O（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣（0.82 g）をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。 10

【0198】

3,7,16-トリヒドロキシ-6-エチル-23-（テトラゾール-5-イル）-24-ノル-5-コラン（化合物17）

MeOH（20 mL）中の粗製物16（0.80 g）の溶液に、HCl 3N（5 mL）を添加し、混合物を50°で48時間攪拌した。混合物を室温で冷却し、次いでNaOH 3N（7 mL）で処理した。溶媒蒸発後、粗製残渣をH₂O（50 mL）中に溶解させ、Et₂O（3×40 mL）で洗浄した。次いで水相をHCl 3NによりpH=1まで酸性化し、EtOAc/MeOHの混合物（9:1、v/v、3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって混合物を精製し、0.1%のAcOHの存在下でクロロホルム中のメタノール（1~10%）で溶出した。白色固体として0.28 gの最終化合物、化合物17を得た（中間体15から54%）。 20

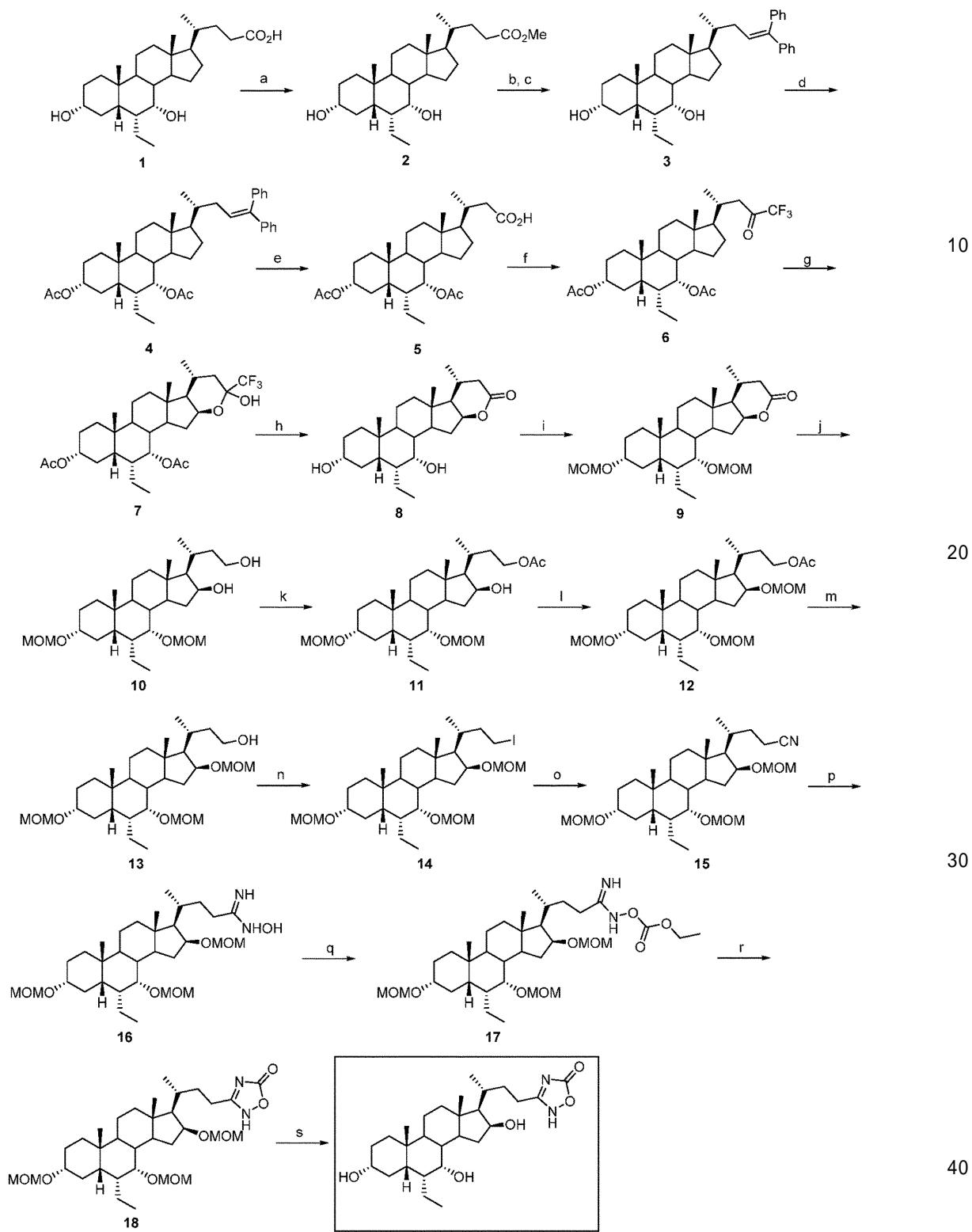
rf: 0.53 (TLC: シリカゲル 60 F₂₅₄S; 溶出液: CHCl₃/MeOH/AcOH 90:10:1)。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) : 0.87-0.93 (9H, m, 18-CH₃+19-CH₃+CH₂CH₃), 1.07 (3H, d, J=6.2 Hz, 21-CH₃), 2.12-2.17 (1H, m, 22-CH₂), 2.37-2.41 (1H, m, 22-CH₂), 2.91-3.08 (2H, m, 23-CH₂), 3.31-3.35 (1H, m, 3-CH), 3.66 (1H, s, 7-CH), 4.40-4.44 (1H, m, 16-CH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) : 10.5, 11.8, 16.9, 19.9, 20.1, 22.0, 22.2, 29.5, 29.7, 32.7, 32.8, 33.0, 35.1 (×2), 35.4, 39.5, 39.6, 41.6, 42.0, 45.4, 48.0, 61.1, 69.5, 71.6 (×2), 157.1. 30

【0199】

実施例18：化合物18の合成

40

【化 25】



試薬および条件: a) pTSA, MeOH, us; b) PhMgBr, THF, 還流; c) EtOH, HCl, 80°C; d) Ac₂O, Bi(OTf)₃, CH₂Cl₂; e) NaIO₄, H₂SO₄, RuCl₃·H₂O, H₂O, AcOEt, MeCN; f) TFAA, Pyr, PhMe, 還流; g) オキソン, NaHCO₃, EDTA, tBuOH, H₂O, MeCN; h) KOH, MeOH, H₂O, 還流; i) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂, 還流; j) LiAlH₄, THF, 0°C; k) Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂; l) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂, 還流; m) NaOH, MeOH, 還流; n) I₂, イミダゾール, PPh₃, CH₂Cl₂; o) NaCN, PPh₃, DMSO, 80°C; p) NH₂OH·HCl, Na₂CO₃, EtOH, 還流; q) EtCO₂Cl, Pyr, CH₂Cl₂; r) Pyr, PhMe, 還流; s) HCl, MeOH, 45°C。

M e O H (1 0 0 m L) 中の O C A (1) (5 . 0 g 、 1 1 . 9 m m o l) の溶液に、 p - トルエンスルホン酸一水和物 (0 . 2 3 g 、 1 . 1 9 m m o l) を添加し、混合物を室温で 9 0 分間、超音波処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を C H C l ₃ (1 0 0 m L) 中で溶解させ、 N a H C O ₃ 飽和溶液 (1 0 0 m L) 、 H ₂ O (1 0 0 m L) 、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。このようにして得た白色固形物 (5 . 1 7 g 、 1 1 . 8 9 m m o l) をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【 0 2 0 0 】

3 , 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチル - 2 4 , 2 4 - ビフェニル - 5 - コラン - 2
3 - エン (3)

ドライ T H F (1 2 5 m L) 中のメチル 6 - エチル - 3 , 7 - ジヒドロキシ - 5 - コラノアート (2) (5 . 1 7 g 、 1 1 . 8 9 m m o l) の溶液に、 E t ₂ O 中の臭化フェニルマグネシウム 3 M (3 9 . 6 m L 、 1 1 8 . 9 m m o l) を滴加した。混合物を 1 2 時間還流させた。室温で冷却後、混合物を H ₂ O (1 0 0 m L) および H C l 3 M (1 0 0 m L) で処理した。混合物を E t O A c (3 × 8 0 m L) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物を M e O H (1 0 0 m L) 中で溶解させ、 H C l 3 7 % (1 0 m L) の存在下で 1 時間還流させた。 M e O H を蒸発させ、得られた残渣を E t O A c (1 2 0 m L) 中で溶解させ、 H ₂ O (2 × 1 0 0 m L) 、飽和 N a H C O ₃ (1 0 0 m L) 、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。ビフェニル誘導体 3 を精製せずに次の段階に対して使用した。

【 0 2 0 1 】

3 , 7 - ジアセトキシ - 6 - エチル - 2 4 , 2 4 - ビフェニル - 5 - コラン - 2
3 - エン (4)

C H ₂ C l ₂ (7 0 m L) 中の 3 (6 . 4 2 g 、 1 1 . 8 9 m m o l) の溶液に、無水酢酸 (6 . 0 6 g 、 5 9 . 4 5 m m o l) およびトリフルオロメタンスルホン酸ビスマス (0 . 3 9 g 、 0 . 5 9 m m o l) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで N a H C O ₃ 飽和水溶液 (5 0 m L) を慎重に添加し、相を分離した。水層を C H ₂ C l ₂ (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を H ₂ O (1 0 0 m L) 、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル / E t O A c (9 5 : 5 7 : 3 、 v / v) により構成される溶出液を使用して、 5 . 5 6 g (8 . 9 1 m m o l 、 7 5 %) の所望の中間体 4 を得た。

【 0 2 0 2 】

3 , 7 - ジアセトキシ - 6 - エチル - 2 4 - ノル - 5 - コラン - 2 3 - オイン酸 (5)

H ₂ O (2 0 m L) 中の過ヨウ素酸ナトリウム (2 1 . 1 3 g 、 9 8 . 7 3 m m o l) の懸濁液に、 H ₂ O 中の H ₂ S O ₄ 2 N (3 . 2 2 m L) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、三塩化ルテニウム水和物 (0 . 1 1 g 、 0 . 5 5 m m o l) で処理し、これを一度に添加した。1 時間後、アセトニトリル (3 1 m L) を溶液に添加し、さらに 5 分後、 E t O A c (4 3 m L) 中のビフェニル誘導体 4 (6 . 8 5 g 、 1 0 . 9 7 m m o l) の溶液を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。このようにして形成された白色固形物をろ取し、次いで液を H ₂ O (1 0 0 m L) に注ぎ、 E t O A c (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をセライトパッドに通してろ過し、 H ₂ O 中の N a ₂ S ₂ O ₃ 飽和溶液 (1 0 0 m L) 、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、 1 0 ~ 5 0 % の石油エーテル中の E t O A c で溶出した。白色固形物として所望の酸 5 を得た (5 . 2 7 g 、 1 0 . 7 5 m m o l 、 9 8 %)。

【 0 2 0 3 】

3 , 7 - ジアセトキシ - 6 - エチル - 2 3 - オキソ - 2 4 , 2 4 , 2 4 - トリフル

10

20

30

40

50

オロメチル - 5 - コラン (6)

0 で冷却したトルエン (125 mL) 中の 5 (14.20 g, 28.98 mmol) の溶液に、ピリジン (11.44 g, 144.90 mmol) およびトリフルオロ酢酸無水物 (30.43 g, 144.90 mmol) を添加した。混合物を 18 時間還流させた。室温で冷却後、暗色の混合物を 45 で 1 時間、H₂O (120 mL) で処理し、室温で冷却し、HCl 1 N (100 mL) を慎重に添加することによって酸性化した。次いで混合物を AcOEt (3 x 80 mL) で抽出し、回収した有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下でろ過し、減圧下で濃縮した。褐色の油状残渣をシリカゲルパッド (h : 10 cm, : 4 cm) に通してろ過し、石油エーテル / AcOEt (8 : 2, v / v) で粗製物を回収し、薄黄色固体として所望のトリフルオロメチルケトン 6 (15.7 g) を得て、それをさらに精製せずに次の段階に対して使用した。 10

【 0204 】

3,7 - ディアセトキシ - 6 - エチル - 23 - ラクトール誘導体 (7)

機械式攪拌装置を備えたフラスコに入っており、光から回復させたアセトニトリル (415 mL) 中の粗製物 6 (15.7 g) の溶液に、H₂O (395 mL) 中で溶解させた tBuOH (135 mL) および EDTA (170 mg, 0.584 mmol) を添加した。NaHCO₃ (36.79 g, 438.00 mmol) およびオキソン (89.64 g, 146.00 mmol) を少量ずつ添加し、得られた懸濁液を 18 時間、激しく攪拌した。混合物をろ過して固体を除去し、ブライン (100 mL) で希釈し、Et₂O (3 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルパッド (h : 12 cm, : 5 cm) に通してろ過し、石油エーテル / AcOEt (9 : 1, v / v) で粗製物を回収した。9.60 g の所望のラクトール 7 を得た。粗製物質を次の段階に対してそのまま使用した。 20

【 0205 】

3,7 - ディアセトキシ - 6 - エチル - 23 - ラクトン誘導体 (8)

MeOH (50 mL) 中の 7 (9.60 g, 17.20 mmol) の溶液に、KOH 10M (25.8 mL, 258.0 mmol) の水溶液を添加し、混合物を還流温度で 18 時間攪拌した。MeOH を減圧下で除去し、H₂O (25 mL) を添加し、得られた混合物をさらに 24 時間、還流させた。室温で冷却後、混合物を Et₂O (3 x 50 mL) で洗浄し、HCl 3 N で酸性化し、CHCl₃ (3 x 150 mL) で抽出した。回収した有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、CHCl₃ / MeOH / AcOH (97 : 3 : 0.1, v / v) のアイソクラチック溶液で溶出させた。溶媒除去後、5.70 g (mmol 1, 中間体 5 から 48 %) の所望の中間体 8 を得た。 30

【 0206 】

3,7 - ディメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 23 - ラクトン誘導体 (9)

CH₂Cl₂ (30 mL) 中のラクトン 8 (1.75 g, 4.33 mmol) の溶液に、ディソプロピルエチルアミン (5.03 g, 38.98 mmol) 、ジメチルアミノビリジン (0.05 g, 0.43 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (2.08 g, 25.99 mmol) を連続的に添加し、混合物を 48 時間還流させた。H₂O (30 mL) を添加することによって反応物を不活性化し、2 相を分離した。有機相を HCl 1 N (30 mL) で、NaHCO₃ 飽和溶液 (30 mL) 、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下でろ過し、減圧下で濃縮した。保護された誘導体 9 をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。 40

【 0207 】

3,7 - ディメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 16,23 - デヒドロキシ - 24 - ノル - 5 - コラン (10)

0 で冷却した THF (30 mL) 中の LiAlH₄ (0.49 g, 12.99 mmol) 50

1) の懸濁液に、T H F (2 0 m L) 中の 9 (2 . 1 3 g、4 . 3 3 m m o l) の溶液を滴加した。反応物を 3 0 分間攪拌した。水素遊離が消失するまで、N a ₂ S O ₄ 十水和物をゆっくりと慎重に少量ずつ添加した。混合物を真空下でろ過し、固体残渣を A c O E t (5 x 5 m L) で洗浄し；回収した有機相を減圧下で濃縮して、1 . 9 1 g (3 . 8 6 m m o l、8 9 %) の所望のテトラヒドロキシ胆汁誘導体 1 0 を得て、これをさらに精製せずに次の段階に対するものとした。

【 0 2 0 8 】

3 , 7 -ジメトキシメチルオキシ - 6 -エチル - 1 6 -ヒドロキシ - 2 3 -アセトキシ - 2 4 -ノル - 5 -コラン (1 1)

C H ₂ C l ₂ (1 2 0 m L) 中の 1 0 (1 . 4 2 g、2 . 8 6 m m o l) の溶液に、A c ₂ O (0 . 8 1 m L、8 . 5 9 m m o l) および E t ₃ N (1 . 8 1 m L、1 2 . 8 8 m m o l) を添加し、得られた溶液を室温で 1 2 時間攪拌した。混合物を N a H C O ₃ 飽和溶液 (1 0 0 m L) に注ぎ、C H ₂ C l ₂ (2 x 6 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を H ₂ O (1 0 0 m L) 、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物 1 1 (1 . 4 6 g) を次の段階に対してそのまま使用した。

【 0 2 0 9 】

3 , 7 , 1 6 -トリメトキシメチルオキシ - 6 -エチル - 2 3 -アセトキシ - 2 4 -ノル - 5 -コラン (1 2)

C H ₂ C l ₂ (5 0 m L) 中の 1 1 (1 . 4 6 g、約 2 . 8 6 m m o l) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1 . 9 7 m L、1 1 . 4 5 m m o l) 、ジメチルアミノピリジン (0 . 0 3 g、0 . 2 7 m m o l) およびクロロメチルメチルエーテル (0 . 6 5 m L、8 . 5 9 m m o l) を連続的に添加した。混合物を 5 時間還流させた。H ₂ O (3 0 m L) を添加することによって反応物を不活性化し、2 相を分離した。有機相を H C 1 1 N (3 0 m L) で、N a H C O ₃ 飽和溶液 (3 0 m L) 、ブライン (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。誘導体 1 2 (1 . 5 1 g) をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【 0 2 1 0 】

3 , 7 , 1 6 -トリメトキシメチルオキシ - 6 -エチル - 2 3 -ヒドロキシ - 2 4 -ノル - 5 -コラン (1 3)

M e O H (5 0 m L) 中の 1 2 (1 . 5 1 g、約 2 . 8 6 m m o l) の溶液に、N a O H (0 . 5 7 g、1 4 . 3 1 m m o l) を添加し、混合物を 3 時間、還流させた。反応物を室温で冷却し、溶媒を減圧下で除去した。粗製物を C H ₂ C l ₂ (5 0 m L) 中で溶解させ、H ₂ O (5 0 m L) 、ブライン (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の酢酸エチル (5 ~ 3 0 %) で溶出し、薄黄色油状物質として所望の化合物 6 4 (1 . 3 5 g、2 . 4 9 m m o l 、中間体 1 0 から 8 7 %) を得た。

【 0 2 1 1 】

3 , 7 , 1 6 -トリメトキシメチルオキシ - 6 -エチル - 2 3 -イオジオ (i o d i o) - 2 4 -ノル - 5 -コラン (1 4)

C H ₂ C l ₂ (5 0 m L) 中のトリフェニルホスフィン (4 . 6 g、1 7 . 5 6 m m o l) の溶液に、ヨウ素 (2 . 0 5 g、1 6 . 1 8 m m o l) を添加した。1 0 分後、イミダゾール (1 . 1 6 g、1 7 . 1 0 m m o l) を溶液に添加した。さらに 1 5 分後、C H ₂ C l ₂ (5 0 m L) 中のアルコール 1 3 (1 . 2 5 g、2 . 3 1 m m o l) の溶液を添加し、得られた混合物を室温で 4 8 時間攪拌した。次いで反応物を H ₂ O (1 0 0 m L) に注ぎ、相を分離し、水相を C H ₂ C l ₂ (2 x 6 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中の酢酸エチル (5 ~ 2 0 %) で溶出して、1 . 0 5 g (1 . 6 5 m m o l 、7 1 %) の所望の純粋なヨード誘導体 1 4 を得た。

10

20

30

40

50

【0212】

3, 7, 16 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 23 - シアノ - 24 - ノル - 5 - コラン (15)

DMSO (15 mL) 中のヨード誘導体 14 (1.03 g, 1.58 mmol) の溶液に、シアノ化ナトリウム (0.09 g, 1.90 mmol) を添加し、混合物を 80 で 3 時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、NaHCO₃ 飽和溶液 (50 mL)、H₂O (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって混合物を精製し、石油エーテル中の酢酸エチルで溶出し (10 ~ 30 %)、0.80 g (1.45 mmol, 92 %) の純粋な 15 を得た。

10

【0213】

3, 7, 16 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 5 - 24 - N - ヒドロキシ - コラナミジン (cholananamideine) (16)

エタノール (15 mL) 中の 15 (0.16 g, 0.29 mmol) の溶液に、炭酸ナトリウム十水和物 (1.25 g, 4.36 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.30 g, 4.36 mmol) を添加した。得られた混合物を 18 時間還流させた。溶媒を減圧下で除去し、粗製物を CH₂Cl₂ (30 mL) 中で溶解させ、H₂O (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣 (0.17 g) を次の段階に対してそのまま使用した。

【0214】

3, 7, 16 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 5 - 24 - N [(エトキシカルボニル) オキシ] イミドコラナミド (17)

0 で CH₂Cl₂ (10 mL) 中の粗製ヒドロキシアミジン 16 (0.17 g, 0.29 mmol) の溶液にクロロギ酸エチル (0.04 g, 0.38 mmol) およびピリジン (0.03 g, 0.44 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。H₂O (15 mL) を添加することによって反応物を不活性化した。相を分離し、水相を CH₂Cl₂ (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製残渣 (0.18 g) をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

20

【0215】

3, 7, 16 - トリメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 24 - ノル - 5 - 23 - ([1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - オン - 5 イル) - コラン (18)

トルエン (5 mL) 中の粗製物 17 (0.18 g, 0.29 mmol) の溶液をピリジン (1 mL) の存在下で 48 時間還流させた。反応物を EtOAc (20 mL) で希釈し、H₂O (30 mL) および HCl 3N (30 mL)、NaHCO₃ 飽和溶液 (30 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。誘導体 18 (0.17 g) をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

30

【0216】

3, 7, 16 - トリヒドロキシ - 6 - エチル - 24 - ノル - 5 - 23 - ([1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - オン - 5 イル) - コラン (化合物 18)

40

アセトン (5 mL) 中の粗製化合物 18 (0.19 g) の溶液に、HCl 3N (1 mL) を添加し、混合物を 35 で 48 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、H₂O (10 mL) 中で懸濁し、CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。0.1% AcOH の存在下でクロロホルム中のメタノールの溶液 (1 ~ 10 %) を使用して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって混合物を精製した。溶媒の蒸発によって、白色固体として 11 mg の化合物 18 (13 から 8 % 収率) を得た。

r f : 0.51 (TLC : シリカゲル 60 F₂₅₄S ; 溶出液 : CHCl₃ / MeOH / AcOH 90 : 10 : 1)。¹H - NMR (CD₃OD, 400 MHz) : 0.8

50

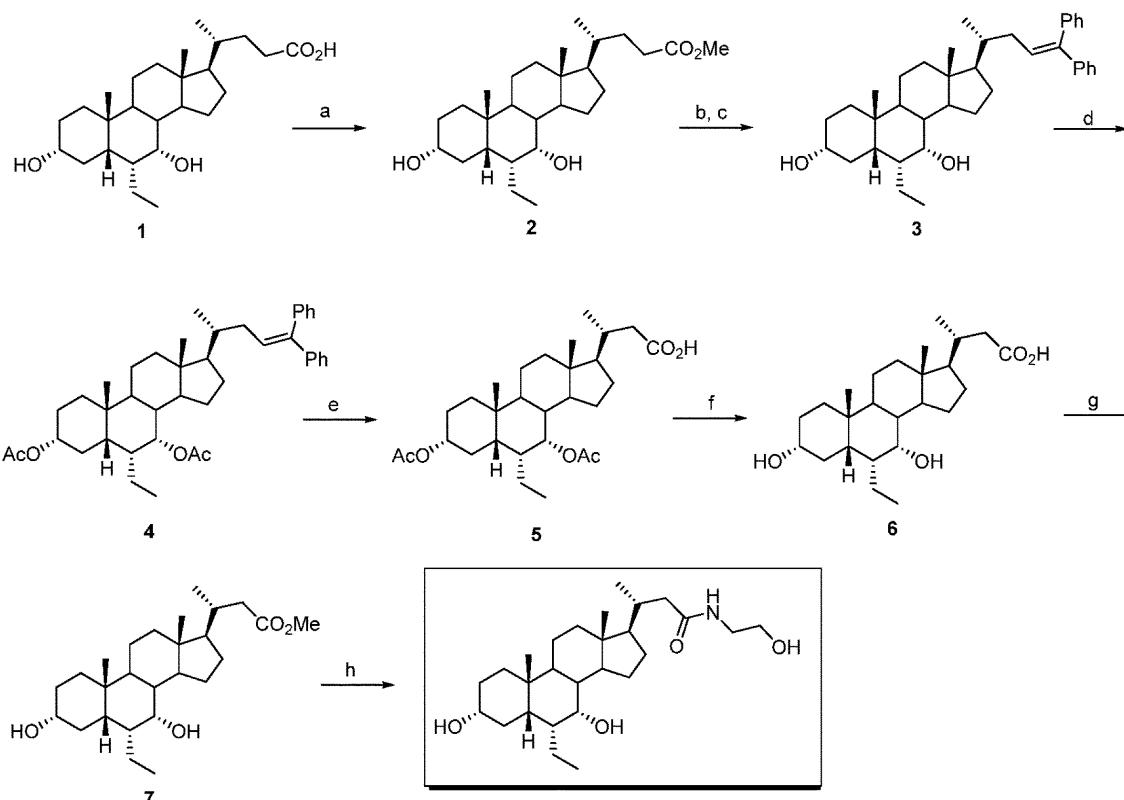
7 - 0 . 9 3 (9 H , m , 1 8 - C H ₃ + 1 9 - C H ₃ + C H ₂ C H ₃) , 1 . 0 3 (3 H , d , J = 6 . 4 H z , 2 1 - C H ₃) , 2 . 3 6 - 2 . 3 2 (1 H , m , 2 2 - C H ₂) , 2 . 5 0 - 2 . 5 7 (1 H , m , 2 3 - C H ₂) , 2 . 6 3 - 2 . 6 7 (1 H , m , 2 3 - C H ₂) , 3 . 2 5 - 3 . 3 3 (1 H , m , 3 - C H) , 3 . 6 5 (1 H , s , 7 - C H) , 4 . 3 3 - 4 . 3 7 (1 H , m , 1 6 - C H) . ¹³ C - N M R (C D C l ₃ , 1 0 0 . 6 M H z) : 1 0 . 9 , 1 2 . 2 , 1 7 . 2 , 2 0 . 5 , 2 2 . 1 , 2 2 . 4 , 2 2 . 6 , 3 0 . 0 , 3 0 . 1 , 3 1 . 5 , 3 3 . 2 , 3 3 . 4 , 3 5 . 5 (x 2) , 3 6 . 0 , 3 9 . 9 , 4 0 . 0 , 4 2 . 0 , 4 2 . 5 , 4 5 . 8 , 6 1 . 3 , 7 0 . 0 , 7 1 . 8 , 7 2 . 0 , 1 6 0 . 8 , 1 6 1 . 1 .

【0217】

10

実施例19：化合物19の合成

【化26】



試薬および条件: a) pTSA、MeOH、us; b) PhMgBr、THF、還流; c) EtOH、HCl、80°C; d) Ac₂O、Bi(OTf)₃、CH₂Cl₂; e) NaIO₄、H₂SO₄、RuCl₃·H₂O、H₂O、AcOEt、MeCN; f) KOH、MeOH、H₂O、125°C; g) pTSA、MeOH、us; h) エタノールアミン、MeOH、130°C、μW。

メチル3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-5-コラノアート(2)

M e O H (1 0 0 m L) 中のO C A (1) (5 . 0 g , 1 1 . 9 m m o l) の溶液に、
p - トルエンスルホン酸 - 水和物 (0 . 2 3 g , 1 . 1 9 m m o l) を添加し、室温で 9
0 分間、混合物を超音波処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を C H C l ₃ (1 0 0 m
L) 中で溶解させ、N a H C O ₃ 饱和溶液 (1 0 0 m L) 、H ₂ O (1 0 0 m L) 、ブ
ライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。こ
のようにして得た白色固体物 (5 . 1 7 g , 1 1 . 8 9 m m o l) をさらに精製せずに次
の段階に対して使用した。

【0218】

40

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24,24-ビフェニル-5-コラン-2
3-エン(3)

ドライT H F (1 2 5 m L) 中のメチル6-エチル-3,7-ジヒドロキシ-5

50

-コラノアート(2)(5.17g、11.89mmol)の溶液に、Et₂O中の臭化フェニルマグネシウム3M(39.6mL、118.9mmol)を滴加した。混合物を12時間還流させた。室温で冷却後、混合物をH₂O(100mL)およびHCl 3M(100mL)で処理した。混合物をEtOAc(3×80mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をMeOH(100mL)中で溶解させ、HCl 37%(10mL)の存在下で1時間還流させた。MeOHを蒸発させ、得られた残渣をEtOAc(120mL)中で溶解させ、H₂O(2×100mL)、飽和NaHCO₃(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。ビフェニル誘導体3を精製せずに次の段階に対して使用した。

10

【0219】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24,24-ビフェニル-5-コラン-23-エン(4)

CH₂Cl₂(70mL)中の3(6.42g、11.89mmol)の溶液に、無水酢酸(6.06g、59.45mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸ビスマス(0.39g、0.59mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いでNaHCO₃飽和水溶液(50mL)を慎重に添加し、相を分離した。水層をCH₂Cl₂(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル/EtOAc(95:5 7:3、v/v)により構成される溶出液を使用して、粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5.56g(8.91mmol、75%)の所望の中間体4を得た。

20

【0220】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-オイン酸(5)

H₂O(20mL)中の過ヨウ素酸ナトリウム(21.13g、98.73mmol)の懸濁液に、H₂O中のH₂SO₄ 2N(3.22mL)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、三塩化ルテニウム水和物(0.11g、0.55mmol)で処理し、これを一度に添加した。1時間後、アセトニトリル(31mL)を溶液に添加し、さらに5分後、EtOAc(43mL)中のビフェニル誘導体4(6.85g、10.97mmol)の溶液を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。このようにして形成された白色固体をろ取し、次いで液をH₂O(100mL)に注ぎ、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をセライトパッドに通してろ過し、H₂O中のNa₂S₂O₃飽和溶液(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、10~50%の石油エーテル中のEtOAcで溶出した。白色固体として所望の酸5を得た(5.27g、10.75mmol、98%)。

30

【0221】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-オイン酸(6)

40

MeOH(70mL)中の3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン酸(5)(5.27g、10.75mmol)の溶液に、KOHの水溶液(10mLのH₂O中、6.02g、107.5mmol)を添加した。反応物を6個の約15mLのバッチに分けた。各ロットを2時間、マイクロ波照射(T=120℃、P_{max}=270psi、出力_{max}=200W)に供した。様々なロットを回収し、溶媒を減圧下で除去し、粗製物をH₂O(100mL)中で溶解させ、Et₂O(2×50mL)で抽出した。水相をHCl 3Nで酸性化し、CH₂Cl₂(3×80mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.1%のAcOHの存在下でCHCl₃中のMeOH(0~10%)で溶

50

出して、白色固体物として所望の酸 6 (3.85 g、9.46 mmol、88%)を得た。

【0222】

メチル 3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24-ノル 5-コラン-23-オアート(7)

MeOH (20 mL) 中の 3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24-ノル 5-コラン-23-オイン酸 (6) (0.80 g、1.72 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.04 g、0.17 mmol) を添加し、混合物を 25 で 4 時間超音波処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を CHCl₃ (80 mL) 中で溶解させ、NaHCO₃ 飽和溶液 (80 mL)、H₂O (80 mL)、ブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。このようにして得た白色固体物 (0.82 g、1.72 mmol) をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【0223】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-24-ノル-5-コラン-23-アミド(化合物 19)

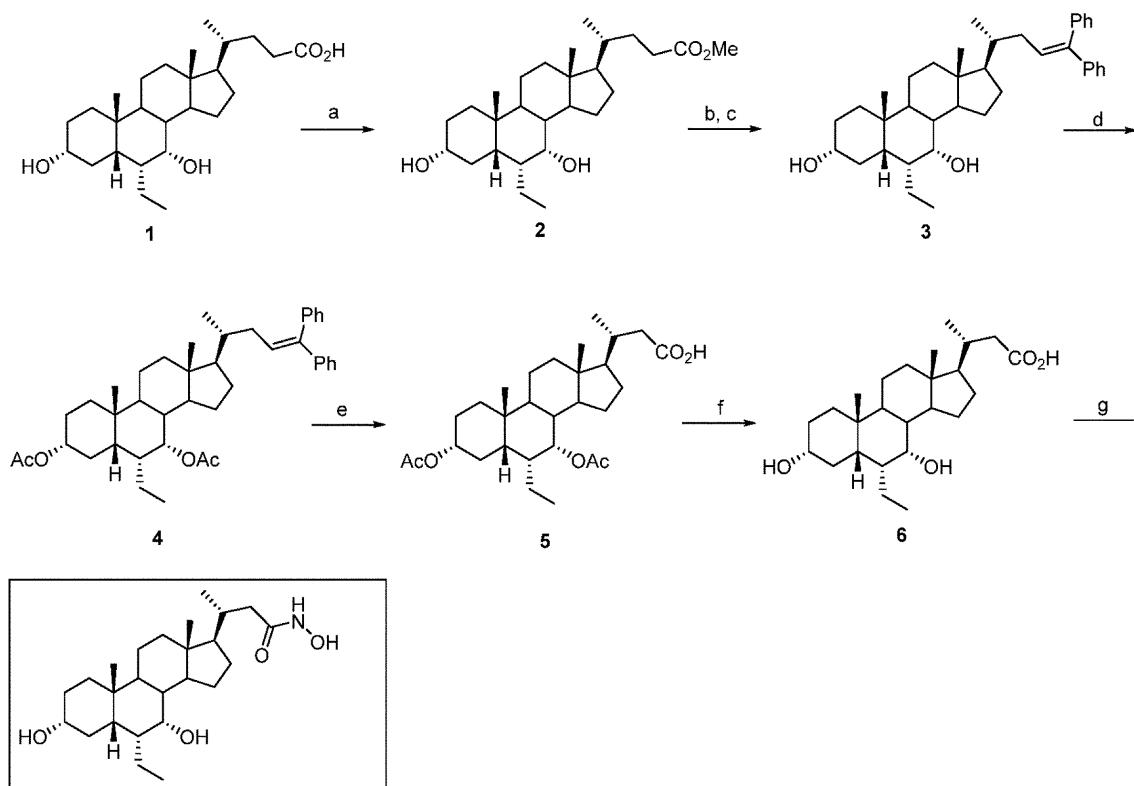
MeOH (8 mL) 中のメチルエステル 7 (0.82 g、1.72 mmol) およびエタノールアミン (8.08 g、132.24 mmol) の混合物を 1 時間、マイクロ波照射 (T = 130、P_{max} = 200 psi、出力_{max} = 200 W) に供した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (50 mL) 中で溶解させ、HCl (50 mL)、H₂O (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、CHCl₃ / MeOH (0.10% + 0.1% の AcOH) で溶出して、白色固体物として所望の誘導体化合物 19 を得た (0.60 g、1.34 mmol、78%)。

r_f : 0.42 (TLC : シリカゲル F₂₅₄S ; 溶出液 : CHCl₃ / MeOH / AcOH 90 : 10 : 0.1)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 0.53 (3H, s, 18-CH₃) , 0.71-0.77 (9H, m, 19-CH₃ + CH₂CH₃ + 21-CH₃) , 2.05 (1H, m, 22-CH₂) , 2.98-3.04 (3H, m, 3-CH + CH₂CH₂OH) , 3.27 (2H, t, J = 6.0 Hz, CH₂CH₂OH) , 3.39 (1H, s, 7-CH) , 3.10-3.40 (1H, bs, OH) , 3.96 (1H, s, OH) , 4.05-4.37 (1H, bs, OH) . ¹³C-NMR (CD₃OD, 400 MHz) 12.1 (×2) , 19.4, 20.7, 22.5, 23.4 (×2) , 28.2, 30.7, 32.9, 33.8, 33.9, 35.5, 35.8, 41.6, 41.7, 42.4, 43.2, 45.6, 50.5, 56.4, 60.3, 68.7, 70.9, 172.3 .

【0224】

実施例 20 : 化合物 20 の合成

【化27】



試薬および条件: a) *p*TSA、MeOH、us; b) PhMgBr、THF、還流; c) EtOH、HCl、80°C; d) Ac₂O、Bi(OTf)₃、CH₂Cl₂; e) NaIO₄、H₂SO₄、RuCl₃·H₂O、H₂O、AcOEt、MeCN; f) KOH、MeOH、H₂O、125°C、μW; g) DMT-MM、Et₃N、NH₂OH、EtOH、還流。

メチル 3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-5-コラノアート(2)

MeOH(100mL)中のOCA(1)(5.0g、11.9mmol)の溶液に、
p-トルエンスルホン酸一水和物(0.23g、1.19mmol)を添加し、混合物を
室温で90分間、超音波処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCHCl₃(100mL)
中で溶解させ、NaHCO₃飽和溶液(100mL)、H₂O(100mL)、ブ
ライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。こ
のようにして得た白色固体(5.17g、11.89mmol)をさらに精製せずに次
の段階に対して使用した。

【0225】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24,24-ビフェニル-5-コラン-2
3-エン(3)

ドライTHF(125mL)中のメチル6-エチル-3,7-ジヒドロキシ-5-
コラノアート(2)(5.17g、11.89mmol)の溶液に、Et₂O中の臭
化フェニルマグネシウム3M(39.6mL、118.9mmol)を滴加した。混合物
を12時間還流させた。室温で冷却後、混合物をH₂O(100mL)およびHCl
3M(100mL)で処理した。混合物をEtOAc(3×80mL)で抽出し、合
わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗
製物をMeOH(100mL)中で溶解させ、HCl 37%(10mL)の存在下で1時
間、還流させた。MeOHを蒸発させ、得られた残渣をEtOAc(120mL)
中で溶解させ、H₂O(2×100mL)、飽和NaHCO₃(100mL)、ブ
ライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。ビ
フェニル誘導体3を精製せずに次の段階に対して使用した。

【0226】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24,24-ビフェニル-5-コラン-2
3-エン(4)

CH_2Cl_2 (70 mL) 中の 3 (6.42 g, 11.89 mmol) の溶液に、無水酢酸 (6.06 g, 59.45 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸ビスマス (0.39 g, 0.59 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで NaHCO_3 飽和水溶液 (50 mL) を慎重に添加し、相を分離した。水層を CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル / EtOA c (95:5, 7:3, v/v) により構成される溶出液を使用して、5.56 g (8.91 mmol, 75%) の所望の中間体 4 を得た。 10

【0227】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-オイン酸 (5)

H_2O (20 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム (21.13 g, 98.73 mmol) の懸濁液に、 H_2O 中の H_2SO_4 2N (3.22 mL) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、三塩化ルテニウム水和物 (0.11 g, 0.55 mmol) で処理し、これを一度に添加した。1 時間後、アセトニトリル (31 mL) を溶液に添加し、さらに 5 分後、 EtOA c (43 mL) 中のビフェニル誘導体 4 (6.85 g, 10.97 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。このようにして形成させた白色固形物をろ取り、次いで液を H_2O (100 mL) に注ぎ、 EtOA c (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をセライトパッドに通してろ過し、 H_2O 中の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、10~50% の石油エーテル中の EtOA c で溶出して、白色固形物として所望の酸 5 を得た (5.27 g, 10.75 mmol, 98%)。 20

【0228】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-オイン酸 (6)

MeOH (70 mL) 中の 3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン酸 (5) (5.27 g, 10.75 mmol) の溶液に、 KOH の水溶液 (10 mL) の H_2O 中の 6.02 g, 107.5 mmol) を添加した。反応物を 6 個の約 1.5 mL のバッチに分けた。各ロットを 2 時間、マイクロ波照射 ($T = 120$ 、 $P_{max} = 270 \text{ psi}$ 、出力 $max = 200 \text{ W}$) に供した。様々なロットを回収し、溶媒を減圧下で除去し、粗製物を H_2O (100 mL) 中で溶解させ、 Et_2O (2 × 50 mL) で抽出した。水相を HCl 3N で酸性化し、 CH_2Cl_2 (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.1% の AcOH の存在下で CHCl_3 中の MeOH (0~10%) で溶出して、白色固形物として所望の酸 6 を得た (3.85 g, 9.46 mmol, 88%)。 40

。

【0229】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-24-ノル-5-コラン-23-ヒドロキシアミド(化合物 20)

ドライ DMF (20 mL) 中の 6-エチル-3,7-ジヒドロキシ-23-ノル-5-コラノアート (6) (0.50 g, 1.23 mmol) の溶液に、 DMT-MM (1.36 g, 4.92 mmol) およびトリエチルアミン (1.24 g, 12.30 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。ドライ DMF 中の NH_2OH (0.06 g, 1.84 mmol) の新鮮調製溶液を添加し、混合物を 4 時間還流させた。反応物を H_2O (40 mL) に注ぎ、 CHCl_3 (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機 50

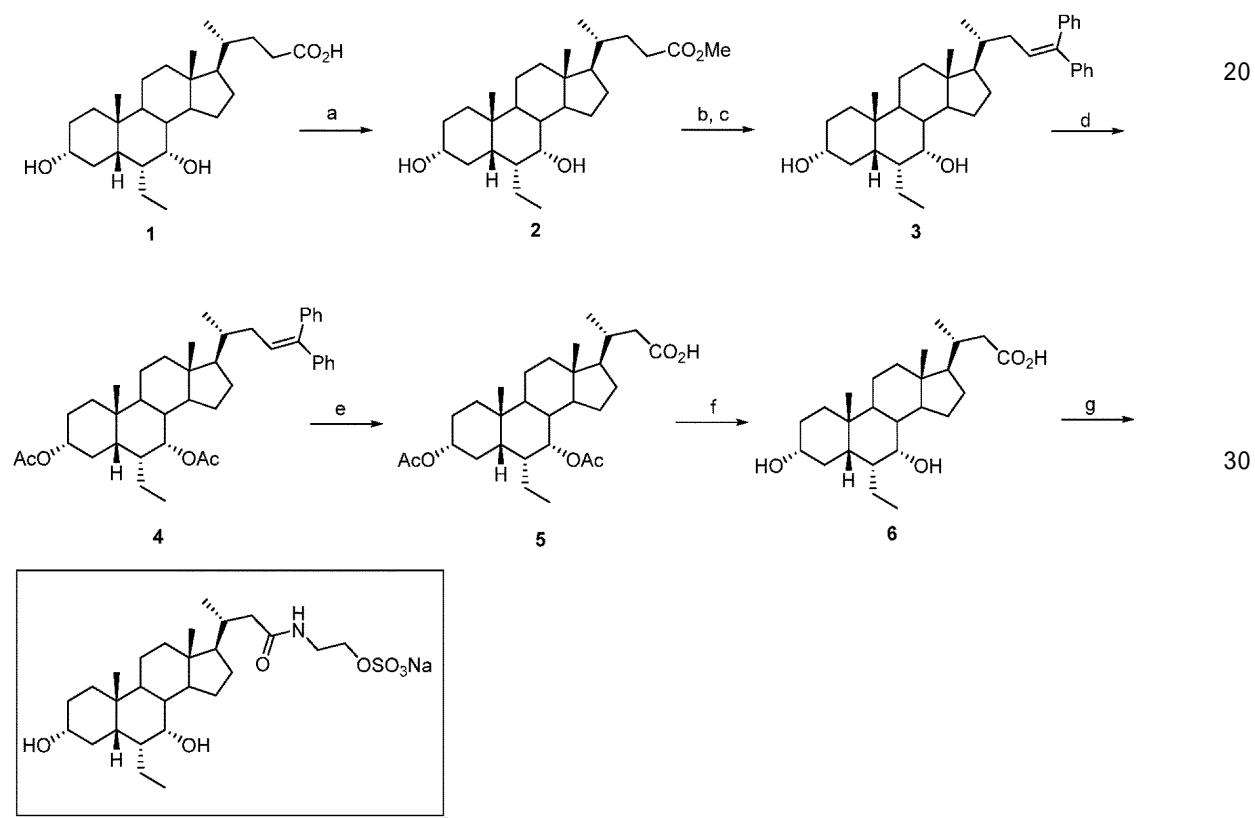
層を H C l 1 N (4 0 m L) 、 N a H C O 3 飽和溶液 (4 0 m L) 、 H 2 O (4 0 m L) 、 ブライン (4 0 m L) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。 C H C l 3 / M e O H (0 8 % + 0 . 1 % A c O H) の溶液を使用して、粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。白色固体として所望の化合物、化合物 2 0 を得た (0 . 2 4 g 、 0 . 5 7 m m o l 、 4 6 %) 。

r f : 0 . 2 4 (T L C : シリカゲル 6 0 R P - 8 F 2 5 4 S ; 溶出液 : H 2 O / M e C N 5 0 : 5 0) 。 ¹ H - N M R (C D 3 O D , 4 0 0 M H z) 0 . 6 1 (3 H , s , 1 8 - C H 3) , 0 . 7 7 - 0 . 8 8 (9 H , m , 1 9 - C H 3 + C H 2 C H 3 + 2 1 - C H 3) , 2 . 1 3 - 2 . 1 6 (1 H , m , 2 2 - C H 2) , 3 . 1 8 - 3 . 2 0 (1 H , m , 3 - C H) , 3 . 5 3 (1 H , s , 7 - C H) 。 ¹ ³ C - N M R (C D 3 O D , 4 0 0 M H z) 1 0 . 5 9 , 1 0 . 8 1 , 1 7 . 9 , 2 0 . 5 , 2 2 . 0 , 2 2 . 3 , 2 3 . 0 , 2 7 . 8 , 2 9 . 9 , 3 2 . 9 , 3 3 . 0 , 3 3 . 6 , 3 5 . 1 , 3 5 . 2 , 3 9 . 5 (× 2) , 4 0 . 0 , 4 1 . 6 , 4 2 . 1 , 4 5 . 2 , 5 0 . 2 , 5 6 . 3 , 6 9 . 5 , 7 1 . 6 , 1 7 0 . 9 .

【 0 2 3 0 】

実施例 2 1 : 化合物 2 1 の合成

【 化 2 8 】



試薬および条件: a) pTSA、MeOH、us; b) PhMgBr、THF、還流; c) EtOH、HCl、80°C; d) Ac₂O、Bi(OTf)₃、CH₂Cl₂; e) NaIO₄、H₂SO₄、RuCl₃·H₂O、H₂O、AcOEt、MeCN; f) KOH、MeOH、H₂O、125°C、μW; g) EEDQ、Et₃N、ナトリウム2-アミノエチルサルフェート、EtOH、還流。

メチル 3 , 7 -ジヒドロキシ -6 -エチル -5 -コラノアート (2)

M e O H (1 0 0 m L) 中の O C A (1) (5 . 0 g 、 1 1 . 9 m m o l) の溶液に、 p - トルエンスルホン酸一水和物 (0 . 2 3 g 、 1 . 1 9 m m o l) を添加し、混合物を室温で 9 0 分間、超音波処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を C H C l 3 (1 0 0 m L) 中で溶解させ、 N a H C O 3 飽和溶液 (1 0 0 m L) 、 H 2 O (1 0 0 m L) 、 ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。こ

のようにして得た白色固体物 (5.17 g, 11.89 mmol) をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【0231】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24,24-ビフェニル-5-コラン-23-エン (3)

ドライ THF (125 mL) 中のメチル6-エチル-3,7-ジヒドロキシ-5-コラノアート (2) (5.17 g, 11.89 mmol) の溶液に、Et₂O 中の臭化フェニルマグネシウム 3 M (39.6 mL, 118.9 mmol) を滴加した。混合物を 12 時間還流させた。室温で冷却後、混合物を H₂O (100 mL) および HCl 3 M (100 mL) で処理した。混合物を EtOAc (3 × 80 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物を MeOH (100 mL) 中で溶解させ、HCl 37% (10 mL) の存在下で 1 時間還流させた。MeOH を蒸発させ、得られた残渣を EtOAc (120 mL) 中で溶解させ、H₂O (2 × 100 mL)、NaHCO₃ 飽和溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。ビフェニル誘導体 3 を精製せずに次の段階に対して使用した。 10

【0232】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24,24-ビフェニル-5-コラン-23-エン (4)

CH₂Cl₂ (70 mL) 中の 3 (6.42 g, 11.89 mmol) の溶液に、無水酢酸 (6.06 g, 59.45 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸ビスマス (0.39 g, 0.59 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 mL) を慎重に添加し、相を分離した。水層を CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル / EtOAc (95:5 7:3, v/v) により構成される溶出液を使用して、粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5.56 g (8.91 mmol, 75%) の所望の中間体 4 を得た。 20

【0233】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-オイン酸 (5)

H₂O (20 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム (21.13 g, 98.73 mmol) の懸濁液に、H₂O 中の H₂SO₄ 2N (3.22 mL) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、三塩化ルテニウム水和物 (0.11 g, 0.55 mmol) で処理し、これを一度に添加した。1 時間後、アセトニトリル (31 mL) を溶液に添加し、さらに 5 分後、EtOAc (43 mL) 中のビフェニル誘導体 4 (6.85 g, 10.97 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。このようにして形成された白色固体物をろ取し、次いで液を H₂O (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をセライトパッドに通してろ過し、H₂O 中の Na₂S₂O₃ 飽和溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、10~50% の石油エーテル中の EtOAc で溶出した。白色固体物として所望の酸 5 を得た (5.27 g, 10.75 mmol, 98%)。 40

【0234】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-オイン酸 (6)

MeOH (70 mL) 中の 3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン酸 (5) (5.27 g, 10.75 mmol) の溶液に、KOH の水溶液 (10 mL) の H₂O 中、6.02 g、107.5 mmol) を添加した。反応物を 6 個の約 1.5 mL のバッチに分けた。各ロットを 2 時間、マイクロ波照射 (T = 120, P_{max} 50

= 270 p s i、出力_{max} = 200 W) に供した。様々なロットを回収し、溶媒を減圧下で除去し、粗製物を H₂O (100 mL) 中で溶解させ、Et₂O (2 × 50 mL) で抽出した。水相を HCl 3 N で酸性化し、CH₂Cl₂ (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.1% の AcOH の存在下で CHCl₃ 中の MeOH (0 ~ 10%) で溶出し、白色固体として所望の酸 6 を得た (3.85 g、9.46 mmol、88%)。

【0235】

ナトリウム 2-(3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-アミド)-エチルサルフェート (化合物 21)

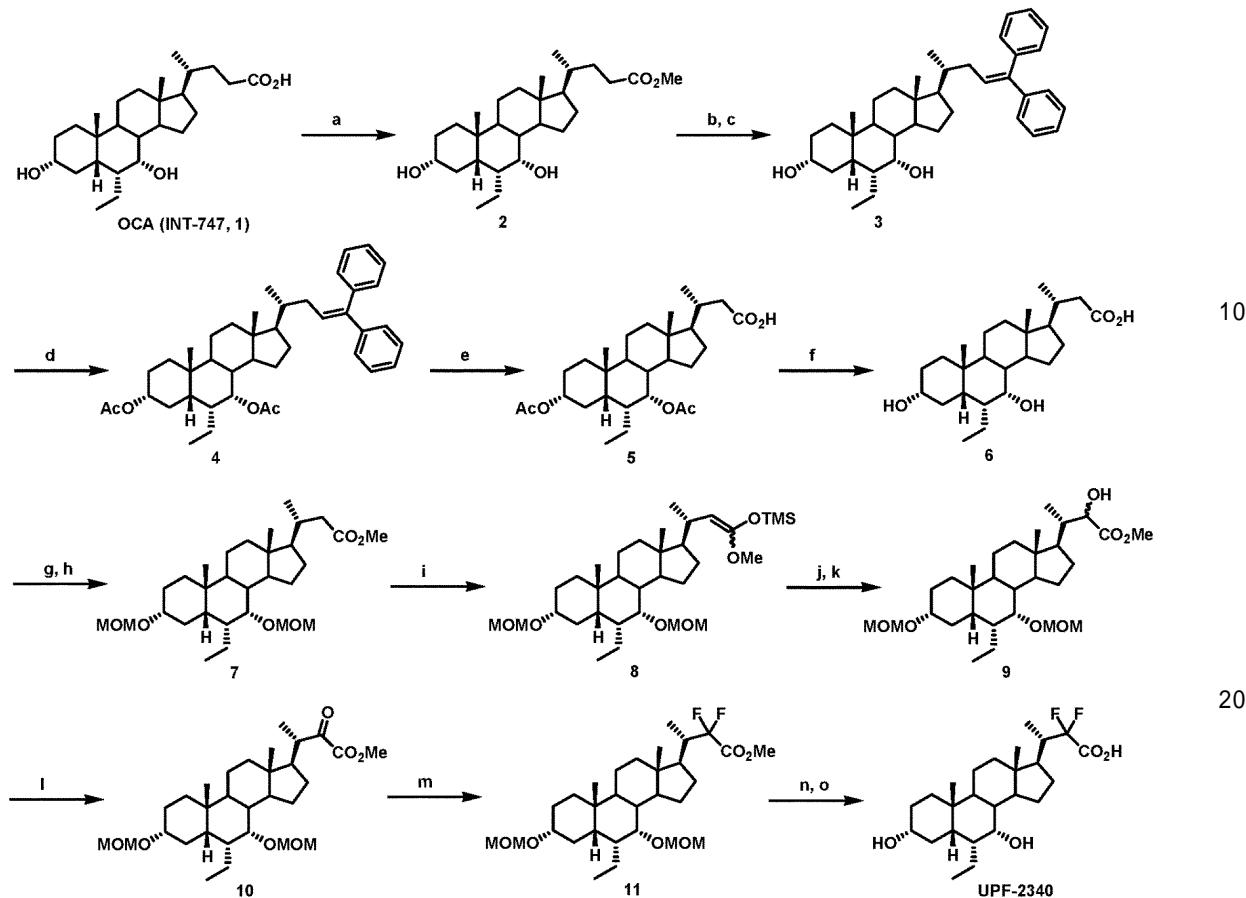
エタノール (25 mL) 中の 6-エチル-3,7-ジヒドロキシ-23-ノル-5-コラノアート (6) (0.90 g、2.21 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (2.24 g、22.13 mmol) および 2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン (1.37 g、5.53 mmol) を添加し、室温で 30 分間、50°で 1 時間、得られた混合物を攪拌した。ナトリウムエタノールアミンサルフェート (sodium ethanolamine sulphate) (アセトニトリル中のエタノールアミンおよびピリジン三酸化硫黄錯体の反応によって調製、87% 収率) (0.72 g、4.43 mmol) を混合物に添加し、これを 90°で 6 時間反応させた。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を NaOH 水 (H₂O 中 5%、30 mL) 中で溶解させ、30 分間攪拌した。水相を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、減圧下で濃縮した。粗製物を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、水中のアセトニトリル (5 ~ 30%) で溶出し、0.78 g (1.41 mmol、64%) の化合物 21 を得た。

r_f : 0.44 (TLC : シリカゲル 60 RP-8 F₂₅₄S ; 溶出液 : H₂O / MeCN 65 : 35)。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 0.65 (3H, s, 18-CH₃) , 0.80 - 0.84 (6H, m, 19-CH₃ + CH₂CH₃) , 0.89 (3H, d, J = 6.1 Hz, 21-CH₃) , 3.28 (1H, dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 12.4 Hz, 22-CH₂) , 3.20 - 3.25 (1H, m, 3-CH) , 3.37 (2H, t, J = 5.2 Hz, CH₂CH₂O) , 3.57 (1H, s, 7-CH) , 3.96 (2H, t, J = 5.2 Hz, CH₂CH₂O) . ¹³C-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 10.5, 10.8, 18.3, 20.4, 22.0, 22.2, 23.0, 27.8, 29.7, 33.0, 33.9, 35.1, 35.2, 38.6, 39.5, 40.0, 41.6, 42.3, 43.0, 45.4, 50.2, 56.4, 65.5, 69.9, 71.7, 174.7.

【0236】

実施例 22 : 化合物 22 の合成

【化29】



試薬および条件: a) MeOH, *p*TSA, 超音波; b) PhMgBr, THF, 還流; c) HCl, EtOH, 60°C; d) Ac₂O, Bi(OTf)₃, CH₂Cl₂, r.t.; e) NaIO₄, RuCl₃·H₂O, H₂SO₄, MeCN, H₂O, EtOAc, r.t.~0°C; f) KOH, MeOH, H₂O, μ波, 120°C; g) MeOH, *p*TSA, 超音波; h) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂, 還流; i) LDA, TMSCl, THF, -78°C; j) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂, r.t.; k) K₂CO₃, MeOH, r.t.; l) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -60°C; m) Deoxo-fluor®, THF, 還流; n) HCl 37%, MeOH, 45°C; o) NaOH, MeOH, 45°C。

30

メチル 3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-5-コラノアート(2)

MeOH (100 mL) 中のOCA (1) (5.0 g, 11.9 mmol) の溶液に、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.23 g, 1.19 mmol) を添加し、混合物を室温で90分間、超音波処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCHCl₃ (100 mL) 中で溶解させ、NaHCO₃飽和溶液 (100 mL)、H₂O (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。このようにして得た白色固体物 (5.17 g, 11.89 mmol) をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【0237】

40

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24,24-ビフェニル-5-コラン-2-エン(3)

ドライTHF (125 mL) 中のメチル 6-エチル-3,7-ジヒドロキシ-5-コラノアート(2) (5.17 g, 11.89 mmol) の溶液に、Et₂O中の臭化フェニルマグネシウム3M (39.6 mL, 118.9 mmol) を滴加した。混合物を12時間還流させた。室温で冷却後、混合物をH₂O (100 mL) およびHCl 3M (100 mL) で処理した。混合物をEtOAc (3×80 mL) で抽出した。合われた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をMeOH (100 mL) 中で溶解させ、HCl 37% (10 mL) の存在下で1時間還流させた。MeOHを蒸発させ、得られた残渣をEtOAc (120 mL) 中で溶

50

解させ、 H_2O ($2 \times 100\text{ mL}$)、飽和 $NaHCO_3$ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。ビフェニル誘導体 3 を精製せずに次の段階に対して使用した。

【0238】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24,24-ビフェニル-5-コラン-23-エン (4)

CH_2Cl_2 (70 mL) 中の 3 (6.42 g 、 11.89 mmol) の溶液に、無水酢酸 (6.06 g 、 59.45 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸ビスマス (0.39 g 、 0.59 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (50 mL) を慎重に添加し、相を分離した。水層を CH_2Cl_2 ($2 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。石油エーテル / $EtOAc$ ($95:5$ 7:3、v/v) により構成される溶出液を使用して、粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、 5.56 g (8.91 mmol 、75%) の所望の中間体 4 を得た。

【0239】

3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-オイン酸 (5)

H_2O (20 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム (21.13 g 、 98.73 mmol) の懸濁液に、 H_2O 中の Na_2SO_4 2N (3.22 mL) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、三塩化ルテニウム水和物 (0.11 g 、 0.55 mmol) で処理し、これを一度に添加した。1 時間後、アセトニトリル (31 mL) を溶液に添加し、さらに 5 分後、 $EtOAc$ (43 mL) 中のビフェニル誘導体 4 (6.85 g 、 10.97 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。このようにして形成された白色固形物をろ取し、次いで液を H_2O (100 mL) に注ぎ、 $EtOAc$ ($3 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をセライトパッドに通してろ過し、 H_2O 中の $Na_2S_2O_3$ 飽和溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、10~50% の石油エーテル中の $EtOAc$ で溶出した。白色固形物として所望の酸 5 を得た (5.27 g 、 10.75 mmol 、98%)。

【0240】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-オイン酸 (6)

$MeOH$ (70 mL) 中の 3,7-ジアセトキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン酸 (5) (5.27 g 、 10.75 mmol) の溶液に、 KOH の水溶液 (10 mL の H_2O 中、 6.02 g 、 107.5 mmol) を添加した。反応物を 6 個の約 15 mL のバッチに分けた。各ロットを 2 時間、マイクロ波照射 ($T = 120$ 、 $P_{max} = 270\text{ psi}$ 、出力 $max = 200\text{ W}$) に供した。様々なロットを回収し、溶媒を減圧下で除去し、粗製物を H_2O (100 mL) 中で溶解させ、 Et_2O ($2 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。水相を HC_1 3N で酸性化し、 CH_2Cl_2 ($3 \times 80\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.1% の $AcOH$ の存在下で $CHCl_3$ 中の $MeOH$ (0~10%) で溶出し、白色固形物として所望の酸 6 を得た (3.85 g 、 9.46 mmol 、88%)。

【0241】

メチル 3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-オアート (7)

$MeOH$ (50 mL) 中の 3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン酸 (6) (3.0 g 、 7.39 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.14 g 、 0.74 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 4 時間、

10

20

30

40

50

超音波処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を CHCl_3 (80 mL) 中で溶解させ、 NaHCO_3 飽和溶液 (50 mL)、 H_2O (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得たエステルを CH_2Cl_2 (30 mL) 中で溶解させ、得られた溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (10.17 mL, 59.11 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン (0.09 g, 0.74 mmol) およびメトキシメチルクロリド (3.35 mL, 44.33 mmol) を連続的に添加した。混合物を攪拌し、24時間還流させた。次いで反応物を室温に冷却し、 NH_4Cl 飽和溶液 (30 mL)、 H_2O (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として 3.57 g の 7 を得て、これをさらに精製せずに次の段階に対して使用した (3.57 g, 7.02 mmol, 95%).

【0242】

メチル 3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-22(R+S)-ヒドロキシ-24-ノル-5-コラン-23-オアート (9)

N_2 雰囲気下で -40 で冷却した蒸留 THF (30 mL) 中のジイソプロピルアミン (7.92 mL, 55.91 mmol) の攪拌溶液に、 $n\text{BuLi}$ (ヘキサン中 2.5 M、21.52 mL, 53.81 mmol) を滴加した。15分後、この溶液を -78 で冷却し、クロロトリメチルシラン (7.28 mL, 57.30 mmol) を滴加した。さらに 15 分後、内部温度が -70 を超えないように維持しながら、蒸留 THF (10 mL) 中の保護されたエステル 7 (3.55 g, 6.99 mmol) の溶液を約 20 分間滴加した。添加が終了したら、反応混合物を -78 でさらに 1 時間攪拌し、次いで室温で温めた。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を石油エーテル (80 mL) 中で懸濁し、真空中でろ過した。液を減圧下で濃縮して、所望の化合物 9 を得た。このようにして得た中間体を蒸留 CH_2Cl_2 (20 mL) 中で直接溶解させ、 N_2 雰囲気下で、0 に冷却した、蒸留 CH_2Cl_2 (30 mL) 中の新鮮結晶化および酢酸不含四酢酸鉛 (IV) (6.64 g, 10.484 mmol) の懸濁液に滴加した。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いでセライトパッドに通して真空中でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を迅速にシリカゲルパッド (h: 8 cm, : 4 cm) に通してろ過し、石油エーテル / AcOEt (8:2, v/v) で粗製物を回収した。溶媒の蒸発後、残渣を MeOH (30 mL) 中で溶解させ、得られた溶液に固体炭酸カリウム (1.93 g, 13.98 mmol) を添加した。得られた懸濁液を室温で 15 分間、激しく攪拌した。次いで混合物を CH_2Cl_2 (40 mL) で希釈し、真空中でろ過した。ろ液をさらなる CH_2Cl_2 (50 mL) でさらに希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄した。相を分離し、水相を CH_2Cl_2 (3 x 40 mL) で抽出し、回収した有機層全てを合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。80:20 (v/v) ~ 50:50 (v/v) の石油エーテル / AcOEt を使用することによって、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2つの C22-エピマー (1.17 g, 2.24 mmol, 32%) の混合物として 9 を得た。

【0243】

メチル 3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-22-オキソ-24-ノル-5-コラン-23-オアート (10)

N_2 雰囲気下で -60 で冷却した蒸留 CH_2Cl_2 (15 mL) 中の塩化オキサリル (0.47 mL, 5.50 mmol) の溶液に、 CH_2Cl_2 (3 mL) 中で希釈したジメチルスルホキシド (0.78 mL, 10.99 mmol) を滴加した。15分後、 CH_2Cl_2 (15 mL) 中の 22-ヒドロキシ誘導体 9 (1.15 g, 2.20 mmol) の溶液を滴加し、得られた混合物を -60 で 1 時間攪拌した。次いでトリエチルアミン (3.08 mL, 21.99 mmol) を滴加し、混合物をゆっくりと室温で温めた。反応混合物を KOH 1 M (20 mL) で 5 分間処理し、2相を分離し、水相を CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) で抽出した。回収した有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。90:10 (v/v) ~ 80:20 (v/v)

) の石油エーテル / A c O E t を使用することによって、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の 22 - オキソ誘導体 10 (0 . 88 g, 1 . 69 mmol 、 77 %) を回収した。

【 0 2 4 4 】

メチル 3 , 7 - ジメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 22 , 22 - ジフルオロ - 24 - ノル - 5 - コラン - 23 - オアート (11)

N₂ 霧囲気下の蒸留 T H F (9 mL) 中の 22 - ケト誘導体 10 (0 . 50 g, 0 . 96 mmol) の溶液に、ビス (2 - メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド (D e o x o - f l u o r (登録商標) 、 T H F 中 50 %, 3 . 29 mL, 7 . 67 mmol) を添加し、反応物を 50 で 16 時間攪拌した。追加の D e o x o - f l u o r (登録商標) (2 . 27 mL, 5 . 27 mmol) を添加し、混合物をさらに 72 時間還流させた。次いで反応物を室温に冷却し、水 - 氷浴中に入っており、マグネット攪拌下の N a H C O₃ 飽和溶液 (40 mL) 中に混合物を慎重に注いだ。 C O₂ 放出が終了したら、混合物を A c O E t (2 × 40 mL) で抽出し、合わせた有機層を H₂O (60 mL) 、ブライン (60 mL) で洗浄し、 N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカパッドに通して残渣をろ過し、石油エーテル / A c O E t 80 : 20 (v / v) で溶出し、粗製化合物 11 をさらに精製せずに次の段階に対して使用した。

【 0 2 4 5 】

3 , 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチル - 22 , 22 - ジフルオロ - 24 - ノル - 5 - コラン - 23 - オイン酸 (化合物 22)

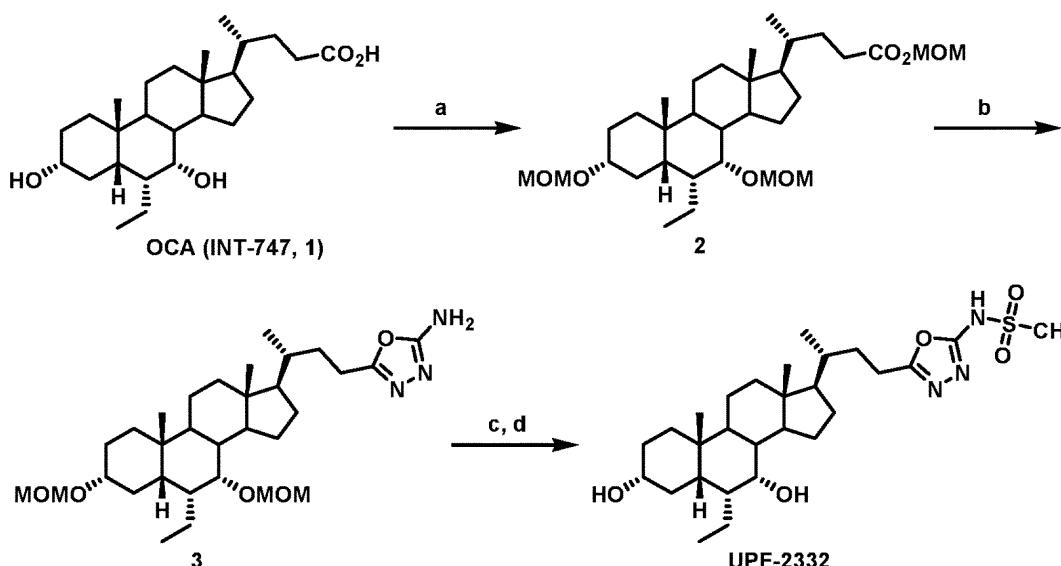
M e O H (12 mL) 中の誘導体 11 (0 . 96 mmol) の溶液に、 H C l 37 % (0 . 80 mL, 9 . 60 mmol) を添加し、混合物を 45 で 12 時間攪拌した。次いで、水酸化ナトリウム (0 . 57 g, 14 . 39 mmol) を添加し、混合物をさらに 4 時間、 45 で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を H₂O (25 mL) 中で溶解させ、 E t₂O (2 × 20 mL) で洗浄した。 H C l 3 N を添加することによって、水相を p H = 5 まで酸性化し、 A c O E t (3 × 30 mL) で抽出した。溶媒を減圧下で除去し、 95 : 5 (v / v) ~ 40 : 60 (v / v) の H₂O / M e C N を使用することによって、残渣を R P - 18 中圧液体クロマトグラフィーによって精製し、白色固体として 0 . 06 g の化合物 22 を得た (0 . 06 g, 0 . 13 mmol, 14 %)。

R f = 0 . 55 (R P - C 8 S i O₂ 、 F - 254 s, H₂O / M e C N 60 : 40) 。 M . p . = 254 - 256 。 ¹H - N M R (D M S O - d₆ , 400 M H z) : 0 . 60 (3 H , s , 18 - C H₃) , 0 . 78 - 0 . 80 (6 H , m , 19 - C H₃ + C H₂ C H₃) , 0 . 92 (3 H , d , J = 6 . 6 H z , 21 - C H₃) , 2 . 09 - 2 . 14 (1 H , m , 20 - C H) , 3 . 08 - 3 . 12 (1 H , m , 3 - C H) , 3 . 47 (1 H , s , 7 - C H) 。 ¹³C - N M R (D M S O - d₆ , 100 . 6 M H z) 11 . 8 , 12 . 1 , 20 . 9 , 22 . 6 , 23 . 5 , 23 . 9 , 27 . 8 , 30 . 8 , 31 . 1 , 33 . 0 , 33 . 9 , 35 . 6 , 35 . 9 , 41 . 6 , 43 . 2 , 45 . 7 , 49 . 8 , 50 . 8 , 68 . 8 , 71 . 0 , 121 . 0 (J_{C - F} = 277 . 6 H z) , 167 . 2 (J_{C - F} = 28 . 2 H z) 。

【 0 2 4 6 】

実施例 23 : 化合物 23 の合成

【化30】



試薬および条件: a) MOMCl, DIPEA, DMAP, 還流。; b) NH_2NH_2 , BrCN , EtOH , 還流, 次にr. t.; c) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 還流; d) HCl 3N,

MeOH , 45°C 。

10

20

メトキシメチル 3, 7 -ジメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 2
4 - オアート (2)

CH_2Cl_2 (40 mL) 中の OCA (1) (1.0 g, 2.38 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (4.94 mL, 28.54 mmol)、メトキシメチルクロリド (1.45 mL, 19.03 mmol) および 4 - (N, N - デミチルアミノ) - ピリジン (0.06 g, 0.47 mmol) を連続的に添加した。得られた混合物を攪拌し、18 時間還流させた。次いで反応物を NH_4Cl 飽和溶液 (40 mL)、 H_2O (40 mL) および ブライン (40 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として 1.18 g の 2 を得て、これをさらに精製せずに次の段階に対して使用した (1.18 g, 2.14 mmol)。

30

【0247】

2 - (3, 7 -ジメトキシメチルオキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 24 - ノル - 23 - コラニル) - 5 - アミノ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (3)

EtOH (6 mL) 中のエステル 2 (0.50 g, 0.90 mmol) の溶液に、ヒドラジン - 水和物 (水中 65%、0.13 mL, 1.81 mmol) を添加し、混合物を 3 時間還流させた。反応物を室温で冷却し、臭化シアン (0.29 g, 2.71 mmol) を少量ずつ添加した。このようにして得た懸濁液を室温でさらに 5 時間攪拌し、次いで NaHCO_3 飽和溶液 (40 mL) の添加によって不活性化した。混合物を AcOEt (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を H_2O (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、無色油状物質として所望のオキサジアゾールアミン誘導体 3 を得た (0.19 g, 0.34 mmol, 38%)。

40

【0248】

2 - (3, 7 -ジヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 24 - ノル - 23 - コラニル) - 5 - メチルスルホンアミド - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (化合物 23)

CH_2Cl_2 (10 mL) 中のオキサジアゾールアミン誘導体 3 (0.10 g, 0.18 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.16 mL, 1.10 mmol) および メタンスルホニルクロリド (0.04 mL, 0.55 mmol) を添加し、得られた混合物を 4 時間還流させた。次いで反応物を NH_4Cl 飽和溶液 (20 mL) で不活性化し、C

50

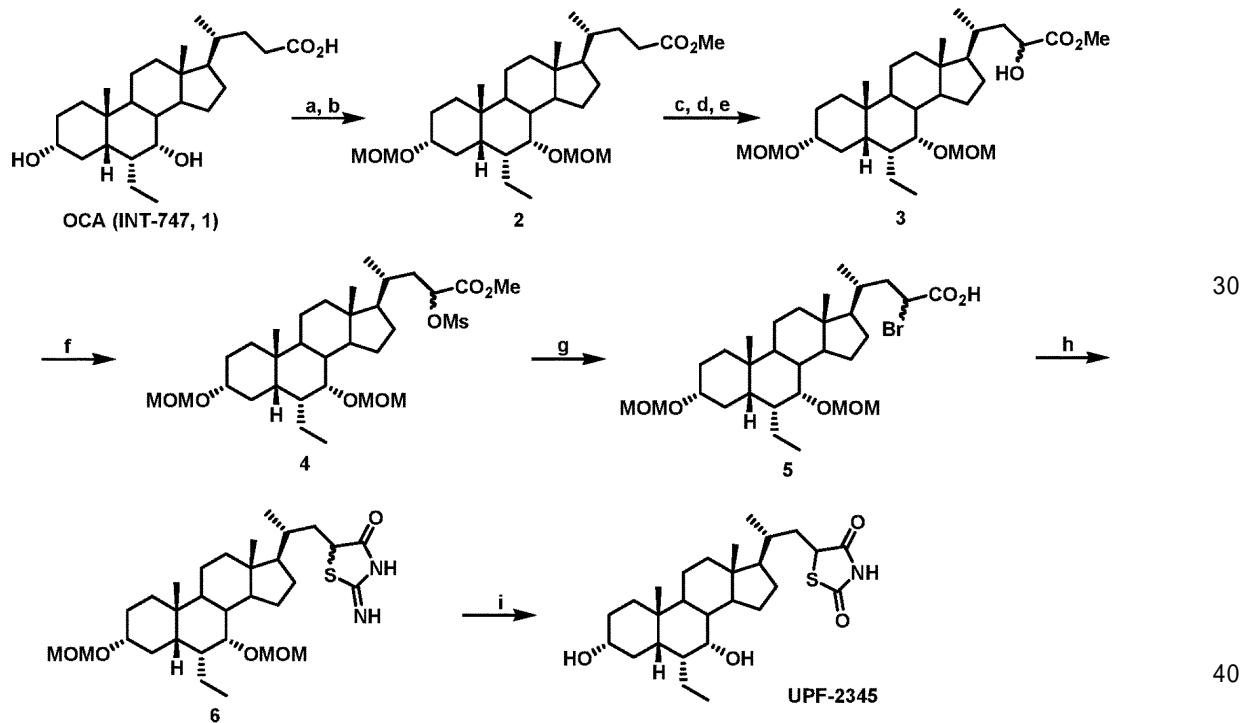
$\text{H}_2\text{C}_1\text{L}_2$ (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を NaHCO_3 飽和溶液 (30 mL)、 H_2O (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣を MeOH (3 mL) 中に溶解させ、 HCl 3 N (1 mL) で処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を H_2O (15 mL) 中で溶解させ、 Et_2O (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、溶出して、白色固体として化合物 23 を得た (26 mg、0.05 mmol、27%)。

$\text{Rf} = 0.31$ (SiO_2 、 $\text{F}-254$ 、 CH_2Cl_2 / MeOH 95 : 5)。¹ H -NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) : 0.57 (3H, s, 18- CH_3) , 0.79 - 0.85 (6H, m, 19- CH_3 + CH_2CH_3) , 0.90 (3H, d, $\text{J} = 5.9$ Hz, 21- CH_3) , 2.49 - 2.68 (2H, m, 23- CH_2) , 2.93 (3H, s, SCH_3) , 3.09 - 3.13 (1H, m, 3- CH) , 3.47 (1H, s, 7- CH) 。¹³ C -NMR (DMSO-d_6 , 100.6 MHz) : 12.5 (2x), 18.8, 21.2, 22.5, 22.9, 23.9 (2x), 28.6, 31.1, 31.9, 33.5, 34.2, 35.5, 35.9, 36.3, 39.3, 42.1 (2x), 42.9, 46.1, 50.9, 56.69.30, 71.5, 157.6, 160.6。

【0249】

実施例 24：化合物 24 の合成

【化 31】



試薬および条件: a) MeOH , $p\text{TSA}$, 超音波; b) MOMCl , DIPEA , DMAP , CH_2Cl_2 , 還流; c) $i\text{Pr}_2\text{NH}$, ヘキサン中 $n\text{BuLi}$ 2.5 N, TMSCl , THF , -78°C ; d) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , r.t.; e) K_2CO_3 , MeOH , r.t.; f) MsCl , pyr, r.t.; g) LiBr , DMF , 40°C ; h) $(\text{NH}_2)_2\text{CS}$, NaOAc , EtOH , 還流; i) Aq. HCl 37 EtOH , 還流。

メチル 3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-5-コラン-24-オアート (2)

MeOH (10 mL) 中の OCA (1) (250 mg, 0.59 mmol) の溶液に、 p -トルエンスルホン酸一水和物 (10 mg, 0.06 mmol) を添加し、得られた混

10

20

30

40

50

合物を2時間、超音波処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をA c O E t (15mL) 中で溶解させ、連続的にNaHCO₃飽和溶液(15mL)、H₂O(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣をCH₂Cl₂(15mL) 中で溶解させ、得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン(0.32mL、4.23mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン(7mg、0.06mmol)およびメトキシメチルクロリド(0.27mL、3.55mmol)を連続的に添加した。次いで完了まで混合物を還流させた。反応物を室温で冷却し、HCl 3N(10mL)、H₂O(10mL)、NaHCO₃飽和溶液(20mL)およびブライン(15mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物質として302mgの2を得て、これをさらに精製せずに次の段階に対して使用した(0.3g、0.58mmol)。

【0250】

メチル3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-23(R+S)-ヒドロキシ-5-コラン-24-オアート(3)

N₂雰囲気下で-40で冷却した蒸留THF(5mL)中のジイソプロピルアミン(0.65mL、4.60mmol)の攪拌溶液に、nBuLi(ヘキサン中2.5M、1.77mL、4.43mmol)を滴加した。15分後、溶液を-78に冷却し、クロロトリメチルシラン(0.59mL、4.72mmol)を滴加した。THF(5mL)中の2(0.30g、0.58mmol)の溶液を-70で少量ずつ添加した。添加が終了したら、反応混合物を-78で1時間攪拌し、次いで室温で反応させた。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を蒸留CH₂Cl₂(5mL)中で直接溶解させた。得られた溶液をN₂雰囲気下の蒸留CH₂Cl₂(7mL)中の新鮮結晶化および酢酸不含四酢酸鉛(IV)(0.38g、0.56mmol)の懸濁液に滴加した。30分後、セライトパッドに通して反応混合物を真空下でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルパッドに通してろ過した。残渣をMeOH(6mL)中で溶解させ、炭酸カリウム(0.16g、1.15mmol)で処理した。得られた懸濁液を室温で15分間、激しく攪拌した。次いで混合物をCH₂Cl₂(15mL)で希釈し、真空下でろ過した。ろ液をさらなるCH₂Cl₂(15mL)でさらに希釈し、ブライン(20mL)で洗浄した。水相をCH₂Cl₂(3×10mL)で抽出し、回収した有機層全てをNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2つのC23-エピマーの混合物として0.13gの3を得た(0.13g、0.24mmol、41%)。

【0251】

メチル3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-23(R+S)-(メタンスルホニルオキシ)-5-コラン-24-オアート(4)

ピリジン(5mL)中の3(0.13g、0.24mmol)の攪拌溶液に、メタンスルホニルクロリド(0.09mL、1.18mmol)を添加し、得られた混合物を室温で12時間攪拌した。次いで混合物をH₂O(10mL)に注ぎ、CH₂Cl₂(3×10mL)で抽出した。回収した有機層をHCl 0.5M(3×5mL)、NaHCO₃飽和溶液(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、4(2つのC23-エピマーの混合物として)を得て、これを次の段階に対してそのまま使用した。

【0252】

メチル3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-23(R+S)-ブロモ-5-コラン-24-オアート(5)

DMF(5mL)中の4(0.24mmol)の溶液に、臭化リチウム(0.06g、0.71mmol)を添加し、得られた混合物を40で6時間攪拌した。次いでA c O E t(10mL)を添加し、混合物をH₂O(3×10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を精製し、2つのC23-エピマーの混合物として90mgの所望のブロモ誘導体5を得た(0.09g、0.15mmol、50%)。

mmol、3から63%）。

【0253】

3,7-ジメトキシメチルオキシ-6-エチル-23,24-ビスノル-22-(2-イミノ-4-オキソ-チアゾリジン-5-イル)-5-コラン(6)

EtOH(10mL)中のプロモ誘導体5(90mg、0.15mmol)の溶液に、チオ尿素(91mg、1.19mmol)および酢酸ナトリウム(98mg、1.19mmol)を添加し、得られた混合物を攪拌し、24時間還流させた。反応物を室温で冷却し、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をAcOEt(10mL)中で溶解させ、H₂O(2×10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、エピマーの混合物として6を得た。粗製物をさらに精製せずに次の段階に10

【0254】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-23,24-ビスノル-22-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イル)-5-コラン(化合物24)

EtOH(4mL)中のイミノチアゾリジン誘導体6(0.15mmol)の溶液に、HCl 37%(0.7mL)を添加し、得られた混合物を攪拌し、還流させた。次いで混合物をH₂O(8mL)で処理し、有機揮発性物質を減圧下で除去した。H₂O(3mL)を添加し、混合物をCH₂Cl₂(3×7mL)で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー精製後、5mgの所望の化合物24を得た(5mg、0.01mmol、5から7%)。

R_f = 0.28 (SiO₂、F-254、CH₂Cl₂/MeOH 90:10)。M.p. = 136-138。¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) : 0.71(3H, s, 18-CH₃), 0.87-0.98(6H, m, 19-CH₃+CH₂CH₃), 1.01(3H, d, J = 6.6Hz, 21-CH₃), 3.29-3.33(1H, m, 3-CH), 3.63(1H, s, 7-CH), 4.14(1H, dd, J₁ = 3.9Hz, J₂ = 11.7Hz, 23-CH), 4.59(1H, bs, NH). ¹³C-NMR(CD₃OD, 100.6MHz) 12.0, 12.2, 18.2, 21.9, 23.5, 23.8, 24.5, 29.4, 30.8, 31.2, 34.4, 34.5, 36.6, 36.7, 36.8, 40.9, 41.4, 41.5, 43.1, 43.9, 46.9, 51.7, 57.6, 71.1, 73.2, 174.4, 179.6.

【0255】

実施例25：物理化学的特性

臨界ミセル濃度

2つの異なる方法：表面張力(ST)および色素可溶化(Rodaら、1983)で臨界ミセル濃度(CMC)を計算することによって界面活性を評価した。第1の方法において、Sensadyne 6000張力計(Chem-Dyne Research Corp., Milwaukee, WI)を使用して最大気泡圧力法によって表面張力測定を実施した。0.1M NaCl中のBAナトリウム塩の様々な濃度(0.1~100mMの範囲)での水溶液の表面張力を25で測定した。胆汁塩濃度の対数に対して表面張力値をプロットし；最小二乗法を使用して、曲線の2つの部分(単量体およびミセル相)に対応する回帰直線を計算した。2つの直線の交点によって臨界ミセル濃度(CMC)値(mM)を得た。

【0256】

第2の方法は、いくつかの色素、具体的にはOrange OT(Intercept Pharmaceuticals S.p.a., San Diego, CAから購入)は水にほぼ不溶性であるが、ミセル凝集体が組み込まれている溶液中では溶解するという事実に基づき；したがって溶液の色の強度が胆汁塩濃度とともに上昇する(CMC達成後)。胆汁塩濃度に付随して溶解される色素の量は、分光光度分析で決定した。

【0257】

各胆汁酸に対して、適切に希釈した50mM~0.1mMの間の様々な濃度の様々な溶

10

20

30

40

50

液を攪拌下で室温にて3日間、過剰なOrange OTとともに温置した。次に、全溶液を遠心し、0.22 μm Milliporeフィルター(Millipore Corp., Bedford, MA)に通してろ過した。

【0258】

分光光度計(Wellwarm, Lab systems, Cambridge, UK)を用いて483 nm(Orange OT吸収の典型的な波長)で各溶液の吸収を測定した。

【0259】

水溶性

100 mLの0.1 M HCl、pH 1.00中でBAを懸濁し、飽和溶液を25に維持したサーモスタットを備えた水浴に移した。1週間の温置後、Milliporeフィルター(0.22 mm)上で溶液をろ過し、以下で報告するようにHPLC-ESMS/MSによってBA濃度を測定した。

【0260】

親油性

依然に記載のような(Rodaら、1990)従来の振盪フラスコ(shake-flask)手順を使用して、1-オクタノール/水分配係数を評価した。BAの完全なイオン化を確実にするために0.1 M リン酸カリウム緩衝液でpH 8.00に緩衝化した1 mM初期胆汁塩溶液において実験を行った。以下で報告するように、HPLC-ESMS/MSによって1-オクタノールでの分配前後の水相中のBA濃度を測定した。

【0261】

アルブミン結合

固定BA-アルブミン比での平衡透析によってアルブミン結合を評価した(Rodaら、1982)。5%ウシ血清アルブミン塩溶液中100 mMの濃度でBAを溶解させ、25で24時間静置した。25 mLの塩溶液に対して分子量カットオフが12~14 kDaであるセルロース袋(Spectra/Por; Spectrum Medical Industries Inc., Rancho Dominguez, CA)中でこの溶液2 mLを透析した。25で72時間、機械的に振盪させることによってこの系を平衡化した。以下で報告するようにHPLC-ES-MS/MSによって出発溶液中および透析溶液中のBA濃度を決定した。

【0262】

10

20

30

【表6】

表2

BA	Ws (μ M)	CMC (mM)	CMpH	ST _{CMC} Dyne/cm	LogP _A	アルブミン 結合(%)	pKa
CDCA	32	3.2	7	45.5	2.2	96	5
GCDCA	7	2	6.4	45.2	0.4	85	3.9
TCDDCA	hs	3	-	47.1	0.9	70	<1
UDCA	7	10	8.2	50.5	2.2	94	5
CA	273	9	6.5	49	1.1	88	5
TCA	hs	4	-	51	-0.5	42	<1
GCA	32	8	6.3	48.8	-0.4	65	3.9
参照化合物 C	hs	1.3	-	47.9	2.0	85	<1
参照化合物 B	9	2.9	7.2	48.8	2.5	96	5
参照化合物 A	99	2	6.1	50.1	1.4	62	5
T- 参照化合物 A	hs	1.4	-	47.8	-0.2	81	<1
G- 参照化合物 A	1700	1.3	3.9	43.8	0.3	71	3.9
ノル-CDCA	23	20	7.9	-	0.5	95	5
化合物 3	225	10	2.7	-	1.0	99	1.10*
化合物 4	3201	5	4.5	-	-0.2	55	4.36*
化合物 8	971	6	3.6	-	0.01	84	2.82*
化合物 9	469	6	3.9	-	0.2	89	2.82*
化合物 10	16	8.5	3.7	-	1.4	66	1.10*
化合物 11	392	5	7.0	-	1.6	84	5.94*
化合物 12	517	5	6.6	-	1.5	83	5.59*
化合物 14	2025	10	5.0	-	1.9	99	5
化合物 15	132	n.d.	n.c.	-	1.2	76	5.59*
化合物 17	5	11	9.0	-	2.0	90	5.71*
化合物 19	2151**	5	1.3	-	1.0	51	14.3*
化合物 21	1814	4	14.6	-	0.9	86	<1 *

CDCA: ケノデオキシコール酸

TCDDCA: CDCAのタウリン抱合体

UDCA: ウルソデオキシコール酸

CA: コール酸

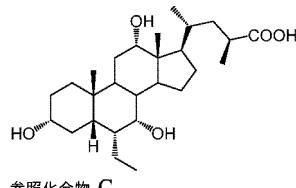
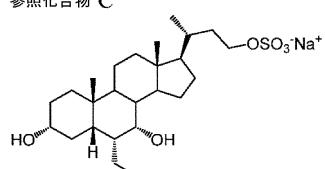
TCA: CAのタウリン抱合体

参照化合物 **A**

GCDCA: CDCAのグリシン抱合体

ノル-CDCA: 24-ノル-CDCA

GCA: CAのグリシン抱合体

T- 参照化合物 **A**: 参照化合物Aのタウリン抱合体 **A**G- 参照化合物 **A**: 参照化合物Aのグリシン抱合体 **A**参照化合物 **C**参照化合物 **B**

【0263】

実施例26：インビトロ TGR5 / FXR活性
スクリーニングアッセイ

10

20

30

40

50

FXR活性：AlphaScreenコアクチベーター動員アッセイ。動員コアクチベーターアッセイ、すなわちAlphaScreen技術を使用して、FXR受容体の活性化を決定した。ヒトグルタチオントランスフェラーゼ-タグ付加FXR-LBD(Life Technologies, USA)およびマウスグルタチオントランスフェラーゼ-タグ付加FXR-LBD(社内で作製)を使用して、アッセイを行った。簡潔に述べると、10nMグルタチオントランスフェラーゼ-タグ付加FXR-LBDタンパク質および30nMビオチン化Src-1ペプチドを含有する25μLの最終体積を使用して、白色低容積384ウェルOptiPlate中でアッセイを行った。25で30分間、様々なBA濃度で刺激を行った。暗所にて25で4時間、検出混合液(アクセプターおよびドナービーズ)とともに温置した後、EnVision 2103マイクロプレート分析装置(Perkin Elmer, USA)において発光を読み取った。3つ組で用量反応曲線を実施し、アッセイのロバスト性を検証するためにZ'値を使用した。 10

【0264】

TGR5活性：細胞内cAMPレベル検出。HTR-FRETアッセイを使用してcAMPレベルを測定することによって、TGR5の活性化を評価した。したがって、10%FCS、100単位/mLペニシリンおよび100μg/mL硫酸ストレプトマイシンを補給したDMEM中のMatrigel(Corning, USA)(0.75mg/mL)でコーティングした96ウェルプレート上でNCI-H716細胞を培養した。24時間後、1mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含有するOptiMEM(Life Technologies, CA, USA)中で37で60分間、試験BA濃度を上昇させながら細胞を刺激した。Lanceキットを用いて細胞内cAMPレベルを決定した。アッセイを検証するためにZ'値を使用した。 20

【0265】

それぞれ、培地：10%FBS、10μg/mLピューロマイシン(Sigma Aldrich)入りのDMEM F12および10%FBS、600μg/mLジェネティシン(Invitrogen)、10μg/mLピューロマイシン(Sigma Aldrich)入りのF12 Kaighn's培地中でhTGR5 CHO-k1およびmTGR5 CHO-Pi10クローン4を維持した。 30

【0266】

実験日に、以前のプロトコールに従い、37で30分間、HP D300デジタルデイスペンサーにより分注される様々な濃度の試験化合物で細胞を刺激した。 30

【0267】

細胞毒性アッセイ

製造者の説明書に従い、CellTiter-Glo(Promega)を使用してATPレベルを測定することによって、細胞生存能を評価した。細胞の細胞毒性に対して胆汁酸コパラメーターとしてLCAを使用し、一方でアッセイの対照としてタモキシフェン(Sigma)を使用した。製造者の説明に従い、Cytotoxicity assay(assay)(Promega)を使用して、壊死性細胞からの乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)の放出を測定することによって、細胞壊死を評価した。細胞生存能(ATPレベル)、アポトーシスおよび壊死(LDH放出)の分析に対して、2mM L-グルタミン(EuroClone)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン(EuroClone)および10%FBS(EuroClone)入りの、白色96ウェルマイクロプレート中の100nM~350μMの範囲の濃度の試験化合物が入ったMEM(EuroClone)培地中で、37で4時間、2×10⁴個のHepG2細胞を刺激した。 40

【0268】

GLP1分泌

DMEM高グルコース(EuroClone)、2mM L-グルタミン(EuroClone)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン(EuroClone)、10%FBS(EuroClone)中で、Matrigel(BD Biosciences)で予 50

めコーティングした24ウェル培養プレートにヒトNCI-H716細胞を播種した。24時間後、1mM CaCl₂およびジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤ジプロチニン-A(Sigma)を含有するPBSにより上清を置き換える、37℃で1時間、被験化合物で刺激した。Bio-Plex(Bio-Rad Laboratories)によってGLP-1を測定し、タンパク質含量に対して正規化した。

【0269】

本願の代表的化合物の生物学的活性を表3で示す。

【0270】

【表7】

10

表3

化合物	TGR5 (NCI-H716)		hTGR5 CHO (mTGR5 CHO)		hFXR (mFXR)		GLP-1 分泌 NTIに対する倍率 (%)
	EC ₅₀ (μM)	効力 (%)	EC ₅₀ (μM)	効力 (%)	EC ₅₀ (μM)	効力 (%)	
参照 LCA	3.2~8	10μMで 100%	0.8±0.3	10μMで 100%	-	-	-
参照 CDCA	-	-	-	-	10~20	50μMで 100%	-
参照 タモキシフェン	-	-	-	-	-	-	-
1	19	40	3.5±1.5 (0.7±0.3)	103±1 (115±2)	32±8 (146±15)	52 (9±3)	-
2	12	55	17±2 (1.5±0.2)	47.5±2.5 (93.5±3)	20±9 (84±6)	200 (61±1)	-
3	9	65	1.5±0.5 (0.18±0.03)	110±7.3 (110±11)	4.3±1.7 (28.5±0.5)	115±40 (69±1)	140
4	7.5±5	77±10	4.65±0.5 (1.3±0.3)	99±1.4 (102.5±0.01)	80±30 (>150)	20±2	230±0.5
5	-	-	21 (3.4)	43.6 (84.6)	20	37	-
6	-	-	29.5 (3.8)	28 (81)	>100	-	-
7	-	-	7.9 (2)	27 (119)	13	83	-
8	7±3	97±1.7	0.5±0.1 (0.78±0.1)	103±2 (100±2)	5.6±1 (59.5±2)	113±3 (47±7)	340±0.8
9	22±3	75±6	1.4±0.3 (1.8±0.2)	98±2 (90±10)	2.9±0.9 (55±2)	147±20 (127±5)	270±0.7
10	1.6±0.2	125±1	0.34±0.04 (0.6±0.1)	103±1 (102±6)	0.2±0.04 (7.1±2)	128±4 (143±3)	260

20

30

40

【0271】

【表8】

11	2	105	2.7±1.8 (1.4±0.75)	96±19 (108±7.8)	1 (7.7±1)	140 (100±16)	900±2
12	4	104	0.71±0.08 (0.84±0.14)	101±1.4 (105±0.7)	1.7±0.6 (12.7±4)	125±15 (93±1)	420±1
13	6.4±1.1	84±14	1±0.1 (2.3±0.5)	102±3 (90±4)	0.43 (1.4±0.1)	138 (208±2)	-
14	1.6±0.3	110±2	0.48±0.3 (0.9±0.2)	107±1 (111±2)	0.075±0.01 (0.46±0.04)	165±15 (264±31)	290±0.8
15	5±1	97±7.6	0.72±0.05 (0.44±0.1)	99±3 (102±5)	0.15±0.05 (6±2)	173±22 (222±23)	-
16	3±0.3	116±9	1.2±0.1 (0.44±0.1)	99±4 (99±9)	0.15±0.05 (6.6±1)	165±19 (204±25)	-
17	1.2±0.1	119±2	0.1±0.04 (0.8±0.2)	103±2 (101±5)	0.45±0.05 (2.3±0.3)	138±9 (171±1)	-
18	1.8±0.2	115±4	0.11±0.03 (0.37±0.1)	104±1 (101±6)	0.55±0.03 (2.3±0.3)	132±8 (150±4)	-
23	12.5±1.5	75±1	1.3±0.1 (1.4±0.4)	111±2 (110±10)	0.1±0.02 (0.33±0.01)	175±22 (342±35)	-
19	0.16±0.01	128±1	0.02±0.008 (0.08±0.01)	105±2 (106±4)	3±1 (10±1)	137±2 (122±2)	500±1
20	0.7±0.1	148±1	0.3±0.14 (0.5±0.15)	109±3 (101±4)	8.7±0.04 (16±4)	122±3 (83±4)	190±0.3
24	0.19±0.05	127±1	0.02±0.01 (0.07±0.03)	105±2 (107±3)	1.5±0.5 (5.4±0.02)	136±7 (136±5)	450±0.5

10

20

30

【0272】

40

実施例27: 30 mg / kg を ob / ob マウスに経口投与した後の薬物動態学的特性
雄 ob / ob マウス (9 ~ 10 週齢、Janvier / Charles River Laboratories) において薬物動態学的研究を行った。化合物 (0.5% ヒドロキシエチルセルロース中 30 mg / kg 懸濁液) をマウスに経口投与した。投与から 10、30 分および 1、2、4、6 および 24 時間後にリチウム - ヘパリンチューブに血液を採取した。遠心して血漿を回収し、さらなる測定のために凍結した。オンライン抽出 (Turboflow) に従い、HPLC - ESI - MS / MS 法を使用して、化合物の血漿濃度を決定した。最適パラメーターを用いてネガティブモードでエレクトロスプレーイオン化源 (Turbo spray) とともに MS 系 (Sciex API 4000) を設定した。多反応監視モードで質量分析装置を使用してクロマトグラムを得た。

50

【0273】

実施例28：3日間処置したo b / o bマウスにおけるOGTT

ビヒクル(0.5%HEC)または被験BA(100mg/kg)で3日間、雄o b / o bマウス(10週齢、Janvier、n=9/群)を1日2回(BID)経口投与で処置した。最終投与の直後に、マウスを4時間空腹状態にした。次いで、経口ブドウ糖負荷試験を行った(グルコース1.5g/kg)。血糖値測定器を使用した血糖レベル決定のためにT0(グルコース投与前)、10、25、60および120分で、血漿インスリンレベル測定(ALPCO ELISAキット)のためにT0(グルコース投与前)、10、25および60分で、血液試料を回収した。実験終了時に、麻酔下のマウスにおいて胆嚢内の胆汁体積を決定した。

10

【0274】

実施例29：正常マウスでのインビボGLP-1分泌

雄C57Bl/6マウス(9週齢、Janvier)を一晩空腹状態にし、次いで被験BA(100mg/kg)で経口投与で処置し、その後、シタグリプチン(1mg/kg)で処置した。被験BAの投与とシタグリプチンの投与との間の時間は、被験BAのPKプロファイルに依存して、0~3時間の間で変動する。シタグリプチン処置から1時間後、マウスにグルコース(1.5g/kg)を経口負荷した。グルコース負荷前および負荷から5分後、血糖値測定器(AccuCheck)を使用した血糖測定のために、およびDPP-IV阻害剤を含有するK₃-EDTAチューブを使用した血漿回収のために、血液を回収した。製造者の説明(Linco-Millipore)に従い、ELISAによって活性GLP1の血漿レベルを測定した。実験終了時に、麻酔下のマウスにおいて胆嚢内の胆汁体積を決定した。

20

【0275】

実施例30：「胆汁瘻ラット」モデルにおける薬物動態学的実験

Rodaら、2014、J. Pharmacol Exp Ther, Supplemental Data IVにおいて胆汁瘻ラットモデルが報告された。簡潔に述べると、動物に麻酔した後、胆管にカニューレを挿入し、静脈内または強制経口投与による十二指腸内の何れかでBAを送達させた。各胆汁酸を1時間にわたり2.5mL/時間で1mmol/分/kg体重の用量で注入した。注入中ずっと、および注入終了後2時間にわたり、15分間隔で胆汁を回収した。十二指腸内注入中にわたり、および注入後2時間にわたり、30分間隔で血漿を回収し、同時に、静脈内注入については、実験開始時および終了時に血漿試料を回収した。肝臓および腸内容物を各実験の終了時に回収した。

30

【0276】

HPLC-ES-MS/MS法

以前に報告されているように(Rodaら、2014、J. Pharmacol Exp Ther)、移動相Aとして15mM酢酸アンモニウム緩衝液(pH8.00)を、移動相Bとしてアセトニトリル/メタノール(75:25v/v)を使用して、溶出勾配方式でBAを分離した。最適パラメーターを用いてネガティブモードでエレクトロスプレーイオン化源(ES)とともにMS系を設定した。多反応監視モードで質量分析装置を使用してクロマトグラムを得た。

40

【0277】

胆汁試料調製

ラット胆汁試料を25にして、65:35(v/v)の比率で酢酸アンモニウム緩衝液15mM、pH8.00およびアセトニトリル/メタノール(3:1v/v)を用いて、1:100または1:10(v/v)希釈した。最終溶液をオートサンプラーバイアルに移し、5mLをカラムに注入した。胆汁分泌流の結果はμmol/kg/分として表し、胆汁流の結果はμL/kg/分として表す。

【0278】

血漿試料調製

以前に報告されているように(Rodaら、2014、J. Pharmacol Exp

50

p Thér)、血漿試料(100mL)を0.1N NaOHで1:6(v/v)希釈し、30分間、64℃に加熱した。試料負荷前に、固相抽出(SPE)C18カートリッジを5mLのメタノールおよび5mLの水で調整した。調整したカートリッジに血漿試料を載せ、次いで10mLの水で洗浄した。次いで5mLのメタノールを用いてカートリッジを溶出し、溶出液を真空下で乾燥させ、次に200mLの移動相で再構成し、HPLC-ES-MS/MS装置に5μLを注入した。結果をμMとして表す。

【0279】

肝臓試料調製

以前に報告されているように(Rodaら、2014、J Pharmacol Exp Thér)、それぞれおよそ1gの重量のアリコートを肝臓試料の様々な点で採取した。各アリコートの重量を測定し、2mLのリン酸緩衝液(0.005M、pH7.2)を添加した。ポッター型ホモジナイザーを使用して混合物をホモジナイズし、次いでこれをメタノール(3×1mL)で洗浄した。混合物を5分間超音波処理し、2分間ボルテックス処理し、20分間37℃に加熱し、遠心した(2100gで15分間)。1mLの上清に10mLの内部標準実験溶液を添加し、真空下で乾燥させた。次いで2mLのNaOH(0.1N)で残渣を再懸濁した。この溶液を10分間超音波処理し、64℃で30分間加熱し、C18抽出カートリッジ上でSPEを行った(上記で示すとおり)。溶出液を真空下で乾燥させ、200mLの移動相で再構成し、HPLC-ES-MS系に注入した。結果はμmol/gとして表すが、gは総肝臓重量である。

【0280】

腸内容物試料調製

以前に報告されているように(Rodaら、2014、J Pharmacol Exp Thér)、腸内容物試料試料を回収し、ミキサーを使用してホモジナイズした。およそ1gの重量のアリコートをホモジネート液から採取した。各アリコートの重量を測定し、3mLのイソプロピルアルコールを添加した。混合物を2分間ボルテックス処理し、遠心した(2100gで10分間)。次いで上清を移動相で1:100v/vに希釈し、190mLのこれらの最終溶液に10mLの内部標準物質を添加した。結果はμmol/gとして表すが、gは総腸内容物重量である。

【0281】

較正曲線

0.1~20nMの直線範囲で、移動相において、採取した胆汁、糞便および肝臓の較正曲線を行った。血漿試料については、0.1~20nMの直線範囲で、BA不含ラット血漿を使用して較正曲線を得た。

【0282】

回収率%

BAの総量が投与された各マトリクスにおいて被験BAおよびその代謝産物の量と比較して、回収率%を評価した。

【0283】

他の実施形態

本願の詳細な説明と組み合わせて本願を記載してきたが、前述の記載は説明目的であり、本願の範囲を限定するものではなく、本願の範囲は、添付の特許請求の範囲によって定められる。他の態様、長所および変更は続く特許請求の範囲の範囲内である。当業者により理解されるであろうが、形式および詳細の様々な変更が、添付の特許請求の範囲により包含される本願の範囲から逸脱することなくその中でなされ得る。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 3/00 (2006.01) A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 3/10 (2006.01) A 6 1 P 3/10

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 ペッリッチアーリ, ロベルト
イタリア国 06123 ペルージャ, ウリッセ ロッキ 60
(72)発明者 ジョイエッロ, アンティーモ
イタリア国 06125 ペルージャ, ア. ペセンティ, 51
(72)発明者 マッキアルーロ, アントニオ
イタリア国 06217 ペルージャ, グレゴロヴィウス エンネ. 62
(72)発明者 ペロン - シエラ, フランソワーズ
フランス国 75014 パリ, リュ デ ブラント, 37ビス
(72)発明者 セードルフ, クラウス
ドイツ国 22397 ハンブルク, ヒンメルスモール 29エー

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第2008/091540 (WO, A1)
特表2017-536379 (JP, A)
国際公開第2016/086169 (WO, A1)
国際公開第2016/173397 (WO, A1)
Letters in Drug Design & Discovery, 2006年, 3, 261 - 267
J. Med. Chem., 2007年, 50, 4265 - 4268
J. Med. Chem., 2004年, 47, 4559 - 4569

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 J 41 / 00
C 07 J 43 / 00
A 61 K 31 / 575
A 61 K 31 / 58
A 61 P 3 / 00
A 61 P 3 / 10
A 61 P 43 / 00
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)