(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7503063号
(P7503063)

(45)発行日　令和6年6月19日(2024.6.19)

(24)登録日　令和6年6月11日(2024.6.11)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｊ　9/00　(2006.01)	Ｃ０７Ｊ	9/00	ＣＳＰ
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ　25/16　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ　25/28　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ　25/14　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	25/14	

ＦＩ

請求項の数　32　（全97頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-535715(P2021-535715)
(86)(22)出願日　令和1年12月20日(2019.12.20)
(65)公表番号　特表2022-514401(P2022-514401A)
(43)公表日　令和4年2月10日(2022.2.10)
(86)国際出願番号　PCT/GB2019/053665
(87)国際公開番号　WO2020/128514
(87)国際公開日　令和2年6月25日(2020.6.25)
審査請求日　令和4年12月2日(2022.12.2)
(31)優先権主張番号　1820887.6
(32)優先日　平成30年12月20日(2018.12.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(73)特許権者　517174500
エヌゼットピー ユーケー リミテッド
英国 ブリストル ビーエス２　０ゼット エックス グラス ワーフ ワン
(73)特許権者　521045542
ザ ユニバーシティー オブ サウサンプトン
英国 ハンプシャー エスオー１７　１ビージェイ サウサンプトン ハイフィールド ユニバーシティー ロード
(74)代理人　100097456
弁理士　石川 徹
(72)発明者　アレクサンダー チャールズ ウェイマウス‐ウイルソン
英国 バークシャー アールジー２　９エ
最終頁に続く

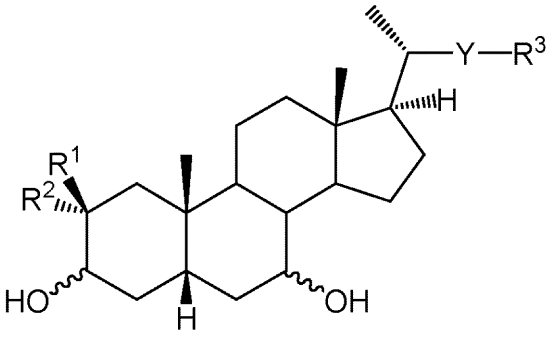
(54)【発明の名称】　神経変性疾患の治療のための２－フッ素化胆汁酸

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

一般式(I)の化合物:

【化１】



(I)

(式中

R^1及びR^2の一方はFであり、R^1及びR^2の他方はH又はFであり;

Yは結合であるか、又はC_{1-20}アルキレン、C_{2-20}アルケニレン、若しくはC_{2-20}アルキニレンリンカー基であり;

R^3は、$C(O)OR^{12}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$S(O)_2R^{12}$、$OS(O)_2R^{12}$、$S(O)_2OR^{12}$、$OS(O)_2OR^{12}$、$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、$C(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$NHC(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$OP(O)(OR^{12})_2$、$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$、又は$C(O)NR^{12}C(O)CH_2NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であり;

各R^{12}は、独立に、H又はハロ、OR^{10}、$NR^{10}R^{11}$、R^{16}、及びアリールから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルであり;

各R^{10}及びR^{11}は、独立に、H又はC_{1-6}アルキルであり;

R^{13}は、H、ハロ及びアリールから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されているC_{1-6}アルキル;又は3～8員炭素環若しくは複素環(ここで、前記炭素環又は複素環は、=O及びR^{16}から選択される1つ以上の置換基により任意に置換されている);又はフェニル若しくは5若しくは6員ヘテロアリール環(ここで、前記フェニル又はヘテロアリール環は、置換基R^{16}により任意に置換されている)であるか;又は

R^3が、$C(O)NR^{12}R^{13}$又は$S(O)_2NR^{12}R^{13}$である場合、R^{12}とR^{13}は、それらが結合している窒素原子と共に、N、O、及びSから選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含み;$CH_2C(O)OH$、$C(O)OH$、C_{1-6}アルキル、$C(O)OC_{1-6}$アルキル、$S(O)_2OH$、=O、及び=N-OHから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されており;かつ非置換若しくはハロ及びニトロから選択される1つ以上の置換基により置換されているフェニル基に任意に縮合している、3～8員複素環を形成し;

nは、1、2、又は3であり;

各R^{15}は、独立に、H又はハロ、フェニル、及び5若しくは6員ヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されているC_{1-6}アルキル;3～8員シクロアルキル基;又はアミノ酸の側鎖である基R^{14}であるか;又は

nが2又は3である場合、2つのR^{15}基は、それらが結合している炭素原子及び介在する炭素原子が存在する場合任意にそれと共に結合して、基$[CH(R^{15})]_n$が3～8員炭素環であるように$-(CH_2)_p-$を形成でき;

pは、1、2、3、4、5、又は6であり;

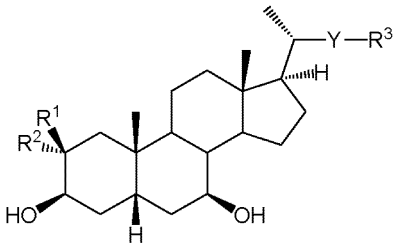
R^{16}は、C(O)OH、$S(O)_2OH$、$S(O)_2(C_{1-6}$アルキル)、$OS(O)_2OH$、及び$P(O)(OH)_2$から選択される);

又はその医薬として許容し得る塩若しくは同位体変種。

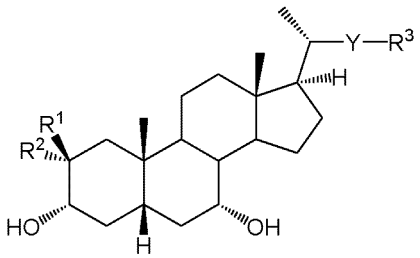
【請求項２】

一般式(IA)、(IB)、(IC)、又は(ID)の化合物である、請求項１記載の化合物:

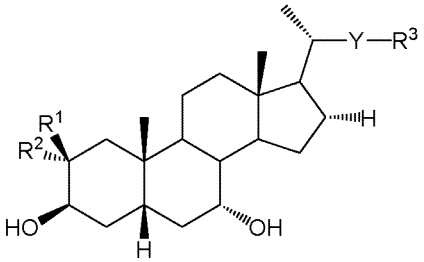
【化２】



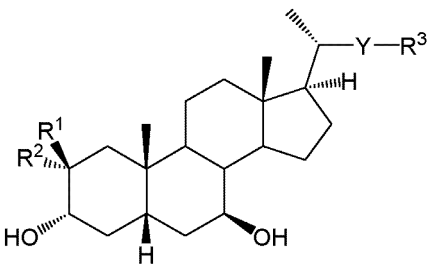
(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

(式中、R^1、R^2、Y、及びR^3は、一般式(I)に関して上記で定義された通りである)。

【請求項３】
一般式(IA)の化合物である、請求項２記載の化合物。
【請求項４】
一般式(IB)の化合物である、請求項２記載の化合物。
【請求項５】
R^1及びR^2が両方ともFである、請求項１～４のいずれか一項記載の化合物。
【請求項６】
Yが、結合又はC_{1-3}アルキレン若しくはC_{2-3}アルケニレンリンカー基である、請求項１～５のいずれか一項記載の化合物。
【請求項７】
Yが-CH_2CH_2-である、請求項６記載の化合物。
【請求項８】
R^3が、$C(O)OR^{12}$、$C(O)NR^{12}CH(R^{14})C(O)OH$、又は$C(O)NR^{12}CH(R^{15})CH(R^{15})S(O)_2OH$である(式中、$R^{12}$及び$R^{14}$は、請求項１に定義された通りであり、$R^{15}$は、H又は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである);又は
R^3が、$C(O)OR^{12}$、$(C(O)N(R^{12})(R^{13})$、又は$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$である(式中、$R^{12}$、$R^{13}$、$R^{15}$、$R^{16}$、及びnは、請求項１に定義された通りである）、請求項１～７のいずれか一項記載の化合物。
【請求項９】
R^{12}が、H、又はR^{16}若しくは$N(R^{10})(R^{11})$により任意に置換されているメチル若しくはエチルであるか;又は
R^3が、$C(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$NHC(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$、又は$C(O)NR^{12}C(O)CH_2NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であり;且つ、$R^{12}$が、H又はメチルであり;且つ／又は
R^{13}が、存在する場合、好適には、R^{16}若しくは=Oにより任意に置換されている5若しくは6員炭素環若しくは複素環;又はR^{16}により任意に置換されているフェニルであるか;又は
R^3が、$C(O)NR^{12}R^{13}$又は$S(O)_2NR^{12}R^{13}$であり、R^{12}とR^{13}が、それらが結合している窒素原子と共に、R^{16}及び=Oから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されており、かつO、N、及びSから選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含む、5若しくは6員複素環を形成するか;且つ／又は
R^{16}が、存在する場合、$C(O)OH$、$S(O)_2OH$、$S(O)_2(C_{1-6}$アルキル)、又は$OS(O)_2OH$であるか;又は
R^{16}が、存在する場合、$C(O)OH$、$S(O)_2OH$、$OS(O)_2OH$、又は$P(O)(OH)_2$であり、かつ該化合物が医薬として許容し得る塩の形態である、請求項１～８のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１０】
R^3が$C(O)OR^{12}$である請求項１～９のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
【請求項１１】
R^{12}が、H、CH_2R^{16}、又は-$CH_2CH_2R^{16}$である(式中、R^{16}は上記で定義された通りである)、請求項１０記載の化合物。
【請求項１２】
R^3が$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$である請求項１～９のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
【請求項１３】
R^{12}が、H、メチル、又はR^{16}により置換されているメチルである、請求項１２記載の化合物。
【請求項１４】
R^3が、$C(O)NR^{12}CH(R^{14})C(O)OH$又は$C(O)NR^{12}CH(R^{15})CH(R^{15})S(O)_2OH$であり、

R^{14}がアミノ酸の側鎖であり、かつR^{15}が、H又は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである、請求項１２又は請求項１３記載の化合物。
【請求項１５】
R^{3}が、$C(O)NR^{12}CH(R^{14})C(O)OH$であり、$R^{12}$が、H若しくはメチルであり、かつ$R^{14}$がHであるか;又は
R^{3}が、$C(O)NR^{12}CH(R^{15})CH(R^{15})S(O)_{2}OH$であり、$R^{12}$が、H若しくはメチルであり、かつ両$R^{15}$部分がHである、請求項１４記載の化合物。
【請求項１６】
各R^{15}が、独立に、H又は請求項１に述べられた通りに任意に置換されているC_{1-4}アルキルであるか;又は
nが、2若しくは3であり、かつ2つのR^{15}基が、それらが結合している炭素原子及び介在する炭素原子が存在する場合任意にそれと共に結合して、5～7員炭素環を形成する、請求項１２又は請求項１３記載の化合物。
【請求項１７】
R^{3}が$C(O)NR^{12}R^{13}$である、請求項１～９のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
【請求項１８】
R^{12}が、H又は単一のR^{16}置換基により置換されているC_{1-3}アルキルであり、R^{16}が請求項１に定義された通りである、請求項１７記載の化合物。
【請求項１９】
R^{13}が、フェニル、又は5～7員のシクロアルキル若しくはヘテロシクリル基であり、そのいずれも、単一のR^{16}置換基により任意に置換されており、かつシクロアルキル及びヘテロシクリル基が1つ以上の=O置換基により置換されている、請求項１７又は請求項１８記載の化合物。
【請求項２０】
2β-フルオロケノデオキシコール酸(化合物1);
2β-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物2);
2α-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物3);
2α-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物4);
2α-フルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物5);
2α-フルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物6);
2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物7);
2,2-ジフルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物8);
2,2-ジフルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物9);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-エチルスルホン酸(化合物10);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-プロパン酸(化合物11);
N-(メチル),N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-酢酸(化合物12);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-トランス-2-シクロヘキサンカルボン酸(化合物13);
1-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-ピペリジン-3-カルボン酸(化合物14);
3-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-4-チアゾリジン-カルボン酸(化合物15);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-モルホリン(化合物16);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-メチルカルボン酸(化合物17)

N-(カルボキシメチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノ酢酸(化合物18);
N-(メチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)エチルスルホン酸(化合物19);
3-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)アミノ-プロパンスルホン酸(化合物20);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)メタンスルホン酸(化合物21);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノエチル硫酸(化合物22);
O-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-ヒドロキシエチルスルホン酸(化合物23);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)アニリン-2-スルホン酸(化合物24);
N-(シクロヘキシル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-プロパンスルホン酸(化合物25);
N-(シクロヘキシル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノ-エタンスルホン酸(化合物26);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)2-アミノエチルメチルスルホン(化合物27);
N-(エチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-テトラヒドロチオフェンジオキシド(化合物28);
N-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-テトラヒドロチオフェンジオキシド(化合物29);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-チオモルホリン-ジオキシド(化合物30);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イルアミン(化合物31)
から選択される請求項１記載の化合物;及び
その医薬として許容し得る塩。

【請求項２１】
医薬に使用するための、請求項１～２０のいずれか一項記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項２２】
神経変性疾患の治療又は予防に使用するための、請求項１～２０のいずれか一項記載の化合物を含む、医薬組成物。

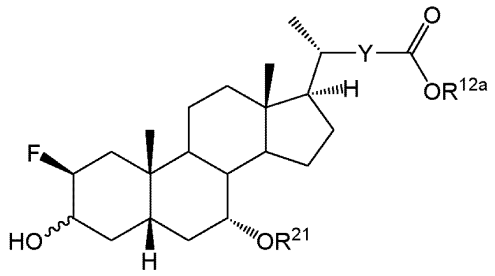
【請求項２３】
前記神経変性疾患が、パーキンソン病、軽度認知機能障害、認知症(アルツハイマー病、血管性認知症、及びレビー小体型認知症を含む)、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(運動ニューロン疾患)、進行性核上性麻痺、又はウィルソン病である、請求項２２記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２４】
前記神経変性疾患がパーキンソン病であり、前記化合物が、請求項２に定義された一般式(IA)及び(ID)の化合物から選択される、請求項２３記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２５】
前記化合物が、2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物7)及びジフルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物9)から選択される、請求項２４記載の使用のための医薬組成物。

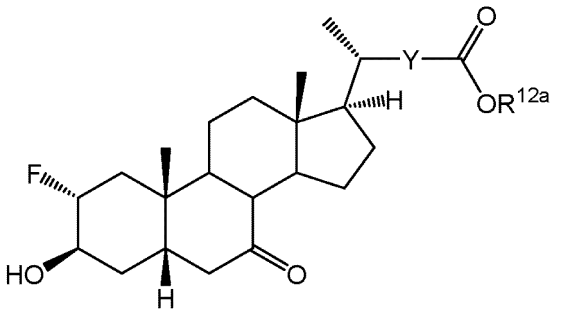
【請求項２６】
前記神経変性疾患がアルツハイマー病であり、前記化合物が、請求項２に定義された一

般式(IB)の化合物から選択される、請求項２３記載の使用のための医薬組成物。
【請求項２７】
前記化合物が、2,2-ジフルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物8)である、請求項２６記載の使用のための医薬組成物。
【請求項２８】
R^1がFであり、R^3がC(O)OR^{12a}である(式中、R^{12a}は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである)、請求項２に定義された一般式(IB)又は(IC)の化合物の製造方法であって、
酸により、一般式(II)の化合物:
【化３】



(II)

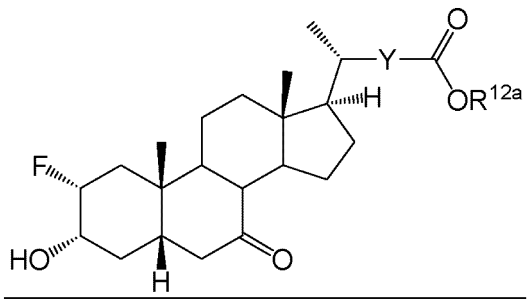
(式中、Y及びR^3は、請求項１に定義された通りであり;R^{12a}は、この請求項中上記で定義された通りであり;かつR^{21}は、アルキルエーテル基である)
を処理することを含む、前記方法。
【請求項２９】
R^2がFであり、R^3がC(O)OR^{12a}である(式中、R^{12a}は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである)、請求項２に定義された一般式(IA)又は(IC)の化合物の製造方法であって、
一般式(XIIa)の化合物:
【化４】



(XIIa)

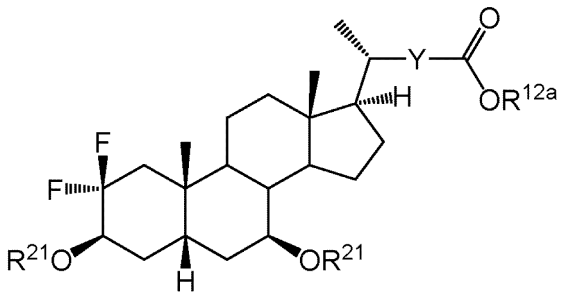
(式中、Yは請求項１に定義された通りであり、かつR^{12a}は、この請求項中上記で定義された通りである)
を還元することを含む、前記方法。
【請求項３０】
R^2がFであり、R^3がC(O)OR^{12a}である(式中、R^{12a}は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである)、請求項２に定義された一般式(IB)又は(ID)の化合物の製造方法であって、
一般式(XIIb)の化合物:

【化５】



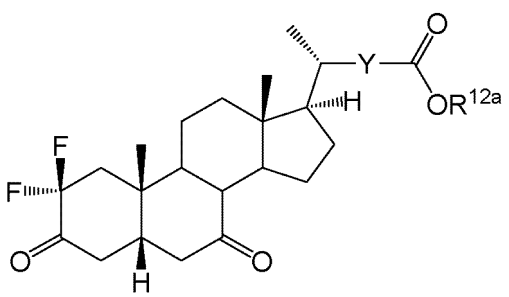
(XIIb)

(式中、Yは請求項１に定義された通りであり、かつR^{12a}はこの請求項中上記で定義された通りである)
を還元することを含む、前記方法。
【請求項３１】
R^1及びR^2の両方がFであり、R^3がC(O)OR^{12a}である（式中、R^{12a}は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである)、請求項２に定義された一般式(IA)の化合物の製造方法であって、
酸と一般式(XXI)の化合物:
【化６】



(XXI)

(式中、Yは請求項１に定義された通りであり、かつR^{12a}はこの請求項中上記で定義された通りであり、かつR^{21}は、アルキルエーテルである)
を反応させることを含む、前記方法。
【請求項３２】
R^1及びR^2の両方がFであり、R^3がC(O)OR^{12a}である(式中、R^{12a}は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである)、請求項２に定義された一般式(IB)又は(ID)の化合物の製造方法であって、
一般式(XXII)の化合物:
【化７】



(XXII)

(式中、Yは請求項１にある通りであり、かつR^{12a}はこの請求項中上記で定義された通りで

あり、かつR^{21}は、アルキルエーテルである)
を還元することを含む、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、神経変性疾患の治療に有用である新規化合物に関する。特に、本発明は、胆汁酸誘導体、それらを含む医薬組成物、それらを調製するプロセス、及び神経変性疾患の治療又は予防における該化合物の使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
神経変性疾患は、中枢神経系の疾患群であり、パーキンソン病、軽度認知機能障害、認知症(アルツハイマー病、血管性認知症、及びレビー小体型認知症を含む)、ハンチントン病、及び筋萎縮性側索硬化症(運動ニューロン疾患)を含む。神経変性疾患の発生率は年齢と共に増加し、そのため、そのような病態は、住民の平均年齢が増加している社会においてますます大きな問題である。現在これらの疾患のいずれにも治療法はないが、パーキンソン病並びに数種の認知機能障害及び認知症の症状を緩和する利用可能な医薬品がいくつかある。
【０００３】
パーキンソン病の症状は、安静時振戦、動作緩徐、及び固縮であり、これらの症状は、神経変性及びドーパミン作動性ニューロンの喪失により起こされる。ミトコンドリア機能不全とパーキンソン病との間に強い関連があることを示唆する数多くの証拠がある。ミトコンドリア電子伝達系NADHデヒドロゲナーゼ(複合体I)活性の軽度の欠損がパーキンソン病患者の組織中にみられ、家族型のパーキンソン病に関連するいくつかのタンパク質は、ミトコンドリアタンパク質であるか、又はミトコンドリアと関連している。
【０００４】
アルツハイマー病は進行性認知機能障害を引き起こし、細胞外神経突起斑及び細胞内神経原線維濃縮体の存在を特徴とする。ミトコンドリア機能不全が、神経突起斑の主成分であるβ-アミロイドタンパク質の沈着及び神経原線維濃縮体の形成につながると考えられている。
【０００５】
ハンチントン病は、遺伝性進行性神経変性疾患であり、運動障害、人格変化、及び認知機能低下を特徴とする。ハンチントン病の病状は、ミトコンドリア機能不全との関連の証拠を与える。
【０００６】
筋萎縮性側索硬化症もミトコンドリア機能不全と関連していると考えられている。この疾患は、中枢神経系内の運動ニューロンを標的とし、筋力低下、萎縮、及び診断の2～3年以内の死を起こす。
【０００７】
神経変性疾患を治療することが可能である化合物を見つける試みがなされてきて、ミトコンドリアを標的とするいくつかの化合物が開発されてきた。例えば、UDCA(ウルソデオキシコール酸)などの胆汁酸が、パーキンソン病を患っている特定の患者由来の組織、とりわけパーキン変異体パーキンソン病患者(Mortiboysらの文献（「ウルソコラン酸は通常の形態の家族性パーキンソン病におけるミトコンドリア機能を救済する(Ursocholanic acid rescues mitochondrial function in common forms of familial Parkinson's disease）」(Brain, 136(10), 3038-3050 (2013)))、及び$LRRK2^{G2019S}$変異体パーキンソン病患者(Mortiboysらの文献（Neurology, 85, 846-852 (2015)))由来の組織中のミトコンドリア機能不全に対する有益な作用を発揮することが知られている。さらに、UDCAなどの胆汁酸が、孤発性アルツハイマー疾患及びPSEN1変異による家族性アルツハイマー病の両方を患っている患者由来の線維芽細胞に対して有益な作用を発揮することが知られている(Bellらの文献「ウルソデオキシコール酸はミトコンドリア機能を改善し、孤

発性又は家族性のアルツハイマー病の患者由来の線維芽細胞においてDrp1を再分布させる(Ursodeoxycholic Acid Improves Mitochondrial Function and Redistributes Drp1 in Fibroblasts from Patients with either Sporadic or Familial Alzheimer's Disease)」(Journal of Molecular Biology, pii: S0022-2836(18)30987-2. 2018))。

【０００８】

WO2014/036379、WO2015/061421、及びWO2016/145216は、胆汁酸が、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の治療において有用であり得ることを教示している。WO2015/061421は重水素化された胆汁酸に関し、WO2016/145216は、フッ素化された胆汁酸、特に3位及び／又は7位でフッ素化された胆汁酸に関する。

【０００９】

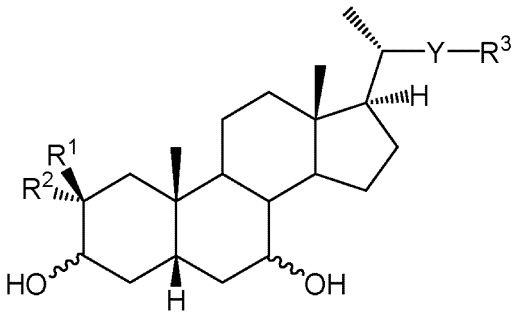
発明者らは、特定のフッ素化された胆汁酸が優れたミトコンドリアの救済性(rescue properties)を有し、神経変性疾患の治療において特に有効であることを見出した。

【発明の概要】

【００１０】

本発明において、一般式(I)の化合物:

【化１】



(I)

(式中

R^1及びR^2の一方はFであり、R^1及びR^2の他方はH又はFであり;

Yは結合であるか、又はC_{1-20}アルキレン、C_{2-20}アルケニレン、若しくはC_{2-20}アルキニレンリンカー基であり;

R^3は、$C(O)OR^{12}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$S(O)_2R^{12}$、$OS(O)_2R^{12}$、$S(O)_2OR^{12}$、$OS(O)_2OR^{12}$、$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、$C(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$NHC(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$OP(O)(OR^{12})_2$、$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$、又は$C(O)NR^{12}C(O)CH_2NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であり;

各R^{12}は、独立に、H又はハロ、OR^{10}、$NR^{10}R^{11}$、R^{16}、及びアリールから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルであり;

各R^{10}及びR^{11}は、独立に、H又はC_{1-6}アルキルであり;

R^{13}は、H、ハロ及びアリールから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されているC_{1-6}アルキル;又は3～8員炭素環若しくは複素環(ここで、前記炭素環又は複素環は、=O及びR^{16}から選択される1つ以上の置換基により任意に置換されている);又はフェニル若しくは5若しくは6員ヘテロアリール環(ここで、前記フェニル又はヘテロアリール環は、置換基R^{16}により任意に置換されている)であるか;又は

R^3が、$C(O)NR^{12}R^{13}$又は$S(O)_2NR^{12}R^{13}$である場合、R^{12}とR^{13}は、それらが結合する窒素原子と共に、N、O、及びSから選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含み;$CH_2C(O)OH$、$C(O)OH$、C_{1-6}アルキル、$C(O)OC_{1-6}$アルキル、$S(O)_2OH$、=O、及び=N-OHから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されており;かつ非置換若しくはハロ及びニトロから選択される1つ以上の置換基により置換されているフェニル基に任意に縮合している、3～8員複素環を形成し;

nは、1、2、又は3であり;

各R^{15}は、独立に、H又はハロ、フェニル、及び5若しくは6員ヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されているC_{1-6}アルキル;3～8員シクロアルキル基;又はアミノ酸の側鎖である基R^{14}であるか;又は
nが2又は3である場合、２つのR^{15}基は、それらが結合している炭素原子及び介在する炭素原子が存在する場合任意にそれと結合して、基$[CH(R^{15})]_n$が3～8員炭素環であるように$-(CH_2)_p-$を形成でき;
pは、1、2、3、4、5、又は6であり;
R^{16}は、C(O)OH、$S(O)_2OH$、$S(O)_2(C_{1-6}$アルキル)、$OS(O)_2OH$、及び$P(O)(OH)_2$から選択される）;
又はその医薬として許容し得る塩若しくは同位体変種が提供される。

【００１１】

一般式(I)の化合物は、パーキンソン病、認知症、及び筋萎縮性側索硬化症を含む中枢神経系の神経変性疾患の治療に有用である。

【図面の簡単な説明】

【００１２】

本発明は、ここで、以下の実施例及び以下の図を参照してより詳細に説明される:

【図１】図1(図1A、1B、及び1C)は、対照由来及び6人の孤発性パーキンソン病(sPD)患者由来の線維芽細胞系からのデータを示す。対照は、未処理sPD、線維芽細胞、UDCAと共にインキュベートされたsPD線維芽細胞、及び化合物7とインキュベートされたsPD線維芽細胞と比較される。;図1A:基礎酸素消費量;図1B:最大呼吸数;図1C:ATP関連呼吸。

【図２】図2は、対照由来及び6人の孤発性パーキンソン病(sPD)患者由来の線維芽細胞系における細胞外酸性化速度を示す。対照線維芽細胞は、未処理sPD、線維芽細胞、UDCAと共にインキュベートされたsPD線維芽細胞、及び化合物7と共にインキュベートされたsPD線維芽細胞と比較される。

【図３】図3は、未処理又は4mg/kg若しくは12mg/kgの投与量の化合物7により処理されたMTPTマウス由来のホモジネートにおけるミトコンドリア呼吸鎖複合体I活性を示す。

【図４】図4は、ビヒクルにより、ビヒクル+12mg化合物7により、MPTPにより、又はMTPTと1mg、4mg、若しくは12mgの化合物7により処理されるマウス由来の左線条体マウス脳ホモジネートにおけるミトコンドリア呼吸鎖複合体I活性の比較を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１３】

(本発明の詳細な説明)

本明細書において、明確な言葉(express language)又は必然的な含意のために文脈により別のことが要求されない限り、言葉「含む(comprises)」又は「含む(comprises)」若しくは「含んでいる(comprising)」などの変形体は、包括的な意味で、すなわち、述べられた特徴の存在を明示するが、本発明の種々の実施態様におけるさらなる特徴の存在又は追加を排除しないように使用される。

【００１４】

本明細書に引用される特許及び特許出願を含むがこれらに限定されない全刊行物は、各個別の刊行物が、完全に述べられているかのように引用により本明細書に組み込まれると具体的且つ個別に示されるかのように、引用により本明細書に組み込まれる。

【００１５】

本願において、用語「C_{1-20}」アルキルは、1～20個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の完全飽和炭化水素基を指す。該用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、及びt-ブチルを包含する。他のアルキル基、例えばC_{1-12}アルキル、C_{1-10}アルキル、C_{1-8}アルキル、C_{1-6}アルキル、C_{1-5}アルキル、C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルキル、又はC_{1-2}アルキルは、上記で定義された通りであるが、異なる数の炭素原子を含む。

【００１６】

用語「C_{2-20}アルケニル」は、2～20個の炭素原子及び少なくとも1個の炭素-炭素二重

結合を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を指す。アルケニル基の例には、-CH=CH_2、-CH=CH(CH_3)、-CH_2CH=CH_2、-CH=CHCH_3、-CH_2CH_2CH=CH_2、-CH_2CH=CH(CH_3)-、及び-CH_2CH=CH(CH_2CH_3)がある。他のアルケニル基、例えばC_{2-12}アルケニル、C_{2-10}アルケニル、C_{2-8}アルケニル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-4}アルケニル、又はC_{2-3}アルケニルは、上記で定義された通りであるが、異なる数の炭素原子を含む。

【００１７】

用語「C_{2-20}アルキニル」は、2～20個の炭素原子及び少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を指す。アルキニル基の例には、-C≡CH、-CH_2C≡CH、-C≡C-CH_3、-CH_2CH_2C≡CH、-CH_2C≡CCH_3、及び-CH_2C≡C-CH_2CH_3がある。他のアルキニル基、例えばC_{2-12}アルキニル、C_{2-10}アルキニル、C_{2-8}アルキニル、C_{2-6}アルキニル、C_{2-5}アルキニル、C_{2-4}アルキニル、又はC_{2-3}アルキニルは、上記で定義された通りであるが、異なる数の炭素原子を含む。

【００１８】

用語「アルキレン」は、直鎖又は分岐鎖の完全飽和炭化水素鎖を指す。好適には、アルキレンは、C_{1-20}アルキレン、C_{1-12}アルキレン、C_{1-10}アルキレン、C_{1-8}アルキレン、C_{1-6}アルキレン、C_{1-5}アルキレン、C_{1-4}アルキレン、C_{1-3}アルキレン、又はC_{1-2}アルキレンである。アルキレン基の例には、-CH_2-、-CH_2CH_2-、-CH(CH_3)-CH_2-、-CH_2CH(CH_3)-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-CH_2CH(CH_2CH_3)-、及び-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-がある。

【００１９】

用語「アルケニレン」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素鎖を指す。好適には、アルケニレンは、C_{2-20}アルケニレン、C_{2-12}アルケニレン、C_{2-10}アルケニレン、C_{2-8}アルケニレン、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-5}アルケニレン、C_{2-4}アルケニレン、又はC_{2-3}アルケニレンである。アルケニレン基の例には、-CH=CH-、-CH=C(CH_3)-、-CH_2CH=CH-、-CH=CHCH_2-、-CH_2CH_2CH=CH-、-CH_2CH=C(CH_3)-、及び-CH_2CH=C(CH_2CH_3)-がある。

【００２０】

用語「アルキニレン」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素鎖を指す。好適には、アルキニレンは、C_{2-20}アルキニレン、C_{2-12}アルキニレン、C_{2-10}アルキニレン、C_{2-8}アルキニレン、C_{2-6}アルキニレン、C_{2-5}アルキニレン、C_{2-4}アルキニレン、又はC_{2-3}アルキニレンである。アルキニレン基の例には、-C≡C-、-CH_2C≡C-、-C≡C-CH_2-、-CH_2CH_2C≡C-、-CH_2C≡CCH_2-、及び-CH_2C≡C-CH_2CH_2-がある。

【００２１】

用語「アリール」及び「芳香族」は、6～14個の環炭素原子(特記されない限り、例えば6～10個の環炭素原子)を有し、3個までの環を含む芳香族性を有する環式基を指す。アリール基が2個以上の環を含む場合、全ての環がその性質として芳香族でなくてはならないわけではない。例には、フェニル、ナフチル、及びアントラセニル、並びにテトラヒドロナフチル(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)、インダニル、及びインデニルなどの部分飽和系がある。

【００２２】

用語「ヘテオアリール(heteoaryl)」及び「ヘテロ芳香族」は、5～14個の環原子(特記されない限り、例えば5～10個の環原子)を有し、N、O、及びSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、3個までの環を含む芳香族性を有する環式基を指す。ヘテオロアリール(heteoroaryl) 基が2個以上の環を含む場合、全ての環がその性質として芳香族でなくてはならないわけではない。例には、ピリジン、ピリミジン、ピロール、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、縮合系、例えば、インドール、ベンゾイミダゾール、及びベンゾチオフェン;並びに部分飽和系、例えば、インドリン及びジヒドロベンゾフランがある。

【００２３】

用語「炭素環式」及び「カルボシクリル」は、縮合又は橋かけ環系であり得て、1個以

上の炭素-炭素二重結合を任意に含む3～10個の環炭素原子(特記されない限り)を有する非芳香族炭化水素環系を指す。例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルなどのシクロアルキル基;並びにシクロヘキセニル及びシクロヘプテニルなどのシクロアルケニル基;並びにアダマンチルなどの橋かけ基がある。より好適には、カルボシクリル基は、モノサイリック(monocylic)完全飽和(シクロアルキル)環である。

【００２４】

用語「複素環式」及び「ヘテロシクリル」は、3～10個の環炭素原子(特記されない限り)並びにN、O、及びSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有し、縮合又は橋かけ環系であり得て、完全飽和であり得るか、又は1個以上の炭素-炭素若しくは炭素-窒素二重結合を含み得る非芳香環系を指す。例には、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオゾリジニル(thiozolidinyl)、テトラヒドロチオフェニル、及びテトラヒドロチオピラニルがある。より好適には、ヘテロシクリル基は、モノサイリック完全飽和環である。

【００２５】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指し、用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨード基を指す。

【００２６】

用語「C_{1-6}ハロアルキル」は、1～6個の炭素原子を有し、ペルハロ置換まで1個以上のハロ原子により置換されている、上記で定義された直鎖又は分岐鎖のアルキル基を指す。例には、トリフルオロメチル、クロロエチル、及び1,1-ジフルオロエチルがある。他のハロアルキル基、例えばC_{1-5}ハロアルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-3}ハロアルキル、又はC_{1-2}ハロアルキルは、上記で定義された通りであるが、異なる数の炭素原子を含む。

【００２７】

用語「アミノ酸の側鎖」は、D-アミノ酸でもL-アミノ酸でもあり得るがより好適にはD-アミノ酸である天然に存在するアミノ酸の側鎖を指す。天然に存在するアミノ酸の例には、グリシン、プロリン、システイン、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、及びトリプトファンがある。

【００２８】

用語「側鎖」は、$-Y-R^3$部分を指す。UDCAにおいて、$-YR^3$は$-CH_2CH_2-C(O)OH$であり、異なる側鎖への言及は、これ以外の$-YR^3$部分を指す。

【００２９】

置換基「=O」への言及は、好適には炭素又は硫黄原子であり環原子であり得る隣接原子に二重結合により結合した酸素原子を指す。「=O」置換基を含む部分の例には、-C(O)-、-S(O)-、及び$-S(O)_2-$がある。

【００３０】

一般式(I)の化合物の適切な医薬として許容し得る塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、亜鉛、マグネシウム、及び他の金属塩などの塩基性付加塩並びにコリン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、エチルジアミン、メグルミン、及びPaulekuhnらの文献（J. Med. Chem. 2007, 50, 6665-6672(引用により本明細書に組み込まれる))にまとめられ、且つ／又は当業者に公知である他の周知の塩基性付加塩がある。

【００３１】

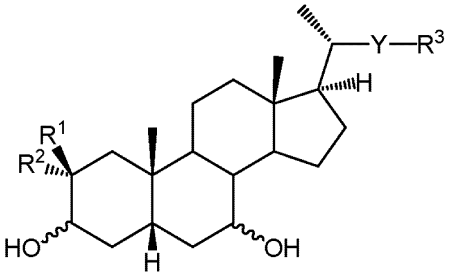
用語「同位体変種」は、1個以上の原子が、最も一般的に天然にみられる原子質量若しくは質量数とは異なる原子質量若しくは質量数を有する原子に置き換えられているという事実を除いて式(I)に列挙されたものに同一であるか、又は天然にあまり見られない原子質量又は質量数を有する原子の比率が増加された同位体標識された化合物を指す(後者のコンセプトは「同位体濃縮」と称される)。本発明の化合物に組み込まれ得る同位元素の例には、^{2}H(重水素)、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{18}F、^{123}I、又は^{125}I(例えば、^{3}H、^{11}C、^{14}C、

^{18}F、^{123}I、又は^{125}I)など、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、ヨウ素、及び塩素の同位元素があり、それらは、天然に存在する同位元素でも、天然に存在しない同位元素でもあり得る。

【００３２】

いくつかの場合において、一般式(I)の化合物は、式(I')の化合物:

【化２】



(I')

(式中

R^1及びR^2の一方はFであり、R^1及びR^2の他方はH又はFであり;

Yは結合であるか、又はC_{1-20}アルキレン、C_{2-20}アルケニレン、若しくはC_{2-20}アルキニレンリンカー基であり;

R^3は、$C(O)OR^{12}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$S(O)_2R^{12}$、$OS(O)_2R^{12}$、$S(O)_2OR^{12}$、$OS(O)_2OR^{12}$、$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、$C(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$NHC(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$OP(O)(OR^{12})_2$、$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$、又は$C(O)NR^{12}C(O)CH_2NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であり、

各R^{12}は、独立に、H、又は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルであり;

R^{13}は、H、1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキル、又は置換基R^{16}により任意に置換されている5若しくは6員炭素環であるか;又は

R^{12}とR^{13}は、それらが結合している窒素原子と共に、さらなる窒素原子を任意に含み、$CH_2C(O)OH$、$C(O)OH$、$S(O)_2OH$、=O、若しくは=N-OH基から選択される1つ以上の置換基により任意に置換されており、かつ非置換若しくはハロ及びニトロから選択される1つ以上の置換基により置換されているフェニル基に任意に縮合している、5若しくは6員複素環を形成し;

各R^{15}は、独立に、H又は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキル、又はアミノ酸の側鎖である基R^{14}であり;

nは、1、2、又は3であり;

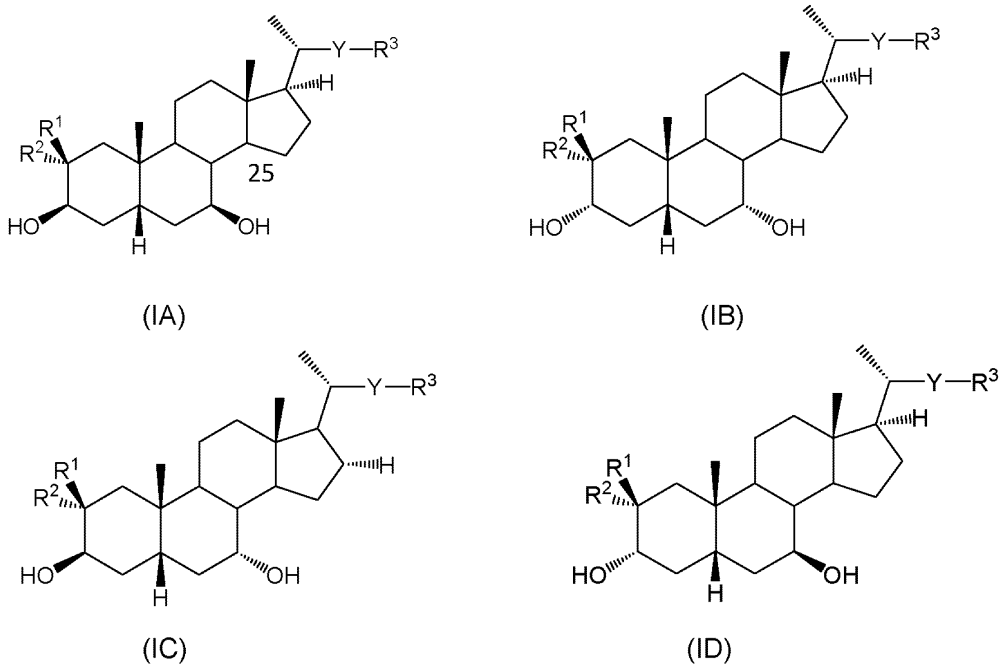
R^{16}は、$C(O)OH$、$S(O)_2OH$、$OS(O)_2OH$、及び$P(O)(OH)_2$から選択される);

又はその医薬として許容し得る塩若しくは同位体変種であり得る。

【００３３】

一般式(I)の化合物は、一般式(IA)、(IB)、(IC)、又は(ID)の化合物であり得る:

【化３】



(IA) (IB)

(IC) (ID)

（式中、R^1、R^2、Y、及びR^3は、一般式(I)に関して上記で定義された通りである）。

【００３４】

いくつかの特に好適な本発明の化合物は一般式(IA)の化合物である。

他の好適な本発明の化合物は一般式(IB)の化合物である。

他の好適な本発明の化合物は一般式(IC)の化合物である。

他の好適な本発明の化合物は一般式(ID)の化合物である。

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)のいくつかの好適な化合物において、R^1及びR^2の両方がFである。

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の他の好適な化合物において、R^1はFであり、R^2はHである。

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)のさらに他の好適な化合物において、R^1はHであり、R^2はFである。

R^1及びR^2の両方がFである化合物が特に好適である。

【００３５】

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物において、Yは、好適には、結合又はC_{1-15}アルキレンリンカー、若しくはC_{2-15}アルケニレンリンカーである。より好適には、Yは、結合又はC_{1-12}、C_{1-10}、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-4}、C_{1-3}、若しくはC_{1-2}アルキレンリンカー又はC_{2-12}、C_{2-10}、C_{2-8}、C_{2-6}、C_{2-4}、C_{2-3}、若しくはC_2アルケニレンリンカーであり、非置換又はOH基により置換されている。

【００３６】

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)のいくつかの好適な化合物において、Yは、結合又はC_{1-3}アルキレン若しくはC_{2-3}アルケニレンリンカー基である。好適には、Yは、C_{1-3}アルキレン又はC_{2-3}アルケニレンである。

【００３７】

より好適には、Yは、結合又はC_{1-3}アルキレンリンカー基である。さらにより好適には、YはC_{1-3}アルキレンリンカー基である。

【００３８】

特に好適なリンカーYの例には、結合、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH(OH)-CH_2-$、$-CH=CH-$、又は$-CH=C(CH_3)-$、とりわけ、結合、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH=CH-$、又は$-CH=C(CH_3)-$、特に、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH=CH-$、又は$-CH=C(CH_3)-$、特に$-CH_2CH_2-$がある。

【００３９】

上記で議論された通り、一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物において、R^3は、$C(O)OR^{12}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$S(O)_2R^{12}$、$OS(O)_2R^{12}$、$S(O)_2OR^{12}$、$OS(O)_2OR^{12}$、$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、$C(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$NHC(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$OP(O)(OR^{12})_2$、$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$、又は$C(O)NR^{12}C(O)CH_2NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$である。

【００４０】

いくつかの場合において、一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物において、R^3は、より好適には、$C(O)OR^{12}$、$OS(O)_2R^{12}$、$OS(O)_2OR^{12}$、$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、$C(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$NR^{12}C(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、又は$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であり;ここで、$R^{12}$、$R^{13}$、$R^{15}$、n、及び$R^{16}$は上記で定義された通りである。

【００４１】

この場合において、さらにより好適な化合物は、R^3が、$C(O)OR^{12}$、$C(O)NR^{12}CH(R^{14})C(O)OH$、又は$C(O)NR^{12}CH(R^{15})CH(R^{15})S(O)_2OH$であるものであり、ここで、$R^{12}$及び$R^{14}$は上記で定義された通りであり、$R^{15}$は、H又は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである。

【００４２】

他のより好適な化合物において、R^3は、$C(O)OR^{12}$、$(C(O)N(R^{12})(R^{13})$、又は$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であり;ここで、$R^{12}$、$R^{13}$、$R^{15}$、$R^{16}$、及びnは、上記で定義された通りである。

【００４３】

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物において、R^{12}は、好適には、H、非置換でも上述の通り置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり、より好適には、H、ベンジル、又はR^{16}若しくは$N(R^{10})(R^{11})$により任意に置換されているC_{1-4}アルキルであり、特に、H又はR^{16}若しくは$N(R^{10})(R^{11})$により任意に置換されているメチル若しくはエチルである。

【００４４】

R^3が、$C(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$NHC(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$、又は$C(O)NR^{12}C(O)CH_2NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であるいくつかの化合物において、$R^{12}$は、より好適には、H、メチル、又はエチル、特にH又はメチルである。

【００４５】

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物において、R^{13}は、存在する場合、好適には、R^{16}若しくは=Oにより任意に置換されている5若しくは6員カルボシクリル若しくはヘテロシクリル（ここで、=O置換基は、環C又はS原子に結合し得る）;又はR^{16}により任意に置換されているフェニルである。

【００４６】

或いは、R^3が$C(O)NR^{12}R^{13}$又は$S(O)_2NR^{12}R^{13}$である一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)のいくつかの好適な化合物において、R^{12}とR^{13}は、それらが結合している窒素原子と共に、R^{16}及び=Oから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されており、かつO、N、及びSから選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含む、5又は6員複素環を形成し得る。

【００４７】

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物において、R^{16}は、存在する場合、より好適には、$C(O)OH$、$S(O)_2OH$、$S(O)_2(C_{1-6}$アルキル)、又は$OS(O)_2OH$であり、特に$C(O)OH$又は$S(O)_2OH$である。

【００４８】

R^{16}が、$C(O)OH$、$S(O)_2OH$、$OS(O)_2OH$、又は$P(O)(OH)_2$である場合、一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、又は(ID)の化合物は塩形態であり得る。好適な塩は上記で議論された通りであるが、金属塩、例えばナトリウム及びカリウム塩、特にナトリウム塩が特に好適である。

【００４９】

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)のいくつかの好適な化合物において、R^3は、C(

O)OR^{12}、C(O)$NR^{12}R^{13}$、又はC(O)$NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であり、ここで、
R^3がC(O)OR^{12}である場合、各R^{12}は、独立に、H、又はハロ、OR^{10}、$NR^{10}R^{11}$、R^{16}、及びアリールから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルであり;
各R^{10}及びR^{11}は、独立に、H又はC_{1-6}アルキルであるか;又は
R^3がC(O)$NR^{12}R^{13}$である場合:
各R^{12}は、H、又はハロ、OR^{10}、及び$NR^{10}R^{11}$から選択される1つ以上の置換基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルであり;
各R^{10}及びR^{11}は、独立に、H又はC_{1-6}アルキルであり;且つ
R^{13}は、1,1-テトラヒドロチオピランジオキシド又は1,1-テトラヒドロチオフェンジオキシドであるか;又は
R^{12}とR^{13}は、それらが結合している窒素原子と共に、SO_2部分を含むか、又はC(O)OHにより置換されている5若しくは6員環を形成するか;又は
R^3がC(O)$NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$である場合、$R^{12}$は、H又はメチルであり、$R^{15}$はHであり、且つ
R^{16}はC(O)OHであり、nは1であるか;又は
R^{16}は、$S(O)_2OH$、$S(O)_2(C_{1-6}$アルキル)、又は$OS(O)_2OH$であり;nは、2又は3であり、又はその医薬として許容し得る塩若しくは同位体変種である。

【００５０】

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)のいくつかの特に好適な化合物において、R^3はC(O)OR^{12}である。

【００５１】

これらの化合物において好適には、R^{12}は、H又はR^{16}により任意に置換されているメチル若しくはエチルであり、より好適には、R^{12}は、H、CH_2R^{16}、又は-$CH_2CH_2R^{16}$であり、ここで、R^{16}は上記で議論された通りであるが特に$S(O)_2OH$である。さらにより好適には、R^{12}はHである。

【００５２】

この種類の特に好適な化合物は、R^3が、C(O)OH及び上記で議論されたその塩、例えば、ナトリウム及びカリウム塩、特にナトリウム塩などの金属塩であるものである。

【００５３】

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物において、R^3がC(O)OR^{12}であり、R^{12}が、H又はR^{16}により置換されているC_{1-6}アルキル(例えば、メチル又はエチル)であり、ここで、R^{16}が、C(O)OH、$S(O)_2OH$、$OS(O)_2OH$、又は$P(O)(OH)_2$である場合、化合物は塩形態であり得る。好適な塩は、上記で議論された通りであるが、金属塩、例えばナトリウム及びカリウム塩、特にナトリウム塩が特に好適である。

【００５４】

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の他の特に好適な化合物において、R^3は、C(O)$NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$及び上記で議論されたその塩、例えば、ナトリウム及びカリウム塩、特にナトリウム塩などの金属塩である。

【００５５】

そのような化合物において、R^{12}は、より好適には、H、メチル、又はR^{16}により置換されているメチル、例えば-$CH_2C(O)OH$である。この種類のいくつかの化合物において、R^{12}はHであり;この種類の他の化合物において、R^{12}はメチルであり;この種類のさらに他の化合物において、R^{12}は-CH_2R^{16}である。この場合、R^3がC(O)$N(CH_2R^{16})_2$であるように、R^{15}は、好適にはHであり、nは、好適には1であり、2つのR^{16}基は同じでも異なっていてもよいがより好適には同じであり、例えばC(O)OHである。

【００５６】

R^3がC(O)$NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$である場合、それは、基C(O)$NR^{12}CH(R^{14})C(O)OH$又は基C(O)$NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であり得て、ここで、$R^{12}$は、H又は$C_{1-6}$アルキル、より好適にはH又は$C_{1-3}$アルキル、特にH又はメチルであり;nは、2又は3であり;各R^{15}は、H

又は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキル、より好適にはH又はC_{1-6}アルキル、さらにより好適にはHであり;R^{16}は、$S(O)_2OH$、$S(O)_2$(C_{1-6}アルキル)、又は$OS(O)_2OH$、特に$S(O)_2OH$、$S(O)_2$(メチル)、又は$OS(O)_2OH$、特に$S(O)_2OH$である。

【００５７】

R^3が$C(O)NR^{12}CH(R^{14})C(O)OH$である場合、$R^{14}$は、特に、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、又はイソロイシンから選択されるアミノ酸の側鎖であり、すなわち、R^{14}は、H、CH_3、$CH(CH_3)_2$、又は$CH(CH_3)(C_2H_5)$である。より好適には、R^{14}はHである。特に好適なR^{12}部分は、上記で定義された通りである。R^{12}がHであり、R^{14}がHである場合、R^3はグリシンコンジュゲートであり;R^{12}がメチルであり、R^{14}がHである場合、R^3はN-メチルグリシンコンジュゲートである。より好適には、R^{12}はHであり、R^3はグリシンコンジュゲートである。

【００５８】

R^3が$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$である場合、それは基$C(O)NR^{12}CH(R^{15})CH(R^{15})S(O)_2OH$であり得て、ここで、$R^{14}$はアミノ酸の側鎖であり、$R^{15}$は、H又は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである。該化合物は、上記で議論された塩、例えば、ナトリウム及びカリウム塩、特にナトリウム塩などの金属塩の形態であり得る。

【００５９】

R^3が$C(O)NR^{12}CH(R^{15})CH(R^{15})S(O)_2OH$である場合、各$R^{15}$は、好適には、H又は$C_{1-6}$アルキルである。より好適には、両$R^{15}$部分はHである。特に好適な$R^{12}$部分は、上記で定義された通りであるが、特に好適な化合物において、R^{12}は、H又はメチルである。R^{12}がHであり、両R^{15}部分がHである場合、R^3はタウリンコンジュゲートである。R^{12}がメチルであり、両R^{15}部分がHである場合、R^3はN-メチルタウリンコンジュゲートである。

【００６０】

R^3が$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であるいくつかの好適な化合物において、各$R^{15}$は、独立に、H又は上述の通り任意に置換された$C_{1-4}$アルキルである。より好適には、$R^{15}$は、H又は非置換の$C_{1-4}$アルキルであり、さらにより好適には、H、メチル、又はエチルであり、特にHである。

【００６１】

或いは、R^3が$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であり、nが2又は3である化合物において、2つの$R^{15}$基は、それらが結合している炭素原子及び介在する炭素原子が存在する場合任意にそれと共に結合して、上述の炭素環を形成し得る。より好適には、2つのR^{15}基は隣接する炭素原子上にある。そのように形成された炭素環は、好適には、5～7員環、例えば6員環である。

【００６２】

一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の他の特に好適な化合物において、R^3は$C(O)NR^{12}R^{13}$である。

【００６３】

この種類のいくつかの好適な化合物において、R^{12}は、H又はR^{16}及び$NR^{10}R^{11}$から選択される1つ以上の置換基、例えば単一の置換基により任意に置換されているC_{1-4}アルキルであり、ここで、R^{16}、R^{10}、及びR^{11}は、上記で定義された通りである。R^{10}とR^{11}は同じでも異なっていてもよく、より好適には、H及びC_{1-4}アルキル、特にC_{1-3}アルキルから選択される。より好適なR^{16}基は、上記で定義された通りである。

【００６４】

R^3が$C(O)NR^{12}R^{13}$である特に好適な化合物において、R^{12}は、H又は単一のR^{16}置換基により置換されているC_{1-3}アルキルである。より好適なR^{16}基は、上記で定義された通りであり、該化合物は、上記で議論された塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩、特にナトリウム塩などの金属塩の形態で存在し得る。

【００６５】

R^3がC(O)$NR^{12}R^{13}$である場合、R^{13}は、好適には、フェニル又は5から7員のシクロアルキル若しくはヘテロシクリル基であり、そのいずれも単一のR^{16}置換基により任意に置換されていてよく、シクロアルキル及びヘテロシクリル基は、1つ以上の=O置換基により置換されていてよい。

【００６６】

より好適には、該シクロアルキル基は、非置換のシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。

より好適には、該ヘテロシクリル基は、テトラヒドロチオフェン及びテトラヒドロチオピランなどの5若しくは6員硫黄含有基又は1,1-ジオキソテトラヒドロチオフィン(dioxotetrahydrothiophine)及び1,1-ジオキソテトラヒドロピランなどのそのオキシドである。

【００６７】

R^3がC(O)$NR^{12}R^{13}$である他の好適な化合物において、各R^{12}は、H、又はハロ、OR^{10}、及び$NR^{10}R^{11}$から選択される1つ以上の置換基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルであり;

各R^{10}及びR^{11}は、独立に、H又はC_{1-6}アルキルであり;且つ

R^{13}は、1,1-テトラヒドロチオピランジオキシド又は1,1-テトラヒドロチオフェンジオキシドであるか;又は

R^{12}とR^{13}は、それらが結合している窒素原子と共に、SO_2部分を含むか、又はC(O)OHにより置換されている5若しくは6員環を形成する。

【００６８】

これらの化合物において、R^{12}は、より好適にはHであり、R^{13}は1,1-テトラヒドロチオピランジオキシド環である。或いは、R^{12}とR^{13}は、それらが結合している窒素原子と共に、SO_2部分を含む6員環、特にチオモルホリンジオキシド環、又はC(O)OHにより置換されているピペリジンを形成する。

【００６９】

特に好ましいR^3基には、C(O)OH、$C(O)NHCH_2C(O)OH$、$C(O)N(CH_3)CH_2C(O)OH$、$C(O)NHCH_2CH_2S(O)_2OH$、及び$C(O)N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2OH$、特にC(O)OH、$C(O)NHCH_2C(O)OH$、$C(O)NHCH_2CH_2S(O)_2OH$、及び$C(O)N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2OH$がある。

【００７０】

一実施態様において、式(I)の化合物は、

2β-フルオロケノデオキシコール酸(化合物1);

2β-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物2);

2α-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物3);

2α-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物4);

2α-フルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物5);

2α-フルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物6);

2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物7);

2,2-ジフルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物8);

2,2-ジフルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物9);

N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-エチルスルホン酸(化合物10);

N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-プロパン酸(化合物11);

N-(メチル),N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-酢酸(化合物12);

N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-トランス-2-シクロヘキサンカルボン酸(化合物13);

1-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-ピペリジン-3-カルボン酸(化合物14);

3-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-4-チアゾリジン-カルボン酸(化合物15);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-モルホリン(化合物16);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-メチルカルボン酸(化合物17)
N-(カルボキシメチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノ酢酸(化合物18);
N-(メチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)エチルスルホン酸(化合物19);
3-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)アミノ-プロパンスルホン酸(化合物20);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)メタンスルホン酸(化合物21);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノエチル硫酸(化合物22);
O-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-ヒドロキシエチルスルホン酸(化合物23);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)アニリン-2-スルホン酸(化合物24);
N-(シクロヘキシル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-プロパンスルホン酸(化合物25);
N-(シクロヘキシル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノ-エタンスルホン酸(化合物26);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)2-アミノエチルメチルスルホン(化合物27);
N-(エチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-テトラヒドロチオフェンジオキシド(化合物28);
N-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-テトラヒドロチオフェンジオキシド(化合物29);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-チオモルホリン-ジオキシド(化合物30);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イルアミン(化合物31);及び
その医薬として許容し得る塩(適切な場合)、特に、ナトリウム又はカリウム塩、特にナトリウム塩又は(化合物18の場合)二ナトリウム塩などの金属塩からなる群から選択される。

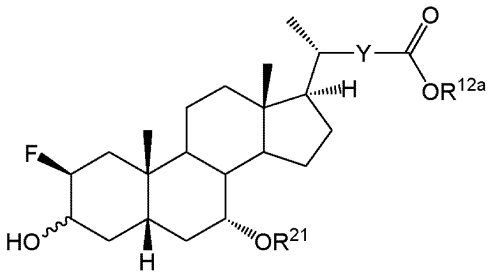
【００７１】

一般式(I)の化合物を調製する方法は以下に記載される。これらの方法は本発明のさらなる態様を形成する。

【００７２】

R^1がFであり、R^3がC(O)OR^{12a}である(式中、R^{12a}は、1つ以上のハロ又はアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである)一般式(IB)及び(IC)の化合物は、以下の一般的手順Lに記載される通り、酸、例えば塩化水素酸による処理により、一般式(II)の化合物:

【化４】



(II)

（式中、Y及びR^3は、一般式(I)に関して定義された通りであり;R^{12a}は、1つ以上のハロ又はアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルであり;R^{21}は、酸不安定であるOH保護基である）から調製できる。

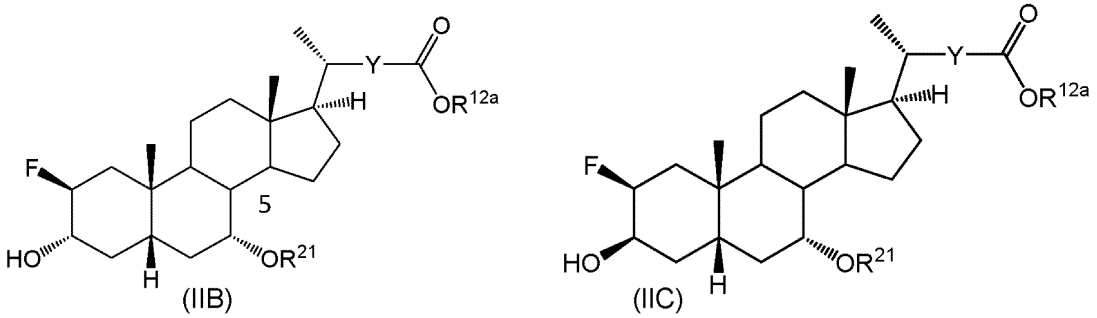
【００７３】

好適な酸不安定保護基R^{21}には、アルキルエーテル、例えばメトキシメチルがある。

【００７４】

一般式(II)の化合物は、一般式(IIB)及び(IIC)の異性体の混合物として:

【化５】

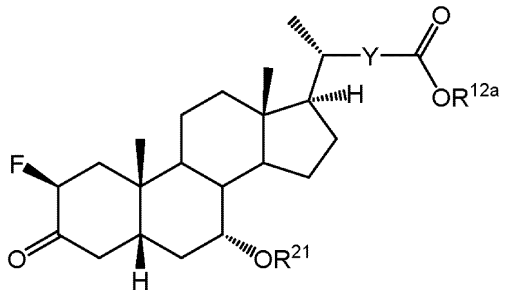


(IIB) (IIC)

(式中、Y及びR^3は、一般式(I)に関して定義された通りであり、R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りである)

一般式(III)の化合物:

【化６】



(III)

(式中、Y及びR^3は、一般式(I)に関して定義された通りであり、R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りである）の還元により形成され得る。

【００７５】

上述の一般式(IIB)及び(IIC)の化合物からの保護基R^{21}の除去は、それぞれ、一般式(IB)及び(IC)の化合物をもたらす。

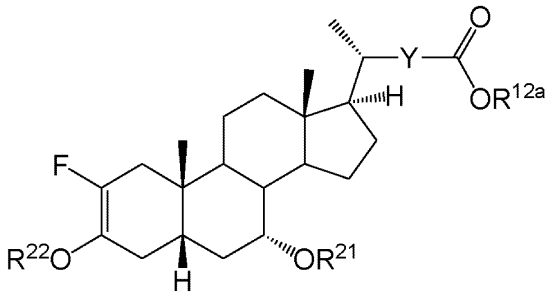
【００７６】

一般式(III)の化合物の還元のための好適な還元剤には、水素化物、例えば水素化ホウ素ナトリウムがある。該還元は、テトラヒドロフランなどの有機溶媒中で、約15～25℃の温度で、好適には室温で実施され得る。

【００７７】

一般式(III)の化合物は、一般式(IV)の化合物:

【化７】



(IV)

(式中、Y及びR^3は、一般式(I)に関して定義された通りであり;R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りであり;R^{22}はOH保護基である）から;

下記構造:

【化８】



を有するSelectfluor(登録商標)、(1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボレート)などの作用物質を使用するフッ素化により調製できる。

【００７８】

Selectfluor(登録商標)を使用する場合、該反応は、好適には、15～25℃の温度で、典型的には室温で、アセトニトリルなどの極性有機溶媒中で実施される。

好適な保護基R^{22}には、シリル保護基$Si(R^{23})_3$があり、式中、各R^{23}は、独立に、C_{1-6}アルキル又はフェニルである。

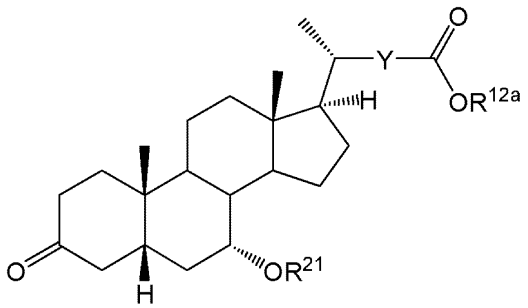
【００７９】

R^{22}基の例には、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TES)、トリフェニルシリル(TPS)、トリ-イソプロピルシリル(TIPS)、テキシルジメチルシリル(TDS)、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS又はTBS)、ジ-tert-ブチルメチルシリル(DTBMS)、ジエチルイソプロピルシリル(DEIPS)、及びジメチルイソプロピルシリル(DMIPS)、とりわけTMS、TES、TIPS、TBDMS、及びTBDPSがある。

【００８０】

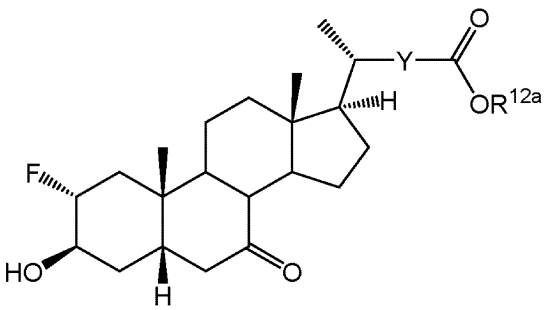
一般式(IV)の化合物は、一般式(V)の化合物:

【化９】



(V)

(式中、Y及びR^3は、一般式(I)に関して定義された通りであり;R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りである)から;
一般式(VI)の化合物:
$(R^{23})_3Si\text{-}OR^{24}$(VI)
(式中、各R^{23}は、独立に、上記で定義された通りであり、R^{24}は、トリフルオロメタンスルホナート(トリフラート)、トルエンスルホニル(トシル)、又はメタンスルホニル(メシル)などの脱離基である）との反応により調製できる。
【００８１】
該反応は、好適には、塩基性条件下、例えば、トリエチルアミンなどの弱塩基の存在下で、約15～25℃の温度で、好適には室温で実施される。
【００８２】
一般式(V)の化合物は、ケノデオキシコール酸から、例えば以下の一般的手順Aに記載される通りアルコール$R^{12a}OH$との反応によるカルボン酸のエステル化と、それに続く、例えば以下の一般的手順Kに記載される通り、一般式(VII)の化合物:
$R^{21}\text{-}X$(VII)
(式中、R^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りであり、Xは、脱離基、典型的にはハロ、例えばクロロである)との反応による7-OH基の保護により調製できる。この後には、以下の一般的手順Mに記載される通り、3-OH基の酸化があり得る。
【００８３】
R^2がFであり、YがC(O)OR^{12a}である(式中、R^{12a}は上記で定義された通りである)一般式(I)の化合物は、以下に述べられる通り調製できる。
【００８４】
R^2がFであり、R^3がC(O)OR^{12a}である一般式(IA)及び(IC)の化合物は、一般式(XIIa)の化合物:
【化１０】



(XIIa)

(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり、R^{12a}は、一般式(II)に関して定義された通りである）の還元により調製できる。
【００８５】

好適には、該還元は、水素化物、例えば水素化ホウ素ナトリウムを使用して、塩化セリウム(III)の存在下で実施される。該反応は、好適には、約15～25℃の温度で、好適には室温で実施される。

【００８６】

得られる生成物は、一般式(IA)の化合物と一般式(IC)の化合物の混合物であり、従来の方法により、例えばクロマトグラフィーにより分離され得る。

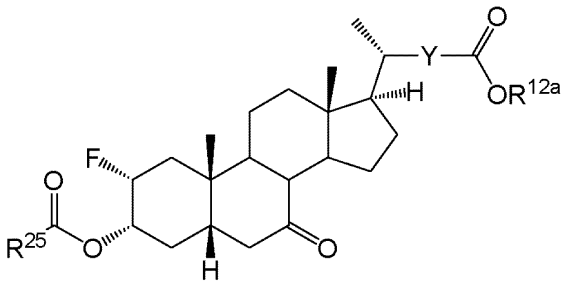
【００８７】

一般式(XIIa)の化合物を使用して、R^2がFであり、R^3が$C(O)OR^{12a}$である一般式(IB)及び(ID)の化合物も調製できる。この場合、一般式(XIIa)の化合物は、一般式(XIII)のカルボン酸:

R^{25}-C(O)OH(XIII)

(式中、R^{25}は、C_{1-6}アルキル又はベンジルだが、より好適にはベンジルである）と、光延タイプの反応においてトリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)の存在下で反応して、一般式(XIV)の化合物:

【化１１】



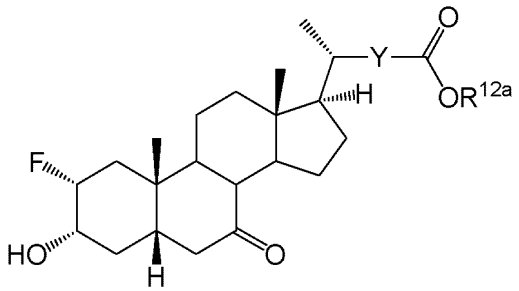
(XIV)

(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり;R^{12a}は、一般式(II)に関して定義された通りであり、R^{25}は、一般式(XIII)に関して定義された通りである）を与え得る。

【００８８】

一般式(XIV)の化合物は、炭酸カリウムなどの弱塩基を使用して加水分解されて、一般式(XIIb)の化合物:

【化１２】



(XIIb)

(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり、R^{12a}は、一般式(II)に関して定義された通りである)を与え得る。

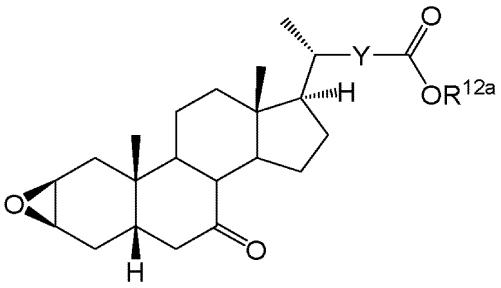
【００８９】

次いで、一般式(XIIa)の化合物の還元に関して上述された条件を利用して、一般式(XIIb)の化合物を還元して、一般式(IB)の化合物と一般式(ID)の化合物の混合物を与えることができる。

【００９０】

一般式(XIIa)の化合物は、一般式(XIV)の化合物:

【化１３】



(XIV)

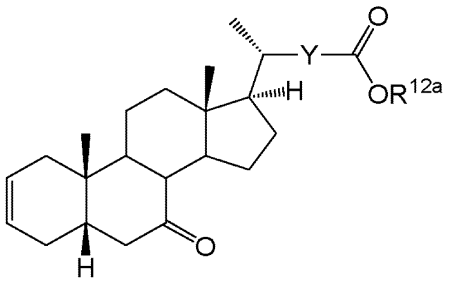
(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり、R^{12a}は、一般式(II)に関して定義された通りである）から、フッ化水素ピリジン(HF.ピリジン)との反応により調製できる。

好適には、該反応は、ジクロロメタン(DCM)などの乾燥有機溶媒中で実施される。

【００９１】

一般式(XIV)の化合物は、一般式(XV)の化合物:

【化１４】



(XV)

(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり、R^{12a}は、一般式(II)に関して定義された通りである)のエポキシ化により調製できる。

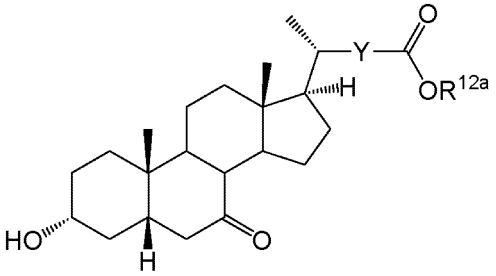
【００９２】

好適な酸化剤は、メタ-クロロ過安息香酸(mCPBA)であり、該反応は、DCMなどの有機溶媒中で、約15～25℃の温度で、好適には室温で実施できる。

【００９３】

一般式(XV)の化合物は、一般式(XVI)の化合物:

【化１５】



(XVI)

(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり、R^{12a}は、一般式(II)に関して定義された通りである）から、脱離反応により調製できる。

【００９４】

トリフルオロメタンスルホン酸無水物(trifluoromethanesulfonic anhydride)(トリフルオロメタンスルホン酸無水物(triflic anhydride))は、好適に活性化される脱離基の

一例であり、ジメチルアミノピリジン(DMAP)などの塩基と組み合わせて使用できる。該反応は、約5～20℃、好適には10～15℃の温度で実施できる。

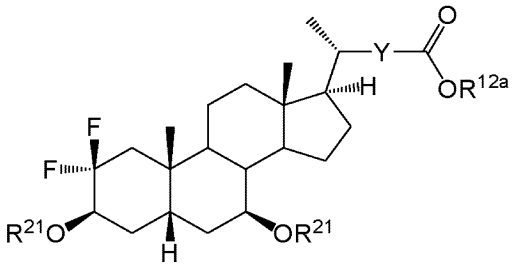
【００９５】

一般式(XVI)の化合物は、以下の一般的手順Aに記載される通り、7-ケトリトコール酸からエステル化により調製できる。7-ケトリトコール酸は市販されている。

【００９６】

R^1及びR^2の両方がフルオロであり、R^3がC(O)OR^{12a}である（式中、R^{12a}は、一般式(II)に関して定義された通りである)一般式(IA)の化合物は、以下の一般的手順Lに記載の通り、一般式(XXI)の化合物:

【化１６】



(XXI)

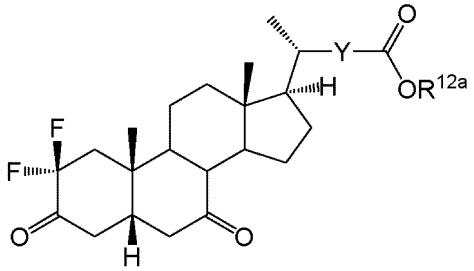
(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり、R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りである)から、酸、例えば塩化水素酸との反応により調製できる。

【００９７】

一般式(IA)の化合物を、以下の手順を利用して、一般式(IB)及び(ID)の化合物に変換できる。

一般式(IA)の化合物を酸化して、一般式(XXII)の化合物:

【化１７】



(XXII)

(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり、R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りである）を与えることができる。

このプロセスの好適な酸化剤にはデス・マーチンペルヨージナンがあり、これの反応条件は、一般的手順Mにおいて以下に記載される通りである。

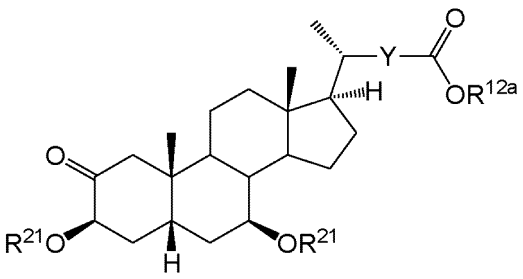
【００９８】

次いで、一般式(XXII)のジケトンを還元して、一般式(IB)の化合物と(ID)の化合物の混合物を与えることができる。このプロセスの好適な還元剤には、以下の一般的手順Bに記載される通り塩化セリウム(III)の存在下での水素化物、例えば水素化ホウ素ナトリウムがある。一般式(IB)の化合物と一般式(ID)の化合物は、従来の方法、例えばクロマトグラフィーによる方法により分離できる。

【００９９】

一般式(XXI)の化合物は、一般式(XXIII)の化合物:

【化１８】



(XXIII)

(Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり、R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りである)のフッ素化により調製できる。

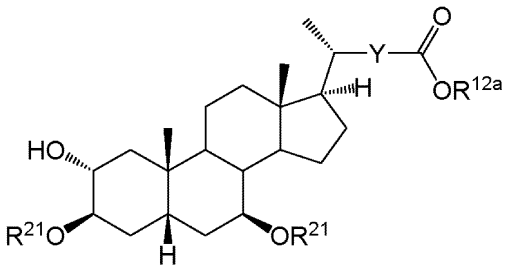
【０１００】

この反応の好適なフッ素化剤には、三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄(DAST)がある。DASTとの反応は、有機溶媒、例えばジクロロメタン中で、約15～25℃の温度で、典型的には室温で起こり得る。

【０１０１】

一般式(XXIII)の化合物は、一般式(XXIV)の化合物:

【化１９】



(XXIV)

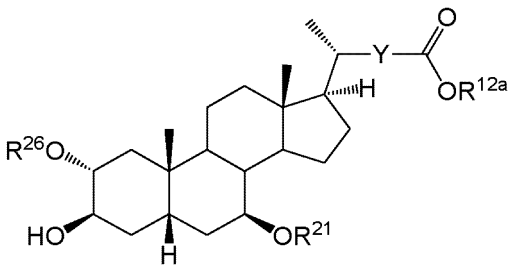
(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり、R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りである)の酸化により調製できる。

好適な酸化剤には、以下の一般的手順Mに記載される通り、デス・マーチンペルヨージナンがある。

【０１０２】

一般式(XXIV)の化合物は、一般式(XXV)の化合物:

【化２０】



(XXV)

(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり;R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りであり;R^{26}は、塩基不安定な保護基である）と、上述の一般式(VII)の化合物との反応と、それに続く、保護基R^{26}を除去するための塩基との反応により調製でき

る。

【０１０３】

保護基R^{26}の例にはアシル基$R^{25}C(O)$-があり、ここで、R^{25}は、一般式(XIII)に関して上記で定義された通りである。

一般式(XXV)の化合物と一般式(VII)の化合物との反応は、以下の一般的手順Kの方法を利用して実施できる。

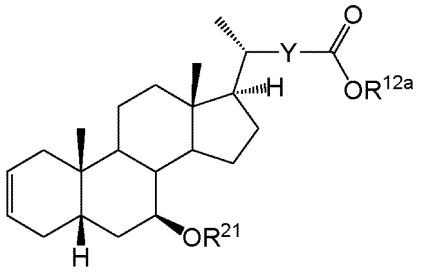
【０１０４】

保護基R^{26}は、アルコキシド、例えばナトリウム又はカリウムアルコキシド、典型的にはナトリウムアルコキシド、例えばナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシドなどの塩基により除去できる。好適には、脱保護は、メタノール又はエタノールなどのアルコール性溶媒中で、約15～25℃の温度、典型的には室温で実施される。

【０１０５】

一般式(XXV)の化合物は、一般式(XXVI)の化合物:

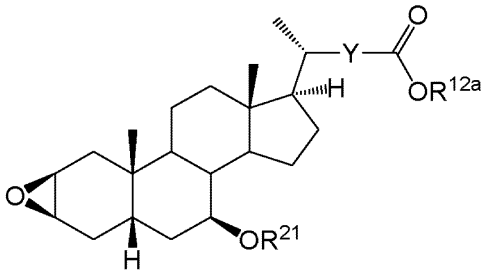
【化２１】



(XXVI)

(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり;R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りである)から、エポキシ化により一般式(XXVIa)の化合物:

【化２２】



(XXVIa)

(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり;R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りである)を与え、それに続いて、一般式(XXVII)の化合物:

R^{26}-OH(XXVII)

（式中、R^{26}は、一般式(XXV)に関して上記で定義された通りである）との反応による開環により調製できる。

【０１０６】

好適な酸化剤は、メタ-クロロ過安息香酸(m-CPBA)であり、該反応は、DCMなどの有機溶媒中で、約15～25℃の温度で、好適には室温で実施できる。該反応により、Δ２β,３β-エポキシド(XXVIa)とΔ３β,４β-エポキシドの分離不可能な混合物が生じる。該混合物を一般式(XXVII)の化合物により処理すると、一般式(XXVIa)の化合物が反応して、要求される生成物を与える。

【０１０７】

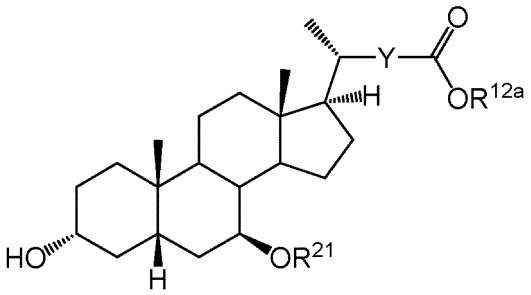
開環反応において、保護基R^{26}がアシル基$R^{25}C(O)$-である場合、式(XXVII)の化合物は

、上記で定義された一般式(XIII)の化合物である。一般式(XXVIa)の化合物と一般式(XIII)の化合物との反応は、高温、例えば約40～60℃、典型的には約50℃で起こり得る。

【０１０８】

一般式(XXVI)の化合物は、一般式(XXVIII)の化合物:

【化２３】



(XXVIII)

(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり;R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りである)から、脱離反応により調製できる。

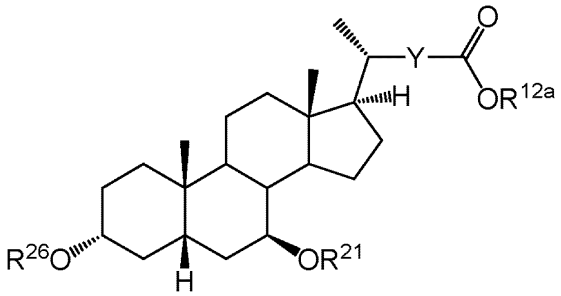
【０１０９】

トリフルオロメタンスルホン酸無水物(trifluoromethanesulfonic anhydride)(トリフルオロメタンスルホン酸無水物(triflic anhydride))は、好適に活性化される脱離基の一例であり、ルチジンなどの塩基と組み合わせて使用できる。該反応は、約5～20℃、好適には10～15℃の温度で実施できる。

【０１１０】

一般式(XXVIII)の化合物は、一般式(XXIX)の化合物:

【化２４】



(XXIX)

(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり;R^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りであり;R^{26}は、一般式(XXV)に関して定義された通りである)から、上記で定義された一般式(XXVII)の化合物との反応により調製できる。

【０１１１】

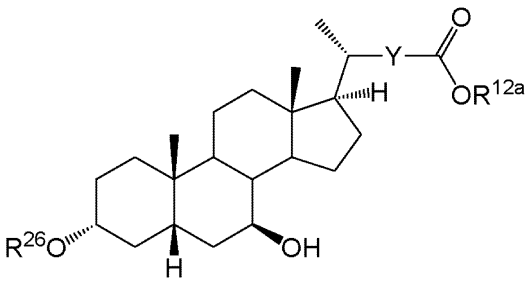
好適には、一般式(XXVII)の化合物は、R^{26}が式$R^{25}C(O)$-のアシル基であるように一般式(XIII)のカルボン酸である。

該反応は、メタノール又はエタノールなどのアルコール性溶媒中で、約15～25℃の温度で、典型的には室温で起こり得る。

【０１１２】

一般式(XXIX)の化合物は、一般式(XXX)の化合物:

【化２５】



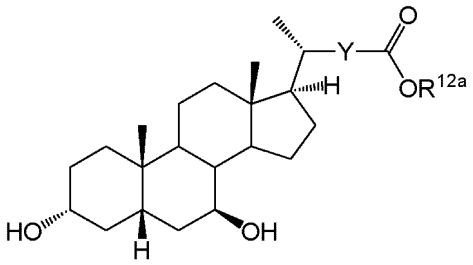
(XXX)

(式中、Yは、一般式(I)に関して定義された通りであり;R^{12a}は、一般式(II)に関して定義された通りであり;R^{26}は、一般式(XXV)に関して定義された通りである)から、一般式(VII)の化合物との反応により調製できる。好適な反応条件は、以下の一般的手順Kに記載される通りである。

【０１１３】

一般式(XXX)の化合物は、一般式(XXXI)の化合物:

【化２６】



(XXXI)

(式中、R^{12a}は、一般式(II)に関して定義された通りである）から、一般式(XXVII)の化合物との、又はより一般的には一般式(XXXII)の化合物:

$(R^{26})_2O$(XXXIII)

(式中、R^{26}は、一般式(XXV)に関して定義された通りである)との反応により調製できる。

【０１１４】

R^{26}がアシル基R^{25}である場合、一般式(XXXIII)の試薬はカルボン酸無水物である。

一般式(XXXI)の化合物はUDCAのエステルであり、それは、例えば一般的手順Aに記載される通り、UDCAからアルコールR^{12a}OHとの反応により調製できる。

【０１１５】

R^3がC(O)OR^{12a}である(式中、R^{12a}は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである)一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物は、一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の他の化合物に変換できる。

【０１１６】

R^3がC(O)OHである一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物は、R^3がC(O)OR^{12a}である等価な化合物の加水分解により調製できる。該加水分解は、酸又は塩基加水分解であり得る。塩基加水分解は多くの場合より好適であり、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、より一般的には水酸化リチウムを使用して実施できる。塩基加水分解は、以下の一般的手順Cに記載されている。

【０１１７】

R^3がC(O)N$R^{12}R^{13}$である一般式(I)の化合物は、カルボン酸から、好適な溶媒中で加熱しながら、式H-N$R^{12}R^{13}$のアミン(式中、R^{12}及びR^{13}は、一般式(I)に関して上記で定義

された通りである)との反応により調製できる。好適には、該反応は、以下の一般的手順Qに記載される通り、カップリング試薬の存在下、塩基性条件下で、例えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)又はトリエチルアミン(TEA)などのアミンの存在下、DMFなどの有機溶媒中で実施される。

【０１１８】

好適なカップリング試薬には、公知のペプチドカップリング剤、例えば、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TATU)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP) 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)などのカルボジイミド、及び1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)又はヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)などのトリアゾール;並びにクロロギ酸イソブチルなどのクロロギ酸エステルがある。

【０１１９】

式H-NR^{12}R^{13}のアミンは公知であり、容易に利用可能であるか、又は当業者に公知である方法により調製できる。

R^{7}が、C(O)NR^{12}R^{13}又はOS(O)$_2$OR^{12}である一般式(I)の化合物も、Festaらの文献(J. Med. Chem., 2014, 57, 8477-8495(引用により本明細書に組み込まれる))に記載される方法に類似の方法により調製できる。

【０１２０】

R^{3}がC(O)NR^{12}[CH(R^{15})]$_n$R^{16}である一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物は、以下の一般的手順Qに記載される通り、カップリング試薬の存在下、塩基性条件下で、例えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)又はトリエチルアミン(TEA)などのアミンの存在下、DMFなどの有機溶媒中で、R^{3}がC(O)OHである一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物から、一般式(XL)の化合物:

HNR^{12}[CH(R^{15})]$_n$R^{16}

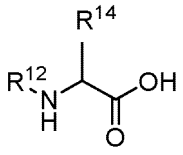
(XL)

(式中、R^{12}、R^{15}、n、及びR^{16}は、上記で定義された通りである）との反応により調製できる。好適なカップリング剤は、上述の通りである。

【０１２１】

例えば、R^{3}がC(O)NR^{12}CH(R^{14})C(O)OHである一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物は、以下の一般的手順Qに記載される通り、カップリング試薬の存在下、塩基性条件下で、例えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)又はトリエチルアミン(TEA)などのアミンの存在下、DMFなどの有機溶媒中で、R^{3}がC(O)OHである一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物から、一般式(XLI)のアミノ酸:

【化２７】



(XLI)

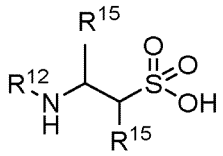
(式中、R^{12}及びR^{14}は、上記で定義された通りである)との反応により調製できる。好適なカップリング剤は上述の通りであり、HATUが特に好適である。

【０１２２】

好適には、一般式(XLI)の化合物において、R^{12}は、H又はメチルであり、R^{14}はHである。

同様に、R^3が$C(O)NR^{12}CH(R^{15})CH(R^{15})S(O)_2OH$である一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物は、以下の一般的手順Qに記載される通り、カップリング試薬の存在下、塩基性条件下で、例えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)又はトリエチルアミン(TEA)などのアミンの存在下、DMFなどの有機溶媒中で、R^3が$C(O)OH$である一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物から、一般式(XLII)の化合物:

【化２８】



(XLII)

(式中、R^{12}及びR^{15}は、上記で定義された通りである)との反応により調製できる。好適なカップリング剤は上述の通りであり、HATU及びクロロギ酸イソブチルが特に好適である。

【０１２３】

好適には、一般式(XLII)の化合物において、R^{12}は、H又はメチルであり、各R^{15}はHである。

一般式(XLI)のアミノ酸並びにタウリン及び一般式(XLII)のその誘導体は周知であり、容易に利用可能であるか、又は当技術分野に公知である方法により調製できる。

【０１２４】

R^3が$C(O)OH$である一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物は、以下の一般的手順Qに記載される通り、カップリング試薬の存在下、塩基性条件下で、例えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)又はトリエチルアミン(TEA)などのアミンの存在下、DMFなどの有機溶媒中で、下記式の化合物:

$NHR^{12}S(O)_2R^{13}$

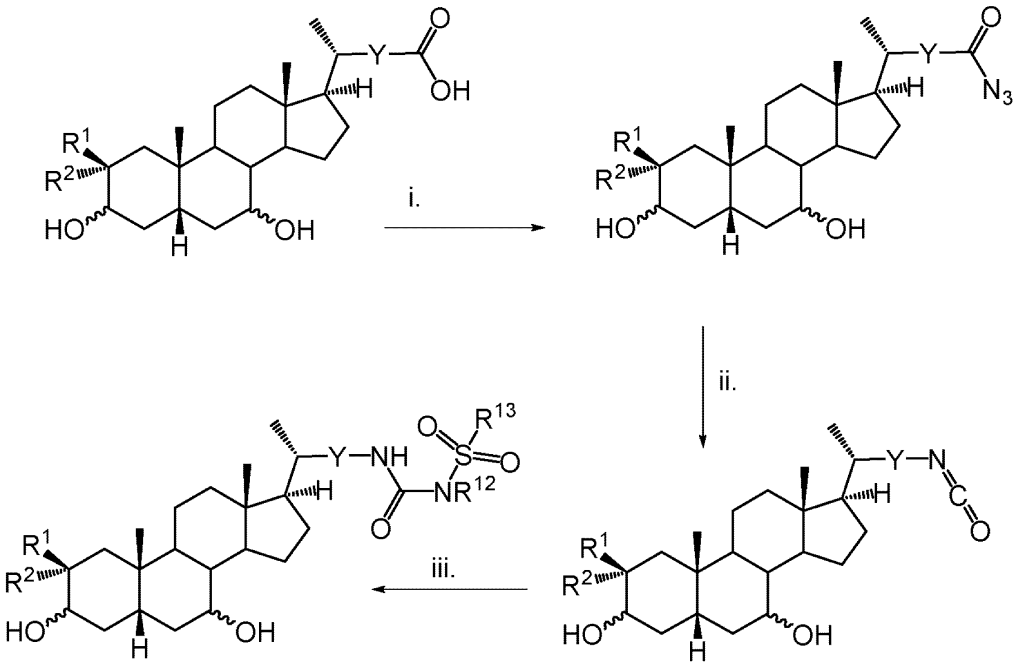
(式中、R^{12}及びR^{13}は、上記で定義された通りである)との反応により、R^3が$C(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$である(式中、R^{13}は、上記で定義された通りである)化合物に変換できる。好適なカップリング剤は上述の通りであり、1-エチル-3(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)が特に好適である。

【０１２５】

R^3が$NHC(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$である一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物は、R^3が$C(O)OH$である一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物から、スキーム１に示されるプロセスにより調製できる:

スキーム１

【化２９】



i ジフェニルホスホリルアジド/トリエチルアミン
ii 熱
iii $R^{13}SO_2NHR^{12}$

【０１２６】

R^3が$S(O)_2OR^{12}$である一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物は、R^3がC(O)OHである一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物から合成できる。R^3がC(O)OHである化合物を、最初に塩化C_{1-6}アルカノイル若しくは塩化ベンゾイル又はC_{1-6}カルボン酸無水物と反応させて、あらゆるOH基を保護できる。次いで、保護された化合物を、カルボン酸基をOHに還元するために、水素化物、好適には水素化アルミニウムリチウム又は水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤と反応させることができる。該アルコール基を、例えば、Classonらの文献(J. Org. Chem., 1988, 53, 6126-6130(引用により本明細書に組み込まれる))に記載されるトリフェニルホスフィン/イミダゾール/ハロゲン法を使用して、ハロゲン、例えば臭素又はヨウ素に置き換えることができる。次いで、ハロゲン化された化合物を、アルコール性溶媒中で亜硫酸ナトリウムと反応させると、$SO_3^-Na^+$置換基を有する化合物を与えることができる。

【０１２７】

R^3が$OS(O)_2OR^{12}$である一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物は、R^3がC(O)OR^{12}である一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、又は(ID)の化合物のOH基を、任意の好適な保護基を使用して保護すること;カルボン酸又はエステルを還元してアルコールを得ること、及びこれをクロロスルホン酸と、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で反応させて、R^3が$OS(O)_2OR^{12}$である化合物の保護されたトリエチルアミン塩をもたらすことにより得ることができる。該保護基は、塩基加水分解を利用して除去できる。

【０１２８】

アルコールと塩化スルホニルの反応は、R^3が$OS(O)_2R^{12}$である一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、又は(ID)の化合物をもたらす。

R^3が$S(O)_2R^{12}$である一般式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)の化合物は、アルコールから、ローソン試薬との反応と、それに続く生じた生成物の酸化により得ることができる。

【０１２９】

驚くべきことに、本発明の化合物がミトコンドリアの機能を回復させることが可能であ

り、血液脳関門を通過できることが示された。したがって、それらは、パーキンソン病、軽度認知機能障害、認知症(アルツハイマー病、血管性認知症、及びレビー小体型認知症を含む)、ハンチントン病、及び筋萎縮性側索硬化症(運動ニューロン疾患)を含む神経変性疾患の治療において有用である。

【０１３０】

本発明の化合物は、A及びB環上のわずかに異なる置換基を有する胆汁酸と比べると驚くほどに活性がある。

本発明のさらなる態様において、医薬に使用するための一般式(I)の化合物が提供される。

神経変性疾患の治療又は予防に使用するための一般式(I)の化合物も提供される。

本発明は、神経変性疾患の治療又は予防のための薬剤の調製における一般式(I)の化合物の使用も提供する。

本発明は、神経変性疾患の治療又は予防の方法であって、そのような治療を必要とする患者に、有効量の一般式(I)の化合物を投与することを含む方法をさらに提供する。

【０１３１】

神経変性疾患の例には、パーキンソン病、軽度認知機能障害、認知症(アルツハイマー病、血管性認知症、及びレビー小体型認知症を含む)、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(運動ニューロン疾患)、進行性核上性麻痺、及びウィルソン病がある。本発明の化合物による治療に特に好適である疾患には、パーキンソン病、軽度認知機能障害、認知症(アルツハイマー病、血管性認知症、及びレビー小体型認知症を含む)、ハンチントン病、及び筋萎縮性側索硬化症、特にパーキンソン病、軽度認知機能障害、及び認知症(アルツハイマー病、血管性認知症、及びレビー小体型認知症を含む)がある。

【０１３２】

一般式(IA)及び(ID)の化合物、特にR^1及びR^2が両方ともFである一般式(IA)及び(ID)の化合物は、パーキンソン病の治療又は予防に特に有効である。

【０１３３】

パーキンソン病の治療に使用するための特に好適な化合物の例には、2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物7)である一般式(IA)の化合物及び2,2-ジフルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物9)である一般式(ID)の化合物がある。2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物7)が特に好適である。

【０１３４】

一般式(IB)の化合物は、認知症、例えばアルツハイマー病の治療又は予防に特に有効である。これは、特に、R^1及びR^2が両方ともFである一般式(IB)の化合物の場合に当てはまる。

好適には、神経変性疾患が認知症、特にアルツハイマー病である場合、一般式(IB)の化合物は、2,2-ジフルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物8)である。

一般式(I)の化合物は、一般的に、医薬組成物の一部として投与されるだろう。

【０１３５】

したがって、本発明のさらなる態様において、一般式(I)の化合物及び医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む医薬組成物が提供される。

組成物は、任意の経路による投与、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、若しくは皮内を含む非経口;又は経口、直腸、鼻腔内、外用(点眼剤、肺、頬側、及び舌下への外用投与を含む)、若しくは膣内投与用に製剤され得る。

より好適には、組成物は、非経口投与用に、又は肺への外用投与(吸入による)用に製剤される。

【０１３６】

組成物は、上記で定義された活性薬剤を担体と混合することにより調製され得る。一般に、製剤は、活性薬剤を液体の担体若しくは微粉砕された固体担体又は両方と均一且つ完全に混合し、次いで、必要な場合生成物を付形することにより調製される。本発明は、一般式(I)の化合物を医薬として許容し得る担体又はビヒクルと合わせるか、又は混合するこ

とを含む医薬組成物を調製する方法に及ぶ。

【０１３７】

本発明における経口投与のための製剤は、それぞれ所定量の活性薬剤を含むカプセル、小袋、若しくは錠剤などの別個の単位として;散剤若しくは顆粒剤として;水性液体若しくは非水性液体中の活性薬剤の液剤若しくは懸濁剤として;又は水中油型液体エマルション若しくは油中水型液体エマルションとして;又はボーラス剤などとして呈され得る。

いくつかの場合において、組成物は、一般式(I)の化合物の遅延、緩徐、又は制御放出のために製剤され得る。

【０１３８】

経口投与のための組成物(例えば、錠剤及びカプセル)では、用語「許容し得る担体」には、通常の賦形剤などのビヒクル、例えば、結合剤、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース、及びデンプン;充填剤及び担体、例えば、トウモロコシデンプン、ゼラチン、ラクトース、スクロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸二カルシウム、塩化ナトリウム、及びアルギン酸;並びに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、及び他の金属ステアリン酸塩、ステアリン酸グリセロール、ステアリン酸、シリコーンフルイド、タルク蝋、油、及びコロイダルシリカがある。ペパーミント、ウィンターグリーンのオイル、チェリー香味料などの着香剤も使用され得る。着色剤を加えて剤形を容易に認識可能にすることも望ましくなり得る。錠剤は、また、当技術分野に周知である方法により被覆され得る。

【０１３９】

錠剤は、任意に1種以上の副成分と共に圧縮又は成形により製造され得る。打錠剤は、好適な機械中で、結合剤、滑沢剤、不活性な希釈剤、保存剤、界面活性剤、又は分散化剤と任意に混合された、粉末又は顆粒などの自由流動形態である活性薬剤を圧縮することにより調製され得る。湿製錠は、不活性な液体希釈剤により湿らされた粉末化化合物の混合物を好適な機械中で成形することにより製造され得る。錠剤は、任意に被覆又は刻印されていてもよく、活性薬剤の緩徐又は制御放出を与えるように製剤され得る。

【０１４０】

経口投与に好適な他の製剤には、風味付けられた基剤、通常、スクロース及びアラビアゴム又はトラガカント中に活性薬剤を含むロゼンジ剤;ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアラビアゴムなどの不活性な基剤中に活性薬剤を含む香錠;並びに好適な液体担体中に活性薬剤を含む洗口液がある。

【０１４１】

皮膚への外用適用のためには、一般式(I)の化合物は、クリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、液剤、又は懸濁剤などに製造され得る。薬物に使用され得るクリーム又は軟膏製剤は、例えば、英国薬局方などの薬学の標準的な教科書に記載される通り、当技術分野に周知である従来の製剤である。

【０１４２】

肺への外用投与は、エアゾール製剤の使用により達成され得る。エアゾール製剤は、典型的には、クロロフルオロカーボン(CFC)又はハイドロフルオロカーボン(HFC)などの好適なエアゾール噴射剤に懸濁又は溶解した有効成分を含む。好適なCFC噴射剤には、トリクロロモノフルオロメタン(プロペラント11)、ジクロロテトラフルオロメタン(プロペラント114)、及びジクロロジフルオロメタン(プロペラント12)がある。好適なHFC噴射剤には、テトラフルオロエタン(HFC-134a)及びヘプタフルオロプロパン(HFC-227)がある。噴射剤は、典型的には、吸入組成物全体の重量の40%～99.5%、例えば、40%～90%を構成する。製剤は、共溶媒(例えば、エタノール)及び界面活性剤(例えば、レシチン、トリオレイン酸ソルビタンなど)を含む賦形剤を含み得る。他の可能な賦形剤には、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、グリセリンなどがある。エアゾール製剤はキャニスター内に包装され、好適な投与量は定量バルブ(例えば、Bespak、Valois、若しくは3M

により、又は或いはAptar、Coster、若しくはVariにより供給される)により送達される。

【０１４３】

肺への外用投与は、水性液剤又は懸濁剤などの非加圧製剤の使用によっても達成され得る。これらは、ネブライザー、例えば、手持ち式且つ携帯型であるか、又は家庭向け、若しくは病院での使用向け(すなわち、非携帯型)であり得るものにより投与され得る。製剤は、水、緩衝剤、張度調整剤、pH調整剤、界面活性剤、及び共溶媒などの賦形剤を含み得る。懸濁液体及びエアゾール製剤(加圧式か非加圧式かを問わず)は、典型的には、微粉砕された形態の、例えば0.5～10μm、例えばおよそ1～5μmのD_{50}を有する本発明の化合物を含むだろう。粒径分布は、D_{10}、D_{50}、及びD_{90}値を使用して表され得る。粒径分布のD_{50}中央値は、分布を半分に分ける、ミクロンで表す粒径であると定義される。レーザー回折から誘導される測定値は、体積分布としてより正確に記述されており、その結果、この手順を使用して得られたD_{50}値は、より意味があるようにDv_{50}値(体積分布の中央値)と称される。本明細書で使用される通り、Dv値は、レーザー回折を使用して測定された粒径分布を指す。同様に、レーザー回折の状況で使用されるD_{10}及びD_{90}値は、Dv_{10}及びDv_{90}値を意味するように解釈され、それぞれ、分布の10%がD_{10}値より下にあり、分布の90%がD_{90}値より下にあるような粒径を指す。

【０１４４】

肺への外用投与は、ドライパウダー製剤の使用によっても達成され得る。ドライパウダー製剤は、微粉砕された形態の、典型的には1～10μmの質量平均径(MMAD)又は0.5～10μm、例えばおよそ1～5μmのD_{50}を有する本開示の化合物を含むだろう。微粉砕された形態の本発明の化合物のパウダーは、微粉化プロセス又は類似のサイズ減少プロセスにより調製され得る。微粉化は、Hosokawa Alpineにより製造されるものなどのジェットミルを使用して実施され得る。生じた粒径分布は、レーザー回折を使用して(例えば、Malvern Mastersizer 2000S装置により)測定され得る。製剤は、典型的には、通常比較的大きい粒径の、例えば、50μm以上、例えば100μm以上の質量平均径(MMAD)、又は40～150μmのD_{50}のラクトース、グルコース、又はマンニトール(好ましくはラクトース)などの外用的に許容し得る希釈剤を含むだろう。本明細書で使用される通り、用語「ラクトース」は、α-ラクトース一水和物、β-ラクトース一水和物、無水α-ラクトース、無水β-ラクトース、及び非晶質ラクトースを含むラクトース含有成分を指す。ラクトース成分は、微粉化、ふるい分け、粉砕、圧縮、凝塊、又は噴霧乾燥により処理され得る。種々の形態の市販形態のラクトース、例えばLactohale(登録商標)(吸入グレードラクトース;DFE Pharma)、InhaLac(登録商標)70(ドライパウダー吸入器用のふるい分けられたラクトース;Meggle)、Pharmatose(登録商標)(DFE Pharma)、及びRespitose(登録商標)(ふるい分けられた吸入グレードラクトース;DFE Pharma)製品も包含される。一実施態様において、ラクトース成分は、α-ラクトース一水和物、無水α-ラクトース、及び非晶質ラクトースからなる群から選択される。好ましくは、ラクトースはα-ラクトース一水和物である。

【０１４５】

ドライパウダー製剤は他の賦形剤も含み得る。そのため、一実施態様において、本開示によるドライパウダー製剤は、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウムを含む。そのような製剤は、特にそのような製剤がラクトースも含む場合、優れた化学的及び／又は物理的安定性を有し得る。

【０１４６】

ドライパウダー製剤は、典型的には、ドライパウダー吸入器(DPI)装置を使用して送達される。例のドライパウダー送達系には、SPINHALER(登録商標)、DISKHALER(登録商標)、TURBOHALER(登録商標)、DISKUS(登録商標)、SKYEHALER(登録商標)、ACCUHALER(登録商標)、及びCLICKHALER(登録商標)がある。ドライパウダー送達系のさらなる例には、ECLIPSE、NEXT、ROTAHALER、HANDIHALER、AEROLISER、CYCLOHALER、BREEZHALER/NEOHALER、MONODOSE、FLOWCAPS、TWINCAPS、X-CAPS、TURBOSPIN、ELPENHALER、MIATHALER、TWISTHALER、NOVOLIZER、PRESS

AIR、ELLIPTA、ORIELドライパウダー吸入器、MICRODOSE、PULVINAL、EASYHALER、ULTRAHALER、TAIFUN、PULMOJET、OMNIHALER、GYROHALER、TAPER、CONIX、XCELOVAIR、及びPROHALERがある。

【０１４７】

一実施態様において、一般式(I)の化合物は、例えば好適なグレードのラクトースを含む微粒子化されたドライパウダー製剤として提供される。

そのため、本発明の一態様として、粒子状ラクトースと組み合わせた粒子形態の一般式(I)の化合物を含み、任意にステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物が提供される。

【０１４８】

一実施態様において、一般式(I)の化合物は、好適なグレードのラクトース及びステアリン酸マグネシウムを含み、DISKUSなどの装置に充填された、微粒子化されたドライパウダー製剤として提供される。好適には、そのような装置は多回投与装置(multidose device）であり、例えば、製剤は、DISKUSなどの多単位投与装置(multi-unit dose device)中での使用のためにブリスター中に充填される。

【０１４９】

別の実施態様において、一般式(I)の化合物は、例えば好適なグレードのラクトースを含み、AEROLISERなどの単回投与装置中での使用のためにハードシェルカプセルに充填された、微粒子化されたドライパウダー製剤として提供される。

【０１５０】

別の実施態様において、一般式(I)の化合物は、好適なグレードのラクトース及びステアリン酸マグネシウムを含み、AEROLISERなどの単回投与装置中での使用のためにハードシェルカプセルに充填された、微粒子化されたドライパウダー製剤として提供される。

【０１５１】

別の実施態様において、一般式(I)の化合物は、吸入剤形に使用するための微細粉末として提供されるが、該粉末は、ジェットミル微粒子化以外のサイズ減少プロセス、例えば、噴霧乾燥、噴霧凍結、微小流動化(microfluidisation)、高圧均質化、超臨界流体結晶化、超音波結晶化、若しくはこれらの方法の組合せ、又は0.5～10μmの空気力学的粒径を有する微細粒子を製造するのに使用される当技術分野に公知である他の好適な粒子形成方法により製造された、0.5～10μm、例えばおよそ1～5μmのD_{50}を有する微細粒子である。生じた粒径分布は、レーザー回折を使用して(例えば、Malvern Mastersizer 2000S装置により)測定され得る。粒子は、化合物を、単独又は処理を助け得る好適な他の賦形剤と組み合わせて含み得る。生じる微細粒子は、ヒトへの送達用の最終製剤を形成し得るか、又は許容し得る剤形での送達を促進する他の好適な賦形剤と共に任意にさらに製剤され得る。

【０１５２】

本発明の化合物は、また、例えば、水性又は油性の液剤並びに懸濁剤及びエマルション及びフォーム剤を含む坐剤又は浣腸の形態で、直腸内投与され得る。そのような組成物は、当業者に周知である標準的な手順に従って調製される。例えば、坐剤は、有効成分を、カカオバター又は他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤と混合することにより調製され得る。この場合、薬物は、通常の温度では固体だが、直腸温度では液体であり、したがって直腸内で融けて薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合される。そのような材料は、カカオバター及びポリエチレングリコールである。

【０１５３】

非経口製剤は一般的に滅菌されているだろう。

開業医、又は他の当業者は、一般式(I)の化合物の好適な用量を決定でき、そのため、特定の医薬製剤(単位剤形か他の形かを問わず)に含まれるべき本発明の化合物の量を決定できるだろう。

一般式(I)の化合物は、神経変性疾患の治療又は予防に有用である1種以上の他の活性薬剤と組み合わせて使用され得る。

【０１５４】

したがって、本発明のさらなる態様において、一般式(I)の化合物及び神経変性疾患の治療又は予防に有用な追加の薬剤を含む、上述の神経変性疾患の治療又は予防における同時の、連続的な、又は別々な使用のための組合せ調合物としての製品が提供される。

【０１５５】

略語

【表１】

AcOH	酢酸
Boc	*t*-ブチルオキシカルボニル
^{t}BuOH	*t*-ブタノール
BzOH	安息香酸
Calcd	計算値
*m*CPBA	メタ-クロロ過安息香酸
d	日
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄
DCM	ジクロロメタン
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
DIPA	ジ-イソプロピルアルコール
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

Equiv	当量
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Et_3N	トリエチルアミン
h	時間
HATU	(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
MeOH	メタノール
Mol	モル
MOM	メトキシメチル
NaOMe	ナトリウムメトキシド
PE	石油エーテル
PPh3	トリフェニルホスフィン
RM	反応混合物
RT	室温
sat	飽和
SM	出発物質
Tf_2O	トリフルロメタンスルホン酸(Trifluromethanesulfonic)無水物(トリフルオロメタンスルホン酸無水物(triflic anhydride))
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラピー(chromatograpy)
UDCA	ウルソデオキシコール酸

【０１５６】

(一般的手順)

(メチルエステルとしての24-カルボン酸保護の一般的手順A)

Pelliciariの方法を使用した(ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 273-277)。遊離の胆汁酸(25.0g、64mmol、1当量)をHPLCグレードのMeOH(20体積)に溶解させてから、p-トルエンスルホン酸(0.1当量)を加え、30℃で2時間超音波処理した。TLC分析により完了と判断すると、溶媒を真空中で除去してから、残渣をEtOAc(16体積)に溶解させ、有機液を、飽和$NaHCO_3$(×2)、水、及びブラインで洗浄した。次いで、有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮すると、メチルエステルが生じた。

【０１５７】

($NaBH_4/CeCl_3$を使用する3-ケト/7-ケト還元の一般的手順B)

Cerny(Steroids 2012, 77, 1233-1241)の条件を使用。MeOH(～50体積)及びEtOAc(2mL)中のケトン(1当量)及び$CeCl_3$(1.2当量)の溶液に、$NaBH_4$(1.1当量)を5分かけて加えた。該溶液を30分間撹拌し、その時点でさらなる$NaBH_4$(1当量)を加え、さらに30分

間撹拌して、反応を完了に向けて進めた。反応物を氷冷2M HClによりクエンチし、水性液をEtOAc(×2)により洗浄した。合わせた有機液を飽和$NaHCO_3$及び水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製すると、α-OH及びβ-OHエピマーの両方を与えた。

【０１５８】

(MeOH中でLiOHを使用するメチルエステルの鹸化の一般的手順C)

メチルエステル(43mg、0.11mmol、1当量)のMeOH(～70体積)溶液に、2M LiOH(10当量)を加え、該溶液を完了まで室温で撹拌した。溶媒を真空中で除去し、粗製の残渣を2M HClにより酸性化してから、EtOAc(×2)で抽出した。合わせた有機液を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮すると、遊離酸が生じた。

【０１５９】

(THF中でLiOHを使用するメチルエステルの鹸化の一般的手順D)

メチルエステル(1.0当量)をTHF(～20体積)に溶解させ、LiOH(H_2O中2M、10当量)を加えた。完了まで室温で撹拌した後、該反応混合物を、真空中で減少させ、生じた残渣を2M HClにより酸性化し、水相をEtOAc(×2)で抽出した。次いで、合わせた有機相を水及びブラインで洗浄してから、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で減少させると、遊離酸を与えた。

【０１６０】

(酢酸エステル/安息香酸エステルのメタノリシスの一般的手順E)

酢酸エステル/安息香酸エステル保護された胆汁酸(3.1g、6.12mmol、1当量)を、乾燥したMeOH(～10体積)に溶解させてから、MeOH(～6体積)中の25%NaOMeを加え、反応混合物を室温で撹拌した。完了すると、該反応物を2M HClによりpH4～5に酸性化し、H_2Oで希釈した。水相をDCM(×2)で希釈し、合わせた有機液を$NaHCO_3$で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮すると、脱保護された物質を与えた。さらに精製せずに使用した。

【０１６１】

(NaOHを使用するエステルの鹸化の一般的手順F)

丸底フラスコに、エステル(1.0当量)、NaOH(12.95当量)、及びMeOH(HPLCグレード、8.35mL/mol)を加えた。該反応混合物を室温で一晩撹拌した。TLC分析により完了と示されると、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、HCl水溶液により酸性化し、EtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、所望の化合物を与えた(必要な場合、フラッシュクロマトグラフィーによる精製)。

【０１６２】

($NaBH_4$を使用するケトン誘導体の還元の一般的手順G)

丸底フラスコに、ケトン(1.0当量)、水素化ホウ素ナトリウム(2.4当量)、及び無水THF(～40体積)を加えた。該反応混合物を室温で一晩撹拌し、H_2Oによりクエンチし、酢酸エチル(×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、必要な場合HPLCにより精製した。

【０１６３】

(MOMエーテルとしての二級アルコールの保護の一般的手順K)

出発二級アルコール(1当量)の乾燥DCM(～17体積)溶液に、DIPEA(3当量)及びMOM-Cl(5当量)を0℃で加えた。該反応混合物を室温に温めてから、一晩撹拌したままにした。完了すると、該反応混合物を水(～3.4mL/mmol)及びメタノール(～3.4mL/mmol)でクエンチしてから、層を分離し、水性液をEtOAc(×4)で抽出し、合わせた有機液をブライン(×2)で洗浄した。次いで、有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮すると、粗製の物質が生じた。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー(必要な場合HPLC)により精製すると、所望の化合物を与えた。

【０１６４】

(HClを使用するMOM-基の切断の一般的手順L)

MOM保護された物質(1.5g、1.76mmol、1当量)をMeOH(～30体積)及び2M HCl(～5.7mL/mmol)に溶解させ、次いで該混合物を70℃に5時間加温した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮し、完全な乾燥まで共沸させると(MeOH×3、$CHCl_3$×1)、所望の物質が生じた。

【０１６５】

(デス・マーチンペルヨージナンを使用する二級アルコール酸化の一般的手順M)

出発二級アルコール(1.0当量)の0℃のジクロロメタン溶液に、デス・マーチンペルヨージナン(～1.2当量)を少量ずつ10分かけて加えた。18時間室温に温めた後、TLCにより反応が完了したと判断し、該反応混合物を飽和$Na_2S_2O_3$溶液及び飽和$NaHCO_3$溶液の添加によりクエンチした。水相を分離し、ジクロロメタン(×3)で抽出し、合わせた有機フラクションを、飽和$NaHCO_3$溶液、水、及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、粗製の所望生成物を与えた。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー(必要な場合HPLC)により精製すると、所望の化合物を与えた。

【０１６６】

(触媒を使用する水素化/水素化分解の一般的手順N)

丸底フラスコに、ベンジル保護された胆汁酸(1.0当量)、触媒[Pd/C又はPtO_2](10mol%)、及び溶媒[MeOH、EtOHなど]を加えた。該反応混合物を水素ガスにより脱気し、次いで大気圧又は高圧のH_2の下で16～72時間撹拌した。該触媒を、Celiteに通して濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【０１６７】

(ケトン誘導体からのシリルエノールエーテルの調製の一般的手順O)

丸底フラスコに、DIPA(12.6当量)及びTHF(1.25mL/mmol)を加えた。該溶液を-78℃に冷却し、次いで、n-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M、12当量)を滴加し、-78℃で30分間撹拌した。TMSCl(10当量)を加え、20分間撹拌した。次いで、ケトン誘導体(1当量)のTHF(6.5mL/mmol)溶液を10分で滴加し、この温度で45分間撹拌し、それに続いて、トリエチルアミン(18当量)を加え、1時間撹拌した。該反応混合物を-20℃に温め、飽和$NaHCO_3$溶液によりクエンチし、2時間で室温に温めた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(×3)で抽出した。合わせた有機層を、飽和$NaHCO_3$溶液、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、所望のシリ(sily)エノールエーテル中間体を与え、それを精製せずにさらなる反応に使用した。

【０１６８】

(DMF中でSelectfluorを使用するシリルエノールエーテルのエレトロフィリック(eletrophilic)フッ素化の一般的手順P)

丸底フラスコに、シリルエノールエーテル誘導体(1.0当量)、DMF(2mL/mmol)、及びSelectfluor(1.5当量)のDMF(3mL/mmol)溶液を0℃で加えた。該反応混合物を室温で一晩撹拌し、H_2Oでクエンチし、酢酸エチル(×4)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、必要な場合HPLCにより精製した。

【０１６９】

(コンジュゲートの形成の一般的手順Q)

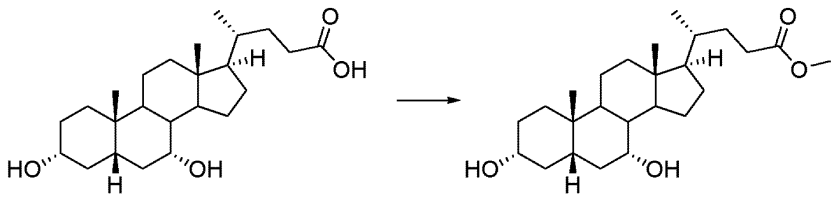
フッ素化された胆汁酸(1当量)を、撹拌しながらアルゴン下で、乾燥DMF(12体積)に溶解させた。HATU(1当量)、DIPEA(3.0当量)、及びアミノ酸(1.1当量)を加え、該反応物を室温で16時間撹拌した。完了すると、該反応混合物を直接シリカ上にドライロードし、C18クロマトグラフィー(H_2O中MeOH、0-100%の勾配溶離)により精製すると、コンジュゲートが、DIPEA塩か遊離酸のいずれかとして生じた。次いで、DIPEA塩をナトリウムイオン交換カラムにより処理すると、化合物の所望のナトリウム塩が残渣として生じた。

【０１７０】

(実施例1-2β-フルオロ化合物の合成)

(A.メチル3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(1A.1))

【化３０】



1A.1

Pellicariの方法を使用した(ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 273-277)。CDCA(25.0g、64mmol、1当量)をHPLCグレードのMeOH(500mL)に溶解させてから、p-トルエンスルホン酸(1.21g、6.4mmol、0.1当量)を加え、30℃で2時間超音波処理した。TLC分析により完了したと判断して、溶媒を真空中で除去してから、残渣をEtOAc(400mL)に溶解させ、有機液を、飽和$NaHCO_3$(2×150mL)、水(250mL)、及びブライン(250mL)で洗浄した。次いで、有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮すると、目標化合物が白色/薄黄色固体として生じた(26.0g、定量的)。(一般的手順A)。

【化３１】

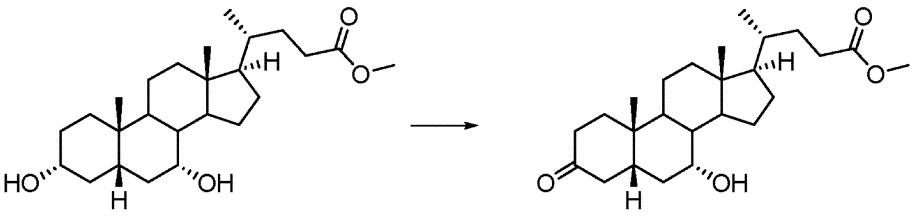
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.84 (1H, q, J = 2.4 Hz), 3.66 (3H, s), 3.44 (1H, tt, J = 10.9, 4.5 Hz), 2.34 (1H, ddd, J = 15.5, 11.0, 5.0 Hz), 2.28-2.15 (2H, m), 2.12-0.97 (26H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.90 (3H, s), 0.65 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:429.1 $[M+Na]^+$。

【０１７１】

(B.メチル7α-ヒドロキシ-3-オキソ-5β-コラノアート(1B.1))

【化３２】



1B.1

水(25mL)及びt-ブタノール(100mL)中のメチル3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(10.0g、24.6mmol、1当量)の溶液に、KBr(5.9g、49.0mmol、2当量)、$KHCO_3$(24.6g、246mmol、10当量)、及びTEMPO(5.0g、32.0mmol、1.3当量)を加えた。該溶液を0℃に冷却してから、およそ11%のNaClO溶液(54.2mL、73.2mmol、3.0当量)を少しずつ6時間かけて加えた。該反応物を、チオ硫酸ナトリウム溶液(300mL、1.2M、350mmol)の緩徐な添加によりクエンチした。水性液をEtOAc(2×300mL)で抽出し、それらを合わせて、ブライン(300mL)及び水(300mL)で洗浄してから、乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空中で除去した。生じた鮮紅色の濃厚な油性粗製物(15g)を、フラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc:80:20→65:35)を使用して精製すると、白色固体が生じた(6.5g、16.0mmol、66%)。

【化３３】

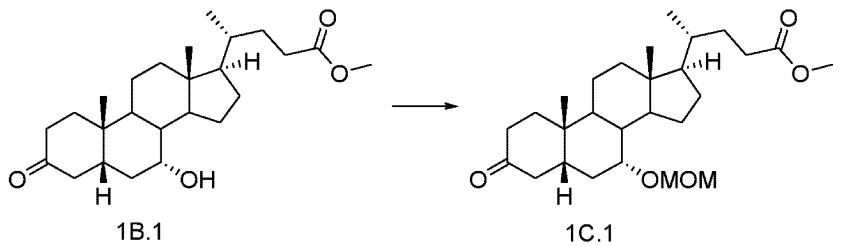
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.93 (1H, br s), 3.67 (3H, s), 3.40 (1H, t, J = 14.4 Hz), 2.46-1.10 (30H, m), 1.01 (3H, s), 0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.71 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:422.1 $[M+NH_4]^+$、427.1 $[M+Na]^+$。

【０１７２】

(C.メチル7α-メトキシメトキシル-3-オキソ-5β-コラノアート(1C.1))

【化３４】



メチル7α-ヒドロキシ-3-オキソ-5β-コラノアート(3.0g、7.41mmol、1当量)の乾燥DCM(50mL)溶液に、DIPEA(3.83mL、22.2mmol、3当量)及びMOM-Cl(2.82mL、37.1mmol、5当量)を0℃で加えた。該反応混合物を室温に温めてから、一晩撹拌した。完了すると、該反応混合物を、水(25mL)及びメタノール(25mL)でクエンチしてから、層を分離し、水性液をEtOAc(4×75mL)で抽出し、合わせた有機液をブライン(2×150mL)で洗浄した。次いで、有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮すると、3.8gの粗製物質が生じ、それをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc:75:25)により精製すると、白色固体が生じた(3.10g、6.9mmol、93%)。

【化３５】

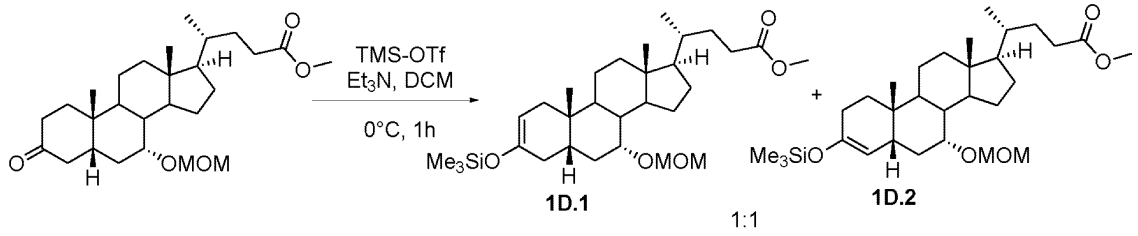
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.68 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.55 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.72-3.62 (4H, m), 3.43-3.28 (4H, m), 2.49-1.05 (27H, m), 1.03 (3H, s), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.69 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:449.3 $[M+H]^+$、471.1 $[M+Na]^+$。

【０１７３】

(D.メチル7α-メトキシメトキシル-3-トリメチルシリルオキシ-5β-コラ-2-エネオアート(eneoate)(1D.1)及びメチル7α-メトキシメトキシル-3-トリメチルシリルオキシ-5β-コラ-3-エネオアート(ID.2)

【化３６】



Barlowらの方法(Eur. J. Med. Chem. 2011, 46, 1545-1554)に従う。メチル7α-メトキシメトキシル-3-オキソ-5β-コラノアート(1.0g、2.23mmol、1当量)の0℃の乾燥DCM(20mL)溶液に、Et_3N(0.62mL、4.46mmol、2当量)及びトリメチルシリルトリフラート(0.44mL、2.45mmol、1.1当量)を加えた。該反応混合物を1時間撹拌したままにしてから、さらなるDCM(150mL)で希釈し、飽和$NaHCO_3$(100mL)でクエンチした。層を分離し、水性液をさらなるDCM(3×100mL)で抽出し、それらを合わせてブライン(150mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮すると、メチル7α-メトキシメトキシル-3-トリメチルシリルオキシ-5β-コラ-2-エネオアート(IA.1)及びメチル7α-メトキシメトキシル-3-トリメチルシリルオキシ-5β-コラ-3-エネオアート(1A.2)をおよそ1:1の比で含む無色油(1.2g)が生じた。この粗製物質を、さらに精製せずにその後の工程に使用した。

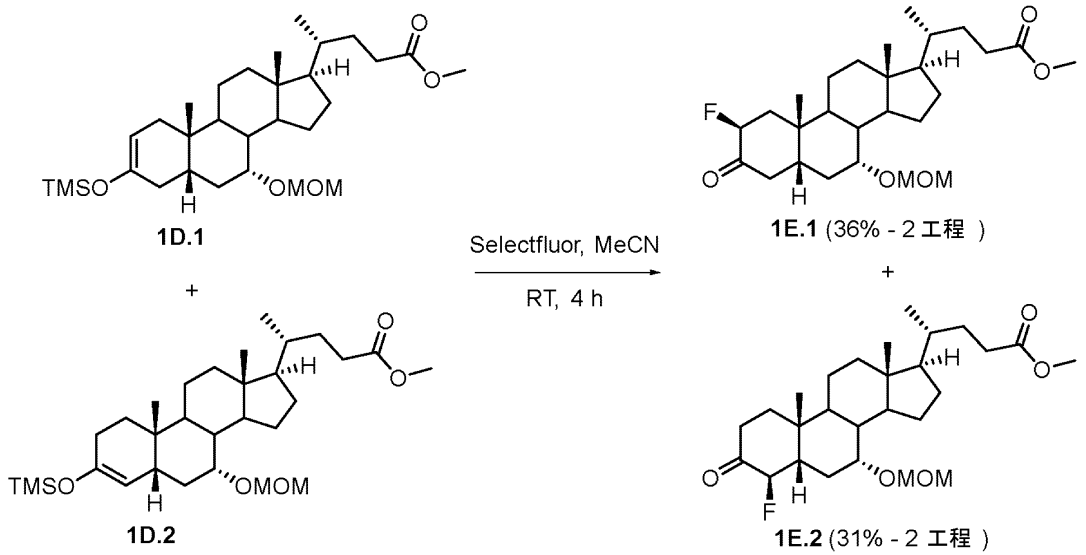
【化３７】

^{1}**H NMR** (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.80-4.44 (3H, m), 3.67 (3H, s), 3.66-3.56 (1H, m), 3.40 (1.5H, s), 3.36 (1.5H, s), 2.51-1.08 (31H, m), 0.99-0.95 (3H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.66 (1.5 H, br. s), 0.65 (1.5 H, br. s), 0.21-0.15 (9H, m) ppm.

【０１７４】

(E.メチル2β-フルオロ-7α-メトキシメトキシル-3-オキソ-5β-コラノアート(1E.1)及びメチル4β-フルオロ-7α-メトキシメトキシル-3-オキソ-5β-コラノアート(1E.2))

【化３８】



Fujimotoらの方法(Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 6409-6413)に従う。7α-メトキシメトキシル-3-トリメチルシリルオキシ-5β-コラ-2-エネオアート及びメチル7α-メトキシメトキシル-3-トリメチルシリルオキシ-5β-コラ-3-エネオアート(1.10g、2.2mmol、1当量)の乾燥アセトニトリル溶液に、Selectfluor(登録商標)(1.20g、3.3mmol、1.5当量)を加え、該反応混合物を室温で4時間撹拌したままにした。溶媒を真空中で除去してから、EtOAc(100mL)及び水(100mL)で希釈した。層を分離してから、水性液をさらなるEtOAc(2×100mL)で抽出した。次いで、合わせた有機液をブライン(150mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮すると、1.05gの薄黄色固体粗製物が生じた。該粗製物質を、フラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc:80:20)を使用して精製すると、メチル2β-フルオロ-7α-メトキシメトキシル-3-オキソ-5β-コラノアートが白色の固体として(377mg、0.81mmol、2工程で36%)、メチル4β-フルオロ-7α-メトキシメトキシル-3-オキソ-5β-コラノアートが白色の固体として(321mg、0.69mmol、2工程で31%)生じた。

1E.1:

【化３９】

^{1}**H NMR** (400MHz, $CDCl_3$): δ 5.05 (1H, ddd, J = 49.4, 13.5, 5.6 Hz), 4.67 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.54 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.67 (4H, s), 3.48 (1H, t, J = 13.9 Hz), 3.37 (3H, s), 2.52 (1H, dt, J = 12.7, 6.1 Hz), 2.42-1.12 (27H, m), 1.08 (3H, s), 0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.69 (3H, s) ppm.

^{19}**F NMR** ($CDCl_3$, 376MHz): δ -195.19 (ddt, J = 49.2, 9.6, 6.2 Hz) ppm.

LRMS(ESI^+)m/z:484.2 $[M+NH_4]^+$、489.1 $[M+Na]^+$。

1E.2:

【化４０】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 5.78 (1H, dd, J = 46.8, 11.7 Hz), 4.77 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.59 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.78 (1H, q, J = 2.7 Hz), 3.67 (3H, s), 3.40 (3H, s), 2.52 (1H, td, J = 14.4, 4.9 Hz), 2.42 1.11 (24H, m), 1.07 (3H, s), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.70 (3H, s) ppm.

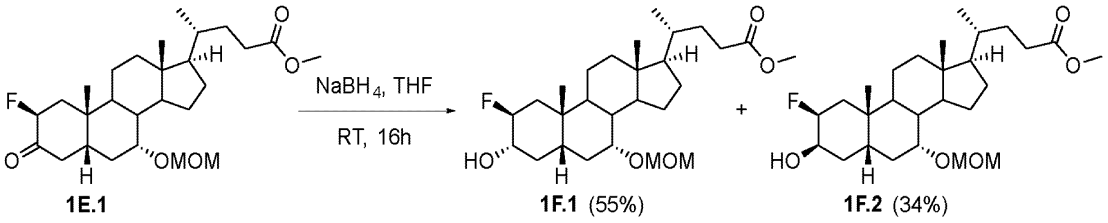
^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376MHz): δ -200.67 (ddd, J = 46.8, 12.1, 6.9 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$): m/z 484.2(M+NH_4)$^+$、489.1(M+Na)+。

【０１７５】

(F.メチル2β-フルオロ-3α-ヒドロキシ-7α-メトキシメトキシル-5β-コラノアート(1F.1)及びメチル2β-フルオロ-3β-ヒドロキシ-7α-メトキシメトキシル-5β-コラノアート(1F.2))

【化４１】



メチル2β-フルオロ-7α-メトキシメトキシル-3-オキソ-5β-コラノアート(260mg、0.56mmol、1当量)の無水テトラヒドロフラン(20mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(64mg、1.70mmol、3当量)を加え、該反応混合物を一晩室温で撹拌したままにした。TLC分析により完了したと判断すると、該反応物をEtOAc(150mL)で希釈し、水(100mL)でクエンチし、層を分離してから、水性液をさらなるEtOAc(2×100mL)で抽出した。次いで、合わせた有機液を水(150mL)及びブライン(150mL)で洗浄してから、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮すると、306mgの色の薄い粗製の油が生じた。該粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc:65:35)により精製すると、メチル2β-フルオロ-3α-ヒドロキシ-7α-メトキシメトキシル-5β-コラノアートが白色の固体として(144mg、0.307mmol、55%)、メチル2β-フルオロ-3β-ヒドロキシ-7α-メトキシメトキシル-5β-コラノアートが無色のゴムとして(88mg、0.19mmol、34%)生じた。

1F.1:

【化４２】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.68 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.54 (1H, d, J = 7.1 Hz), 4.40 (1H, dddd, J = 52.3, 12.0, 8.6, 4.4 Hz), 3.66 (3H, s), 3.62 - 3.47 (3H, m), 3.37 (3H, s), 2.48-1.01 (27H, m), 0.99 (3H, s), 0.92 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.64 (3H, s) ppm.

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376MHz): δ -187.47 (ddq, J = 52.3, 12.7, 7.1 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:486.1 [M+NH_4]$^+$、491.2 [M+Na]$^+$。

1F.2:

【化４３】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.72-4.51 (3H, m), 4.20-4.09 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.38 (3H, s), 2.45 (1H, ddd, J = 15.2, 12.4, 2.2 Hz), 2.35 (1H, ddd, J = 15.0, 10.3, 5.1 Hz), 2.22 (1H, ddd, J = 15.6, 9.5, 6.5 Hz), 2.06-1.05 (25H, m), 1.02 (3H, s), 0.93 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.65 (3H, s) ppm.

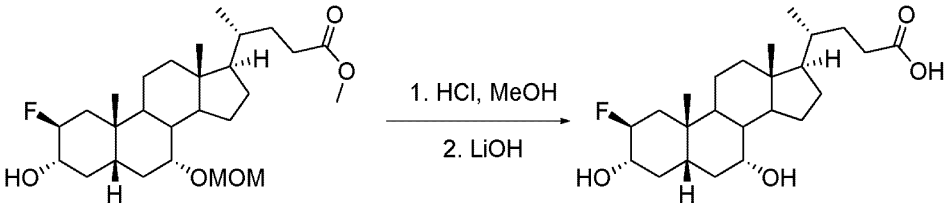
^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376MHz): δ -187.31 (dquin, J = 47.2, 7.5 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:486.0 [M+NH$_4$]$^+$、491.1 [M+Na]$^+$。

【０１７６】

(G.2β-フルオロケノデオキシコール酸(化合物1))

【化４４】



1F.1　　化合物1 (70%)

一般的手順Lに続いて一般的手順Cを使用して、メチル2β-フルオロ-3α-ヒドロキシ-7α-メトキシメトキシル-5β-コラノアート(1F.1;118mg、0.25mmol、1当量)を脱保護すると、2β-フルオロケノデオキシコール酸(化合物1)が薄黄色の固体として生じた(72mg、0.18mmol、70%)。

化合物1:

【化４５】

^{1}H NMR (400MHz, CD$_3$OD): δ 4.32 (1H, dddd, J = 52.5, 12.5, 8.6, 4.0 Hz), 3.78 (1H, q, J = 2.3 Hz), 3.44 (1H, tdd, J = 12.0, 8.7, 5.0 Hz), 2.43 (1H, q, J = 13.2 Hz), 2.33 (1H, ddd, J = 15.5, 11.0, 5.0 Hz), 2.25-2.11 (2H, m), 2.04 (1H, dt, J = 12.4, 2.9 Hz), 1.99-1.04 (22H, m), 1.00 (3H, s), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.70 (3H, s) ppm.

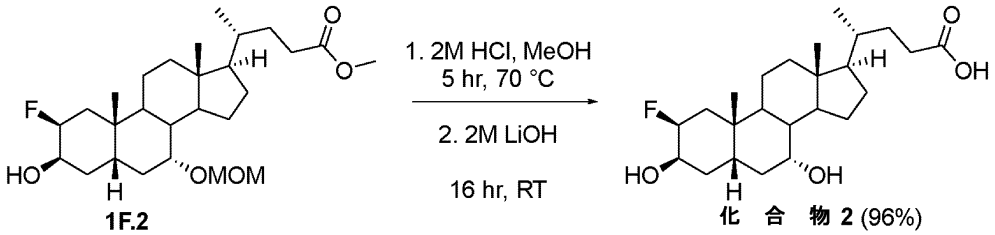
^{19}F NMR (376MHz, CD$_3$OD): δ -186.77 (ddq, J = 52.2, 11.9, 7.8 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:393.1 [M+H-H$_2$O]$^+$、821.2 [2M+H]$^+$、843.3 [2M+Na]$^+$。

【０１７７】

(H.2β-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物2))

【化４６】



1F.2　　化合物2 (96%)

一般的手順Lに続いて一般的手順Cを使用して、メチル2β-フルオロ-3β-ヒドロキシ-7α-メトキシメトキシル-5β-コラノアート(1F.2;25mg、0.053mmol、1当量)を脱保護すると、2β-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物2)がゴム状の固体として生じた(21mg、0.05mmol、96%)。

化合物2:

【化４７】

^{1}H NMR (400MHz, アセトン-D_6): δ 10.42 (1H, br. s), 4.58 (1H, dddd, J = 47.7, 12.1, 4.4, 2.8 Hz), 4.12-4.00 (1H, m), 3.80 (1H, q, J = 2.4 Hz), 3.59 (1H, br. s), 3.29 (1H, br. s), 2.61 (1H, ddd, J = 15.3, 12.8, 2.3 Hz), 2.34 (1H, ddd, J = 15.5, 11.0, 5.0 Hz), 2.21 (1H, ddd, J = 15.5, 9.6, 6.4 Hz), 2.03-1.03 (31H, m), 1.01 (3H, s), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.70 (3H, s) ppm;

^{19}F NMR (376MHz, アセトン-D_6): δ -186.90 (dquin, J = 47.6, 7.6 Hz) ppm.

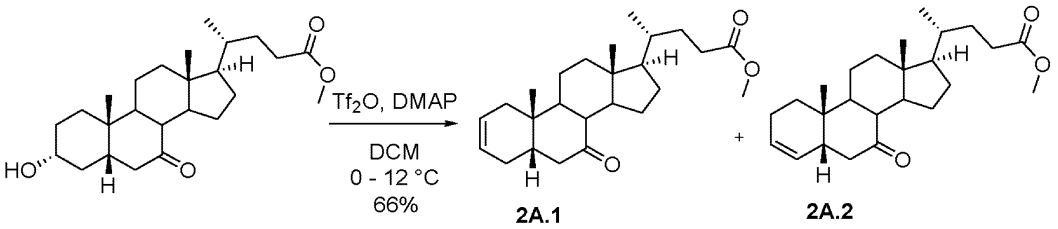
LRMS(ESI$^+$)m/z:393.4 [M+H-H_2O]$^+$、373.4 [M+H-H_2O-HF]$^+$、355.5 [M+H-2H_2O-HF]$^+$。

【０１７８】

(実施例2-2α-フルオロ化合物の合成)

(A.メチル7-オキソ-5β-コラ-2-エネオアート(2A.1)及びメチル7-オキソ-5β-コラ-3-エネオアート(2A.2))

【化４８】



メチル3α-ヒドロキシル-7-オキソ-5β-コラノアート(60g、148mmol、1.0当量;手順Aを使用して7-ケトリトコール酸から合成)及びDMAP(30g、122mmol、2.0当量)をDCM(500mL)に溶解させ、氷上で0℃に冷却した。次いで、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(26.1mL、156mmol、1.05当量)を15分かけて加えた。該反応物を0℃で2時間撹拌したが、反応の進行は全くなかった。次いで、反応物をゆっくりと10～12℃に温め、進行をTLCによりモニターした。2時間後に完了したと判断すると、反応混合物を2M HCl(500mL)でクエンチし、室温で10分間撹拌した。層を分離し、水性液をブライン(500mL)で抽出し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮すると、78gの茶色のゴム状の固体が生じた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc:95/5→90:10)により精製すると、アルケンであるメチル7-オキソ-5β-コラ-2-エネオアートとメチル7-オキソ-5β-コラ-3-エネオアートの混合物が無色のゴムとして生じた(37.5g、97mmol、66%)。

2A.1及び2A.2:

【化４９】

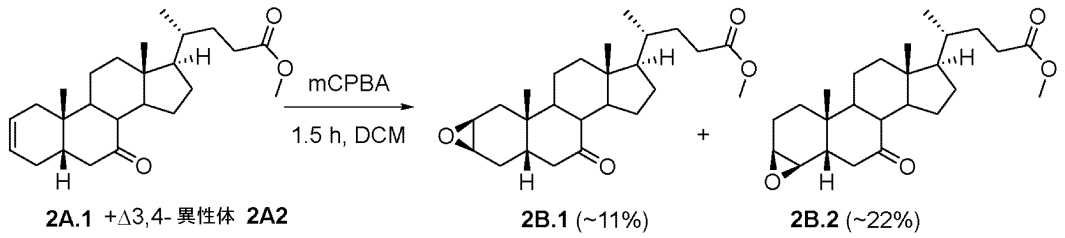
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 5.67-5.30 (2H, m), 3.65 (3H, s), 2.89-2.79 (1H, m), 2.58-2.48 (1H, m), 2.44-1.26 (21H, m), 1.23 (2H, s), 1.21 (1H, s), 0.91-0.88 (3H, m), 0.65 (3H, m) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:387.2 [M+H]$^+$、404.2 [M+NH_4]$^+$。

【０１７９】

(B.メチル2β,3β-エポキシ-7-オキソ-5β-コラノアート(2B.1)及びメチル3β,4β-エポキシ-7-オキソ-5β-コラノアート(2B.2))

【化５０】



2A.1 +Δ3,4-異性体 **2A2** **2B.1** (~11%) **2B.2** (~22%)

アルケンであるメチル7-オキソ-5β-コラ-2-エネオアートとメチル7-オキソ-5β-コラ-3-エネオアートの混合物(20g、51.8mmol、1当量)をDCM(200mL)に室温で溶解させてから、mCPBA(19.1g、77.7mmol、1.5当量)を加えた。1.5時間後に反応が完了したと判断し、該混合物は、反応の過程で溶液から懸濁液に変化した。該反応物を飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(150mL)でクエンチし、30分間撹拌したままにした。さらなるDCM(200mL)及びH_2O(150mL)を加えて、溶媒和を補助した。層を分離し、水性液をさらなるDCM(200mL)で抽出し、次いで、合わせた有機液を飽和$NaHCO_3$水溶液(200mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮すると、20.5gの薄黄色のゴム状の固体が生じた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc:92.5:7.5→92:8→80:10→88:12→80:20)により精製すると、純粋なΔ3β,4βエポキシド(2.00g)が、純度80%のΔ2β,3βエポキシド(1.85g)及びかなりな量の混合したフラクション(8.5g)と共に生じた。該混合したフラクションを再精製すると(石油エーテル/EtOAc:93:7→92:8→91:9→80:10→88:12→85:15→80:20)、純粋なΔ3β,4βエポキシド(0.8g)が、純度80%のΔ3β,4βエポキシド(2.15g)及び純度60%のΔ2,3-エポキシド(1.30g)と共に生じた。全体として、メチル2β,3β-エポキシ-7-オキソ-5β-コラノアートを白色の結晶性固体として(～2.3g、5.8mmol、11%)、白色の固体としてのメチル3β,4β-エポキシ-7-オキソ-5β-コラノアート(～4.5g、11.3mmol、22%)と共に単離した。

2B.1:

【化５１】

^{1}**H NMR** (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.63 (3H, s), 3.13-3.09 (1H, m), 2.98 (1H, dd, J = 5.3, 4.4 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 12.3, 4.3 Hz), 2.39-2.11 (5H, m), 1.91 (6H, m), 1.61-1.17 (10H, m), 1.13 (3H, m), 1.09-0.92 (2H, m), 0.89 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.63 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:403.1 [M+H]$^+$、425.2 [M+Na]$^+$、403.1 [M+H-MeCN]$^+$。

2B.2:

【化５２】

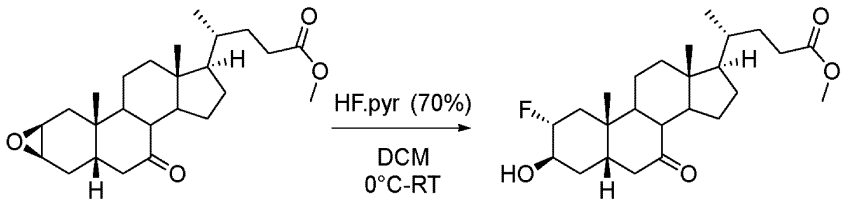
^{1}**H NMR** (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.64 (3H, s), 3.16-3.13 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J = 12.6, 7.0 Hz,), 2.82 (1H, d, J = 3.8 Hz), 2.42-1.17 (24H, m), 1.13 (3H, s), 0.89 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.64 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:403.2 [M+H]$^+$、425.2 [M+Na]$^+$。

【０１８０】

(C.メチル2α-フルオロ-3β-ヒドロキシ-7-オキソ-5β-コラノアート(2C.1))

【化５３】



2B.1 2C.1 (80%)

メチル2β,3β-エポキシ-7-オキソ-5β-コラノアート(830mg、2.06mmol、1当量)の乾燥DCM(25mL)溶液を0℃に冷却してから、70%HF.ピリジン(830μL)を加え、放置して室温に温めた。2日後に完了したと判断すると、反応物を0℃に再び冷却し、飽和$NaHCO_3$(20mL)の滴加により注意深くクエンチした。層を分離し、水性液をさらなるDCM(20mL)で抽出した。合わせた有機液を、2M HCl及びブライン(それぞれ30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して840mgの白色の泡状の固体にした。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc:70:30)により精製すると、メチル2α-フルオロ-3β-ヒドロキシ-7-オキソ-5β-コラノアートがゴム状の固体として生じた(700mg、1.66mmol、80%)。

【化５４】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ .53 (1H, dq, J = 47.0, 2.6 Hz), 4.04-3.96 (1H, m), 3.65 (3H, s), 2.87 (1H, dd, J = 12.7, 6.1 Hz), 2.42-1.25 (25H, m), 1.22 (3H, s), 1.20-1.00 (3H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.64 (3H, s) ppm.

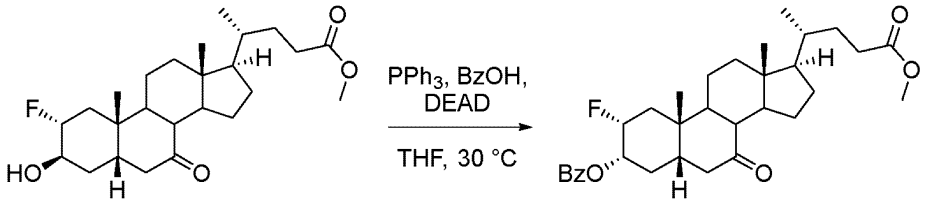
^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376MHz): δ -184.60 (tt, J = 48.6, 8.7 Hz) ppm;.

LRMS(ESI^+)m/z:423.1 $[M+H]^+$、445.1 $[M+Na]^+$、845.5 $[2M+H]^+$。

【０１８１】

(D.メチル2α-フルオロ-3α-ベンゾイルオキシ-7-オキソ-5β-コラノアート(2D.1))

【化５５】



2C.1 2D.1

メチル2α-フルオロ-3β-ヒドロキシ-7-オキソ-5β-コラノアート(1.05g、2.5mmol、1当量)、PPh_3(980mg、3.7mmol、1.5当量)、及び安息香酸(450mg、3.7mmol、1.5当量)の乾燥THF(25mL)溶液に、DEAD(650μL、3.7mmol、1.5当量)を加えた。該溶液を週末にかけて30℃で撹拌したままにし、その時点で粗製物の^{19}F NMRは、所望の安息香酸エステルへのおよそ40%転化を示した。さらなるPPh_3、BzOH、及びDEAD(それぞれ1.5当量)を加え、反応物を一晩撹拌したままにし、その時点で転化はおよそ60%であった。さらなるPPh_3、安息香酸、及びDEAD(それぞれ0.5当量)を加え、一晩撹拌し、80%転化に達した。さらなるPPh_3、安息香酸、及びDEAD(それぞれ0.5当量)を加え、再び一晩撹拌したが、さらなる進行は認められなかった。溶媒を真空中で除去し、粗製の山吹色の物質をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc:98:2→95:5→85:15→70:30→0:100)により分離すると、285mgのメチル2α-フルオロ-3α-ベンゾイルオキシ-7-オキソ-5β-コラノアート(純度およそ90%)が、1.28gの追加の混合したフラクションと共に生じた。

【化５６】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (2H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.56 (1H, tt, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.12-4.79 (2H, m), 3.67 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J = 12.6, 5.9 Hz), 2.53-1.29 (21H, m), 1.26 (3H, s), 1.24-1.04 (4H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.67 (3H, s) ppm.

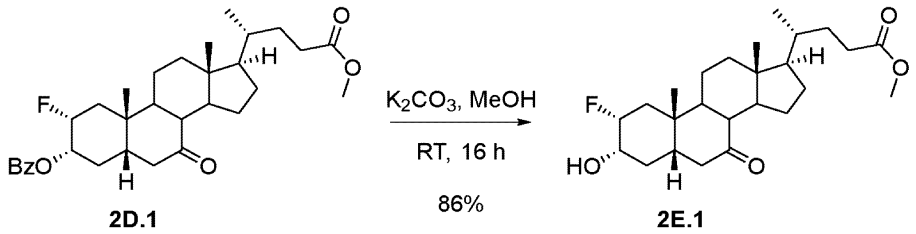
^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376MHz): δ -199.45 (tdd, J = 49.9, 28.6, 8.7 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:527.2 [M+H]$^+$、544.1 [M+NH_4]$^+$、549.1 [M+Na]$^+$。

【０１８２】

(E.メチル2α-フルオロ-3α-ヒドロキシ-7-オキソ-5β-コラノアート(2E.1))

【化５７】



Zhaoらの方法(Eur. J. Org. Chem., 2005, 2005, 4414-4427)を使用する。メチル2α-フルオロ-3α-ベンゾイルオキシ-7-オキソ-5β-コラノアート(400mg、0.76mmol、1当量)と炭酸カリウム(20mg、0.15mmol、0.2当量)の混合物を、乾燥MeOH(20mL)に懸濁させ、16時間室温で撹拌した。16時間後、反応混合物は無色溶液を形成しており、TLC分析により完了したと判断した。溶媒を真空中で除去し、粗製の残渣をEtOAc/H_2O(それぞれ5mL)の間に吸収させ、水性液をさらなるEtOAc(2×5mL)で抽出した。合わせた有機液を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮すると、320mgの色の薄いゴムが生じた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/アセトン:70:30)により精製すると、メチル2α-フルオロ-3α-ヒドロキシ-7-オキソ-5β-コラノアート(275mg、0.65mmol、86%)がゴム状の固体として生じた。

【化５８】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.71 (1H, d, J = 52.0 Hz), 3.62 (3H, s), 3.59-3.45 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J = 12.5, 6.0 Hz), 2.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 2.39-2.26 (3H, m), 2.24-2.08 (2H, m), 2.01-1.20 (18H, m), 1.18 (3H, s), 1.14-1.02 (3H, m), 0.88 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.61 (3H, s) ppm.

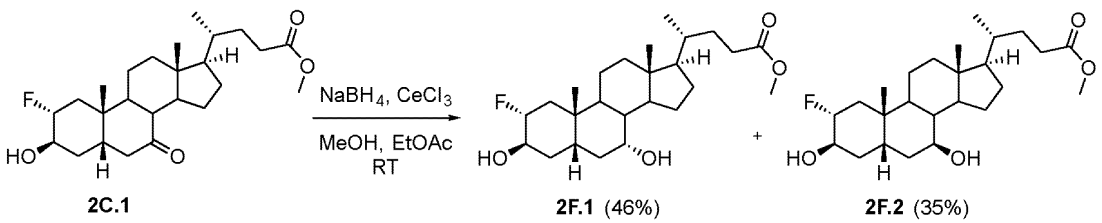
^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376MHz): δ -202.32 (tdd, J = 51.2, 29.5, 8.7 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:423.4 [M+H]$^+$。

【０１８３】

(F.メチル2α-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(2F.1)及びメチル2α-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(2F.2))

【化５９】



一般的手順Bを使用して、メチル2α-フルオロ-3β-ヒドロキシ-7-オキソ-5β-コラノア

ート(300mg、0.71mmol、1当量)を還元した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc:65:35→55:45)により精製すると、メチル2α-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(140mg、0.33mmol、46%)及びメチル2α-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(107mg、0.25mmol、35%)が生じた。

2F.1:

【化６０】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.55 (1H, dq, J = 47.4, 2.8 Hz), 4.00 (1H, dq, J = 7.2, 3.4 Hz), 3.86 (1H, q, J = 2.6 Hz), 3.66 (3H, s), 2.72 (1H, tt, J = 14.3, 2.4 Hz), 2.35 (1H, ddd, J = 15.5, 11.0, 5.0 Hz), 2.22 (1H, ddd, J = 15.7, 9.4, 6.5 Hz), 2.11-1.06 (27H, m), 0.97 (3H, s), 0.92 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.66 (3H, s) ppm.

^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -184.70 (tt, J = 48.6, 8.7 Hz) ppm;

LRMS(ESI$^+$)m/z:447.3 $[M+Na]^+$。

2F.2:

【化６１】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.50 (1H, dq, J = 47.3, 2.8 Hz), 3.95 (1H, dq, J = 7.2, 3.4 Hz), 3.63 (3H, s), 3.55 (1H, td, J = 9.7, 5.1 Hz), 2.32 (1H, ddd, J = 15.4, 10.2, 5.0 Hz), 2.19 (1H, ddd, J = 15.6, 9.4, 6.5 Hz), 2.11-1.02 (27H, m), 0.96 (3H, s), 0.90 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.65 (3H, s) ppm.

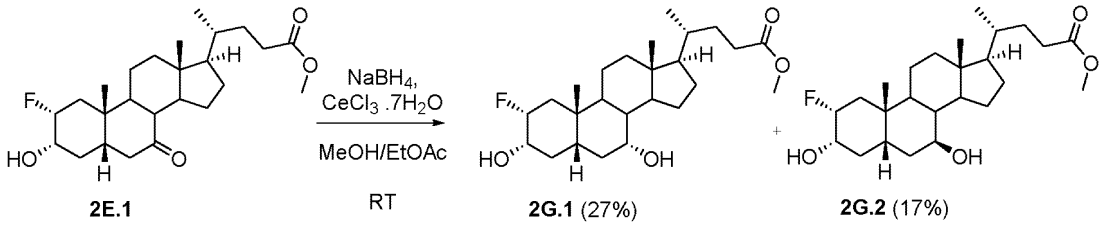
^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -184.43 (tt, J = 47.7, 8.7 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:447.2 $[M+Na]^+$。

【０１８４】

(G.メチル2α-フルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(2G.1)及びメチル2α-フルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(2G.2))

【化６２】



2E.1　　2G.1 (27%)　　2G.2 (17%)

一般的手順Bを使用して、メチル2α-フルオロ-3α-ヒドロキシ-7-オキソ-5β-コラノアート(270mg、0.64当量、1当量)を還元した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/アセトン:75:25)により精製すると、33mgの純粋な7α-OHアナログが、140mgの7α-OH及び7β-OHの両エピマーの混合物と共に生じた。該混合物を、フラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc:60:40→50:50)により再精製すると、さらなる純粋なメチル2α-フルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(全体で74mg、0.17mmol、27%)及び純粋なメチル2α-フルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(45mg、0.11mmol、17%)が、どちらもゴム状の固体として生じた。

2G.1:

【化６３】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.67 (1H, d, J = 52.1 Hz), 3.78 (1H, q, J = 2.4 Hz), 3.59 (3H, s), 3.37 (1H, dddd, J = 28.5, 12.0, 4.4, 2.5 Hz), 2.46 (1H, q, J = 13.0 Hz), 2.37-2.23 (2H, m), 2.20-2.10 (1H, m), 2.04-0.88 (27H, m), 0.88-0.83 (6H, m), 0.59 (3H, s) ppm.

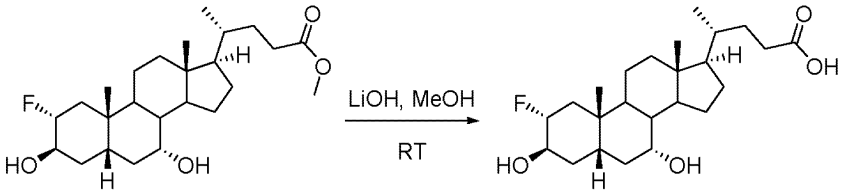
^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376MHz): δ -202.71 (tdd, J = 52.0, 27.7, 8.7 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:407.4 [M+H-H_2O]$^+$、387.3 [M+H-H_2O-HF]$^+$。
2G.2:
【化６４】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.74 (1H, d, J = 52.1 Hz), 3.66 (3H, s), 3.63-3.35 (2H, m), 2.43-2.29 (2H, m), 2.28-2.14 (1H, m), 2.08-1.00 (29H, m), 0.96 (3H, s), 0.92 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.67 (3H, s) ppm.

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376MHz): δ -202.49 (tdd, J = 52.0, 29.5, 8.7 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z 407.4 [M+H-H_2O]$^+$、387.3 [M+H-H_2O-HF]$^+$。
【０１８５】
(H.2α-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物3))
【化６５】



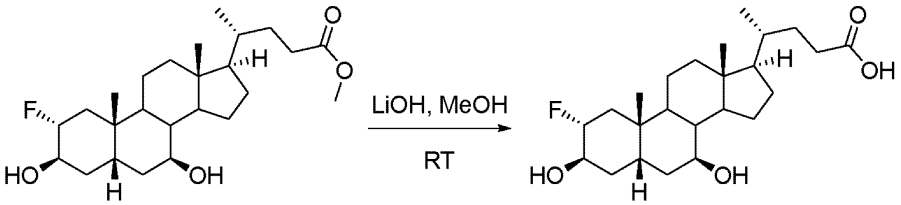
2F.1　　化　合　物 3 (94%)

一般的手順Cを使用して、メチル2α-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(105mg、0.25mmol、1当量)を加水分解すると、2α-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物3)(96mg、0.23mmol、94%)が色の薄い固体として生じた。
【化６６】

^{1}H NMR (400MHz,アセトン-D_6): δ 10.51 (1H, br. s), 4.58 (1H, dq, J = 48.0, 2.7 Hz), 3.96 (1H, dq, J = 7.2, 3.4 Hz), 3.91 (1H, q, J = 2.8 Hz), 2.89 (1H, tt, J = 14.2, 2.6 Hz), 2.43 (1H, ddd, J = 15.5, 10.7, 5.3 Hz), 2.30 (1H, ddd, J = 15.0, 9.4, 6.7 Hz), 2.20-2.06 (4H, m), 2.01-1.13 (21H, m), 1.11-0.97 (6H, m), 0.78 (3H, s) ppm.

^{19}F NMR (376MHz,アセトン-D_6): δ -184.37 (tt, J = 49.4, 8.7 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^-$)m/z:409.1 [M-H]$^-$、819.5 [M-H]$^-$。
【０１８６】
(I.2α-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物4))
【化６７】



2F.2　　化　合　物 4 (93%)

一般的手順Cを使用して、メチル2α-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(90mg、0.21mmol、1当量)を加水分解すると、2α-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物4)(80mg、0.19mmol、93%)が無色の固体として生じた。

【化６８】

^{1}H NMR (400MHz, アセトン-D_6): δ 10.43 (br. s), 4.58 (1H, dq, J = 48.0, 3.1 Hz), 3.99 (1H, dq, J = 7.1, 3.3 Hz), 3.57 (1H, tdd, J = 10.2, 5.0, 1.0 Hz), 2.42 (1H, ddd, J = 15.5, 11.0, 5.0 Hz), 2.29 (1H, ddd, J = 15.8, 9.2, 6.8 Hz), 2.22-2.06 (4H, m), 2.04-1.14 (23H, m), 1.07 (3H, s), 1.05 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.79 (3H, s) ppm.

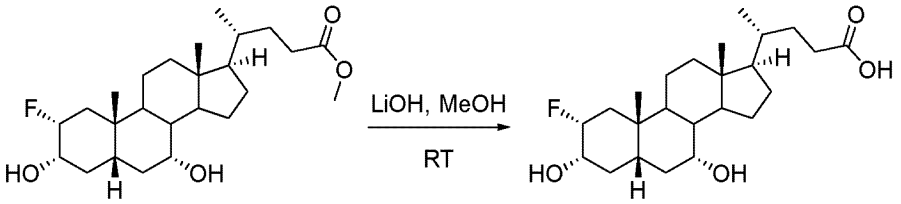
^{19}F NMR (376MHz,アセトン -D_6): δ -184.29 (tt, J = 49.4, 8.7 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^-$)m/z:409.1 [M-H]$^-$、819.5 [2M-H]$^-$。

【０１８７】

(J.2α-フルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物5))

【化６９】



2G.1　　化　合　物 5 (93%)

一般的手順Cを使用して、メチル2α-フルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(74mg、0.17mmol、1当量)を加水分解すると、2α-フルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物5)(65mg、0.16mmol、93%)が無色の固体として生じた。

【化７０】

^{1}H NMR (400MHz, アセトン-D_6): δ 4.65 (dq, J = 52.3, 1.7 Hz), 3.81 (1H, q, J = 2.8 Hz), 3.40 (1H, dddd, J = 29.7, 12.0, 3.9, 2.1 Hz), 2.69 (1H, q, J = 12.6 Hz), 2.39-2.16 (3H, m), 2.02-1.01 (25H, m), 0.98-0.91 (6H, m), 0.69 (3H, s) ppm.

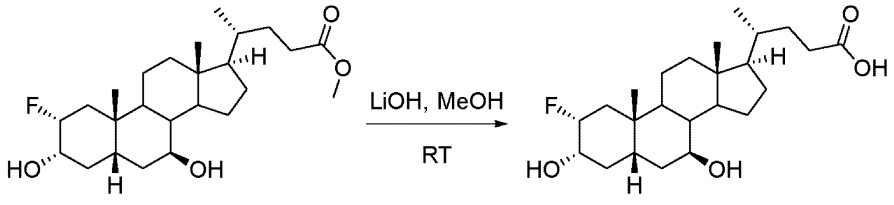
^{19}F NMR (376MHz, アセトン-D_6): δ -200.79 (tdd, J = 51.2, 29.5, 8.7 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^-$)m/z:841.4 [2M+H]$^+$、393.4 [M+H-H_2O]$^+$、375.4 [M+H-H_2O-HF]$^+$、373.4 [M+H-2H_2O]$^+$。

【０１８８】

(K. 2α-フルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物6))

【化７１】



2G.2　　化　合　物 6 (97%)

一般的手順Cを使用して、メチル2α-フルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(44mg、0.10mmol、1当量)を加水分解すると、2α-フルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物6)(40mg、0.97mmol、97%)が無色の固体として生じた。

【化７２】

^{1}H NMR (400MHz, アセトン-D_6): δ 4.67 (1H, dq, J = 52.1, 1.7 Hz), 3.61-3.42 (2H, m), 2.39-2.15 (3H, m), 2.02-1.06 (29H, m), 0.99 -0.93 (6H, m), 0.70 (3H, s) ppm.

^{19}F NMR (376MHz, アセトン-D_6): δ -200.58 (tdd, J = 50.7, 30.3, 6.9 Hz) ppm.

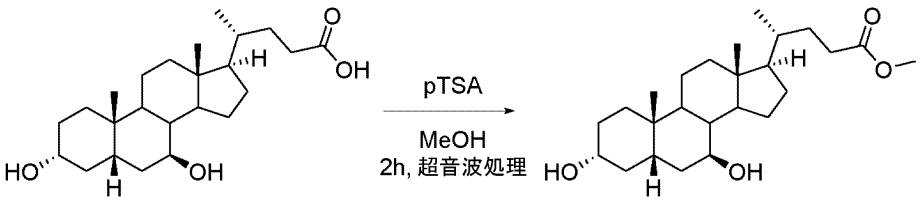
LRMS(ESI$^-$)m/z:393.4 [M+H-H_2O]$^+$、375.4 [M+H-H_2O-HF]$^+$、373.4 [M+H-2H_2O]$^+$。

【０１８９】

(実施例3-2,2-ジフッ素化アナログの合成)

(A.メチル3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(3A.1))

【化７３】



UDCA　　3A.1（定量的）

一般的手順Aを使用して、UDCA(100g、250mmol、1当量)を保護すると、メチル3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアートが白色の固体として生じた(103g、250mmol、定量的)。

【化７４】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.66 (3H, s), 3.73-3.63 (2H, m), 3.58 (2H, td, J = 10.4, 5.3 Hz), 2.35 (1H, ddd, J = 15.3, 10.1, 4.8 Hz), 2.21 (1H, ddd, J = 15.6, 9.6, 6.4 Hz), 1.99 (1H, dt, J = 12.3, 2.8 Hz), 1.95-0.97 (26H, m), 0.94 (3H, s), 0.92 (3H, d, = 6.4 Hz), 0.67 (3H, s) ppm.

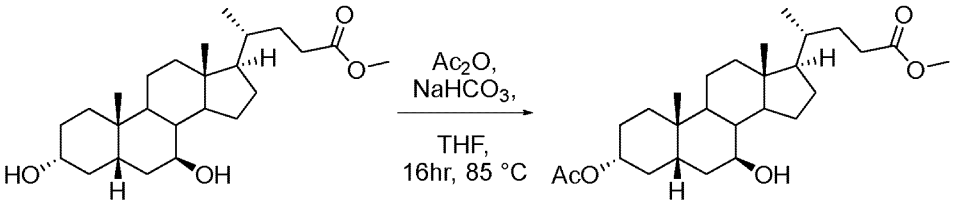
LRMS(ESI$^+$)m/z:389.5 [M+H-H_2O]$^+$、371.5 [M+H-2H_2O]$^+$。

データは文献と一致する(融点以外);J. Ren, Y. Wang, J. Wang, J. Lin, K. Wei, R. Huangの文献(Steroids 2013, 78, 53-58)を参照されたい。

【０１９０】

(B.メチル3α-アセトキシ-7β-ヒドロキシ-5β-コラノアート(3B.1))

【化７５】



3A.1　　3B.1 (76%)

メチル3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(30.0g、73.8mmol、1当量)、無水酢酸(35mL、369mmol、1当量)、及び$NaHCO_3$(37.2g、443mmol、6当量)を、THF(600mL)に吸収させ、該反応混合物を85℃に一晩加温した。反応混合物を冷却し、濾過し、上清を真空中で濃縮すると、粗製の残渣が生じた。これをEtOAc及びブライン(それぞれ300mL)に吸収させ、次いで層を分離し、水性液をさらなるEtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機液を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮すると、37gの透明なゴム/液体が生じた。

粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc:85:15→80:20→70:30)により精製すると、メチル3α-アセトキシ-7β-ヒドロキシ-5β-コラノアートがゴム状の固体として生じた(25.3g、56.4mmol、76%)。

【化７６】

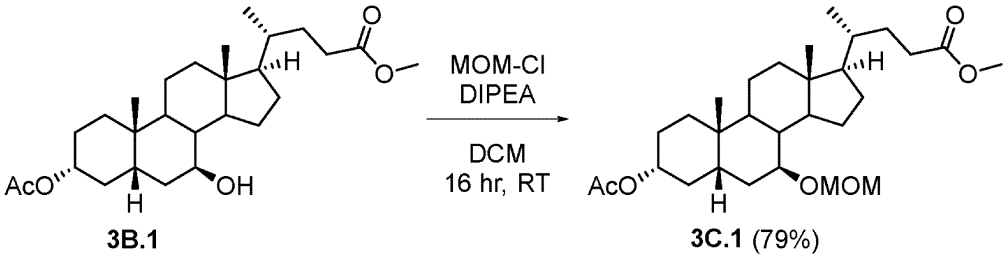
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.64 (1H, tt, J = 10.5, 5.5 Hz), 3.64 (3H, s), 3.55 (1H, ddd, J = 11.5, 8.7, 5.1 Hz), 2.33 (1H, ddd, J = 15.5, 11.0, 5.0 Hz), 2.20 (1H, ddd, J = 15.6, 9.6, 6.4 Hz), 2.00 (3H, s), 1.97-0.98 (24H, m), 0.93 (3H, s), 0.90 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.65 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:471.5 $[M+Na]^+$、371.4 $[M+H-H_2O-HOAc]^+$。

【０１９１】

(C.メチル3α-アセトキシ-7β-メトキシメトキシル-5β-コラノアート(3C.1))

【化７７】



3B.1 **3C.1** (79%)

一般的手順Kを使用して、メチル3α-アセトキシ-7β-ヒドロキシ-5β-コラノアート(72g、160.5mmol)をMOMエーテルとして保護した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc:85:15→80:20→70:30→60:40)により精製すると、メチル3α-アセトキシ-7β-メトキシメトキシル-5β-コラノアートがゴム状の固体として生じた(62g、126mmol、79%)。

【化７８】

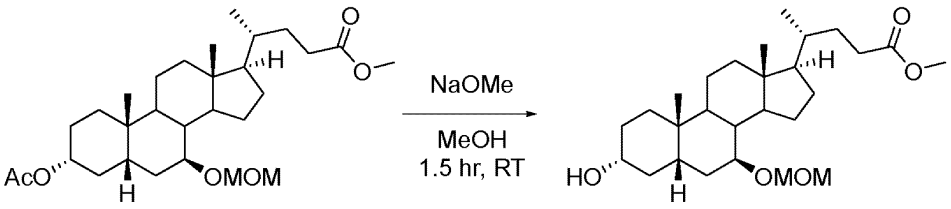
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.70-4.61 (1H, m), 4.60 (2H, s), 3.64 (3H, s), 3.39-3.25 (4H, m), 2.33 (ddd, J = 15.5, 11.0, 5.0 Hz), 2.19 (1H, ddd, J = 15.5, 9.6, 6.4 Hz), 2.00 (3H, s), 1.90-0.98 (25H, m), 0.94 (3H, s), 0.90 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.65 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:515.5 $[M+Na]^+$、371.5 $[M+H-HOCH_2OCH_3-HOAc]^+$。

【０１９２】

(D.メチル3α-ヒドロキシ-7β-メトキシメトキシル-5β-コラノアート(3D.1))

【化７９】



3C.1 **3D.1**（定量的）

一般的手順Eを使用して、メチル3α-アセトキシ-7β-メトキシメトキシル-5β-コラノアート(82g、166mmol、1当量)を加水分解すると、メチル3α-ヒドロキシ-7β-メトキシメトキシル-5β-コラノアートが薄黄色のゴムとして生じた(75g、166mmol、定量的収率)。

【化８０】

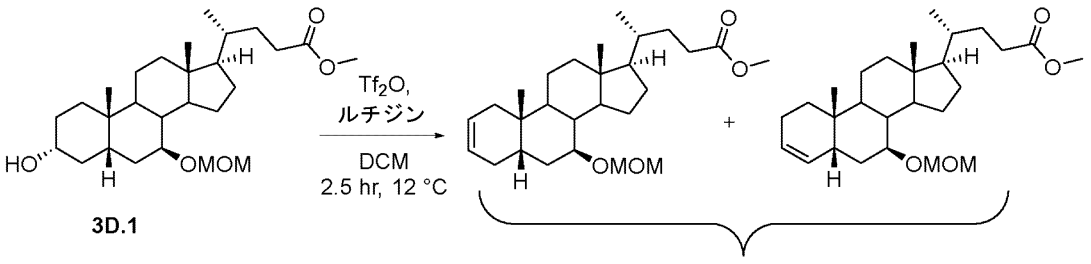
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.61 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.56 (1H, tt, J = 10.5, 5.0 Hz), 3.41-3.25 (4H, m), 2.34 (1H, ddd, J = 15.5, 11.0, 5.0 Hz), 2.20 (1H, ddd, J = 15.5, 9.6, 6.4 Hz), 2.02-1.90 (1H, m), 1.89-1.72 (6H, m), 1.70-0.97 (19H, m), 0.94 (3H, s), 0.90 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.66 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:371.5 $[M+H-HOCH_2OCH_3-H_2O]^+$。

【０１９３】

(E.メチル7β-メトキシメトキシル-5β-コラ-2-エノアート(3E.1)及びメチル7β-メトキシメトキシル-5β-コラ-3-エノアート(3E.2))

【化８１】



メチル3α-ヒドロキシ-7β-メトキシメトキシル-5β-コラノアート(75g、166mmol、1当量)をDCM(650mL)に溶解させ、氷(ic)上で5℃に冷却してから、ルチジン(58mL＜500mmol、3当量)及びTf_2O(31mL、183mmol、1.1当量)を加えた。反応混合物を8～10℃に1時間温めたが、反応は完了せず、さらなるルチジン(25mL)及びTf_2O(15mL)を加え、反応混合物を12～14℃にさらに1.5時間さらに温めた。TLC分析により反応が完了したと判断した。反応混合物をシリカ上にドライロードし、フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc:98:2→97:3→95:5)により精製すると、メチル7β-メトキシメトキシル-5β-コラ-2-エノアートとメチル7β-メトキシメトキシル-5β-コラ-3-エノアートの分離不可能な混合物が薄黄色のゴムとして生じた(64.1g、148mmol、89%)。

3E.1/3E.2:

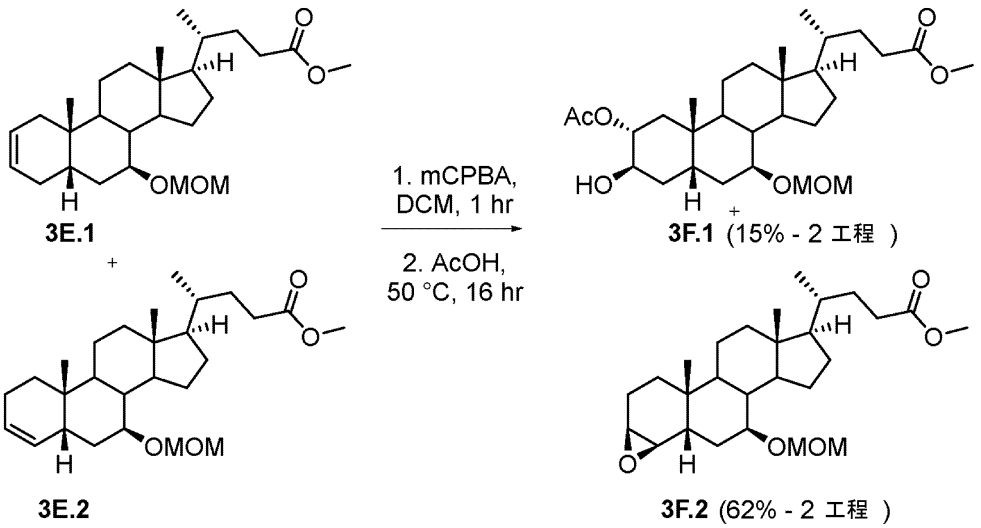
【化８２】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 5.74-5.34 (2H, m), 4.68-4.62 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.13 (1H, td, J = 10.2, 5.0 Hz), 2.32 (1H, ddd, J = 15.5, 10.3, 5.0 Hz), 2.26-2.16 (1H, m), 2.15-1.00 (27H, m), 0.98 (2H, s), 0.92 (2H, d, J = 6.4 Hz), 0.86 (2H, d, J = 6.6 Hz), 0.68 (3H s) ppm.

【０１９４】

(F.メチル2α-アセトキシ-3β-ヒドロキシ-7β-メトキシメトキシル-5β-コラノアート(3F.1)及びメチル3β,4β-エポキシ-7β-メトキシメトキシル-5β-コラノアート(3F.2))

【化８３】



メチル7β-メトキシメトキシル-5β-コラ-2-エノアートとメチル7β-メトキシメトキシル-5β-コラ-3-エノアートの混合物(63.0g、146mmol、1当量)を、mCPBA(54.0g、1.5当量)と共にDCMに溶解させ、1時間室温で撹拌した。反応混合物を飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(250mL)によりクエンチし、20分間室温で撹拌した。層を分離し、水性液をDCM(300mL)で抽出した。合わせた有機液を飽和$NaHCO_3$水溶液(300mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮すると、Δ2β,3β-エポキシドとΔ3β,4β-エポキシドの分離不可能な混合物を含む72gの薄黄色のゴムが生じた(定量的収率と推測)。次いで、この混合物をAcOH(600mL)に溶解させ、50℃に16時間加温した。該反応混合物を真空中で濃縮し、次いで共沸(EtOAc×3、DCM×1)させてから、粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EA:85:15→80:20→70:30→60:40→50:50)により精製すると、メチル2α-アセトキシ-3β-ヒドロキシ-7β-メトキシメトキシル-5β-コラノアートがゴム状の固体として(11.1g、21.9mmol、2工程で15%)、及びメチル3β,4β-エポキシ-7β-メトキシメトキシル-5β-コラノアートがゴム状の固体として(40.5g、90mmol、2工程で62%)生じた。

3F.1:

【化８４】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.74 (1H, q, J = 3.9 Hz), 4.62 (2H, s), 3.79 (1H, q, J = 3.7 Hz), 3.64 (3H, s), 3.36-3.31 (4H, m), 2.33 (1JH, ddd, J = 15.5, 11.0, 5.0 Hz), 2.20 (1H, ddd, J = 15.5, 9.6, 6.4 Hz), 2.03 (3H, s), 2.01-0.99 (29H, m), 0.98 (3H, s), 0.90 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.65 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:531.6 [M+Na]$^+$、387.4 [M+H-$HOCH_2OCH_3$-$HOCH_2OCH_3$]$^+$。

3F.2:

【化８５】

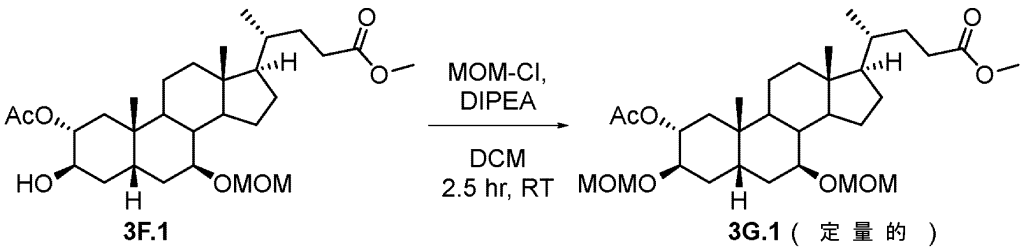
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.64 (2H, s), 3.64 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.19 (1H, br. s), 3.10 (1H, td, J = 10.8, 4.5 Hz), 2.88 (1H, d, J = 3.7 Hz), 2.32 (1H, ddd, J = 15.5, 11.0, 5.0 Hz), 2.19 (1H, ddd, J = 15.5, 9.6, 6.4 Hz), 2.12-2.04 (1H, m), 2.03-0.95 (25H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.87 (3H, s), 0.65 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:417.4 [M、部分的-MOM開裂]$^+$、387.4 [M+H-$HOCH_2OCH_3$]$^+$。

【０１９５】

(G.メチル2α-アセトキシ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラノアート(3G.1))

【化８６】



3F.1 **3G.1**（定量的）

一般的手順Kを使用して、メチル2α-アセトキシ-3β-ヒドロキシ-7β-メトキシメトキシル-5β-コラノアート(11.0g、21.6mmol、1当量)をMOM誘導体として保護すると、メチル2α-アセトキシ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラノアートが薄黄色の油/ゴムとして生じた(13.0g、定量的)。

【化８７】

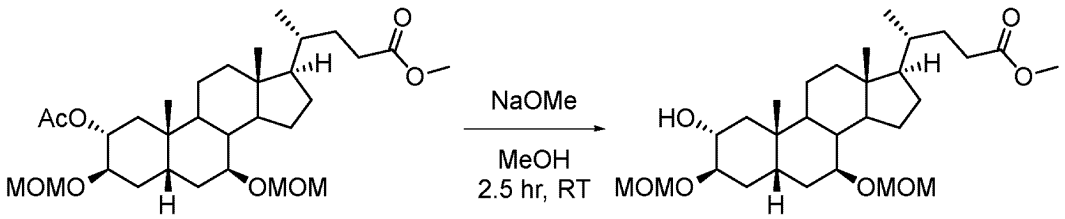
^{1}**H NMR** (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.83 (1H, q, J = 3.1 Hz), 4.62 (2H, s), 4.62 (2H, s), 3.67 (1H, q, J = 2.9 Hz), 3.63 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.32-3.30 (1H, m), 2.32 (1H, ddd, J = 15.5, 11.0, 5.0 Hz), 2.19 (1H, ddd, J = 15.6, 9.4, 6.5 Hz), 2.01 (3H, s), 1.99-1.25 (25H, m), 0.95 (3H, s), 0.89 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.65 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:575.6 $[M+Na]^+$、491.6 $[M-HOCH_2OCH_3]^+$、429.5 $[M-2HOCH_2OCH_3]^+$。

【０１９６】

(H.メチル2α-ヒドロキシ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラノアート(3H.1))

【化８８】



3G.1 **3H.1** (85%)

一般的手順Eを使用して、メチル2α-アセトキシ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラノアート(13.0g、21.6mmol、1当量)を加メタノール分解すると、メチル2α-ヒドロキシ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラノアートが薄黄色のゴムとして生じた(9.5g、18.3mmol、85%)。

【化８９】

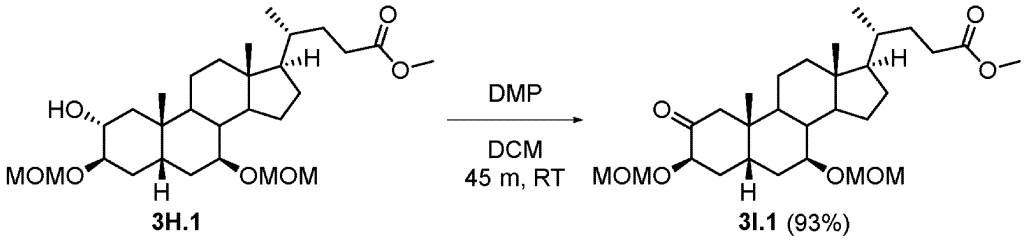
^{1}**H NMR** (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.65 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.62 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.60 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.57 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.65-3.59 (4H, m), 3.43-3.36 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.33-3.31 (1H, m), 3.31 (3H, s), 2.96 (1H, br. s), 2.29 (1H, ddd, J = 15.6, 10.5, 5.0 Hz), 2.16 (1H, ddd, J = 15.6, 9.4, 6.5 Hz), 1.97-1.23 (21H, m), 1.16-0.96 (4H, m), 0.92 (3H, s), 0.86 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.61 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:533.7 $[M+Na]^+$、399.5 $[M-HOCH_2OCH_3-H_2O-OMe]^+$、387.4 $[M+H-2HOCH_2OCH_3]$。

【０１９７】

(I.メチル2-オキソ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラノアート(3I.1))

【化９０】



一般的手順Mを使用して、メチル2α-ヒドロキシ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラノアート(9.2g、18.0mmol 1当量)を酸化し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc:80:20→70:30→65:35)により精製すると、メチル2-オキソ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラノアートが色の薄いゴム状の固体として生じた(8.5g、16.7mmol、93%)。

【化９１】

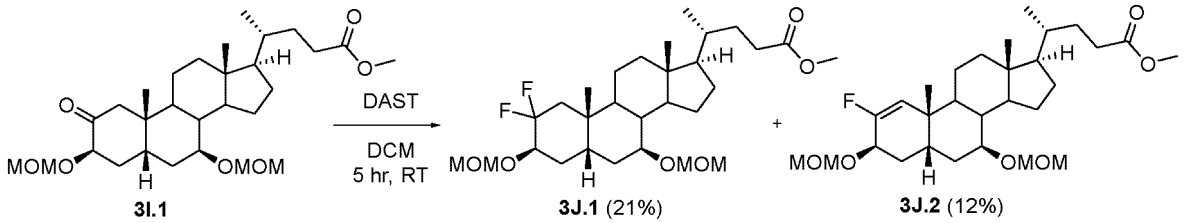
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.62 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.58 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.76 (1H, t, J = 2.6 Hz), 3.63 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.31-3.23 (1H, m), 2.64 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.38-2.03 (5H, m), 2.01-1.25 (14H, m), 1.21-1.10 (2H, m), 1.09 (3H, s), 0.87 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.63 (3H, s) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:531.6 [M+Na]$^+$、477.6 [M-OMe]$^+$、415.5 [M-$HOCH_2OCH_3$-OMe]$^+$。

【０１９８】

(J.メチル2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラノアート(3J.1)及びメチル2-フルオロ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラ-1-エノアート(3J.2))

【化９２】



メチル2-オキソ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラノアート(8.0g、15.7mmol、1当量)をDCM(40mL)に溶解させてから、DAST(1004mL、78.6mmol、5当量)を加え、該反応混合物を室温で5時間撹拌した。次いで、混合物をDCM(100mL)で希釈してから、氷冷飽和$NaHCO_3$水溶液(150mL)に滴加し、次いで20分間撹拌した。層を分離し、次いで水性液をDCM(100mL)で抽出し、次いで、合わせた有機液を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮すると、7.5gの薄茶色ゴム/油が生じた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc:90:10→85:15→80:20)により精製すると、メチル2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラノアート(1.75g、3.3mmol、21%)が、メチル2-フルオロ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラ-1-エノアート(970mg、1.9mmol、12%)と共にどちらもゴム状の固体として生じた。

3J.1:

【化９３】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.72 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.66 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.63 (2H, s), 3.81 (1H, br. s), 3.66 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.31-3.21 (1H, s), 2.34 (1H, ddd, J = 15.6, 10.5, 5.0 Hz), 2.21 (1H, ddd, J = 15.6, 9.4, 6.5 Hz), 2.12 (1H, br. s), 2.05-1.08 (25H, m), 1.04 (3H, s), 0.92 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.67 (3H, s) ppm.

^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -99.89 (d, J = 259.0 Hz), -102.89 (ddt, J = 250.6, 40.7, 5.0 Hz) ppm

LRMS(ESI$^+$)m/z:553.5 [M+Na]$^+$、437.5 [M-$HOCH_2OCH_3$-OCH_3]$^+$。

3J.2:

【化９４】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 5.39 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.71 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.69 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.64 (2H, s), 4.12-4.08 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.27-3.17 (1H, m), 2.34 (1H, ddd, J = 15.6, 10.5, 5.0 Hz), 2.21 (1H, ddd, J = 15.6, 9.4, 6.5 Hz), 2.12-1.14 (24H, m), 1.12 (3H, s), 1.10-0.96 (2H, m), 0.91 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.68 (3H, s) ppm.

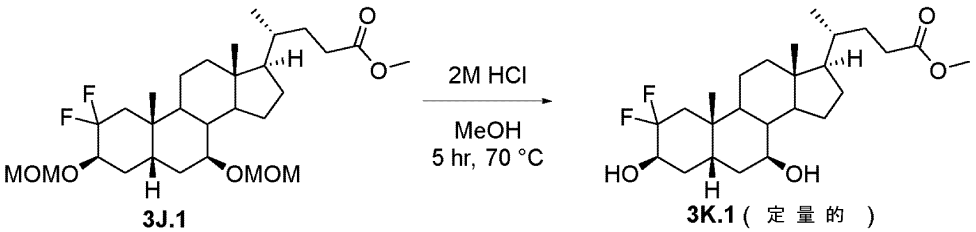
^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -115.57 (dt, J = 17.0, 8.5 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:448.6[M+H-$HOCH_2OCH_3$]$^+$、387.4 [M+H-2$HOCH_2OCH_3$]$^+$。

【０１９９】

(K.メチル2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(3K.1))

【化９５】



3J.1 3K.1（定量的）

一般的手順Lを使用して、メチル2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラノアート(1.5g、1.76mmol、1当量)を脱保護すると、メチル2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアートがゴム状の固体として生じた(1.3g、定量的収率)。

【化９６】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.89 (1H, t, J = 5.7 Hz), 3.67 (3H, s), 3.54 (1H, ddd, J = 11.6, 9.2, 5.1 Hz), 2.36 (1H, ddd, J = 15.6, 10.5, 5.0 Hz), 2.22 (1H, ddd, J = 15.6, 9.4, 6.5 Hz), 2.17-1.07 (27H, m), 1.05 (3H, s), 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.69 (3H, s) ppm.

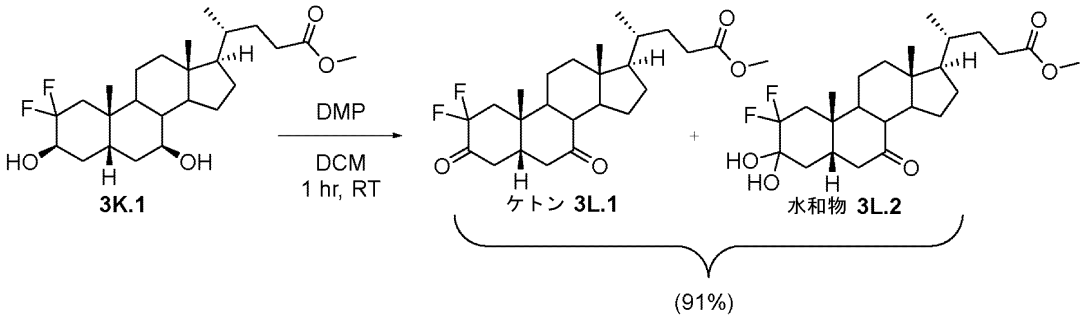
^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -100.05 (d, J = 251.4 Hz), -105.16 (ddt, J = 252.1, 40.5, 7.2 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:425.5 [M+H-H_2O]$^+$、405.5 [M+H-H_2O-HF]$^+$。

【０２００】

(L.メチル2,2-ジフルオロ-3,7-ジオキソ-5β-コラノアート(3L.1)+水和物(3L.2))

【化９７】



一般的手順Mを使用して、メチル2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(1.0g、2.26mmol、1当量)を酸化すると、メチル2,2-ジフルオロ-3,7-ジオキソ-5β-コラノアート+水和物(900mg、2.05mmol、91%-合わせた収率)の混合物が生じた。
3L.1

【化９８】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.67 (3H, s), 2.93 (1H, ddd, J = 13.2, 5.5, 0.8 Hz), 2.77-2.63 (2H, m), 2.52-1.38 (23H, m), 1.37 (3H, s), 1.35-0.96 (6H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.70 (3H, s) ppm.

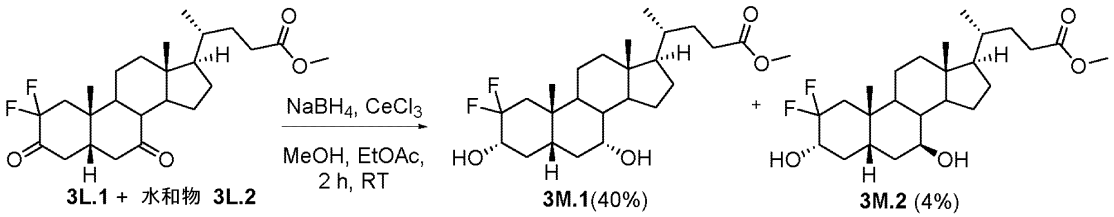
^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -104.37 (ddd, J = 263.6, 39.9, 12.1 Hz), -111.15 (dq, J = 263.6, 5.0 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:439.5 $[M+H]^+$。
3L.2 LRMS(ESI$^+$)m/z:457.5 $[M+H]^+$。

【０２０１】

(M.メチル2,2-ジフルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(3M.1)+メチル2,2-ジフルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(3M.2))

【化９９】



一般的手順Bを使用して、メチル2,2-ジフルオロ-3,7-ジオキソ-5β-コラノアートと水和物の混合物(750mg、1.71mmol、1当量)を還元した。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc:70:30→60:40→50:50)により精製すると、メチル2,2-ジフルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(300mg、0.68mmol、40%)及びメチル2,2-ジフルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(26mg、0.06mmol、4%)が生じた。
3M.1:

【化１００】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.86 (1H, q, J = 2.7 Hz), 3.67 (3H, s), 3.65-3.56 (1H, m), 2.54 (1H, q, J = 13.2 Hz), 2.47-2.31 (2H, m), 2.28-2.17 (1H, m), 2.05-1.04 (19H, m), 1.00 (3H, s), 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.67 (3H, s) ppm.

^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -101.58 (dquin, J = 235.8, 5.2 Hz), -119.95 (dddd, J = 235.8, 39.9, 20.8, 10.4 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:425.5 $[M+H-H_2O]^+$。

3M.2:

【化１０１】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.73 (1H, ddt, J = 19.7, 10.9, 5.4 Hz), 3.67 (3H, s), 3.57 (1H, ddd, J = 11.3, 9.5, 5.1 Hz), 2.43-2.30 (2H, m), 2.22 (2H, ddd, J = 15.7, 9.4, 6.6 Hz), 2.04-1.05 (31H, m), 1.02 (3H, s), 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.68 (3H, s) ppm.

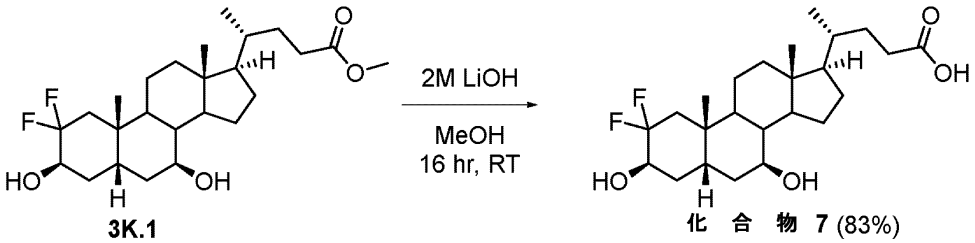
^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -101.31 (dquin, J = 237.6, 5.2 Hz), -119.06 (dddd, J = 237.6, 38.2, 19.0, 10.2 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:425.5 $[M+H-H_2O]^+$。

【０２０２】

(N.2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物7))

【化１０２】



3K.1　　化合物7 (83%)

一般的手順Cを使用して、メチル2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(60mg、0.14mmol、1当量)を加水分解すると、2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物7)が色の薄い固体として生じた(50mg、0.12mmol、83%)。

【化１０３】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.89 (1H, br. s), 3.55 (1H, ddd, J = 11.4, 9.2, 5.2 Hz), 2.39 (1H, ddd, J = 15.6, 10.5, 5.0 Hz), 2.26 (1H, ddd, J = 15.8, 9.4, 6.5 Hz), 2.18-1.07 (26H, m), 1.05 (3H, s), 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.69 (3H, s) ppm.

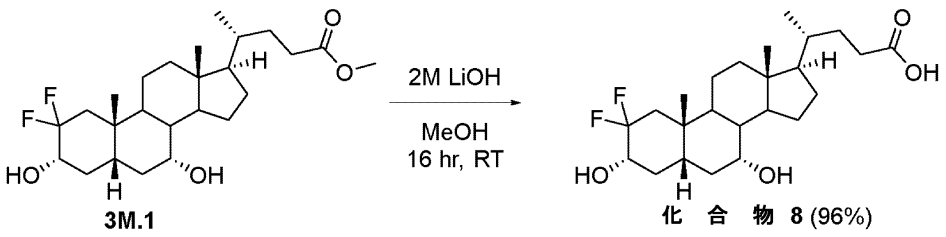
^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -100.00 (d, J = 253.2 Hz), -105.12 (ddt, J = 251.4, 41.6, 8.0 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:411.5 $[M+H-H_2O]^+$、391.5 $[M+H-H_2O-HF]^+$。

【０２０３】

(O.2,2-ジフルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物8))

【化１０４】



一般的手順Cを使用して、メチル2,2-ジフルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(75mg、0.17mmol、1当量)を加水分解すると、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物8)が白色の固体として生じた(70mg、0.16mmol、96%)。

【化１０５】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 33.86 (1H, q, J = 2.0 Hz), 3.62 (1H, ddt, J = 19.7, 10.9, 5.4 Hz), 2.54 (1H, q, J = 13.0 Hz), 2.44-2.35 (2H, m), 2.25 (1H, ddd, J = 15.9, 9.6, 6.5 Hz), 2.02-1.02 (25H, m), 0.99 (3H, s), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.67 (3H, s) ppm.

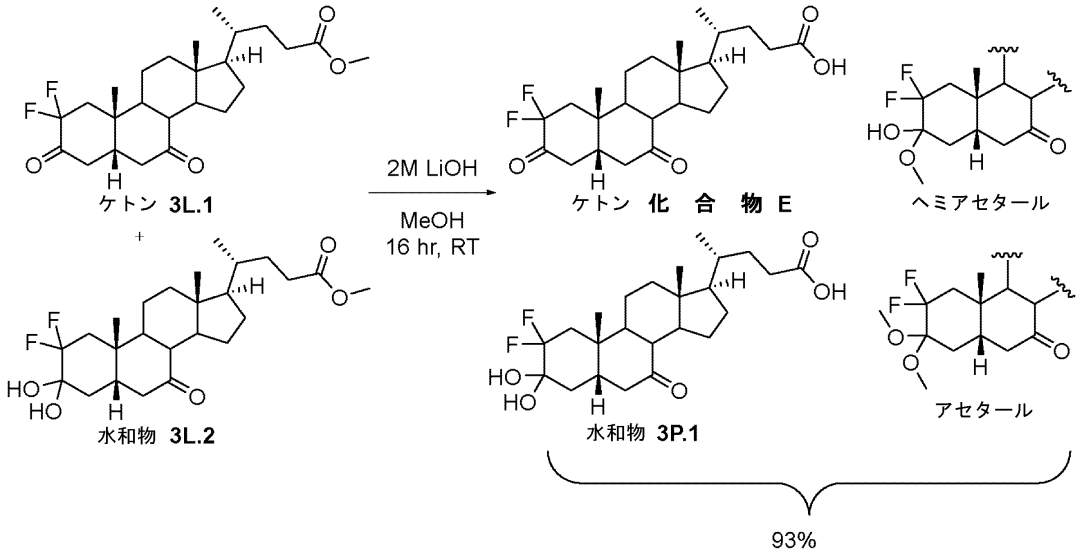
^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -119.67 (d, J = 235.8 Hz), -119.67 (dddd, J = 235.8, 38.2, 19.1, 10.4 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:411.5 $[M+H-H_2O]^+$、393.4 $[M+H-2H_2O]^+$。

【０２０４】

(P 2,2-ジフルオロ-3,7-ジオキソ-5β-コラン酸(比較化合物E)+水和物(3P.1))

【化１０６】



一般的手順Cを使用して、メチル2,2-ジフルオロ-3,7-ジオキソ-5β-コラノアート及び水和物(60mg、0.14mmol、1当量)を加水分解すると、2,2-ジフルオロ-3,7-ジオキソ-5β-コラン酸(化合物E)及び水和物が白色の固体として、ケトン/水和物/アセタール付加物の混合物として生じた(55mg、0.13mmol、93%)。

【化１０７】

^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN): δ 2.93 (1H, dd, J = 13.1, 5.9 Hz), 2.90-2.84 (1H, m), 2.70-1.97 (9H, m), 1.93-0.93 (19H, m), 0.91 (2H, d, J = 6.4 Hz), 0.89 (1H, d, J = 6.4 Hz), 0.67 (2H, s), 0.64 (1H, s) ppm.

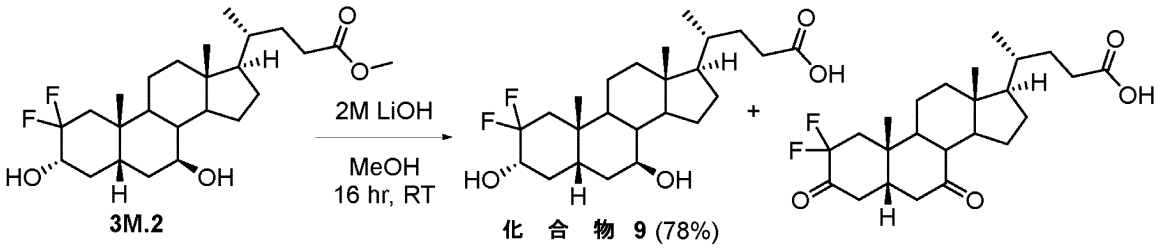
^{19}F NMR (376MHz, CD_3CN): δ -103.96 (1F, ddd, J = 261.6, 38.1, 15.0 Hz), -108.59 (0.2F, ddd, J = 246.2, 39.0, 11.3 Hz), -110.91 (1F, dq, J = 263.6, 5.2 Hz), -113.71--112.69 (0.1F, dq, J = 246.2, 5.2 Hz), -116.15 (0.1F, dq, J = 246.2, 5.2 Hz), -117.09 (0.2F, dq, J = 246.2, 5.2 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:ケトン: 425.5 [M+H]$^+$;水和物: 443.5 [M+H]$^+$;ヘミアセタール: 457.7 [M+H]$^+$、439.5 [M+H-H_2O]$^+$;アセタール: 443.5 [M+H]$^+$、439.5 [M+H-MeOH]$^+$。

【０２０５】

(Q.2,2-ジフルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物9))

【化１０８】



一般的手順Cを使用して、メチル2,2-ジフルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラノアート(25mg、0.06mmol、1当量)を加水分解すると、2,2-ジフルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物9)がゴム状の固体として生じた(20mg、0.05mmol、78%)。

【化１０９】

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 3.69 (1H, ddt, J = 21.0, 11.0, 5.0 Hz), 3.44 (1H, ddd, J = 11.5, 9.8, 5.0 Hz), 2.38-2.26 (2H, m), 2.25-2.14 (2H, m), 2.08-1.06 (32H, m), 1.03 (3H, s), 0.96 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.72 (3H, s) ppm.

^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD): δ -101.64 (dquin, J = 239.3, 5.0 Hz), -120.18 (dddd, J = 239.3, 38.2, 20.8, 10.4 Hz) ppm.

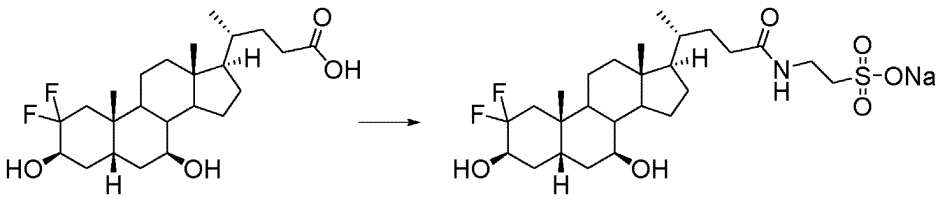
LRMS(ESI$^+$)m/z:411.4 [M+H-H_2O]$^+$、393.3 [M+H-2H_2O]$^+$。

【０２０６】

(実施例4-化合物9のコンジュゲートの合成)

(A. N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-エチルスルホン酸ナトリウム(化合物10))

【化１１０】



一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(7.4mg、

0.017mmol)をコンジュゲートすると、N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-エチルスルホン酸ナトリウムが透明な残渣として生じた(7.4mg、77%)。

【化１１１】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.78 (1H, br. s), 3.61–3.56 (2H, m), 3.40 (1H, ddd, J = 14.6, 9.7, 5.2 Hz), 2.95 (2H, app.t., J = 6.9 Hz), 2.24 (1H, ddd, J = 15.0, 10.6, 5.2 Hz), 2.12–1.07 (23H, m), 1.05 (3H, s), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.71 (3H, s) ppm.

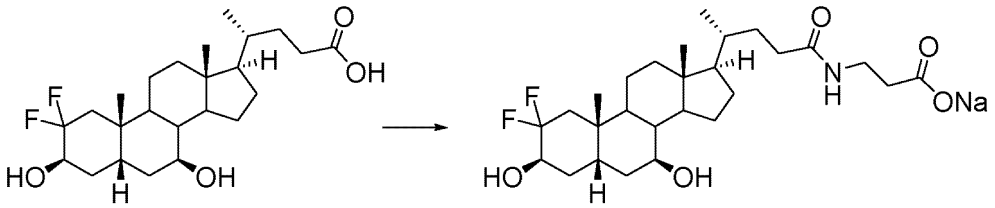
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -101.00 (d, J = 251.4 Hz), -105.55 (ddt, J = 250.3, 40.3, 7.8 Hz) ppm.

LRMS(ESI^{-}): [M-Na]$^{-}$計算値534.2706;実測値534.2709。

【０２０７】

(B. N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-プロパン酸ナトリウム(化合物11))

【化１１２】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-プロパン酸ナトリウムが透明な残渣として生じた(17.66mg、73%)。

【化１１３】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.78 (1H, br. s), 3.45 -3.35 (3H, m), 2.40–2.30 (2H, m), 2.23 (1H, m), 2.12–1.06 (23H, m), 1.05 (3H, s), 0.96 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.71 (3H, s) ppm.

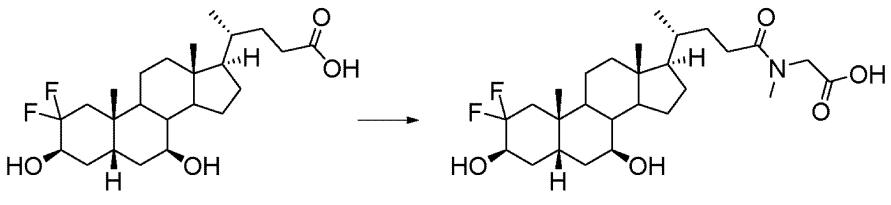
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.62 (d, J = 250.4 Hz), -105.55 (ddt, J = 250.4, 40.8, 7.6 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+Na]$^{+}$計算値522.3002;実測値522.3007。

【０２０８】

(C.N-(メチル),N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-酢酸(化合物12))

【化１１４】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(25.36mg、0.059mmol)をコンジュゲートすると、N-(メチル),N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-酢酸が透明な残渣として生じた(13.3mg、45%)。

【化１１５】

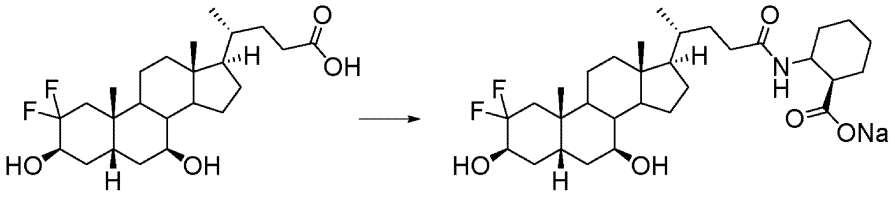
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.96 (2H, br. d, J = 18.1 Hz), 3.78 (1H, br. s), 3.40 (1H, m), 3.08 (1.5H, s), 2.94 (1.5H, s), 2.48 (1H, m), 2.41-1.06 (23H, m), 1.05 (1.5H, s), 1.05 (1.5H, s), 1.00 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 0.96 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 0.73 (1.5H, s), 0.71 (1.5H, s) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.62 (d, J = 250.7 Hz), -105.55 (ddt, J = 250.0, 40.2, 7.2 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+Na]$^{+}$計算値522.3002;実測値522.2998。

【０２０９】

(D. N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-トランス-2-シクロヘキサンカルボン酸ナトリウム(化合物13))

【化１１６】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-トランス-2-シクロヘキサンカルボン酸ナトリウムが透明な残渣として生じた(18.18mg、68%)。

【化１１７】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.89-3.72 (2H, m), 3.40 (1H, m), 2.28-1.06 (33H, m), 1.05 (3H, s), 0.96 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.70 (3H, s) ppm.

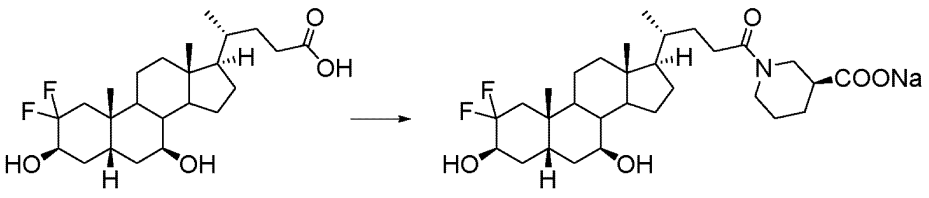
^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.61 (d, J = 249.4 Hz), -105.55 (d, J = 250.2, 4 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+H]$^{+}$計算値554.3652;実測値554.3656。

【０２１０】

(E.1-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-ピペリジン-3-カルボン酸ナトリウム(化合物14))

【化１１８】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、 1-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-ピペリジン-3-カルボン酸ナトリウムが残渣として生じた(21.88mg、83%)。

【化１１９】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.78 (1H, br. s), 3.41 (1H, ddd, J = 14.8, 9.9, 5.2 Hz), 2.57-1.07 (33H, m), 1.05 (3H, s), 0.99 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.72 (3H, s) ppm.

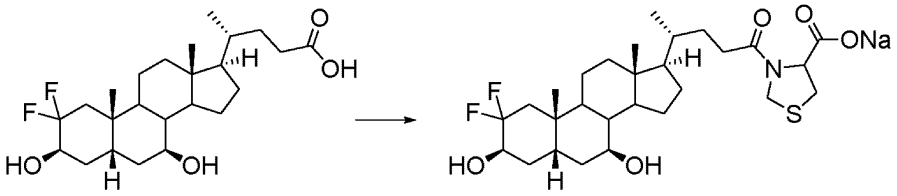
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.63 (d, J = 250.3 Hz), -105.55 (ddt, J = 249.8, 40.9, 7.8 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+H]$^{+}$計算値540.3495;実測値540.3507。

【０２１１】

(F. 3-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-4-チアゾリジン-カルボン酸ナトリウム(化合物15))

【化１２０】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、3-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-4-チアゾリジン-カルボン酸ナトリウムが残渣として生じた(21.41mg、81%)。

【化１２１】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.90-4.78 (0.4H, m), 4.77 (0.6H, d, J = 9.8 Hz), 4.71 (0.4H, d, J = 8.4 Hz), 4.60 (0.4H, d, J = 8.4 Hz), 4.59 (0.6H, m), 4.48 (0.6H, d, J = 9.8 Hz), 3.78 (1H, br. s), 3.46-3.15 (3H, m), 2.58-1.07 (24H, m), 1.04 (3H, br. s), 0.99 (1.2H, d, J = 6.5 Hz), 0.96 (1.8H, d, J = 6.5 Hz), 0.73 (1.2H, s), 0.71 (1.8H, s) ppm.

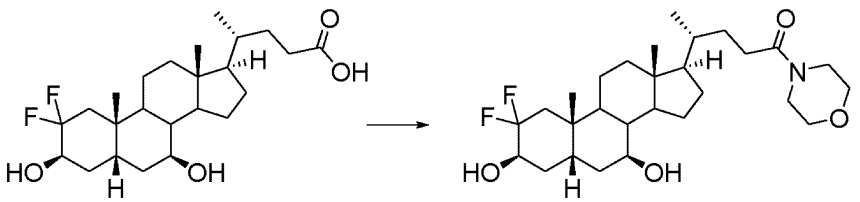
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.63 (d, J = 249.1 Hz), -105.52 (ddt, J = 250.1, 41.4, 7.8 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+H]$^{+}$計算値544.2903;実測値544.2904。

【０２１２】

(G.N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-モルホリン(化合物16))

【化１２２】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-モルホリンが透明な残渣として生じた(9.83mg、65%)。

【化１２３】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.78 (1H, br. s), 3.72-3.59 (4H, m), 3.59-3.50 (4H, m), 3.40 (1H, ddd, J = 14.8, 9.7, 5.2 Hz), 2.42 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.13-1.06 (22H, m), 1.05 (3H, s), 0.99 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.72 (3H, s) ppm.

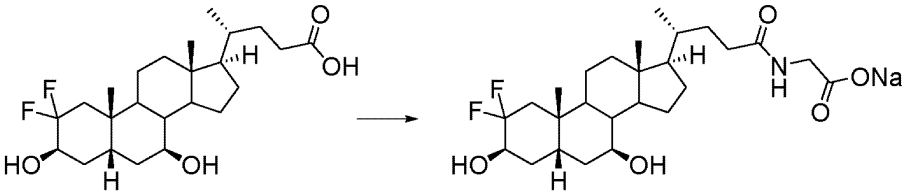
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -101.64 (d, J = 250.3 Hz), -105.55 (ddt, J = 249.6, 40.6, 7.8 Hz) ppm

HRMS(ESI^{+}): [M+H]$^{+}$計算値498.3389;実測値498.3394。

【０２１３】

(H. N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-メチルカルボン酸ナトリウム(化合物17))

【化１２４】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-メチルカルボン酸ナトリウムが透明な残渣として生じた(18.12mg、77%)。

【化１２５】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.78 (1H, br. s), 3.75 (2H, s), 3.40 (1H, ddd, J = 14.8, 9.7, 5.2 Hz), 2.30 (1H, m), 2.13-1.06 (23H, m), 1.05 (3H, s), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.72 (3H, s) ppm.

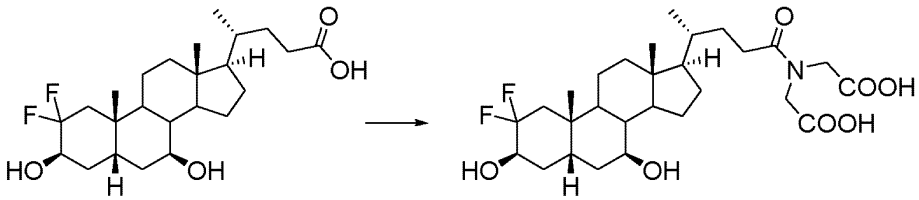
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -101.61 (d, *J* = 249.7 Hz), -105.55 (ddt, *J* = 249.6, 40.6, 7.8 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+H]$^{+}$計算値486.3026;実測値486.3029。

【０２１４】

(I.N-(カルボキシメチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノ酢酸二ナトリウム(化合物18))

【化１２６】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(カルボキシメチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノ酢酸二ナトリウムが透明な残渣として生じた(14.81mg、59%)。

【化１２７】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.00 (4H, d, J = 19.4 Hz), 3.78 (1H, br. s), 3.40 (1H, ddd, J = 14.8, 9.7, 5.2 Hz), 2.42 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.14-1.07 (22H, m), 1.05 (3H, s), 0.96 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.71 (3H, s) ppm.

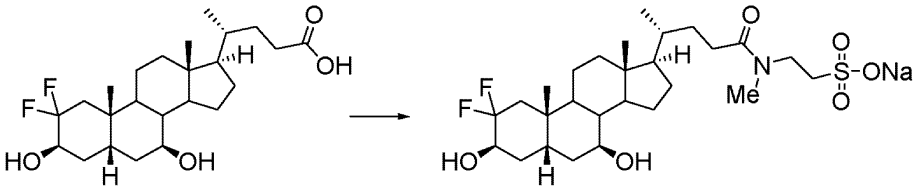
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.65 (d, J = 250.7 Hz), -105.55 (ddt, J = 249.6, 40.6, 7.8 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+H]$^{+}$計算値544.3080;実測値544.3081。

【０２１５】

(J. N-(メチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)エチルスルホン酸ナトリウム(化合物19))

【化１２８】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(メチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-エチルスルホン酸ナトリウムが透明な残渣として生じた(9.49mg、36%)。

【化１２９】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.84-3.68 (3H, m), 3.40-3.36 (1H, m), 3.11 (1.5H, s) 3.08-2.99 (2H, m), 2.92 (1.5H, m), 2.57-1.07 (23H, m), 1.05 (3H, s), 0.99 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 0.98 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 0.72 (3H, s) ppm.

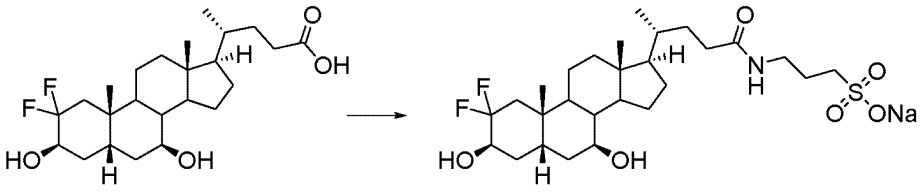
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.64 (d, J = 249.4 Hz), -105.54 (ddt, *J* = 250.3, 40.3, 7.8 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+Na]$^{+}$計算値572.2828;実測値572.2830。

【０２１６】

(K. 3-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)アミノ-プロパンスルホン酸ナトリウム(化合物20))

【化１３０】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(25.0mg、0.058mmol)をコンジュゲートすると、3-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)アミノ-プロパンスルホン酸ナトリウムが透明な残渣として生じた(25.44mg、76%)。

【化１３１】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.78 (1H, br. s), 3.40 (1H, ddd, J = 14.6, 9.7, 5.2 Hz), 3.33-3.25 (2H, m), 2.86-2.78 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.17-1.07 (25H, m), 1.05 (3H, s), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.72 (3H, s) ppm.

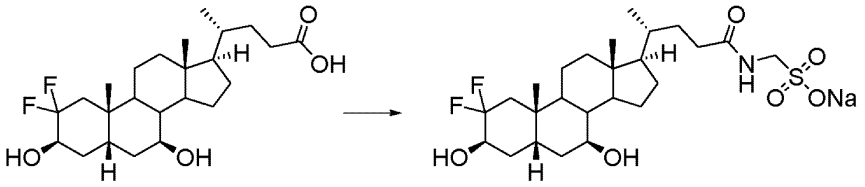
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.59 (d, J = 250.1 Hz), -105.55 (ddt, J = 249.4, 40.8, 7.5 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+Na]$^{+}$計算値594.2647;実測値594.2648。

【０２１７】

(L　N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)メタンスルホン酸ナトリウム(化合物21))

【化１３２】



化　合　物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(25.0mg、0.058mmol)をコンジュゲートすると、N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)メタンスルホン酸ナトリウムが透明な残渣として生じた(27.63mg、87%)。

【化１３３】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.32 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.28 (1H, d, J = 17.8 Hz), 3.78 (1H, br. s), 3.41 (1H, ddd, J = 14.6, 9.8, 5.1 Hz), 2.33 (1H, m), 2.25-1.07 (23H, m), 1.05 (3H, s), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.72 (3H, s) ppm.

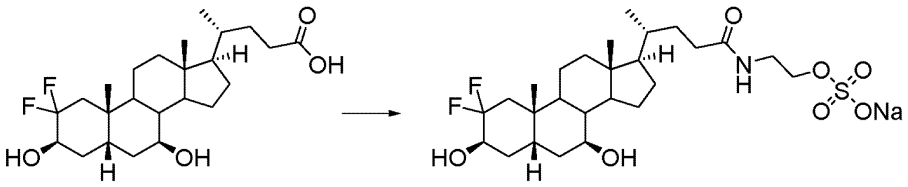
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.61 (d, J = 250.8 Hz), -105.55 (ddt, J = 249.4, 40.8, 7.5 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M-2H+D+2Na]$^{+}$計算値567.2397;実測値567.2387。

【０２１８】

(M. N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノエチル硫酸ナトリウム(化合物22))

【化１３４】



化　合　物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(30.0mg、0.070mmol)をコンジュゲートすると、N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-ナトリウムが生じた。

【化１３５】

H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.04 (2H, app. t, J = 5.5 Hz), 3.78 (1H, br. s), 3.44 (2H, app. t, J = 5.5 Hz), 3.41 (1H, m), 2.26 (1H, ddd, J = 15.5, 10.5, 5.2 Hz), 2.18-1.06 (23H, m), 1.05 (3H, s), 0.98 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.71 (3H, s) ppm.

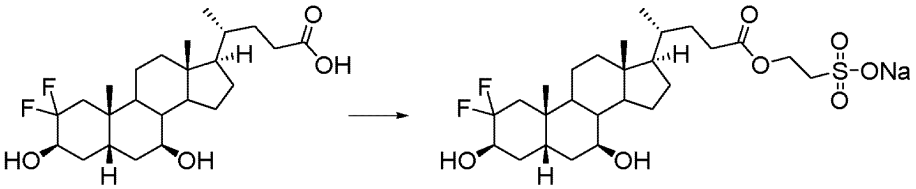
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.59 (d, J = 250.0 Hz), -105.48 (ddt, J = 249.4, 40.8, 7.5 Hz) ppm.

HRMS(ESI$^+$): [M+Na]$^+$計算値574.2621;実測値574.2620。

【０２１９】

(N. O-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-ヒドロキシエチルスルホン酸ナトリウム(化合物23))

【化１３６】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、O-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-ヒドロキシエチルスルホン酸ナトリウムが透明な残渣として生じた(15.06mg、58%)。

【化１３７】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.42 (2H, app. t, J = 7.0 Hz), 3.78 (1H, br. s), 3.41 (1H, ddd, J = 14.8, 9.8, 5.0 Hz), 3.12 (2H, app. t, J = 7.2 Hz), 2.39 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.14-1.06 (22H, m), 1.05 (3H, s), 0.95 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.71 (3H, s) ppm.

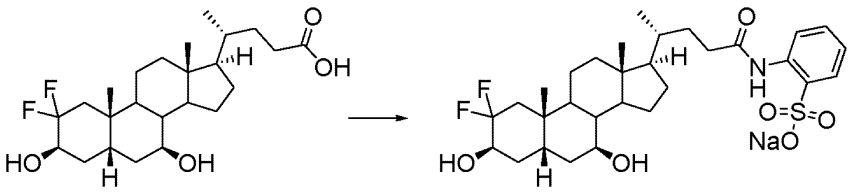
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.65 (d, J = 250.5 Hz), -105.48 (ddt, J = 249.8, 40.9, 7.6 Hz) ppm.

HRMS(ESI$^+$): [M+Na]$^+$計算値581.2331;実測値581.2332。

【０２２０】

(O. N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)アニリン-2-スルホン酸ナトリウム(化合物24))

【化１３８】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)アニリン-2-スルホン酸ナトリウムが白色残渣として生じた(24.04mg、85%)。

【化１３９】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.40 (1H, m), 7.12 (1H, m), 3.79 (1H, br. s), 3.41 (1H, ddd, J = 14.8, 9.8, 5.0 Hz), 2.50 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.15-1.08 (22H, m), 1.05 (3H, s), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.73 (3H, s) ppm.

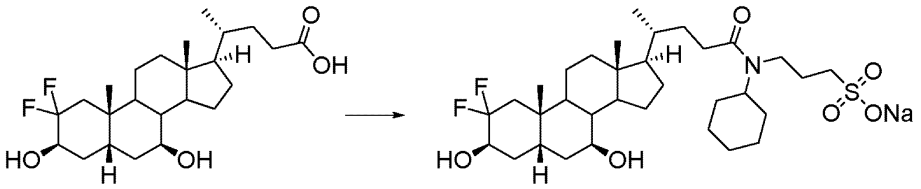
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.62 (d, J = 251.2 Hz), -105.49 (ddt, J = 249.3, 40.6, 7.2 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M-H+2Na]$^{+}$計算値628.2491;実測値628.2494。

【０２２１】

(P. N-(シクロヘキシル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-プロパンスルホン酸ナトリウム(化合物25))

【化１４０】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(シクロヘキシル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-プロパンスルホン酸ナトリウムが透明な残渣として生じた(27.97mg、92%)。

【化１４１】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.17 (0.4H, m), 3.78 (1H, br. s), 3.62 (0.6H, m), 3.45-3.33 (3H, m), 2.87-2.75 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.14-1.07 (34H, m), 1.05 (3H, br. s), 1.02-0.97 (3H, m), 0.73 (1.8H, s), 0.72 (1.2H, s) ppm.

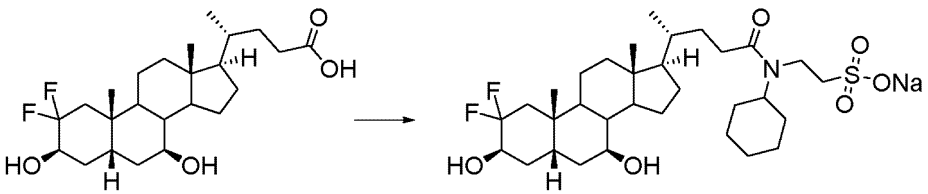
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.60 (d, J = 249.8 Hz), -105.48 (ddt, J = 250.1, 41.0, 7.6 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+Na]$^{+}$計算値654.3610;実測値654.3606。

【０２２２】

(Q. N-(シクロヘキシル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノ-エタンスルホン酸ナトリウム(化合物26))

【化１４２】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(シクロヘキシル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノ-エタンスルホン酸ナトリウムが透明な残渣として生じた(28.41mg、95%)。

【化１４３】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.78 (1H, br. s), 3.73-3.56 (3H, m), 3.40 (1H, ddd, J = 14.7, 9.7, 5.0 Hz), 3.09-2.96 (2H, m), 2.44 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.15-1.07 (32H, m), 1.05 (3H, br. s), 1.02-0.97 (3H, m), 0.73 (1.8H, s), 0.72 (1.2H, s) ppm.

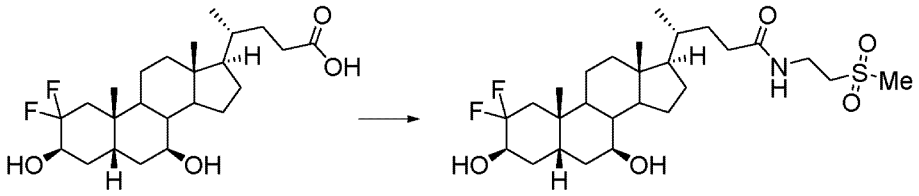
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.57 (d, J = 251.0 Hz), -105.49 (ddt, J = 250.3, 40.9, 7.0 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M-H+2Na]$^{+}$計算値662.3273;実測値662.3285。

【０２２３】

(R.N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)2-アミノエチルメチルスルホン(化合物27))

【化１４４】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)2-アミノエチルメチルスルホンが透明な残渣として生じた(22.49mg、90%)。

【化１４５】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.78 (1H, br. s), 3.62 (2H, app. t, J = 6.7 Hz), 3.40 (1H, ddd, J = 14.7, 9.6, 4.9 Hz), 3.29 (2H, app. t, J = 6.5 Hz), 2.99 (3H, s), 2.26 (1H, ddd, J = 15.3, 10.4, 5.3 Hz), 2.17-1.06 (23H, m), 1.05 (3H, s), 0.97 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.71 (3H, s) ppm.

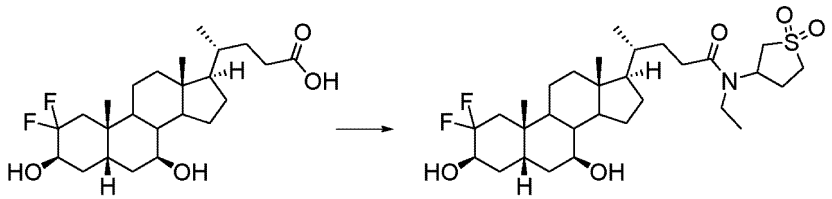
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.60 (d, J = 249.7 Hz), -105.49 (ddt, J = 249.9, 41.2, 7.1 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+Na]$^{+}$計算値556.2879;実測値556.2873。

【０２２４】

(S. N-(エチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-テトラヒドロチオフェンジオキシド(化合物28))

【化１４６】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(エチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-テトラヒドロチオフェンジオキシドが透明な残渣として生じた(20.71mg、77%)。

【化１４７】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.56 (1H, m), 3.78 (1H, br. s), 3.51 (4H, m), 3.33-3.21 (2H, m), 3.08 (1H, m), 2.63-1.06 (29H, m), 1.05 (3H, s), 0.99 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.72 (3H, s) ppm.

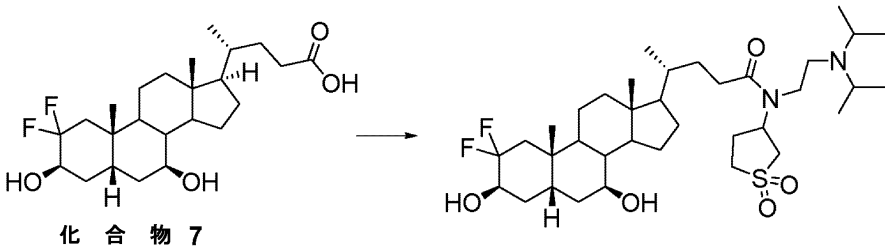
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.59 (d, J = 250.4 Hz), -105.48 (ddt, J = 250.4, 41.5, 7.4 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+H]$^{+}$計算値574.3372;実測値574.3370。

【０２２５】

(T.N-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-テトラヒドロチオフェンジオキシド(化合物29))

【化１４８】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-テトラヒドロチオフェンジオキシドが残渣として生じた(23.90mg、76%)。

【化１４９】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.78 (1H, br. s), 3.50-0.88 (m), 0.72 (3H, s) ppm.

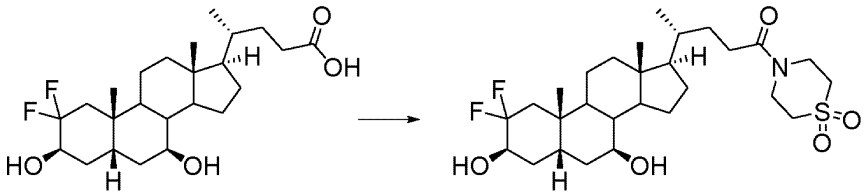
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.56 (d, J = 250.5 Hz), -105.49 (m) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+H]$^{+}$計算値673.4420;実測値673.4430。

【０２２６】

(U. N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-チオモルホリン-ジオキシド(化合物30))

【化１５０】



化 合 物 7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-チオモルホリン-ジオキシドが透明な残渣として生じた(22.2mg、87%)。

【化１５１】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.09-3.93 (4H, m), 3.78 (1H, br. s), 3.40 (1H, ddd, J = 14.6, 9.6, 5.1 Hz), 3.23-3.04 (4H, m), 2.52 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.14-1.07 (22H, m), 1.05 (3H, s), 0.99 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.73 (3H, s) ppm.

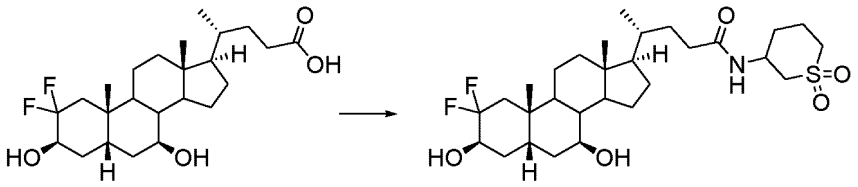
^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.63 (d, J = 249.3 Hz), -105.54 (ddt, J = 250.6, 41.6, 7.5 Hz) ppm.

HRMS(ESI^{+}): [M+H]$^{+}$計算値546.3059;実測値546.3065。

【０２２７】

(V.N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イルアミン(化合物31))

【化１５２】



化合物7

一般的手順Qを使用して、2,2-ジフルオロ-3a,7a-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(20.0mg、0.047mmol)をコンジュゲートすると、N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イルアミンが残渣として生じた(22.44mg、88%)。

【化１５３】

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.26 (1H, tt, J = 11.1, 3.6 Hz), 3.78 (1H, br. s), 3.40 (1H, ddd, J = 14.5, 10.0, 5.1 Hz), 3.27 (1H, m), 3.08-2.91 (3H, m), 2.30-1.06 (26H, m), 1.05 (3H, s), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.71 (3H, s) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ -100.63 (d, J = 250.3 Hz), -105.49 (ddt, J = 250.7, 41.5, 7.9 Hz) ppm.

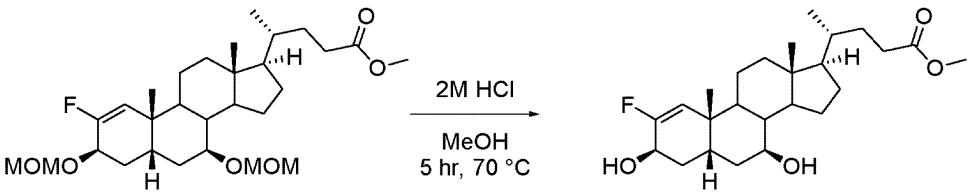
HRMS(ESI^{+}): [M+H]$^{+}$計算値560.3216;実測値560.3217。

【０２２８】

(比較例5-2-フルオロアルケン化合物の合成)

(A.メチル2-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラ-1-エノアート(4A.1))

【化１５４】



3J.2　　4A1（定量的）

一般的手順Lを使用して、実施例4Jのメチル2-フルオロ-3β,7β-ジメトキシメトキシル-5β-コラ-1-エノアート(900mg、1.76mmol、1当量)を脱保護すると、メチル2-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラ-1-エノアートが白色のゴム状固体として生じた(750mg、定量的収率)。

【化１５５】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 5.34 (1H, d, J = 17.6 Hz), 4.20 (1H, ddd, J = 7.7, 4.7, 1.3 Hz), 3.67 (3H, s), 3.50 (1H, ddd, J = 11.2, 9.6, 4.8 Hz), 2.35 (1H, ddd, J = 15.6, 10.5, 5.0 Hz), 2.22 (1H, ddd, J = 15.6, 9.4, 6.5 Hz), 2.12 (1H, td, J = 14.0, 5.3 Hz), 2.04-1.21 (23H, m), 1.12 (3H, d, J = 0.7 Hz), 0.92 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.70 (3H, s) ppm.

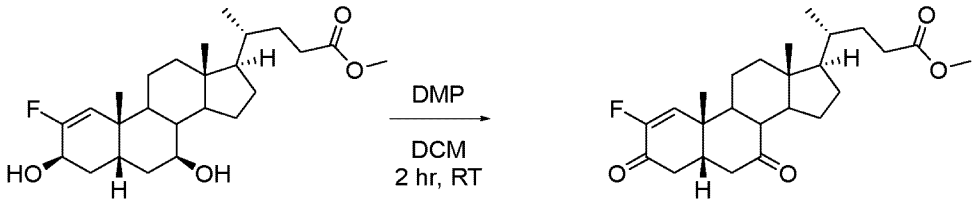
^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -117.65 (dt, J = 17.0, 8.5 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:405.5 $[M+H-H_2O]^+$、387.5 $[M+H-2H_2O]^+$。

【０２２９】

(B.メチル2-フルオロ-3,7-ジ-オキソ-5β-コラ-1-エノアート(4B.1))

【化１５６】



4A.1 **4B.1** (67%)

一般的手順Mを使用して、メチル2-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラ-1-エノアート(600mg、1.42mmol、1当量)を酸化し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc:80:20→70:30→60/40)により精製すると、メチル2-フルオロ-3,7-ジ-オキソ-5β-コラ-1-エノアートがゴム状の固体として生じた(400mg、0.96mmol、67%)。

【化１５７】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 6.34 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.66 (3H, s), 2.89 (1H, dd, J = 12.8, 5.9 Hz), 2.61 (1H, dtd, J = 13.5, 5.8, 2.0 Hz), 2.55-2.11 (7H, m), 2.07 (1H, dd, J = 13.2, 2.0 Hz), 2.04-1.71 (5H, m), 1.51 (3H, s), 1.49-0.94 (8H, m), 0.92 3H, (d, J = 6.4 Hz), 0.70 (3H, s) ppm.

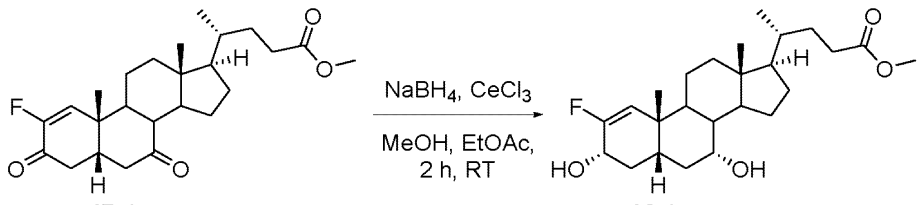
^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -131.67 (dd, J = 15.6, 3.5 Hz), ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:419.5 $[M+H]^+$、460.5 $[M+H+MeCN]^+$。

【０２３０】

(C.メチル2-フルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラ-1-エノアート(4C.1))

【化１５８】



4B.1 **4C.1** (25%)

一般的手順Bを使用して、メチル2-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラ-1-エノアート(400mg、0.96mmol、1当量)を還元し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc:70:30→60:40→50:50)により精製すると、メチル2-フルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラ-1-エノアートがゴム状の固体として生じた(99mg、0.22mmol、25%)。

【化１５９】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 5.25 (1H, d, J = 18.2 Hz), 4.35 (1H, t, J = 7.9 Hz), 3.85 (1H, q, J = 1.7 Hz), 3.67 (3H, s), 3.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 2.53-2.32 (2H, m), 2.29-2.17 (1H, m), 2.04-1.07 (29H, m), 1.04 (3H, d, J = 0.9 Hz), 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.68 (3H, s) ppm.

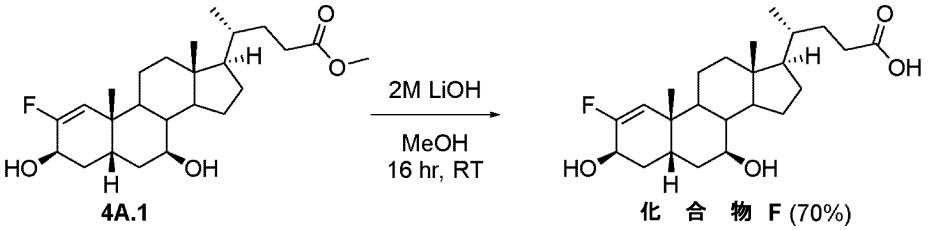
^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -125.36 (dd, J = 19.1, 6.9 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:405.5 $[M+H-H_2O]^+$、387.5 $[M+H-2H_2O]^+$。

【０２３１】

(D　2-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラ-1-エン酸(比較化合物F))

【化１６０】



4A.1　　化　合　物 F (70%)

一般的手順Cを使用して、工程Aのメチル2-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラ-1-エノアート(60mg、0.14mmol、1当量)を加水分解すると、2-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラ-1-エン酸(化合物F)が白色の固体として生じた(40mg、0.10mmol、70%)。

【化１６１】

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 5.32 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.10 (1H, ddd, J = 8.0, 4.5, 1.0 Hz), 3.38 (1H, td, J = 10.5, 4.8 Hz), 2.40-1.15 (29H, m), 1.13 (3H, s), 0.95 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.73 (3H, s) ppm.

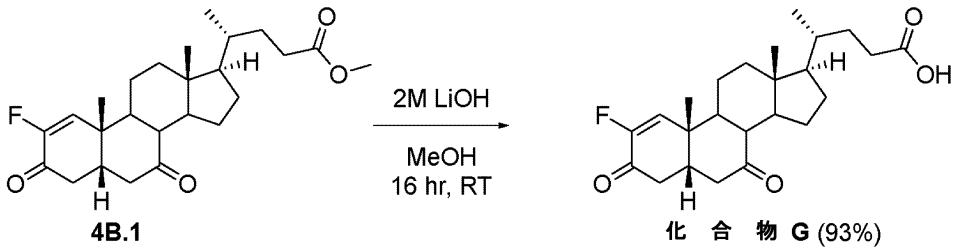
^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD): δ -117.71 (dt, J = 15.6, 7.6 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:391.5 $[M+H-H_2O]^+$、373.5 $[M+H-2H_2O]^+$。

【０２３２】

(E.2-フルオロ-3,7-ジオキソ-5β-コラ-1-エン酸(比較化合物G))

【化１６２】



4B.1　　化　合　物 G (93%)

一般的手順Cを使用して、工程Bのメチル2-フルオロ-3,7-ジ-オキソ-5β-コラ-1-エノアート(50mg、0.12mmol、1当量)を加水分解すると、2-フルオロ-3,7-ジオキソ-5β-コラ-1-エン酸(化合物G)が白色の固体として生じた(45mg、0.11mmol、93%)。

【化１６３】

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 6.34 (1H, d, J = 14.7 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 13.0, 6.1 Hz), 2.62 (1H, dtd, J = 13.5, 5.8, 2.0 Hz), 2.55-1.73 (13H, m), 1.51 (3H, s), 1.49-0.95 (9H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.70 (3H, s) ppm.

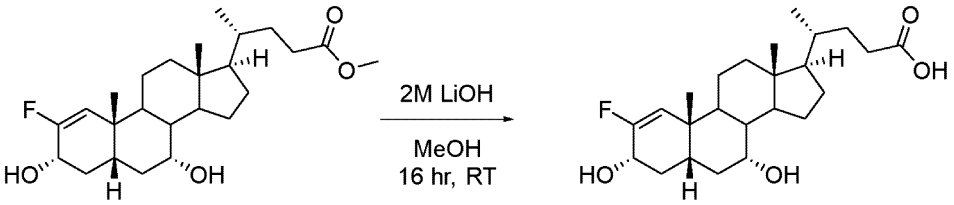
^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$): δ -131.63 (dd, J = 13.9, 3.5 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:405.4 [M+H]$^+$、446.5 [M+H+MeCN]$^+$。

【０２３３】

(F.2-フルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラ-1-エン酸(比較化合物H))

【化１６４】



4C.1　　化合物H (97%)

一般的手順Cを使用して、工程Cのメチル2-フルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラ-1-エノアート(50mg、0.11mmol、1当量)を加水分解すると、2-フルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラ-1-エン酸(化合物H)が色の薄い固体として生じた(45mg、0.11mmol、97%)。

【化１６５】

^{1}H NMR (400MHz, アセトン-D_6): δ 5.16 (1H, d, J = 18.6 Hz), 4.23 (1H, ddd, J = 9.0, 7.0, 2.5 Hz), 4.07 (1H, br. s), 3.82 (1H, q, J =2.7 Hz), 3.32 (1H, br. s), 2.54 (1H, td, J = 13.7, 10.0 Hz), 2.34 (1H, ddd, J = 15.5, 11.0, 5.0 Hz), 2.21 (1H, ddd, J = 15.6, 9.4, 6.5 Hz), 2.02-1.06 (25H, m), 1.05 (3H, d, J = 1.0 Hz), 0.96 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.71 (3H, s) ppm.

^{19}F NMR (376MHz, アセトン-D_6): δ -123.32 (dd, J = 19.1, 6.9 Hz) ppm.

LRMS(ESI$^+$)m/z:373.5 [M+H-2H_2O]$^+$。

【０２３４】

生物学的実施例

略語

【表２】

BDNF	脳由来神経栄養因子
Cy3	シアニン3
DAPI	4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール
DAT	抗ドーパミントランスポーター抗体
dcAMP	ジブチリル環状アデノシン一リン酸
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
FGFb	塩基性線維芽細胞増殖因子
FGF8	線維芽細胞増殖因子8
GDNF	グリア細胞株由来神経栄養因子
HBSS	ハンクス平衡塩溶液
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)-1- ピペラジンエタンスルホン酸
iNPC	人工神経前駆(progentitor)細胞
MEM	最小必須培地
MMP	ミトコンドリア膜電位
MPTP	1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6- テトラヒドロピリジン
NEEA	非必須アミノ酸細胞培養 サプリメント
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
PD	パーキンソン病(sPDは孤発性 パーキンソン病である)
TGF-b3	トランスフォーミング成長因子ゲータ(geta)-3
TMRM	過塩素酸 テトラメチルローダミンメチルエステル
Tuj	抗β-チューブリンIII抗体

【０２３５】

(実施例6)

(A.一次線維芽細胞の培養、iNPCの生成及び培養)

線維芽細胞をDMEM(Invitrogen)中で培養し、それらを解離するトリプシンを使用して3～5日ごとにルーチン的に継代培養した。人工神経前駆細胞(iNPC)を、既報の通り生成させた(Meyerらの文献「患者線維芽細胞の直接的な変換は、家族性及び孤発性ALSにおける運動ニューロンに対する星状細胞の非細胞自律性の毒性を示す（Direct conversion of patient fibroblasts demonstrates non-cell autonomous toxicity of astrocytes to motor neurons in familial and sporadic ALS）」Proc Natl Acad Sci USA 201

4))。iNPCを、フィブロネクチン(Millipore)コートされた組織培養ディッシュ内のDMEM/Ham F12(Invitrogen);N2、B27サプリメント(Invitrogen)、及びFGFb(Peprotech)中で維持し、それらを引き離すアキュターゼを使用して2～3日ごとにルーチン的に継代培養した。

【０２３６】

(B.iNPCのドーパミン作動性ニューロン分化)

簡潔に言うと、iNPCを6-ウェルプレートに播種し、1%NEAA、2%B27(Gibco)、及び2.5μMのDAPTを補ったGlutamax（商標）を含むDMEM/F-12培地で2日間培養する。第3日に、DAPTを除去し、培地に1μMスムーズンドアゴニスト(SAG)及びFGF8(75ng/ml)をさらに10日補う。ニューロンをこの段階で再播種する。その後に、SAG及びFGF8を抜きとり、15日間、BDNF(30ng/ml)、GDNF(30ng/ml)、TGF-b3(2mM)、及びdcAMP(2mM、Sigma)に替える。

【０２３７】

(C.免疫蛍光染色及びELISA)

細胞を96ウェルプレートに播種し、4%パラホルムアルデヒドを使用して30分間固定化する。PBS洗浄の後、0.1% Triton（商標）X-100を使用して細胞を10分間透過処理し、5%ヤギ血清を1時間使用してブロックする。細胞を、一次抗体チロシンヒドロキシラーゼ(St John's Laboratory);DAT(Abcam);Tuj(Millipore);Tom20(BD Biosciences);活性化カスパーゼ3(Cell Signaling);α-シヌクレイン(Cell Signaling);リン酸化α-シヌクレイン(Millipore)と共に4℃で16時間インキュベートする。PBS-Tween(登録商標)を使用して細胞を洗浄し、画像化の前に、Alexa Fluor（商標）-コンジュゲート二次抗体488及び568(Invitrogen)並びにHoescht(Sigma)1μMと共にインキュベートする。Opera Phenix（商標）ハイコンテントイメージングシステム(Perkin Elmer)を使用して画像化を実施した。

【０２３８】

ドーパミンELISAを、ドーパミン研究ELISAキット(Labor Diagnostika Nord GmbH &Co. KG)を製造者の説明書に従って実施する。細胞を、系(line)あたり同時に3種の異なる条件を利用して37℃でインキュベートすることにより、ドーパミン放出を得る。全てのウェルにおいて培地を除去し、次いで、第1のウェルをCa^{2+}及びMg^{2+}を含むHBSS(Life TechnologiesによるGibco)と共に30分間インキュベートし、第2のウェルをCa^{2+}及びMg^{2+}を含むHBSS中で15分間インキュベートし、次いで56mM KCl(Fisher chemical)をさらに15分間加え、第3のウェルをCa^{2+}及びMg^{2+}を含まないHBSS(Life TechnologiesによるGibco)であって2mM EDTAを含むHBSSと共に15分間インキュベートし、次いで56mM KClをさらに15分間加える。直ちに培地をエッペンドルフに回収し、Accutase(登録商標)を使用して細胞を収集し、400gで4分間遠心分離して、10μlのPBSに再懸濁させる。EDTA 1mM及びピロ亜硫酸ナトリウム(Sigma)4mMを、培地及びペレットの両方に加えて、ドーパミンを保存する。

【０２３９】

(MMPプロトコル)

線維芽細胞を培養し、Griener黒色384μClear(登録商標)プレート内にウェルあたり10000細胞で、50μlの培地体積で播種した。プレートを一晩インキュベーター中においたままにして、線維芽細胞をプレート表面に付着させる。翌朝、グルコース系の培地を、25μlのガラクトース系培地に替える。次いで、ECHO(登録商標)550液体ハンドリングシステムを使用して、プレートに化合物を加えた。ウェルに、化合物の0.06nM～300nMの8点の濃度範囲を与えるように加えた。添加の後に、ウェルを、さらなる25μlのガラクトース系培地で満たし、次いで、インキュベーター中に24時間おいておく。24時間後に、培地をウェルから除去し、100nM TMRM(Sigma)及び10μM Hoechst Stain(Sigma)を含む25ulのフェノール不含最小必須培地(mediuim)に替える。プレートをさらに1時間インキュベーターに戻し、その後染色培地を除去し、25ulのフェノール不含MEMに替える。次いで、IN Cellハイコンテント顕微鏡(GE Healthcare)を使用して、37℃でCO_2と

共に、2チャンネルでウェルあたり10視野で、Cy3励起542nm、発光604～64nm;及びDAPI励起350nm、発光450～55nmでプレートを画像化する。画像化の後、プレートを処分し、INCellデベロッパーToolkit(GE Healthcare)を使用して、画像をデータマイニングする。

【０２４０】

(ATPプロトコル)

ATPプロトコルは、概して、Mortiboysらの文献「ミトコンドリアの機能及び形態は、パーキン変異線維芽細胞中で損なわれる(Mitochondrial function and morphology are impaired in parkin-mutant fibroblasts)」(Ann Neurol. 2008 Nov; 64(5):555-65)に記載される通りである。簡潔に言うと、線維芽細胞を培養し、白色384ウェルプレート内にウェルあたり5000細胞で、50μlの培地体積で播種した。プレートを一晩インキュベーター内においたままにして、線維芽細胞をプレート表面に付着させる。翌朝、グルコース系培地を、25μlのガラクトース系培地に替える。ECHO 550液体ハンドリングシステムを使用して化合物をプレートに加える。ウェルに、化合物の0.06nM～300nMの8点の濃度範囲を与えるように加えた。添加後に、ウェルを、さらなる25μlのガラクトース系培地で満たし、次いでインキュベーター内に24時間おいたままにする。このインキュベーションの後、培地をプレートから除き、ウェルを滅菌されたPBSにより2回洗浄する。ウェルを、ブランク対照として使用する16個の細胞のないウェルを含めて、25μlの滅菌されたPBSで満たし、それに続いてATPlite（商標）ルミネセンスATP検出アッセイシステム(Perkin Elmer)の12.5μlのLysis溶液で満たす。次いで、プレートをロータリーシェイカー上に5分間700 rpmで配置する。振とうの後、12.5μlのATP基質溶液(Perkin Elmer)を各ウェルに加え、さらに5分間振とうする。次いで、プレートを10分間暗所においてから、読み取る。PHERAStar(登録商標)プレートリーダーを使用して、ルミネセンス強度を記録する。ATPアッセイの後、プレートを、CyQUANT(登録商標)アッセイにおいてDNA含量に関して直ちにアッセイする。

【０２４１】

ATPアッセイの直後に、DNA含量をCyQUANT(登録商標)NF細胞増殖アッセイキット(ThermoFisher)によりアッセイする。CyQUANT(登録商標)バッファをアッセイの直前に調製し、x1 HBSS溶液のmlあたり1ulのCyQUANT(登録商標)染料で構成されている。12.5ulのCyQUANT(登録商標)バッファを各ウェルに加える。プレートをインキュベーター内に1時間おいたままにし、次いでPHERAStar(登録商標)プレートリーダーで、497nmでの励起及び520nmでの発光で読み取る。

【０２４２】

各ウェルのATP定量化を以下の式を使用して決定する:

【数１】

$$ATPスコア = \frac{ATPliteブランク補正値}{CyQUANTブランク補正値}$$

【０２４３】

(一次スクリーンアッセイのデータ分析)

系及び化合物あたり三連でアッセイを繰り返した後、データをGraph pad Prism 7ソフトウェアスイートに入力して、用量反応曲線を、デフォルトの「[アゴニスト]対応答(3つのパラメーター)」式を使用して生成させる。

【数２】

$$y = ボトム + x \times \frac{トップ-ボトム}{EC50 + x}$$

【０２４４】

このEC$_{50}$値から、最低の応答及び最大の応答を採り、評価した5つの異なる系の間の幾何平均を計算するために使用した。

「[アゴニスト]対応答(3つのパラメーター)」式からあいまいな結果を示した化合物から誘導された結果を、それらを含めることにより導入された高いゆがみのために幾何平均計算から排除した。

【０２４５】

(Seahorseアッセイ)

線維芽細胞を、Seahorse 24ウェルプレートにウェルあたり50,000細胞で播種する。細胞を2日間付着させる。培地を、グルコース及びピルビン酸ナトリウムを含むSeahorse DMEM培地に変え、37℃で通常の空気のCO_2で1時間平衡化させる。プレートをSeahorseマシンに入れ、混合(2分)、待機(3分)、及び測定(3分)のプログラムを走らせる。基礎呼吸及びECARの3回の測定の後に、0.5μMオリゴマイシンを注入し、その後に、さらに3回の測定を行う。次いで、0.5μMのFCCPを注入し、3回の測定を行い、最後に、1μMロテノンを注入し、3回の測定を行う。全測定が完了した後、細胞を10μM Hoeschtで染色し、InCellを使用して画像化して、正規化のためにウェルあたりの細胞の数を計測する。この古典的なミトコンドリアストレステスト実験プロトコルにより、ミトコンドリア基礎呼吸、ATP関連呼吸(ATP生成と結びつく量)、最大及び予備呼吸能、非ミトコンドリアの呼吸数、並びにグリコソリシス(glycosolysis）の代理指標である細胞外酸性化速度を計算できる。

【０２４６】

(複合体Iアッセイ)

エクスビボマウス脳を、250 mMスクロース、20 mM HEPES、3 mM EDTA、pH7.5の緩衝液中で、4℃で均質化した。均質化は、皮質試料ではDounceホモジナイザーを使用して、単離した線条体では0.5mmシリンジに繰り返し通すことにより実施した。次いで、試料を、AbCam比色定量複合体Iアッセイキットの30μlの洗剤と共に氷上で20分間インキュベートした。次いで、試料を13,000rpmで30分間遠心分離する。条件あたり三連の試料を、キットブロッキングバッファを使用して、AbCam比色定量複合体Iアッセイキットプレート上で、3時間ブロッキングした。次いで、試料を、キット洗浄バッファを使用して3回洗浄してから、NADH及び比色定量染料を含むキットアッセイバッファを加える。アッセイプレートを、30秒の間隔で50分間450nmで読み取るカイネティックアッセイプログラムにおいて、プレートリーダーで読み取る。

【０２４７】

(D. iニューロンにおけるミトコンドリアの機能及び形態測定)

細胞を96ウェルプレートに播種する;ライブイメージングでは、細胞を、80nMテトラメチルローダミン(tetramethlyrhodamine)(TMRM)、1μM LysoTracker(登録商標)Green(Invitrogen)、及び1μMのHoechst染色液(Sigma)と共に1時間37℃でインキュベートしてから、Opera Phenix（商標）を使用して画像化する。細胞ATP測定は、ATPliteキット(Perkin Elmer)を使用して製造者の説明書に従って実施する。ミトコンドリア活性酸素種生成を、20μMのミトコンドリアNpFR2(プローブ;Dr Liz New、University of Sydney、Australiaからの贈呈)及び1μMのHoechst染色液を使用して30分間37℃で評価し、次いで、染料を除去し、Opera Phenix（商標）を使用して細胞を画像化する。ライブイメージング実験から生じた画像を、Harmony(登録商標)(Perkin Elmerソフトウェア)を使用して分析した。発明者らは、核、細胞の境界及び突起、ミトコンドリア、リソソーム、オートファゴソームを分けるためにプロトコルを開発した。発明者らは、zスタックから収集したz投影画像のみを分析した。

【０２４８】

(結果)

(線維芽細胞)

ミトコンドリア膜電位を、本発明の化合物又は対照薬化合物により処理された孤発性パーキンソン病を有する6人(表1)又は3人(表2)の患者由来の線維芽細胞において測定した。

結果を表1及び2に示すが、「ボトム」=最低投与量の化合物(0.06nM)による最大応答及び「トップ」=最高投与量の化合物(300nM)による最大応答である。

表1‐6人の孤発性PD患者線維芽細胞からのミトコンドリア膜電位データ

【表３】

化　合　物	E	F	G	H	2	7	9
ボトム（ビヒクル処理に対する%）	104.9	110	103.4	99.83	107.3	100.4	109.8
トップ（ビヒクル処理に対する%）	111.8	108.1	123.3	109.1	112	114	112.4
EC_{50} (nM)	23.29	0.6738	282.1	4.581	20.82	4.066	2.186

表2‐3人の孤発性PD患者線維芽細胞からのミトコンドリア膜電位データ

【表４】

化　合　物	14	17	19	20	22	27	30	31
ボトム（ビヒクル処理に対する%）	94.3	88.9	95.9	99.8	99.3	102.6	98.4	99.6
トップ（ビヒクル処理に対する%）	166.8	152.3	143.1	147.1	145.8	158.9	155.6	151.1
EC_{50} (nM)	18.9	127.6	104.4	17.7	45.4	171.1	21.01	5.5

備考：sPD患者は、対照に比べてMMPの18%の平均減少を有する。したがって、ビヒクル処理sPD患者レベルからの118%のMMPの増加が、MMPを対照レベルに戻すだろう。

【０２４９】

細胞ATPレベルを、本発明の化合物又は対照薬化合物により処理された、孤発性パーキンソン病を有する6人(表3)又は3人(表4)の患者からの線維芽細胞において測定した。結果を表3及び4に示すが、「ボトム」=最低投与量の化合物(0.06nM)による最大応答及び「トップ」=最高投与量の化合物(300nM)による最大応答である。

表3‐6人の孤発性PD患者線維芽細胞からの細胞ATPレベルデータ

【表５】

化　合　物	E	F	G	H	2	7	9
ボトム（ビヒクル処理に対する%）	81.59	99.91	83.3	87.64	79.9	112	99.04
トップ（ビヒクル処理に対する%）	135.5	111.9	92.72	120.8	112.6	171.8	102.9
EC_{50} (nM)	18.79	1.912	58.35	0.1247	1.078	0.4293	21.32

表4‐3人の孤発性PD患者線維芽細胞からの細胞ATPレベルデータ

【表６】

化　合　物	14	17	19	20	22	27	30	31
ボトム（ビヒクル処理に対する%）	107	100.7	98.8	102.4	95.9	101.4	96.7	108.1
トップ（ビヒクル処理に対する%）	126.9	132.2	122.3	121.7	115.9	113.8	115.3	133
EC_{50} (nM)	1.3	17.2	8.9	34.7	6.2	16.6	4.2	13.3

備考:sPD線維芽細胞は、対照と比べて細胞ATPレベルの24%の平均減少を有する。したがって、124%のビヒクル処理sPD線維芽細胞の%は、対照ATPレベルへの増加である。

【０２５０】

上述のMMP及びATPアッセイは、毒性測定と共に、一次患者線維芽細胞における化合物の一次スクリーンを構成する。どの化合物が一次スクリーンにおいて最も活性があるかを考察する際に、効力を示すEC50値及び両アッセイの最大応答%を含む全情報を考慮に入れる;合わせた活性に基づいて、専門の生物学者は各化合物に関して決定を下す。

【０２５１】

6人の孤発性PD患者線維芽細胞系及び6人の対照のseahorseアッセイから得られた酸素消費データを、図1A、1B、及び1Cに示すが、そこから、sPD線維芽細胞が、ミトコンドリアの基礎呼吸の42%の有意な減少(*** p＜0.005)、最大呼吸の48%の有意な減少(* p＜0.05)、及びATP関連呼吸の18%の有意な減少(* p＜0.05)を示すことがわかる。これは、UDCAによる処理により改善されないが、化合物7による処理は、3種のミトコンドリアのパラメーターの全てを著しく改善する。両化合物が、UDCAでは100nM、化合物7では50nMであるEC90濃度の投与量で投与されることに留意されたい。したがって、化合物7が、酸素消費量により測定されるミトコンドリア機能のより大きな増加を提供し、それが、この効果(affect)をより低濃度で提供することが明らかである。

【０２５２】

(6人の孤発性の線維芽細胞及び6人の対照における細胞外酸性化速度)

sPD線維芽細胞は、対照と比べてECAR(解糖の代理指標)の44%の有意な減少を有する(*** p＜0.005)。図2に示される通り、これは、UDCAによる処理では変わらないが、化合物7による処理により著しく改善される。

【０２５３】

上記データは、sPD患者由来の一次線維芽細胞における化合物のミトコンドリア保護効果を示すが、PDにおいて主として冒される細胞型はドーパミン作動性ニューロンである。以下のデータは、3人のsPD患者由来のドーパミン作動性ニューロンから得た結果を示す;これらの培養物は、およそ96%ドーパミン作動性ニューロンであり、現在、この方法論は、そのような純粋なドーパミン作動性培養物を患者細胞から生成させる唯一のプロトコルである(University of SheffieldのMortiboysにより開発された方法);したがって、これが、PDにおいて冒されているニューロンを最も厳密に表す患者由来モデルである。

【０２５４】

以下の表5は、未処理の場合、又はUDCAか化合物7のいずれかにより処理された場合の、対照に対してsPD患者由来の人工神経細胞におけるミトコンドリア機能及び神経形態測定値の結果を示す。

表5 - 人工神経細胞

【表７】

パラメーター	対照から人工神経細胞におけるレベルの%		
	未処理sPD患者	UDCAにより処理されたsPD患者	化合物7により処理されたsPD患者
ATP 正規化 (対照に対する%)	50	82	101
ATP EC_{50} (nM)		5	0.8
MMP 正規化 (対照に対する%)	52	73	100
MMP EC_{50} (nM)		7.3	0.52
ROS (正規化) (% 対照)	115	110	103
神経形態 (伸長 ; % 対照)	48	64	78
活性化カスパーゼ3 レベル	162	143	100
ドーパミンレベル	0	効果なし	ドーパミン放出の ~5%増加

【０２５５】

表5のデータは、化合物7が、神経形態を改善し、アポトーシスレベル(活性化カスパーゼ3レベルにより測定)を減少させるのに加えて、sPD由来ドーパミン作動性ニューロンにおけるミトコンドリアの両パラメーターに対する保護効果を与えることを非常に明らかに示す。アポトーシスは、培養物中のドーパミン作動性ニューロン及びPDを有する患者中のドーパミン作動性ニューロンの細胞死の主要な機構である。

【０２５６】

(化合物7によるインビボマウスデータ)

図3は、ミトコンドリア呼吸鎖複合体I活性が、野生型マウス全脳ホモジネートにおいて、化合物7の4mg/kg及び12mg/kgの投薬後に、用量依存的に著しく増加することを示す。4mg/kg投与量では増加はおよそ380%であり、12mg/kg投与量では、未処理の対照と比較して複合体I活性のおよそ800%の増加がある(* p＜0.05)。

【０２５７】

図4は、下記を投与されたマウスの左線条体マウス脳ホモジネートにおける複合体1活性の結果を示す:

・ビヒクル
・ビヒクル+12mg化合物7
・MPTP
・MPTP+1mg化合物7
・MPTP+4mg化合物7
・MPTP+12mg化合物7

【０２５８】

化合物7のみによる処理は、未処理の対照と比べて複合体I活性のおよそ30%の増加を起

こす(* p＜0.05)。MPTPによる処理は、未処理の対照と比べて複合体I活性の50%の減少を起こすが(** p＜0.01)、1mg化合物7とMPTPにより同時に処理すると、複合体I活性のMPTP誘導性の減少を防ぎ、複合体Iを通常のレベルに保ち(MPTPのみの処理と比較して** p＜0.01)、MPTPと同時の化合物7の投与量が増加すると、MPTPによる複合体I活性の減少を防ぐようである。

【０２５９】

アルツハイマー病患者線維芽細胞における化合物の活性

sAD及び家族性AD(PSEN1変異体)の両方から得た線維芽細胞を、総細胞ATPレベルのために同じ一次スクリーニングアッセイを使用して試験した。sAD及びPSEN1患者線維芽細胞は、対照と比べて21%の減少を有する。以下の表6に示されるデータは、100nM濃度の化合物による24時間の処理後のATPレベルの平均の増加である。細胞がATPレベルの21%の平均の減少を有するので、21%の増加により対照レベルに回復し、21%より高いと、対照レベルを超えて増加する。

表6

【表８】

化　合　物	UDCA	2	7	8
ビヒクル処理に対する増加%	12%	65%	24%	65%

【０２６０】

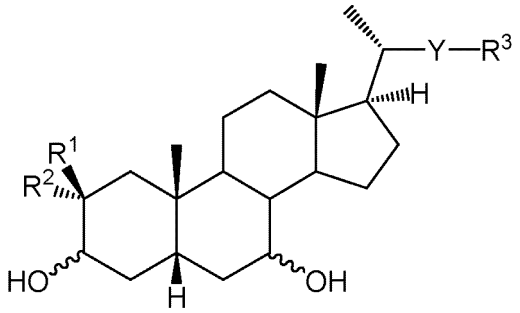
データは、化合物2、7、及び8による処理が、UDCA処理よりも有益な細胞ATPレベルの回復を有することを明らかに示す。さらに、化合物2及び8は、ATPレベルを劇的に増加させるのに特に有効である。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

（態様１）

一般式(I)の化合物:

（化１）



(I)

(式中

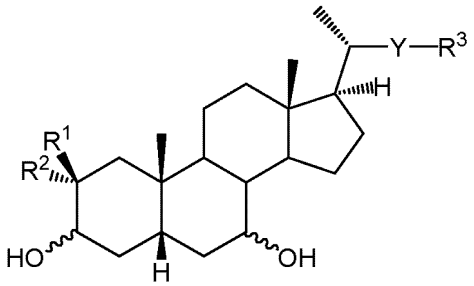
R^1及びR^2の一方はFであり、R^1及びR^2の他方はH又はFであり;

Yは結合であるか、又はC_{1-20}アルキレン、C_{2-20}アルケニレン、若しくはC_{2-20}アルキニレンリンカー基であり;

R^3は、$C(O)OR^{12}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$S(O)_2R^{12}$、$OS(O)_2R^{12}$、$S(O)_2OR^{12}$、$OS(O)_2OR^{12}$、$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、$C(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$NHC(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$OP(O)(OR^{12})_2$、$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$、又は$C(O)NR^{12}C(O)CH_2NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であり;

各R^{12}は、独立に、H又はハロ、OR^{10}、$NR^{10}R^{11}$、R^{16}、及びアリールから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルであり;

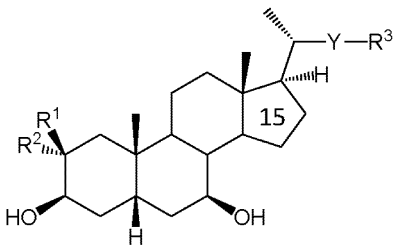
各R^{10}及びR^{11}は、独立に、H又はC_{1-6}アルキルであり;
R^{13}は、H、ハロ及びアリールから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されているC_{1-6}アルキル;又は3～8員炭素環若しくは複素環(ここで、前記炭素環又は複素環は、=O及びR^{16}から選択される1つ以上の置換基により任意に置換されている);又はフェニル若しくは5若しくは6員ヘテロアリール環(ここで、前記フェニル又はヘテロアリール環は、置換基R^{16}により任意に置換されている)であるか;又は
R^{3}が、$C(O)NR^{12}R^{13}$又は$S(O)_2NR^{12}R^{13}$である場合、R^{12}とR^{13}は、それらが結合している窒素原子と共に、N、O、及びSから選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含み;$CH_2C(O)OH$、$C(O)OH$、C_{1-6}アルキル、$C(O)OC_{1-6}$アルキル、$S(O)_2OH$、=O、及び=N-OHから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されており;かつ非置換若しくはハロ及びニトロから選択される1つ以上の置換基により置換されているフェニル基に任意に縮合している、3～8員複素環を形成し;
nは、1、2、又は3であり;
各R^{15}は、独立に、H又はハロ、フェニル、及び5若しくは6員ヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されているC_{1-6}アルキル;3～8員シクロアルキル基;又はアミノ酸の側鎖である基R^{14}であるか;又は
nが2又は3である場合、2つのR^{15}基は、それらが結合している炭素原子及び介在する炭素原子が存在する場合任意にそれと結合して、基$[CH(R^{15})]_n$が3～8員炭素環であるように-$(CH_2)_p$-を形成でき;
pは、1、2、3、4、5、又は6であり;
R^{16}は、C(O)OH、$S(O)_2OH$、$S(O)_2(C_{1-6}$アルキル)、$OS(O)_2OH$、及び$P(O)(OH)_2$から選択される);
又はその医薬として許容し得る塩若しくは同位体変種。
(態様２)
一般式(I')の化合物:
(化２)



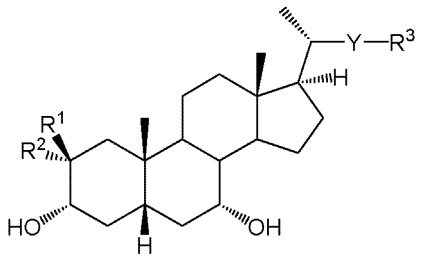
(I')

(式中
R^{1}及びR^{2}の一方はFであり、R^{1}及びR^{2}の他方はH又はFであり;
Yは結合であるか、又はC_{1-20}アルキレン、C_{2-20}アルケニレン、若しくはC_{2-20}アルキニレンリンカー基であり;
R^{3}は、$C(O)OR^{12}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$S(O)_2R^{12}$、$OS(O)_2R^{12}$、$S(O)_2OR^{12}$、$OS(O)_2OR^{12}$、$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、$C(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$NHC(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$、$OP(O)(OR^{12})_2$、$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$、又は$C(O)NR^{12}C(O)CH_2NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$であり、
各R^{12}は、独立に、H、又は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルであり;
R^{13}は、H、1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキル、又は置換基R^{16}により任意に置換されている5若しくは6員炭素環であるか;又は
R^{12}とR^{13}は、それらが結合している窒素原子と共に、さらなる窒素原子を任意に含み、$CH_2C(O)OH$、$C(O)OH$、$S(O)_2OH$、=O、若しくは=N-OH基から選択される1つ以上の置換

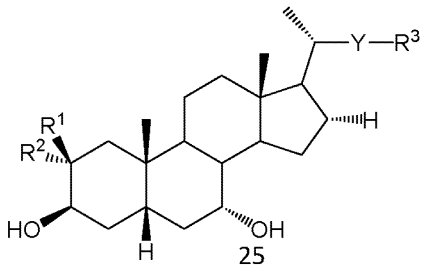
基により任意に置換されており、かつ非置換若しくはハロ及びニトロから選択される1つ以上の置換基により置換されているフェニル基に任意に縮合している、5若しくは6員複素環を形成し;
各R^{15}は、独立に、H又は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキル、又はアミノ酸の側鎖である基R^{14}であり;
nは、1、2、又は3であり;
R^{16}は、C(O)OH、$S(O)_2OH$、$OS(O)_2OH$、及び$P(O)(OH)_2$から選択される);
又はその医薬として許容し得る塩若しくは同位体変種。
（態様３）
一般式(IA)、(IB)、(IC)、又は(ID)の化合物である、態様１又は態様２記載の化合物:
（化３）



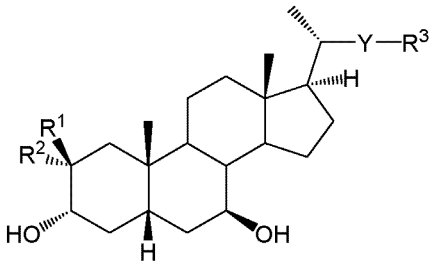
(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

(式中、R^1、R^2、Y、及びR^3は、一般式(I)に関して上記で定義された通りである)。
（態様４）
一般式(IA)の化合物である、態様３記載の化合物。
（態様５）
一般式(IB)の化合物である、態様３記載の化合物。
（態様６）
R^1及びR^2が両方ともFである、態様１～５のいずれか一項記載の化合物。
（態様７）
Yが、結合又はC_{1-3}アルキレン若しくはC_{2-3}アルケニレンリンカー基である、態様１～６のいずれか一項記載の化合物。
（態様８）
Yが$-CH_2CH_2-$である、態様７記載の化合物。
（態様９）
R^3が、$C(O)OR^{12}$、$C(O)NR^{12}CH(R^{14})C(O)OH$、又は$C(O)NR^{12}CH(R^{15})CH(R^{15})S(O)_2OH$であるか(式中、$R^{12}$及び$R^{14}$は、態様１に定義された通りであり、$R^{15}$は、H又は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである);又はR^3が、$C(O)OR^{12}$、$(C(O)N(R^{12})(R^{13})$、又は$C(O)NR^{12}[CH(R^{15})]_nR^{16}$である(式中、$R^{12}$、$R^{13}$、$R^{15}$、$R^{16}$、及びnは、態様１に定義された通りである）、態様１～８のいずれか一項記載の化合物。
（態様１０）

R^{12}が、H、又はR^{16}若しくはN(R^{10})(R^{11})により任意に置換されているメチル若しくはエチルであるか;又は
R^{3}が、C(O)NR^{12}S(O)$_2$$R^{13}$、NHC(O)N$R^{12}$S(O)$_2$$R^{13}$、C(O)N$R^{12}$[CH($R^{15}$)]$_n$$R^{16}$、又はC(O)N$R^{12}$C(O)C$H_2NR^{12}$[CH($R^{15}$)]$_n$$R^{16}$であり;且つ、$R^{12}$が、H又はメチルであり;且つ／又は
R^{13}が、存在する場合、好適には、R^{16}若しくは=Oにより任意に置換されている5若しくは6員炭素環若しくは複素環;又はR^{16}により任意に置換されているフェニルであるか;又は
R^{3}が、C(O)N$R^{12}$$R^{13}$又はS(O)$_2NR^{12}$$R^{13}$であり、$R^{12}$と$R^{13}$が、それらが結合している窒素原子と共に、$R^{16}$及び=Oから選択される1つ以上の置換基により任意に置換されており、かつO、N、及びSから選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含む、5若しくは6員複素環を形成するか;且つ／又は
R^{16}が、存在する場合、C(O)OH、S(O)$_2$OH、S(O)$_2$(C_{1-6}アルキル)、又はOS(O)$_2$OHであるか;又は
R^{16}が、存在する場合、C(O)OH、S(O)$_2$OH、OS(O)$_2$OH、又はP(O)(OH)$_2$であり、かつ該化合物が医薬として許容し得る塩の形態である、態様１～９のいずれか一項記載の化合物。

（態様１１）
R^{3}がC(O)OR^{12}である態様１～１０のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様１２）
R^{12}が、H、$CH_2$$R^{16}$、又は-$CH_2$$CH_2$$R^{16}$である(式中、$R^{16}$は上記で定義された通りである)、態様１１記載の化合物。

（態様１３）
R^{3}がC(O)NR^{12}[CH(R^{15})]$_n$$R^{16}$である態様１～１０のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様１４）
R^{12}が、H、メチル、又はR^{16}により置換されているメチルである、態様１３記載の化合物。

（態様１５）
R^{3}が、C(O)NR^{12}CH(R^{14})C(O)OH又はC(O)NR^{12}CH(R^{15})CH(R^{15})S(O)$_2$OHであり、R^{14}がアミノ酸の側鎖であり、かつR^{15}が、H又は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである、態様１３又は態様１４記載の化合物。

（態様１６）
R^{3}が、C(O)NR^{12}CH(R^{14})C(O)OHであり、R^{12}が、H若しくはメチルであり、かつR^{14}がHであるか;又は
R^{3}が、C(O)NR^{12}CH(R^{15})CH(R^{15})S(O)$_2$OHであり、R^{12}が、H若しくはメチルであり、かつ両R^{15}部分がHである、態様１５記載の化合物。

（態様１７）
各R^{15}が、独立に、H又は態様１に述べられた通りに任意に置換されたC_{1-4}アルキルであるか;又は
nが、2若しくは3であり、かつ2つのR^{15}基が、それらが結合している炭素原子及び介在する炭素原子が存在する場合任意にそれと共に結合して、5～7員炭素環を形成する、態様１３又は態様１４記載の化合物。

（態様１８）
R^{3}がC(O)N$R^{12}$$R^{13}$である、態様１～１０のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様１９）
R^{12}が、H又は単一のR^{16}置換基により置換されているC_{1-3}アルキルであり、R^{16}が態様１に定義された通りである、態様１８記載の化合物。

（態様２０）

R^{13}が、フェニル、又は5～7員のシクロアルキル若しくはヘテロシクリル基であり、そのいずれも、単一のR^{16}置換基により任意に置換されており、かつシクロアルキル及びヘテロシクリル基が1つ以上の=O置換基により置換されている、態様１８又は態様１９記載の化合物。

（態様２１）

２β-フルオロケノデオキシコール酸(化合物1);
2β-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物2);
2α-フルオロ-3β,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物3);
2α-フルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物4);
2α-フルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物5);
2α-フルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物6);
2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物7);
2,2-ジフルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物8);
2,2-ジフルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物9);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-エチルスルホン酸(化合物10);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-プロパン酸(化合物11);
N-(メチル),N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-酢酸(化合物12);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-トランス-2-シクロヘキサンカルボン酸(化合物13);
1-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-ピペリジン-3-カルボン酸(化合物14);
3-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-4-チアゾリジン-カルボン酸(化合物15);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-モルホリン(化合物16);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)-メチルカルボン酸(化合物17)
N-(カルボキシメチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノ酢酸(化合物18);
N-(メチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)エチルスルホン酸(化合物19);
3-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)アミノ-プロパンスルホン酸(化合物20);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-アミド)メタンスルホン酸(化合物21);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノエチル硫酸(化合物22);
O-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-ヒドロキシエチルスルホン酸(化合物23);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)アニリン-2-スルホン酸(化合物24);
N-(シクロヘキシル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-プロパンスルホン酸(化合物25);
N-(シクロヘキシル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-2-アミノ-エタンスルホン酸(化合物26);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)2-アミノエチルメチルスルホン(化合物27);

N-(エチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-テトラヒドロチオフェンジオキシド(化合物28);
N-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-3-アミノ-テトラヒドロチオフェンジオキシド(化合物29);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)-チオモルホリン-ジオキシド(化合物30);
N-(2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-オイル)1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イルアミン(化合物31)
から選択される態様１記載の化合物;及び
その医薬として許容し得る塩(適切な場合)、特に、ナトリウム又はカリウム塩、特にナトリウム塩又は(化合物18の場合)二ナトリウム塩などの金属塩。

（態様２２）
医薬に使用するための、例えば神経変性疾患の治療又は予防に使用するための、態様１～２１のいずれか一項記載の化合物。

（態様２３）
神経変性疾患の治療又は予防のための医薬の製造における、態様１～２１のいずれか一項記載の化合物の使用。

（態様２４）
神経変性疾患の治療又は予防の方法であって、そのような治療を必要とする患者に、有効量の態様１～２１のいずれか一項記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

（態様２５）
前記神経変性疾患が、パーキンソン病、軽度認知機能障害、認知症(アルツハイマー病、血管性認知症、及びレビー小体型認知症を含む)、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(運動ニューロン疾患)、進行性核上性麻痺、又はウィルソン病である、態様２２記載の使用のための化合物、態様２３記載の使用、又は態様２４記載の方法。

（態様２６）
前記神経変性疾患がパーキンソン病であり、前記化合物が、態様３に定義された一般式(IA)及び(ID)の化合物から選択される、態様２５記載の使用のための化合物、使用、又は方法。

（態様２７）
前記化合物が、2,2-ジフルオロ-3β,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物7)及びジフルオロ-3α,7β-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物9)から選択される、態様２６記載の使用のための化合物、使用、又は方法。

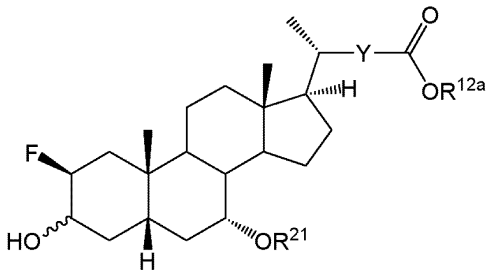
（態様２８）
前記神経変性疾患がアルツハイマー病であり、前記化合物が、態様３に定義された一般式(IB)の化合物から選択される、態様２６記載の使用のための化合物、使用、又は方法。

（態様２９）
前記化合物が、2,2-ジフルオロ-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸(化合物8)である、態様２８記載の使用のための化合物、使用、又は方法。

（態様３０）
態様１～２１のいずれか一項記載の化合物及び医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む医薬組成物。

（態様３１）
下記を含む、態様１～２１のいずれか一項記載の化合物の製造方法:
A. R^1がFであり、R^3が$C(O)OR^{12a}$である(式中、R^{12a}は1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルである)、態様３に定義された一般式(IB)又は(IC)の化合物では:
酸により、一般式(II)の化合物を処理すること:

（化４）



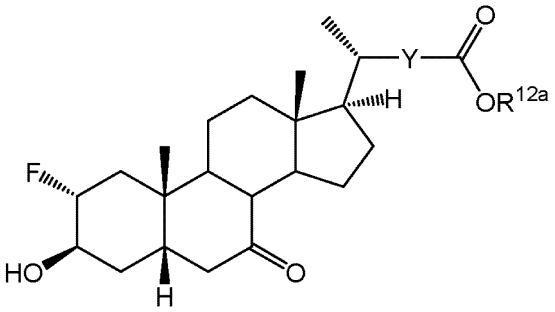
(II)

(式中、Y及びR^3は、態様１に定義された通りであり;R^{12a}は、1つ以上のハロ若しくはアリール基により任意に置換されているC_{1-6}アルキルであり;かつR^{21}は、酸不安定であるOH保護基である）;

B．R^2がFであり、R^3がC(O)OR^{12a}である(式中、R^{12a}は一般式(II)に関して定義された通りである)、態様３に定義された一般式(IA)又は(IC)の化合物では:

一般式(XIIa)の化合物を還元すること:

（化５）



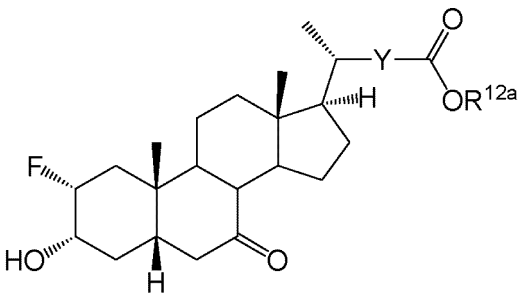
(XIIa)

(式中、Yは態様１に定義された通りであり、かつR^{12a}は、一般式(II)に関して定義された通りである);

C．R^2がFであり、R^3がC(O)OR^{12a}である(式中、R^{12a}は一般式(II)に関して定義された通りである)、態様３に定義された一般式(IB)又は(ID)の化合物では:

一般式(XIIb)の化合物を還元すること:

（化６）

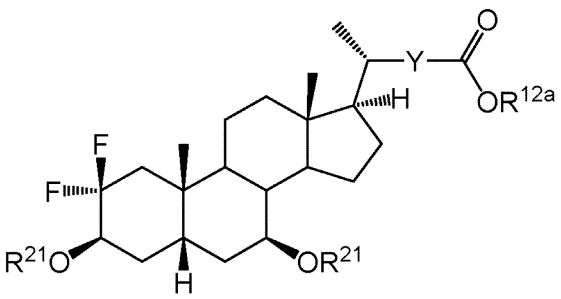


(XIIb)

(式中、Yは態様１に定義された通りであり、かつR^{12a}は一般式(II)に関して定義された通りである);

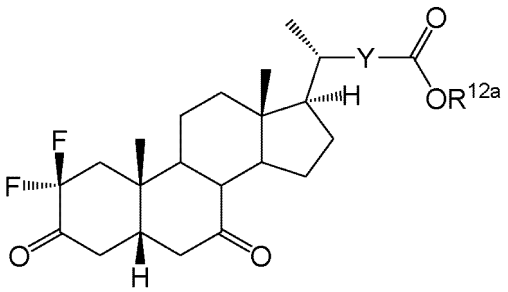
D．R^1及びR^2の両方がFであり、R^3がC(O)OR^{12a}である（式中、R^{12a}は一般式(II)に関して定義された通りである)、態様３に定義された一般式(IA)の化合物では:

酸と一般式(XXI)の化合物を反応させること:
（化７）



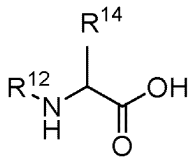
(XXI)

(式中、Yは態様１に定義された通りであり、かつR^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りである);
E．R^1及びR^2の両方がFであり、R^3がC(O)OR^{12a}である(式中、R^{12a}は一般式(II)に関して定義された通りである)、態様３に定義された一般式(IB)又は(ID)の化合物では:
一般式(XXII)の化合物を還元すること:
（化８）



(XXII)

(式中、Yは態様１にある通りであり、かつR^{12a}及びR^{21}は、一般式(II)に関して定義された通りである);
F．R^3がC(O)OHである一般式(I)の化合物では:
R^3がC(O)OR^{12a}である(式中、R^{12a}は一般式(II)に関して上記で定義された通りである)一般式(I)の化合物を加水分解すること;
G．R^3がC(O)N$R^{12}R^{13}$である一般式(I)の化合物では:
R^3がC(O)OHである一般式(I)の化合物を、一般式のアミン:
H-N$R^{12}R^{13}$
(式中、R^{12}及びR^{13}は、態様１に定義された通りである)と、カップリング試薬及びアミンの存在下で反応させること;
H．R^3がC(O)NR^{12}[CH(R^{15})]$_n$$R^{16}$である一般式(I)の化合物では:
R^3がC(O)OHである一般式(I)の化合物を、一般式(XL)の化合物:
HNR^{12}[CH(R^{15})]$_n$$R^{16}$
(XL)
(式中、R^{12}、R^{15}、n、及びR^{16}は、態様１に定義された通りである）と、カップリング剤及びアミンの存在下で反応させること;
I．R^3がC(O)NR^{12}CH(R^{14})C(O)OHである一般式(I)の化合物では:
カップリング剤及びアミンの存在下での、一般式(XLI)のアミノ酸:
（化９）



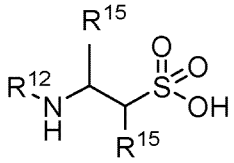
(XLI)

(式中、R^{12}及びR^{14}は態様１に定義された通りである）との反応により、R^3がC(O)OHである一般式(I)の化合物を反応させること

J．R^3が$C(O)NR^{12}CH(R^{15})CH(R^{15})S(O)_2OH$である一般式(I)の化合物では:

カップリング剤及びアミンの存在下での、一般式(XLII)の化合物:

（化１０）



(XLII)

(式中、R^{12}及びR^{15}は態様１に定義された通りである）との反応により、R^3がC(O)OHである一般式(I)の化合物を反応させること;

K．R^3が$C(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$である一般式(I)の化合物では:

カップリング試薬及びアミンの存在下で、R^3がC(O)OHである一般式(I)の化合物を、式:

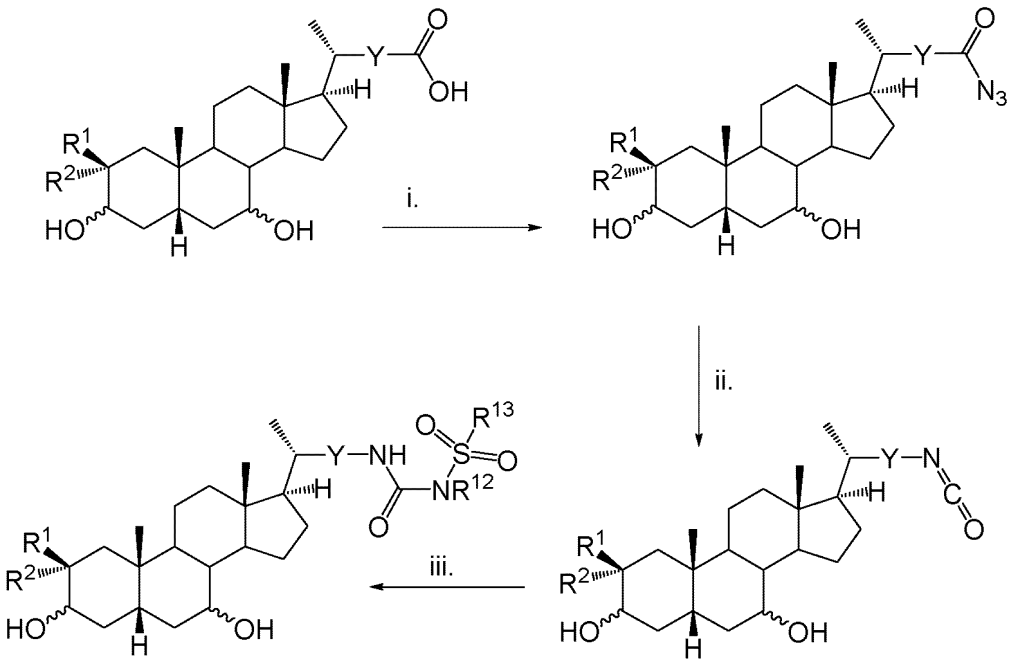
$NHR^{12}S(O)_2R^{13}$

の化合物(式中、R^{12}及びR^{13}は態様１に定義された通りである)と反応させること

L．R^3が$NHC(O)NR^{12}S(O)_2R^{13}$である一般式(I)の化合物では:

R^3がC(O)OHである一般式(I)の化合物を以下の通り反応させること:

（化１１）



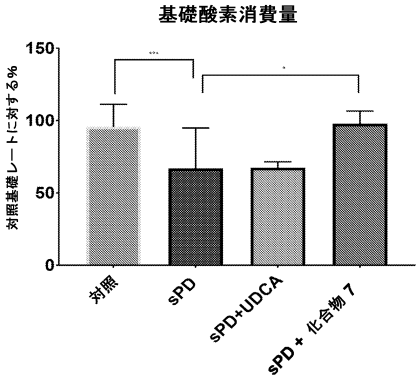
i ジフェニルホスホリルアジド/トリエチルアミン
ii 熱
iii $R^{13}SO_2NHR^{12}$

(式中、R^1、R^2、R^{12}、及びR^{13}は態様１に定義された通りである);
M．R^3が$S(O)_2OR^{12}$である一般式(I)の化合物では:
R^3が$C(O)OH$である一般式(I)の化合物を、塩化C_{1-6}アルカノイル若しくは塩化ベンゾイルと、又はC_{1-6}カルボン酸無水物と反応させて、保護された中間体を与えること;及び
該保護された中間体の該カルボン酸基を、水素化物還元剤による還元によりOHに変換して、還元された中間体を与えること;及び
該還元された中間体をハロゲン化して、該OH基がハロゲンに置き換えられたハロゲン化された中間体を与えること;及び
該ハロゲン化された中間体を、亜硫酸ナトリウムとアルコール性溶媒中で反応させること;
N．R^3が$OS(O)_2R^{12}$である一般式(I)の化合物では:
R^3が$C(O)OR^{12}$である一般式(I)の化合物を、塩化C_{1-6}アルカノイル若しくは塩化ベンゾイルと、又はC_{1-6}カルボン酸無水物と反応させて、あらゆるOH基を保護すること;及び
該保護された中間体の該$C(O)OR^{12}$を、水素化物還元剤による還元によりOHに変換して、還元された中間体を与えること;及び
該還元された中間体を、クロロスルホン酸と、塩基の存在下で反応させて、保護された生成物を与えること;及び
該保護された生成物の塩基加水分解により、該保護基を除去すること;
O．R^3が$S(O)_2R^{12}$である一般式(I)の化合物では:
上記(M)又は(N)の該還元された中間体をローソン試薬と反応させ、それに続いて、生じた生成物を酸化すること。

【図面】

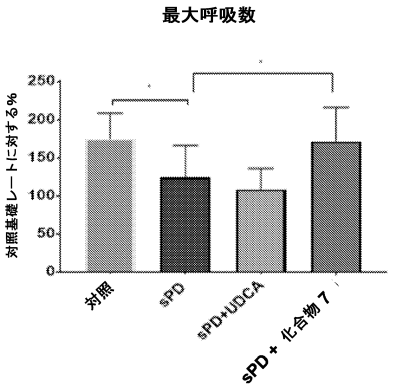
【図１Ａ】

図1A



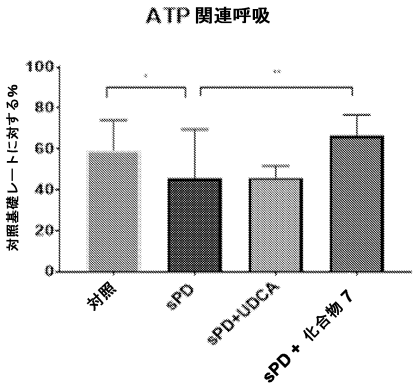
【図１Ｂ】

図1B



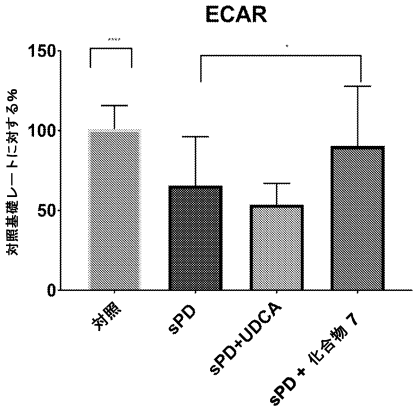
【図１Ｃ】

図1C



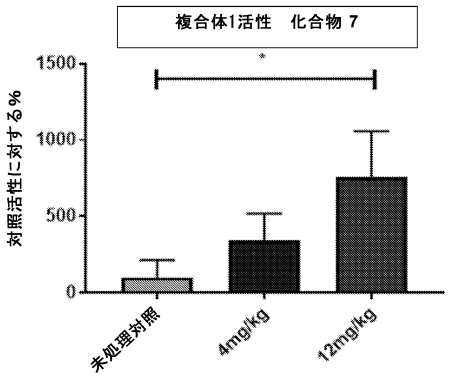
【図２】

図 2



【図３】

図３

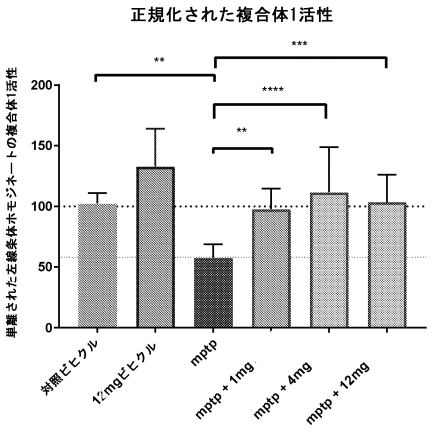


対照と12mg/kg投与の間の対応のないt検定

P 値	0.0239
P 値まとめ	*

【図４】

図４



フロントページの続き

(51)国際特許分類　　FI

A61P 21/02 (2006.01)		A61P	21/02
A61P 39/02 (2006.01)		A61P	39/02
A61K 31/575 (2006.01)		A61K	31/575

ルエイチ シンフィールド カリージエイト スクエアー １ ゲートウェイ ビルディング テムズ バリー サイエンス パーク シー／オー デクストラ ラボラトリーズ リミテッド

(72)発明者　ブルーノ ジャン ポル リンクラウ
英国 ハンプシャー エスオー５０ ７ピーエス イーストレイ パビリオン クローズ ２９

(72)発明者　ゲマ パッカー
英国 バークシャー アールジー２ ９エルエイチ シンフィールド カリージエイト スクエアー １ ゲートウェイ ビルディング テムズ バリー サイエンス パーク シー／オー デクストラ ラボラトリーズ リミテッド

(72)発明者　ジョセフ ワッツ
英国 ハンプシャー エスオー１７ １ビージェイ サウサンプトン ハイフィールド ユニバーシティー ロード シー／オー ザ ユニバーシティー オブ サウサンプトン

(72)発明者　ヘザー モルティボーイズ
英国 シェフィールド エス１０ ２エイチキュー グロソップ ロード ３８５エー ユニバーシティ オブ シェフィールド シェフィールド インスティテュート オブ トランスレーショナル ニューロサイエンス シー／オー デパートメント オブ ニューロサイエンス

(72)発明者　オリバー バンドマン
英国 シェフィールド エス１０ ２エイチキュー グロソップ ロード ３８５エー ユニバーシティ オブ シェフィールド シェフィールド インスティテュート オブ トランスレーショナル ニューロサイエンス シー／オー デパートメント オブ ニューロサイエンス

(72)発明者　クリストファー ヘイスティングス
英国 シェフィールド エス１０ ２エイチキュー グロソップ ロード ３８５エー ユニバーシティ オブ シェフィールド シェフィールド インスティテュート オブ トランスレーショナル ニューロサイエンス シー／オー デパートメント オブ ニューロサイエンス

審査官　早川 裕之

(56)参考文献
国際公開第２０２０／０２５９４２（WO，A１）
国際公開第９８／００５３３７（WO，A１）
国際公開第９６／０１６０７６（WO，A１）
中国特許出願公開第１０３３３３２１６（ＣＮ，A）
Bioorg. Med. Chem. Lett.，2014年，24，1222-1227

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｊ　９／００
Ａ６１Ｐ
Ａ６１Ｋ　３１／
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）