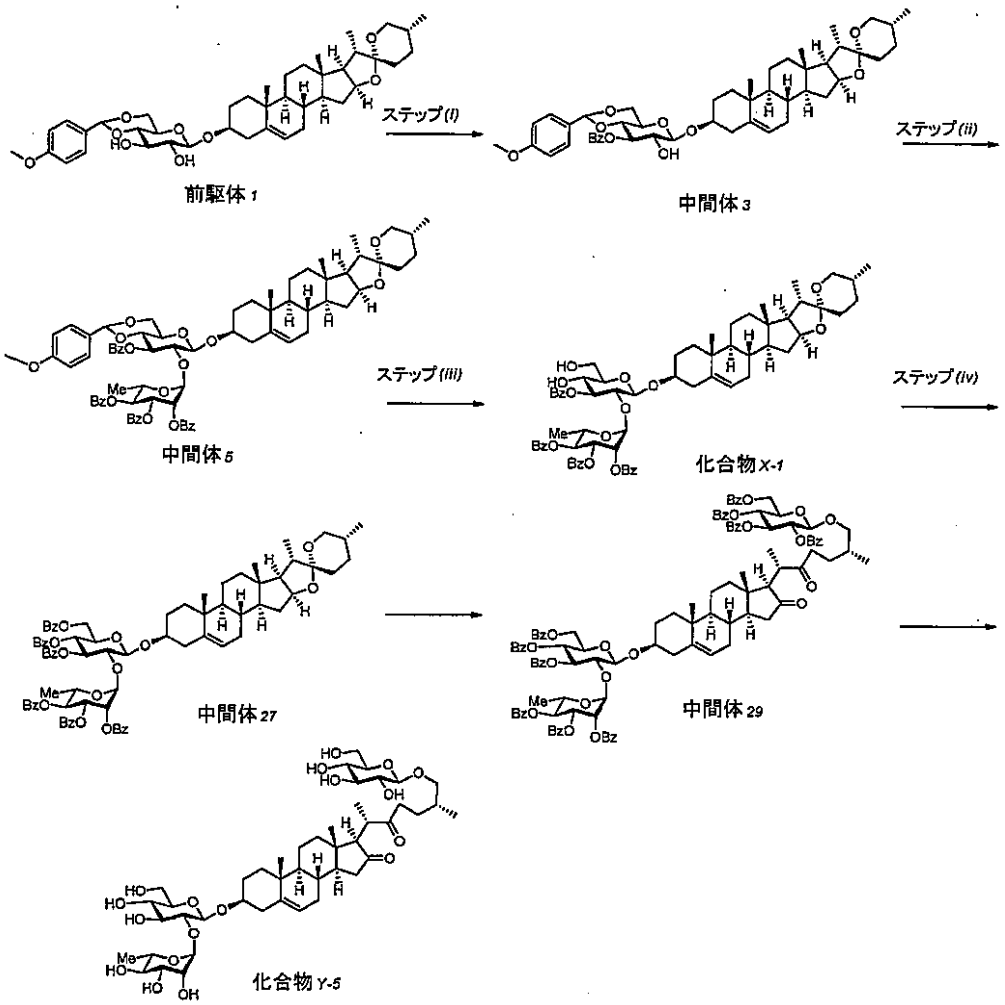
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成28年7月14日(2016.7.14)

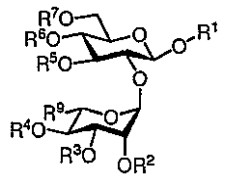
【公表番号】特表2015-517535(P2015-517535A)
【公表日】平成27年6月22日(2015.6.22)
【年通号数】公開・登録公報2015-040
【出願番号】特願2015-512969(P2015-512969)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｊ　71/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/58　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｊ　71/00
Ａ６１Ｋ　31/58

【手続補正書】
【提出日】平成28年4月19日(2016.4.19)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２２０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２２０】

【化６４】
スキーム *9:*



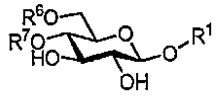
[実施例12]
前駆体2を利用した式Yの化合物の調製
化合物X-1を生成する実施例3について記載した方法を利用して、前駆体2から化合物Y-1、Y-2、Y-3、Y-4、及びY-5並びに他の式Yの化合物が調製できることが認識されるはずである。次いで、化合物X-1を実施例6から実施例11に記載の方法によって合成に供し、化合物Y-1からY-5をそれぞれ生成することができる。
本発明の実施形態として、例えば以下を挙げることができる。
(1) 式X
【化６５】



式 X

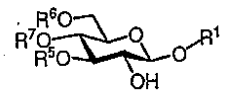
[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^2、R^3、及びR^4は、それぞれ独立して、酸素保護基であり、
R^5は、アシル基であり、

R^{6}及びR^{7}は、Hであり、
R^{9}は、H、CH_3、及び酸素保護基によって保護された酸素からなる群から選択される]
の化合物を調製するための方法であって、
(i)塩基の存在下におけるアシル化反応において、式A
【化６６】



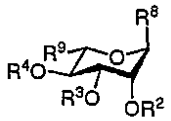
式A

[式中、
R^{1}は、サポゲニンであり、
R^{6}及びR^{7}は、それぞれ独立して、酸素保護基であるか、又は、一緒になった場合に環式二酸素保護基を形成する]
の化合物をアシル化剤と反応させて、式B
【化６７】



式B

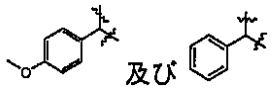
[式中、
R^{1}は、サポゲニンであり、
R^{5}は、アシル基であり、
R^{6}及びR^{7}は、それぞれ独立して、酸素保護基であるか、又は、一緒になった場合に環式二酸素保護基を形成する]
の化合物を生成するステップと、
(ii)カップリング条件下で、式Bの化合物を式C
【化６８】



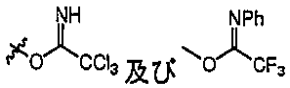
式C

[式中、
R^2、R^3、及びR^{4}は、それぞれ独立して、酸素保護基であり、
R^{8}は、脱離基であり、
R^{9}は、H、CH_3、及び酸素保護基によって保護された酸素からなる群から選択される]
の化合物と反応させるステップと、
(iii)R^{6}及びR^{7}における酸素保護基を選択的に除去して、式Xの化合物を生成するステップと
を含む、方法。
(2) ステップ(i)における塩基が、K_2CO_3、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、及び1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エンからなる群から選択される、(1)に記載の方法。
(3) 塩基がピリジンである、(2)に記載の方法。
(4) ステップ(i)が、溶媒の存在下で実施される、(1)から(3)のいずれかに記載の方法。
(5) 溶媒が、ジクロロメタン、テトラヒドラフラン、1,2-ジオキサン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素及びピリジンからなる群から選択される、(4)に記載の方法。

(6) 溶媒が、ジクロロメタン又はピリジンである、(4)又は(5)に記載の方法。
(7) ステップ(i)が、-100から80℃までの範囲の温度で実施される、(1)から(6)のいずれかに記載の方法。
(8) ステップ(i)が、-85から40℃までの範囲の温度で実施される、(7)に記載の方法。
(9) ステップ(i)が、-80から25℃までの範囲の温度で実施される、(8)に記載の方法。
(10) ステップ(i)における温度が最初は-10から20℃の範囲であり、次いでその後、反応の過程で10から25℃の範囲の温度に上昇する、(7)に記載の方法。
(11) アシル化剤が、酸無水物又はハロゲン化アシルである、(1)から(10)のいずれかに記載の方法。
(12) アシル化剤が、塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ベンゾイル、塩化2-クロロベンゾイル、塩化4-クロロベンゾイル、塩化4-ニトロベンゾイル及び塩化4-メトキシベンゾイルからなる群から選択される、(11)に記載の方法。
(13) アシル化剤がベンゾイル化剤である、(11)又は(12)に記載の方法。
(14) アシル化剤が塩化ベンゾイルである、(12)又は(13)に記載の方法。
(15) アシル化剤の式Aの化合物に対する比が、3:1から1:1までである、(1)から(14)のいずれかに記載の方法。
(16) アシル化剤の式Aの化合物に対する比が、2:1から1:1までである、(15)に記載の方法。
(17) アシル化剤の式Aの化合物に対する比が、1.3:1から1:1までである、(16)に記載の方法。
(18) アシル化剤の式Aの化合物に対する比が、1.2:1から1:1までである、(17)に記載の方法。
(19) 式AのR^6及びR^7が、一緒になって、
【化６９】

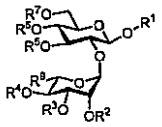


からなる群から選択される環式基を形成する、(1)から(18)のいずれかに記載の方法。
(20) R^2、R^3、R^4が、それぞれ独立して、アセチル又はベンゾイルである、(1)から(19)のいずれかに記載の方法。
(21) R^8が、-SEt、-Br、
【化７０】



からなる群から選択される、(1)から(20)のいずれかに記載の方法。
(22) R^1が、スピロスタノールアグリコン及びフロスタノールアグリコンからなる群から選択される、(1)から(21)のいずれかに記載の方法。
(23) スピロスタノールアグリコン又はフロスタノールアグリコンが、ジオスゲニン、ヤモゲニン(ネオジオスゲニン)、ユッカゲニン、サルササポゲニン、チゴゲムン、スミラゲニン、ヘコゲニン、ギトゲムン、コンバラマロゲニン、ネオルスコゲニン、ソラゲニン、プロトジオスゲニン、プソイドプロトジオスゲニン、メチルプロトジオスゲニン、プロトヤモゲニン、メチルプロトヤモゲニン、並びに薬学的に許容されるそれらの塩、異性体及び水和物からなる群から選択される、(21)に記載の方法。
(24) 式Y

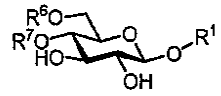
【化７１】



式Ｙ

[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^2、R^3、R^4、R^5及びR^7は、それぞれ、Hであり、
R^6は、H又はサッカライドであり、
R^9は、H、OH及びCH_3からなる群から選択される]
の化合物、薬学的に許容されるその塩、異性体、水和物及び溶媒和物を調製する方法であって、
(i)塩基の存在下におけるアシル化反応において、式A

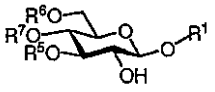
【化７２】



式Ａ

[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、酸素保護基であるか、又は、一緒になった場合に環式二酸素保護基を形成する]
の化合物をアシル化剤と反応させて、式B

【化７３】

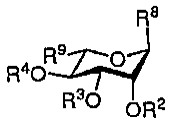


;

式Ｂ

[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^5は、アシル基であり、
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、酸素保護基であるか、又は、一緒になった場合に環式二酸素保護基を形成する]
の化合物を生成するステップと、
(ii)カップリング条件下で、式Bの化合物を式C

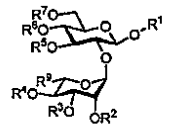
【化７４】



式Ｃ

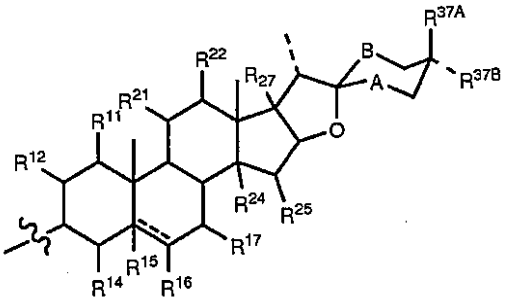
[式中、
R^2、R^3、及びR^4は、それぞれ独立して、酸素保護基であり、
R^8は、脱離基であり、
R^9は、H、CH_3、及び酸素保護基によって保護された酸素からなる群から選択される]
の化合物と反応させるステップと、
(iii)R^6及びR^7における酸素保護基を選択的に除去して、式X

【化７５】



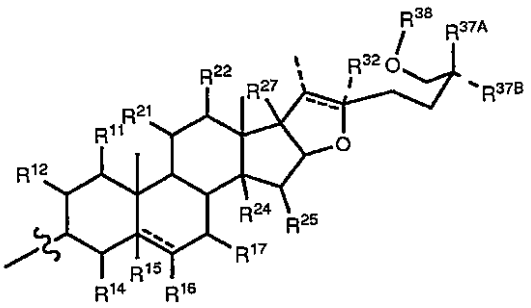
式X

[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^2、R^3、及びR^4は、それぞれ独立して、酸素保護基であり、
R^5は、アシル基であり、
R^6及びR^7は、Hであり、
R^9は、H、CH_3、及び酸素保護基によって保護された酸素からなる群から選択される]
の化合物を生成するステップと
(iv)式Xの化合物を式Yの化合物、薬学的に許容されるその塩、異性体、水和物又は溶媒和物に変換するステップと
を含む、方法。
(25) R^1が、式E、F又はG
【化７６】



式E

[式中、
R^{11}、R^{12}、R^{14}、R^{16}、R^{17}、R^{21}、R^{22}、R^{24}、R^{25}及びR^{27}は、独立して、H、OH、=O、薬理学的に許容されるエステル基又は薬理学的に許容されるエーテル基であり、
R^{15}は、C-5,C-6が単結合の場合はHであり、C-5,C-6が二重結合の場合は存在せず、
BがCH2であると同時に、AはOであるか、又は、AがCH2であると同時に、BはOであり、
R^{37B}がCH_3であると同時に、R^{37A}はHであるか、又は、R^{37B}がHであると同時に、R^{37A}はCH_3である]
のサポゲニン、又は薬学的に許容されるその塩、若しくは誘導体、
【化７７】

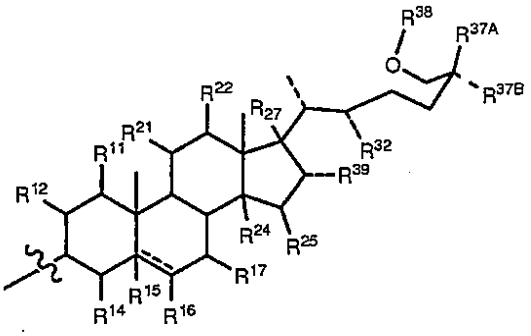


式F

[式中、
R^{11}、R^{12}、R^{14}、R^{16}、R^{17}、R^{21}、R^{22}、R^{24}、R^{25}及びR^{27}は、独立して、H、OH、=O、薬理学的に許容されるエステル基又は薬理学的に許容されるエーテル基であり、
R^{15}は、C-5,C-6が単結合の場合はHであり、C-5,C-6が二重結合の場合は存在せず、

R^{32}は、C-20,C-22が単結合の場合はヒドロキシル基若しくはアルコキシル基のいずれかであるか、又はC20,C-22が二重結合の場合は存在せず、
R^{37B}がCH_3であると同時に、R^{37A}はHであるか、又は、R^{37B}がHであると同時に、R^{37A}はCH_3であり、
R^{38}は、H又はサッカライドであり、又は薬学的に許容されるその塩、若しくは誘導体であり、
R^{13}は、モノグリコシド、ジグリコシド又はポリグリコシドのC-1酸素への結合である]のサポゲニン、又は薬学的に許容されるその塩、若しくは誘導体、

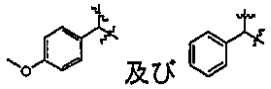
【化７８】



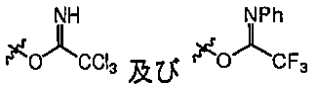
式G

[式中、
R^{11}、R^{12}、R^{14}、R^{16}、R^{17}、R^{21}、R^{22}、R^{24}、R^{25}及びR^{27}は、それぞれ独立して、H、OH、=O、薬理学的に許容されるエステル基又は薬理学的に許容されるエーテル基であり、
R^{15}は、C-5,C-6が単結合の場合はHであり、C-5,C-6が二重結合の場合は存在せず、
R^{32}及びR^{39}は、それぞれ独立して、H、OH、=O、薬理学的に許容されるエステル基又は薬理学的に許容されるエーテル基であり、
R^{37B}がCH_3であると同時に、R^{37A}はHであるか、又は、R^{37B}がHであると同時に、R^{37A}はCH_3であり、
R^{38}は、H又はサッカライドであり、又は薬学的に許容されるその塩、若しくは誘導体であり、
R^{13}は、モノグリコシド、ジグリコシド又はポリグリコシドのC-1酸素への結合である]のサポゲニン、又は薬学的に許容されるその塩、若しくは誘導体、
である式Yの化合物を調製するための(24)に記載の方法。
(26) ステップ(i)における塩基が、K_2CO_3、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、及び1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エンからなる群から選択される、(24)に記載の方法。
(27) 塩基がピリジンである、(26)に記載の方法。
(28) ステップ(i)が、溶媒の存在下で実施される、(24)から(26)のいずれかに記載の方法。
(29) 溶媒が、ジクロロメタン、テトラヒドラフラン、1,2-ジオキサン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素及びピリジンからなる群から選択される、(28)に記載の方法。
(30) 溶媒が、ジクロロメタン又はピリジンである、(28)又は(29)に記載の方法。
(31) ステップ(i)が、-100から80℃までの範囲の温度で実施される、(24)から(30)のいずれかに記載の方法。
(32) ステップ(i)が、-85から40℃までの範囲の温度で実施される、(31)に記載の方法。
(33) ステップ(i)が、-80から25℃までの範囲の温度で実施される、(32)に記載の方法。
(34) ステップ(i)における温度が最初は-10から20℃の範囲であり、次いでその後、反応の過程で10から25℃の範囲の温度に上昇する、(31)に記載の方法。
(35) アシル化剤が、酸無水物又はハロゲン化アシルである、(24)から(34)のいずれかに記載の方法。

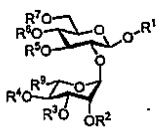
(36) アシル化剤が、塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ベンゾイル、塩化2-クロロベンゾイル、塩化4-クロロベンゾイル、塩化4-ニトロベンゾイル及び塩化4-メトキシベンゾイルからなる群から選択される、(35)に記載の方法。
(37) アシル化剤がベンゾイル化剤である、(35)又は(36)に記載の方法。
(38) アシル化剤が塩化ベンゾイルである、(36)又は(37)に記載の方法。
(39) アシル化剤の式Aの化合物に対する比が、3:1から1:1までである、(24)から(38)のいずれかに記載の方法。
(40) アシル化剤の式Aの化合物に対する比が、2:1から1:1までである、(39)に記載の方法。
(41) アシル化剤の式Aの化合物に対する比が、1.3:1から1:1までである、(40)に記載の方法。
(42) アシル化剤の式Aの化合物に対する比が、1.2:1から1:1までである、(41)に記載の方法。
(43) 式AのR^6及びR^7が、一緒になって、
【化７９】



からなる群から選択される環式基を形成する、(24)から(42)のいずれかに記載の方法。
(44) R^2、R^3、R^4が、それぞれ独立して、アセチル又はベンゾイルである、(24)から(43)のいずれかに記載の方法。
(45) R^8が、-SEt、-Br、
【化８０】



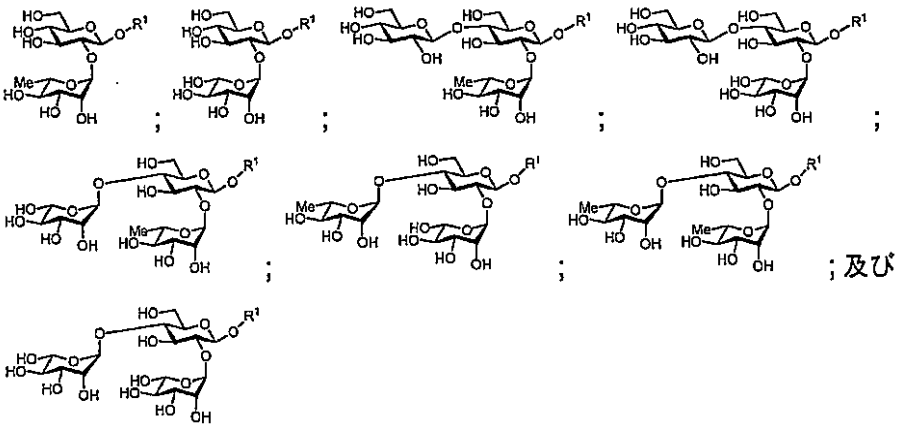
からなる群から選択される、(24)から(44)のいずれかに記載の方法。
(46) R^1が、スピロスタノールアグリコン及びフロスタノールアグリコンからなる群から選択される、(24)から(45)のいずれかに記載の方法。
(47) スピロスタノールアグリコン又はフロスタノールアグリコンが、ジオスゲニン、ヤモゲニン(ネオジオスゲニン)、ユッカゲニン、サルササポゲニン、チゴゲムン、スミラゲニン、ヘコゲニン、ギトゲムン、コンバラマロゲニン、ネオルスコゲニン、ソラゲニン、プロトジオスゲニン、プソイドプロトジオスゲニン、メチルプロトジオスゲニン、プロトヤモゲニン、メチルプロトヤモゲニン、並びに薬学的に許容されるそれらの塩、異性体及び水和物からなる群から選択される、(46)に記載の方法。
(48) ステップ(iv)が、任意の保護基を除去して式Yの化合物を生成するステップを含む、(24)から(47)のいずれかに記載の方法。
(49) ステップ(iv)が、
(a)R^7に選択的に酸素保護基を導入するステップと、
(b)R^6がサッカライドとなるようなカップリング条件下で、好適なサッカライドをカップリングして、式X'
【化８１】



式X'

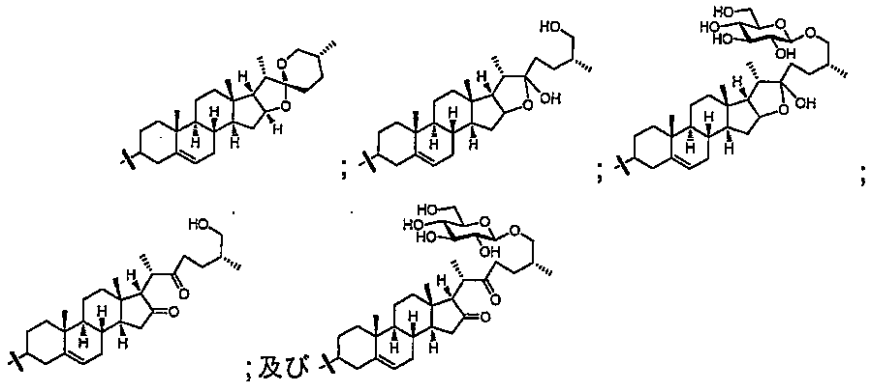
[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^2、R^3、R^4及びR^7は、それぞれ独立して、酸素保護基であり、

R^5は、アシル基であり、
R^6は、サッカライドであり、
R^9は、H、CH_3、及び酸素保護基によって保護された酸素からなる群から選択される]
の化合物を生成するステップと、
(c)式X'の化合物を式Yの化合物、薬学的に許容されるその塩、異性体、水和物又は溶媒和物に変換するステップと
を含む、(24)から(47)のいずれかに記載の方法。
(50) ステップ(iv)が、
(a)R^7に選択的に酸素保護基を導入するステップと、
(b)R^6がサッカライドとなるようなカップリング条件下で、好適なサッカライドをカップリングして、(27)で定義される通りの式X'の化合物を生成するステップと、
(c)任意の保護基を除去して式Yの化合物を生成するステップと
を含む、(24)から(47)及び(49)のいずれかに記載の方法。
(51) ステップ(iv)が、
(a)R^7に選択的に酸素保護基を導入するステップと、
(b)R^6がサッカライドとなるようなカップリング条件下で、好適なサッカライドをカップリングして、(27)で定義される通りの式X'の化合物を生成するステップと、
(c)R^1におけるサポゲニンを(25)で定義される通りの式Gのサポゲニンに変換するステップと、
(d)任意の保護基を除去して式Yの化合物を生成するステップと
を含む、(24)から(47)及び(49)のいずれかに記載の方法。
(52) ステップ(iv)が、
(a)R^7に選択的に酸素保護基を導入するステップと、
(b)R^6がサッカライドとなるようなカップリング条件下で、好適なサッカライドをカップリングして、(27)で定義される通りの式X'の化合物を生成するステップと、
(c)R^1におけるサポゲニンを(25)で定義される通りの式Fのサポゲニンに変換するステップと、
(d)任意の保護基を除去して式Yの化合物を生成するステップと
を含む、(24)から(47)及び(49)のいずれかに記載の方法。
(53) 式Yの化合物が、
【化８２】



からなる群から選択される、(24)から(52)のいずれかに記載の方法。
(54) R^1が、

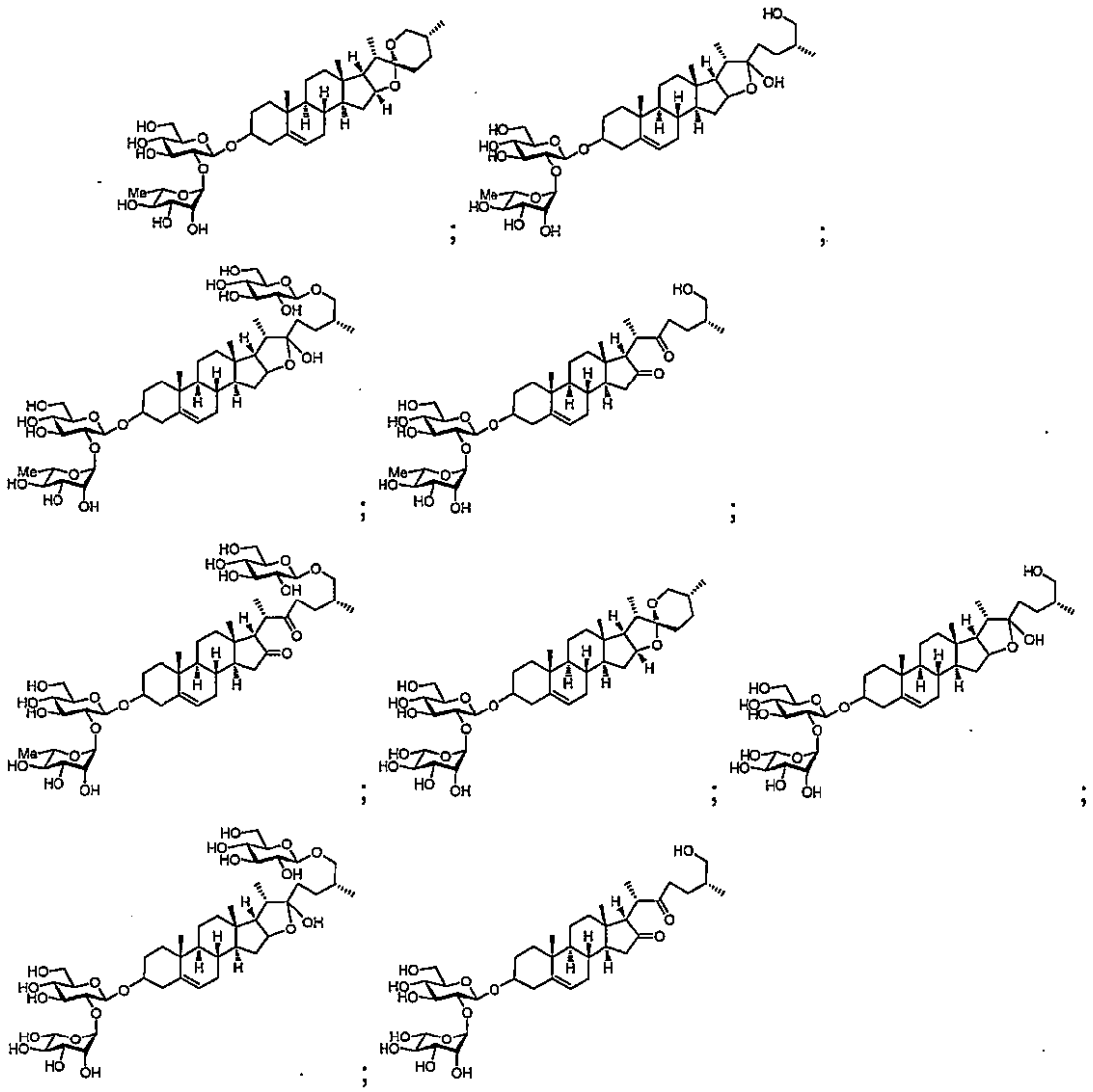
【化８３】

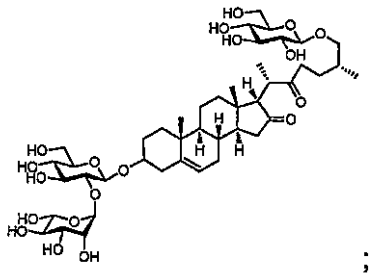
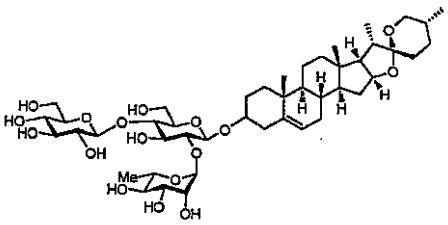
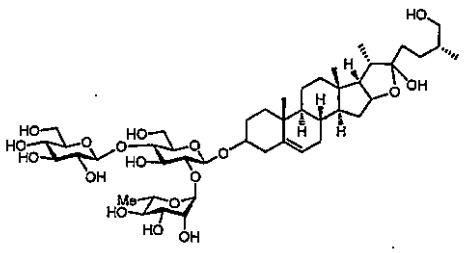
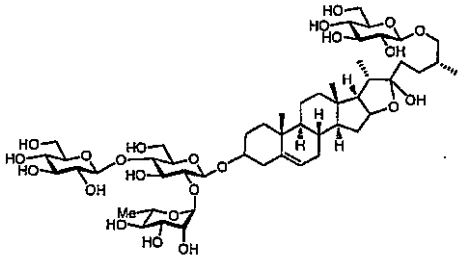
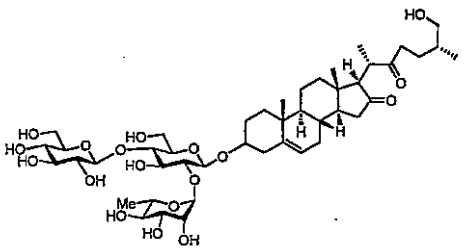
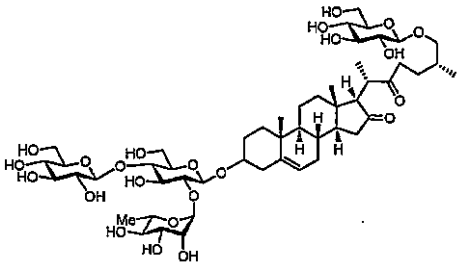
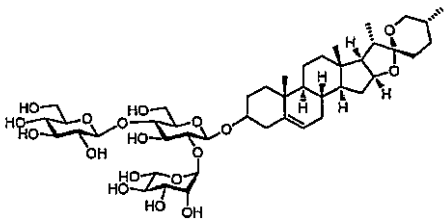
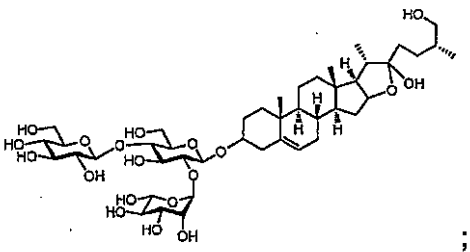
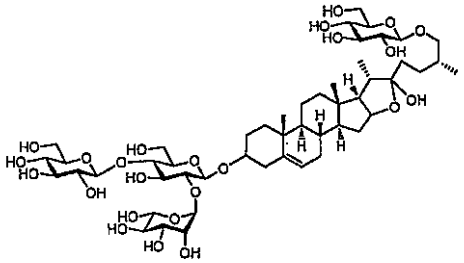
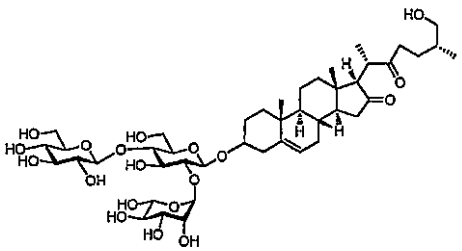
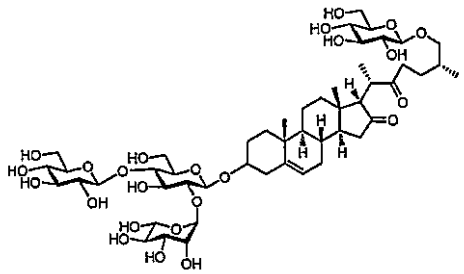
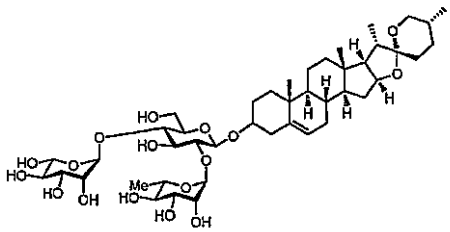


からなる群から選択される、(24)から(53)のいずれかに記載の方法。

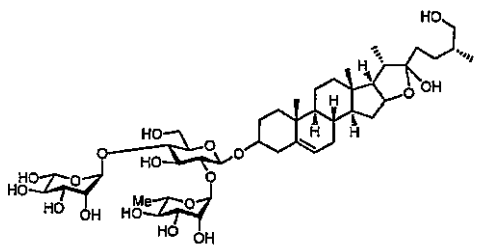
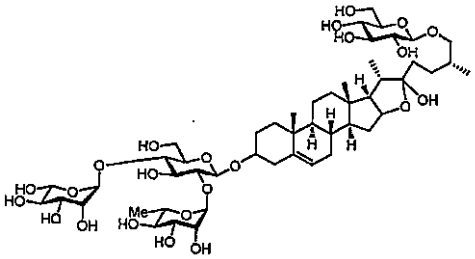
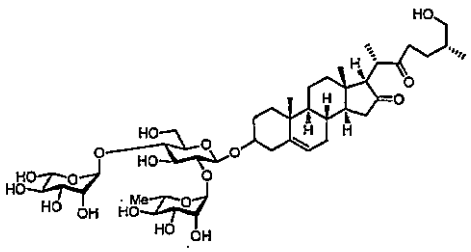
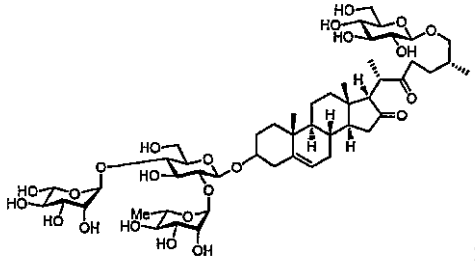
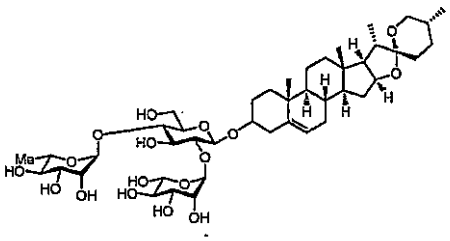
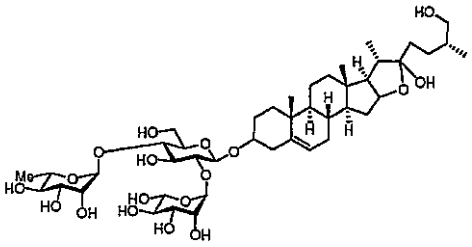
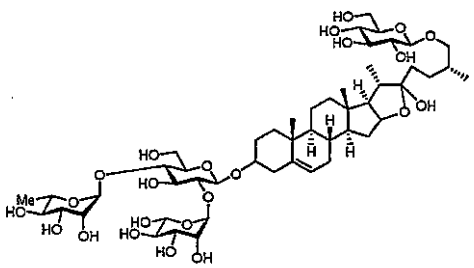
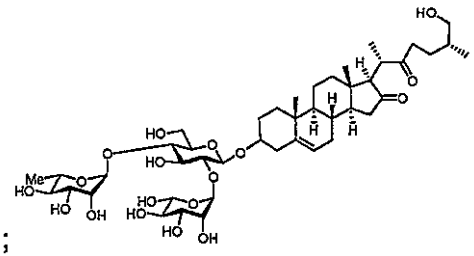
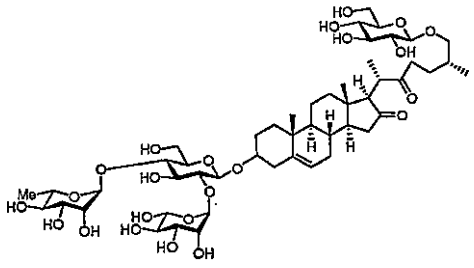
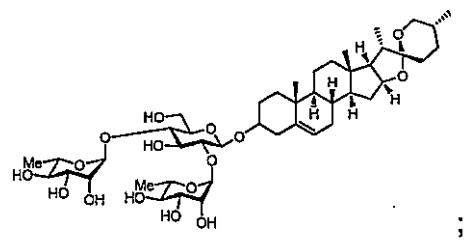
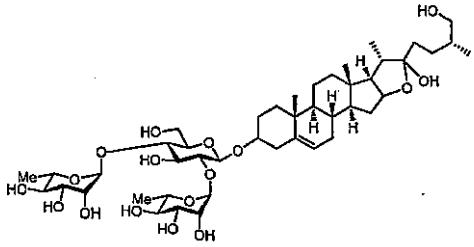
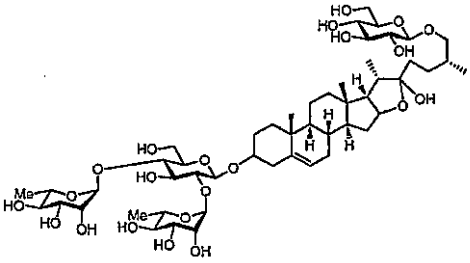
(55)　式Yの化合物が、

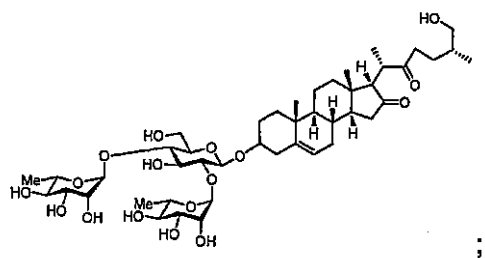
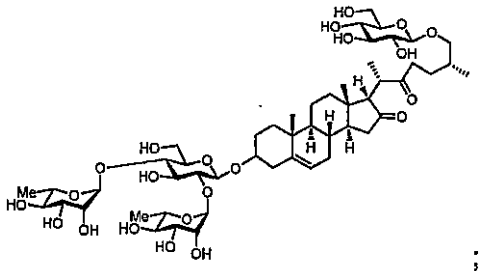
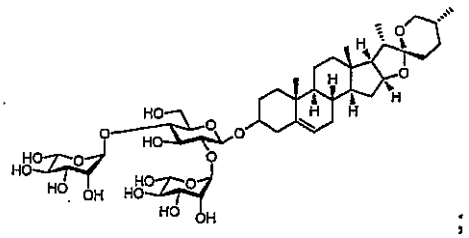
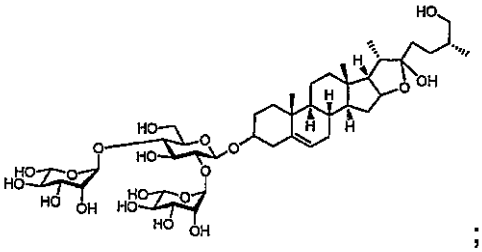
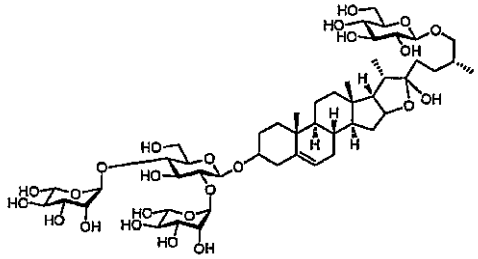
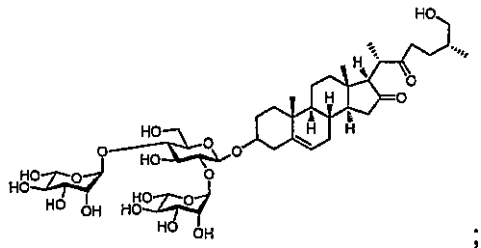
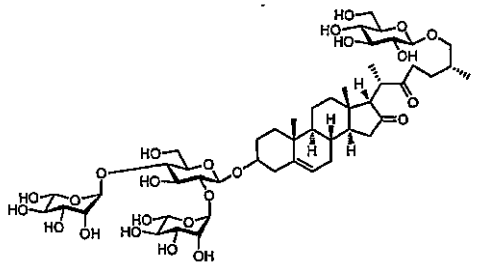
【化８４】




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

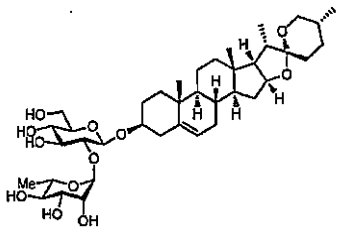
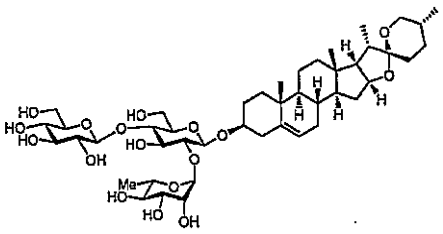

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


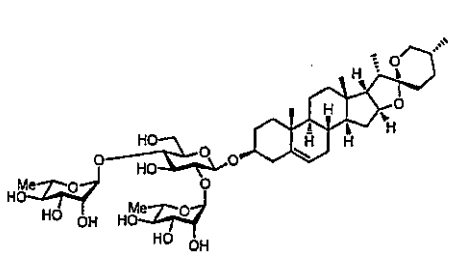
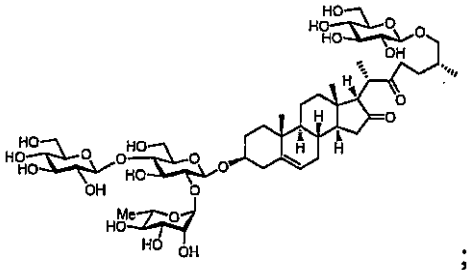
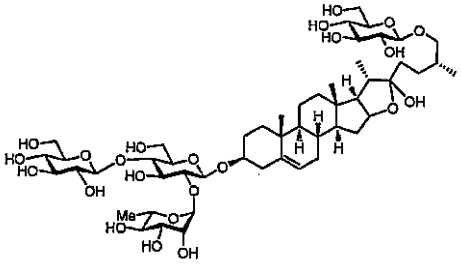
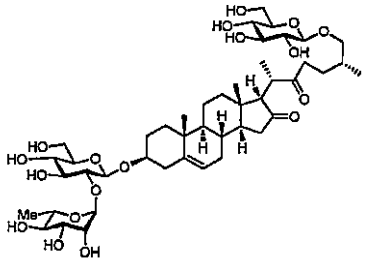

;

;

;

;

;

;及び


からなる群から選択される、(24)から(53)のいずれかに記載の方法。

(56) 式Yの化合物が、

【化８５】


;

.

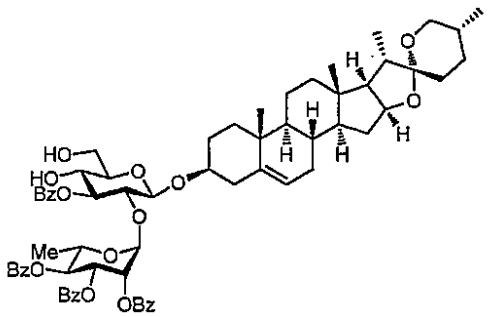

;

;

;


からなる群から選択される、(24)から(55)のいずれかに記載の方法。

(57) 式Yの化合物が、塩酸、硫酸、リン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、アルキルスルホン酸及びアリールスルホン酸の塩；リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、亜鉛、ベンザチン、クロロプロカイン、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、プロカイン、アラニン、グリシン、リシン、ヒスチジン、アルギニンの塩；並びにテトラアルキルアンモニウム塩を含むアンモニウム塩からなる群から選択される薬学的に許容される塩である、(24)から(56)のいずれかに記載の方法。

(58) 式Xの化合物が、

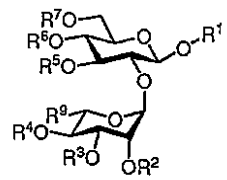
【化８６】



である、(1)から(57)のいずれかに記載の方法。

(59) 式X

【化８７】



式X

[式中、

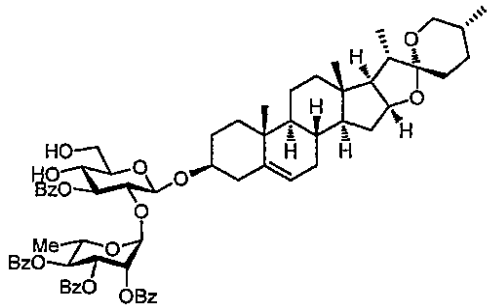
R^1は、サポゲニンであり、

R^2、R^3、及びR^4は、それぞれ独立して、酸素保護基であり、

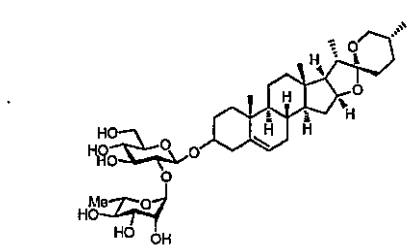
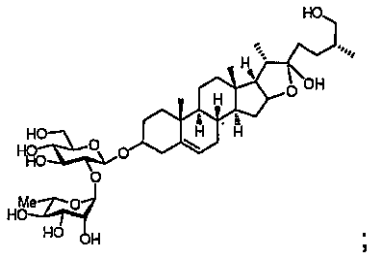
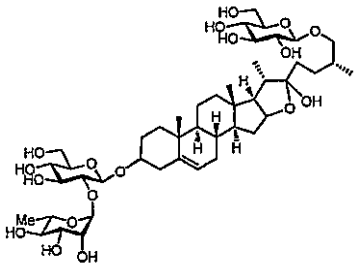
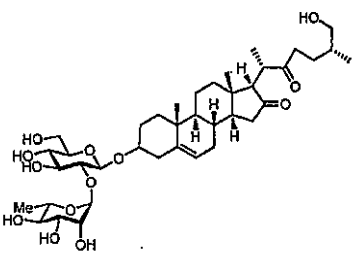
R^5は、アシル基であり、

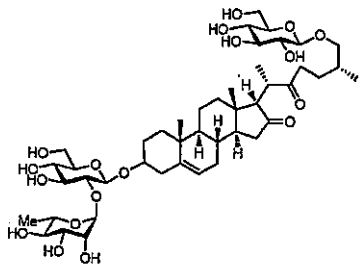
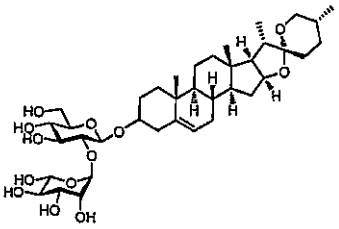
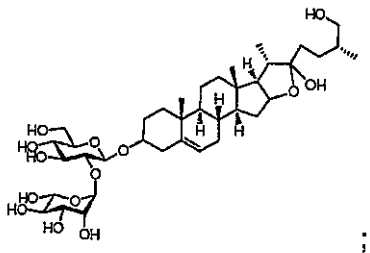
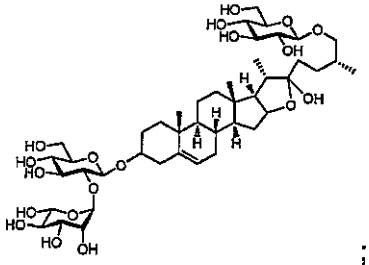
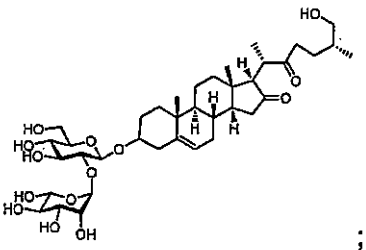
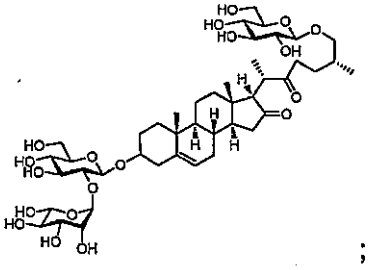
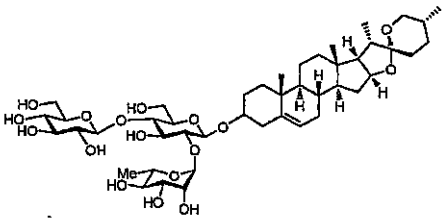
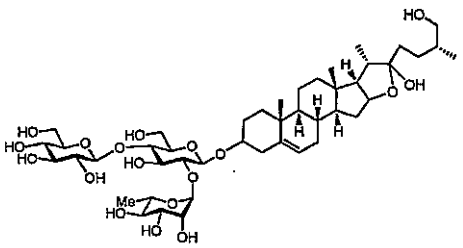
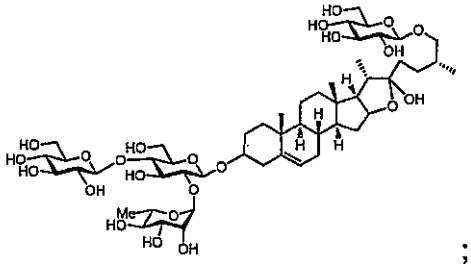
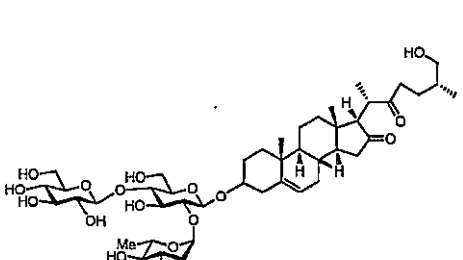
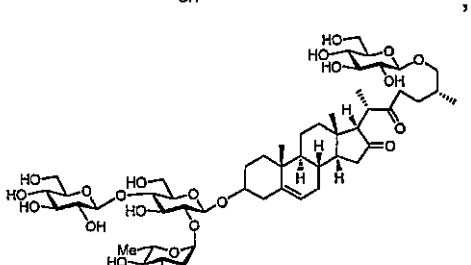
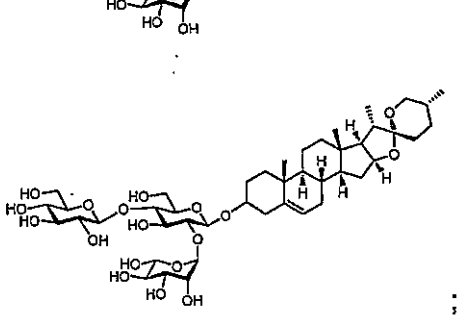
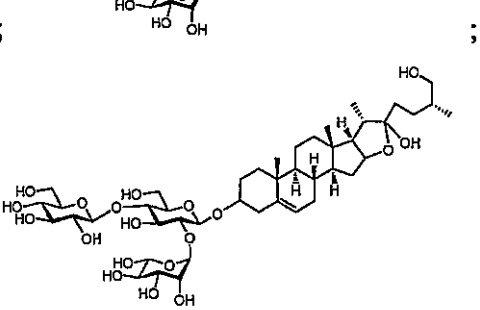
R^6及びR^7は、それぞれ、Hであり、

R^9は、CH_3である]
の化合物。
(60)
【化８８】

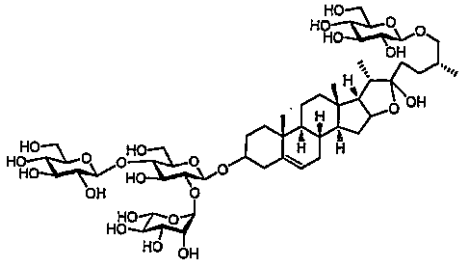
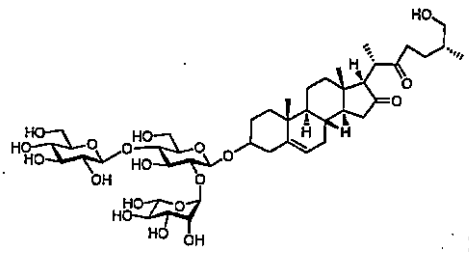
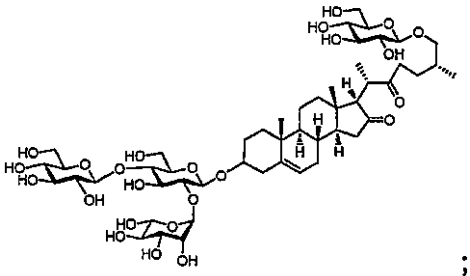
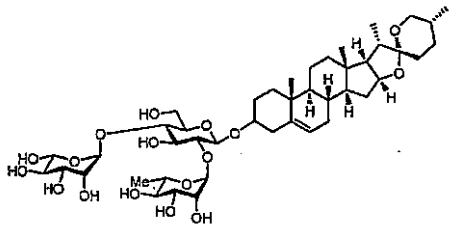
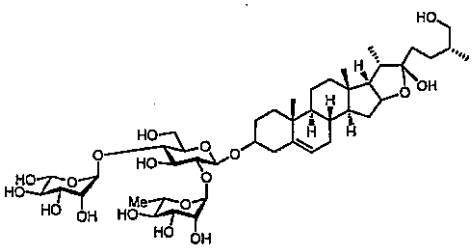
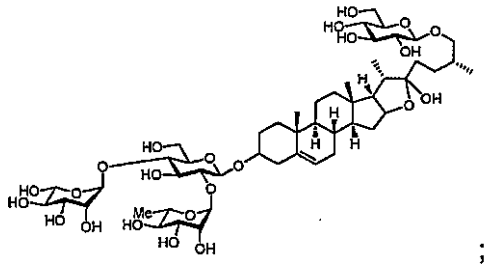
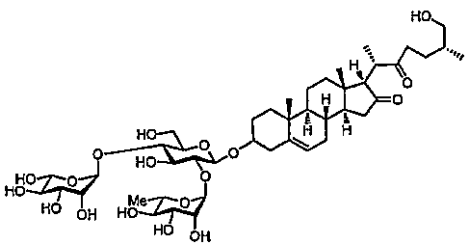
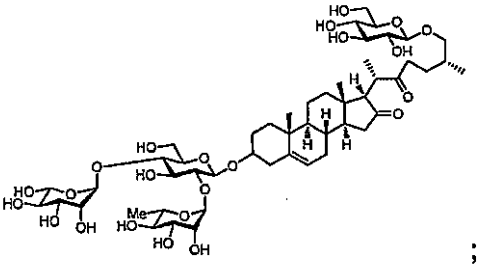
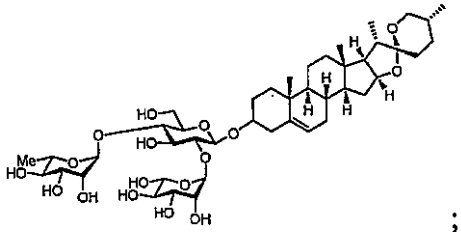
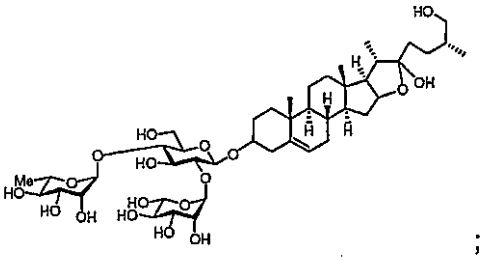
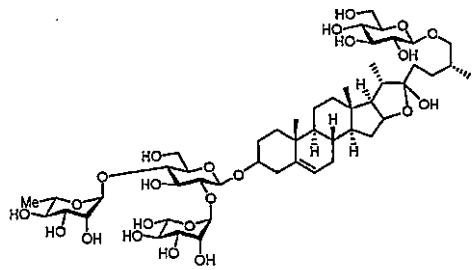
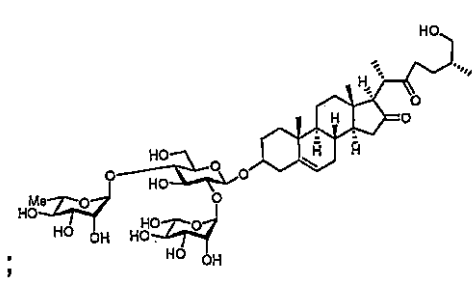


である、(59)に記載の式Xの化合物。
(61)
【化８９】

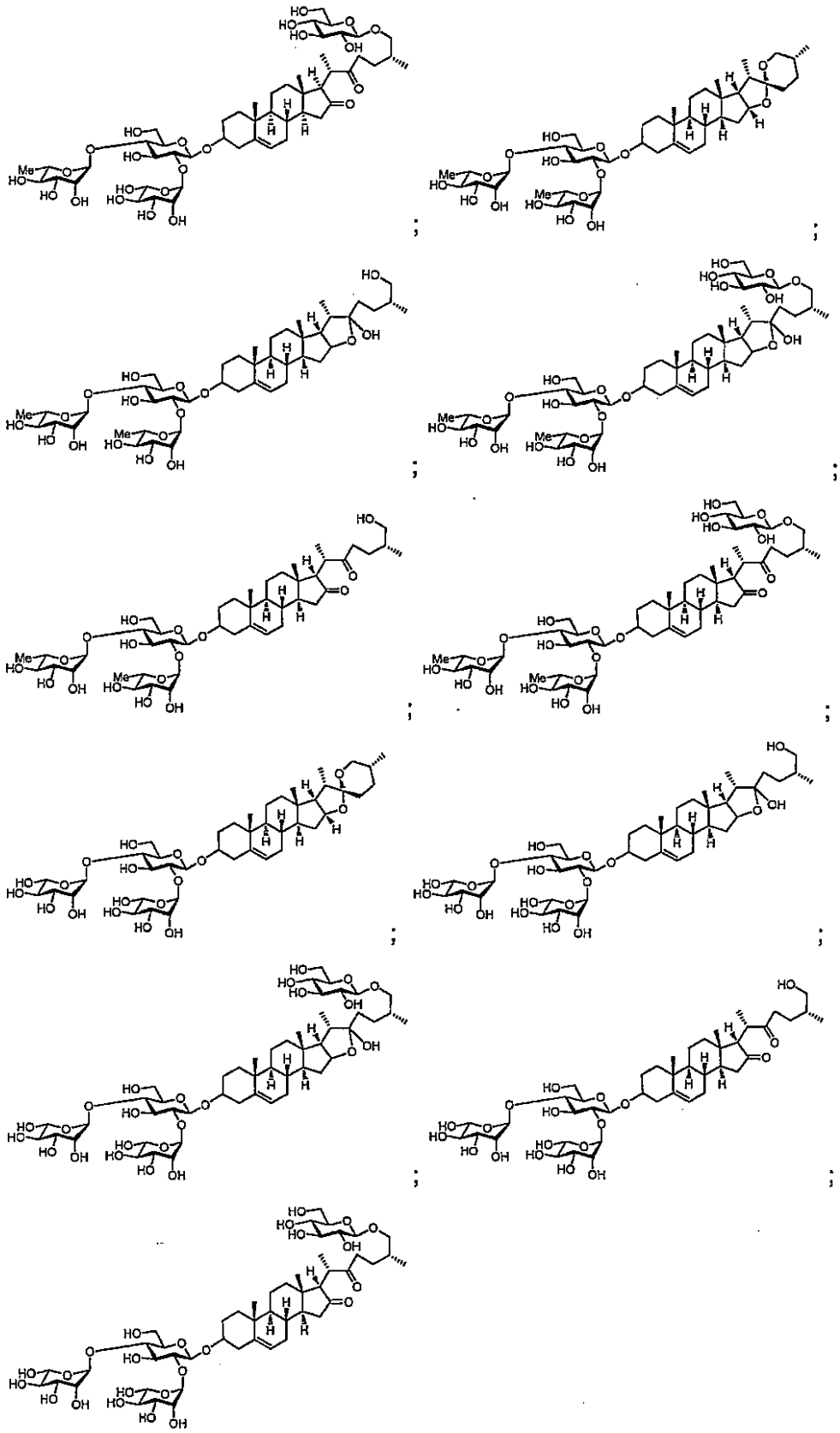

;

;

;

.


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

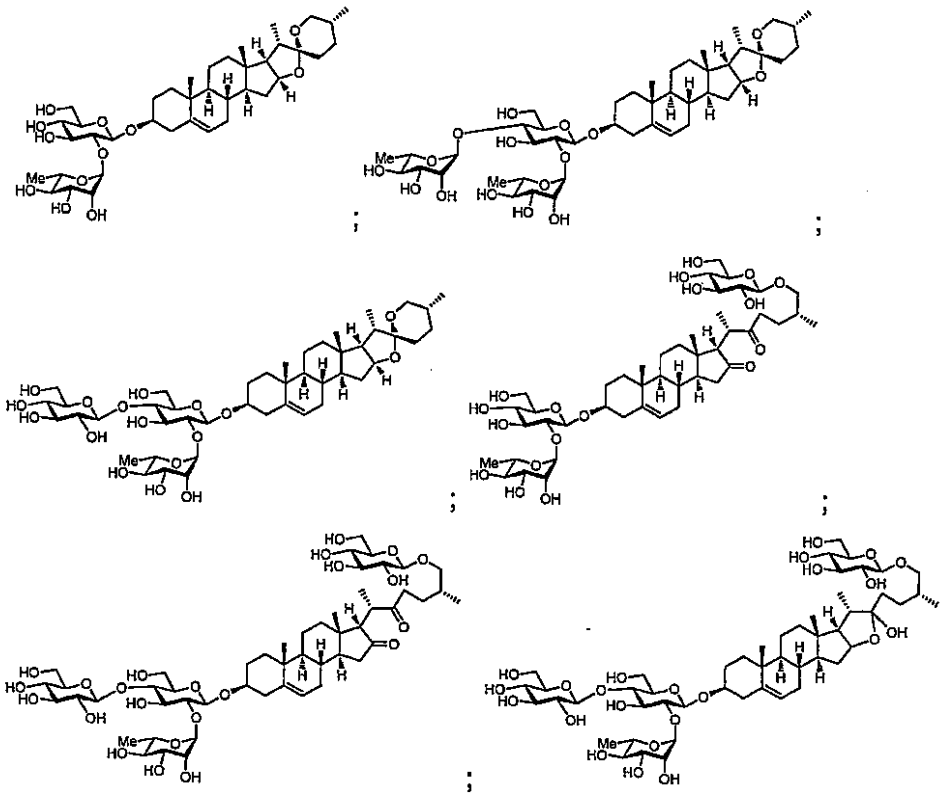
;



からなる群から選択される化合物並びに薬学的に許容されるその塩、異性体、水和物及び溶媒和物の調製において使用される場合の、(59)又は(60)に記載の式Xの化合物。

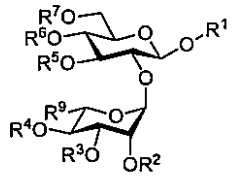
(62)

【化９０】



からなる群から選択される化合物並びに薬学的に許容されるその塩、異性体、水和物及び溶媒和物の調製において使用される場合の、(59)から(61)のいずれかに記載の式Xの化合物。

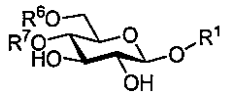
【手続補正２】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式X
【化１】



式X

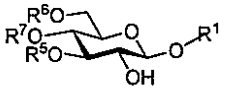
[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^2、R^3、及びR^4は、それぞれ独立して、酸素保護基であり、
R^5は、アシル基であり、
R^6及びR^7は、Hであり、
R^9は、H、CH_3、及び酸素保護基によって保護された酸素からなる群から選択される]
の化合物を調製するための方法であって、

(i)塩基の存在下におけるアシル化反応において、式A
【化２】



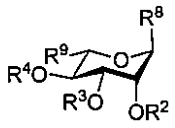
式Ａ

[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、酸素保護基であるか、又は、一緒になった場合に環式二酸素保護基を形成する]
の化合物をアシル化剤と反応させて、式B
【化３】



式Ｂ

[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^5は、アシル基であり、
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、酸素保護基であるか、又は、一緒になった場合に環式二酸素保護基を形成する]
の化合物を生成するステップと、
(ii)カップリング条件下で、式Bの化合物を式C
【化４】



式Ｃ

[式中、
R^2、R^3、及びR^4は、それぞれ独立して、酸素保護基であり、
R^8は、脱離基であり、
R^9は、H、CH_3、及び酸素保護基によって保護された酸素からなる群から選択される]
の化合物と反応させるステップと、
(iii)R^6及びR^7における酸素保護基を選択的に除去して、式Xの化合物を生成するステップと
を含む、方法。
【請求項２】

ステップ(i)における塩基が、K_2CO_3、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、及び1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エンからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項３】

ステップ(i)が、ジクロロメタン、テトラヒドラフラン、1,2-ジオキサン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素及びピリジンからなる群から選択される溶媒の存在下で実施される、請求項1に記載の方法。

【請求項４】

ステップ(i)が、-100から80℃までの範囲の温度で実施され、好ましくはステップ(i)における温度が最初は-10から20℃の範囲であり、次いでその後、反応の過程で10から25℃の範囲の温度に上昇する、請求項1に記載の方法。

【請求項５】

アシル化剤が、酸無水物、又は塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ベンゾイル、塩化2-クロロベンゾイル、塩化4-クロロベンゾイル、塩化4-ニトロベンゾイル及び塩化4-メトキシベンゾイルからなる群から選択されるハロゲン化アシルである、請求項1に記載の方法。

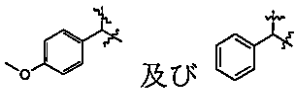
【請求項６】

アシル化剤の式Aの化合物に対する比が、3:1から1:1までである、請求項1に記載の方法。

【請求項７】

式AのR^6及びR^7が、一緒になって、

【化５】

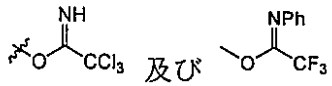


からなる群から選択される環式基を形成し、

R^2、R^3、R^4が、それぞれ独立して、アセチル又はベンゾイルであり、

R^8が、-SEt、-Br、

【化６】



からなる群から選択される、

請求項1に記載の方法。

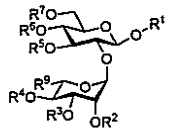
【請求項８】

R^1が、ジオスゲニン、ヤモゲニン(ネオジオスゲニン)、ユッカゲニン、サルササポゲニン、チゴゲムン、スミラゲニン、ヘコゲニン、ギトゲムン、コンバラマロゲニン、ネオルスコゲニン、ソラゲニン、プロトジオスゲニン、プソイドプロトジオスゲニン、メチルプロトジオスゲニン、プロトヤモゲニン、メチルプロトヤモゲニン、並びに薬学的に許容されるそれらの塩、異性体及び水和物からなる群から選択されるスピロスタノールアグリコン及びフロスタノールアグリコンからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項９】

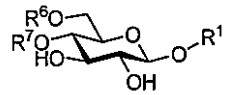
式Y

【化７】



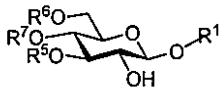
式Ｙ

[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^2、R^3、R^4、R^5及びR^7は、それぞれ、Hであり、
R^6は、H又はサッカライドであり、
R^9は、H、OH及びCH_3からなる群から選択される]
の化合物、薬学的に許容されるその塩、異性体、水和物及び溶媒和物を調製する方法であって、
(i)塩基の存在下におけるアシル化反応において、式A
【化８】



式Ａ

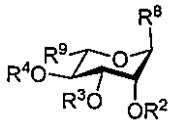
[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、酸素保護基であるか、又は、一緒になった場合に環式二酸素保護基を形成する]
の化合物をアシル化剤と反応させて、式B
【化９】



式Ｂ

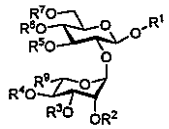
[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^5は、アシル基であり、
R^6及びR^7は、それぞれ独立して、酸素保護基であるか、又は、一緒になった場合に環式二酸素保護基を形成する]
の化合物を生成するステップと、
(ii)カップリング条件下で、式Bの化合物を式C

【化１０】



式Ｃ

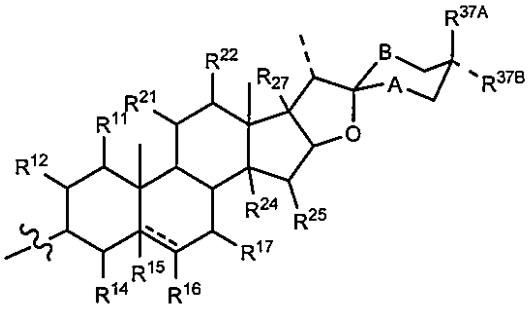
[式中、
R^2、R^3、及びR^4は、それぞれ独立して、酸素保護基であり、
R^8は、脱離基であり、
R^9は、H、CH_3、及び酸素保護基によって保護された酸素からなる群から選択される]
の化合物と反応させるステップと、
(iii)R^6及びR^7における酸素保護基を選択的に除去して、式X
【化１１】



式Ｘ

[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^2、R^3、及びR^4は、それぞれ独立して、酸素保護基であり、
R^5は、アシル基であり、
R^6及びR^7は、Hであり、
R^9は、H、CH_3、及び酸素保護基によって保護された酸素からなる群から選択される]
の化合物を生成するステップと
(iv)式Xの化合物を式Yの化合物、薬学的に許容されるその塩、異性体、水和物又は溶媒和物に変換するステップと
を含む、方法。
【請求項１０】
R^1が、式E、F又はG

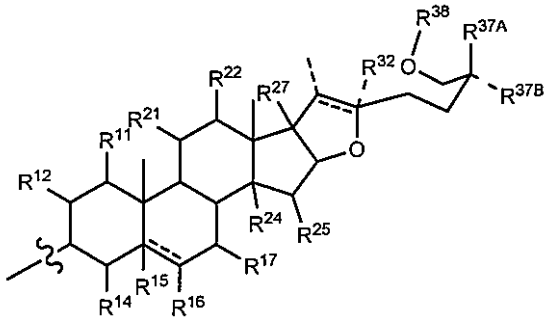
【化１２】



式Ｅ

[式中、
R^{11}、R^{12}、R^{14}、R^{16}、R^{17}、R^{21}、R^{22}、R^{24}、R^{25}及びR^{27}は、独立して、H、OH、=O、薬理学的に許容されるエステル基又は薬理学的に許容されるエーテル基であり、
R^{15}は、C-5,C-6が単結合の場合はHであり、C-5,C-6が二重結合の場合は存在せず、
BがCH$_2$であると同時に、AはOであるか、又は、AがCH$_2$であると同時に、BはOであり、
R^{37B}がCH$_3$であると同時に、R^{37A}はHであるか、又は、R^{37B}がHであると同時に、R^{37A}はCH$_3$である]
のサポゲニン、又は薬学的に許容されるその塩、若しくは誘導体、

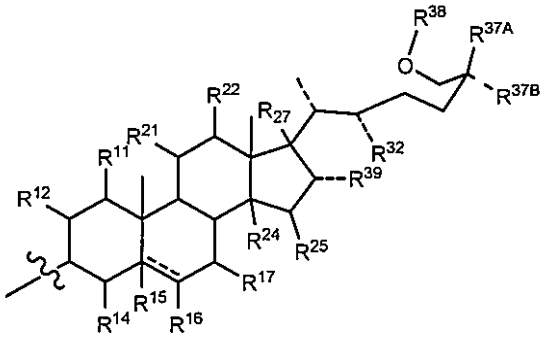
【化１３】



式Ｆ

[式中、
R^{11}、R^{12}、R^{14}、R^{16}、R^{17}、R^{21}、R^{22}、R^{24}、R^{25}及びR^{27}は、独立して、H、OH、=O、薬理学的に許容されるエステル基又は薬理学的に許容されるエーテル基であり、
R^{15}は、C-5,C-6が単結合の場合はHであり、C-5,C-6が二重結合の場合は存在せず、
R^{32}は、C-20,C-22が単結合の場合はヒドロキシル基若しくはアルコキシル基のいずれかであるか、又はC20,C-22が二重結合の場合は存在せず、
R^{37B}がCH$_3$であると同時に、R^{37A}はHであるか、又は、R^{37B}がHであると同時に、R^{37A}はCH$_3$であり、
R^{38}は、H又はサッカライドであり、又は薬学的に許容されるその塩、若しくは誘導体であり、
R^{13}は、モノグリコシド、ジグリコシド又はポリグリコシドのC-1酸素への結合である]
のサポゲニン、又は薬学的に許容されるその塩、若しくは誘導体、

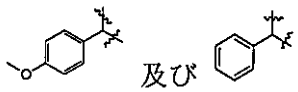
【化１４】



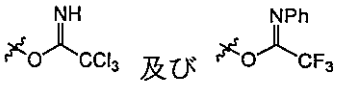
式Ｇ

[式中、
R^{11}、R^{12}、R^{14}、R^{16}、R^{17}、R^{21}、R^{22}、R^{24}、R^{25}及びR^{27}は、それぞれ独立して、H、OH、=O、薬理学的に許容されるエステル基又は薬理学的に許容されるエーテル基であり、
R^{15}は、C-5,C-6が単結合の場合はHであり、C-5,C-6が二重結合の場合は存在せず、
R^{32}及びR^{39}は、それぞれ独立して、H、OH、=O、薬理学的に許容されるエステル基又は薬理学的に許容されるエーテル基であり、
R^{37B}がCH_3であると同時に、R^{37A}はHであるか、又は、R^{37B}がHであると同時に、R^{37A}はCH_3であり、
R^{38}は、H又はサッカライドであり、又は薬学的に許容されるその塩、若しくは誘導体であり、
R^{13}は、モノグリコシド、ジグリコシド又はポリグリコシドのC-1酸素への結合である]
のサポゲニン、又は薬学的に許容されるその塩、若しくは誘導体、
である式Yの化合物を調製するための請求項9に記載の方法。
【請求項１１】
ステップ(i)における塩基が、K_2CO_3、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、及び1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エンからなる群から選択される、請求項9に記載の方法。
【請求項１２】
ステップ(i)が、ジクロロメタン、テトラヒドラフラン、1,2-ジオキサン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素及びピリジンからなる群から選択される溶媒の存在下で実施される、請求項9に記載の方法。
【請求項１３】
ステップ(i)が、-100から80℃までの範囲の温度で実施され、好ましくはステップ(i)における温度が最初は-10から20℃の範囲であり、次いでその後、反応の過程で10から25℃の範囲の温度に上昇する、請求項9に記載の方法。
【請求項１４】
アシル化剤が、酸無水物、又は塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ベンゾイル、塩化2-クロロベンゾイル、塩化4-クロロベンゾイル、塩化4-ニトロベンゾイル及び塩化4-メトキシベンゾイルからなる群から選択されるハロゲン化アシルである、請求項9に記載の方法。
【請求項１５】
アシル化剤の式Aの化合物に対する比が、3:1から1:1までである、請求項9に記載の方法。
【請求項１６】

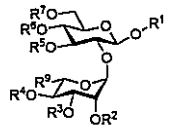
式AのR^6及びR^7が、一緒になって、
【化１５】



からなる群から選択される環式基を形成し、
R^2、R^3、R^4が、それぞれ独立して、アセチル又はベンゾイルであり、
R^8が、-SEt、-Br、
【化１６】



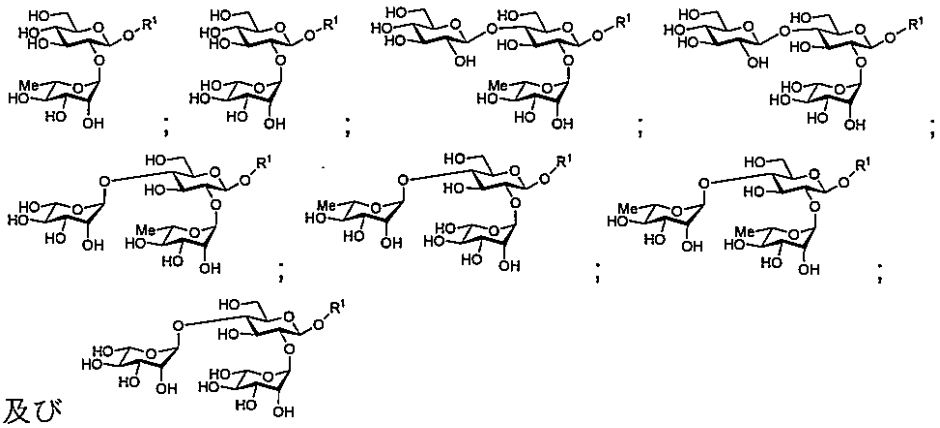
からなる群から選択される、
請求項9に記載の方法。
【請求項１７】
R^1が、ジオスゲニン、ヤモゲニン(ネオジオスゲニン)、ユッカゲニン、サルササポゲニン、チゴゲムン、スミラゲニン、ヘコゲニン、ギトゲムン、コンバラマロゲニン、ネオルスコゲニン、ソラゲニン、プロトジオスゲニン、プソイドプロトジオスゲニン、メチルプロトジオスゲニン、プロトヤモゲニン、メチルプロトヤモゲニン、並びに薬学的に許容されるそれらの塩、異性体及び水和物からなる群から選択されるスピロスタノールアグリコン及びフロスタノールアグリコンからなる群から選択される、請求項9に記載の方法。
【請求項１８】
ステップ(iv)が、任意の保護基を除去して式Yの化合物を生成するステップを含む、請求項9に記載の方法。
【請求項１９】
ステップ(iv)が、
(1) (a)R^7に選択的に酸素保護基を導入するステップと、
(b)R^6がサッカライドとなるようなカップリング条件下で、好適なサッカライドをカップリングして、式X'
【化１７】



式X'

[式中、
R^1は、サポゲニンであり、
R^2、R^3、R^4及びR^7は、それぞれ独立して、酸素保護基であり、
R^5は、アシル基であり、
R^6は、サッカライドであり、
R^9は、H、CH_3、及び酸素保護基によって保護された酸素からなる群から選択される]
の化合物を生成するステップと、
(c)式X'の化合物を式Yの化合物、薬学的に許容されるその塩、異性体、水和物又は

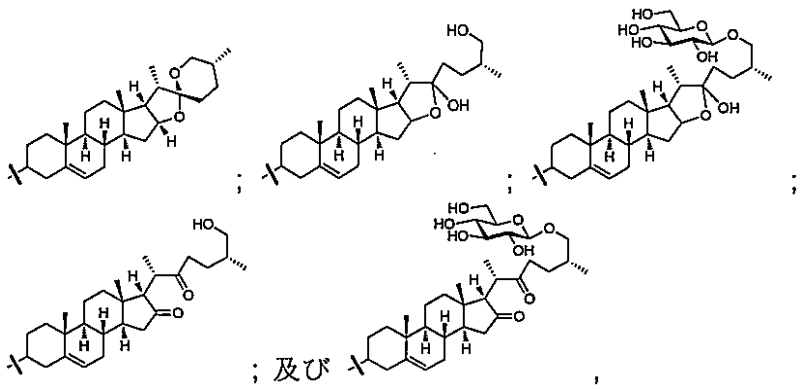
溶媒和物に変換するステップ、
(2) (a)R^7に選択的に酸素保護基を導入するステップと、
(b)R^6がサッカライドとなるようなカップリング条件下で、好適なサッカライドをカップリングして、上記に定義される通りの式X'の化合物を生成するステップと、
(c)任意の保護基を除去して式Yの化合物を生成するステップ、
(3) (a)R^7に選択的に酸素保護基を導入するステップと、
(b)R^6がサッカライドとなるようなカップリング条件下で、好適なサッカライドをカップリングして、上記に定義される通りの式X'の化合物を生成するステップと、
(c)R^1におけるサポゲニンを請求項10で定義される通りの式Gのサポゲニンに変換するステップと、
(d)任意の保護基を除去して式Yの化合物を生成するステップ、及び
(4) (a)R^7に選択的に酸素保護基を導入するステップと、
(b)R^6がサッカライドとなるようなカップリング条件下で、好適なサッカライドをカップリングして、上記に定義される通りの式X'の化合物を生成するステップと、
(c)R^1におけるサポゲニンを請求項10で定義される通りの式Fのサポゲニンに変換するステップと、
(d)任意の保護基を除去して式Yの化合物を生成するステップ
からなる群から選択される工程を含む、請求項9に記載の方法。
【請求項２０】
式Yの化合物が、
【化１８】



及び

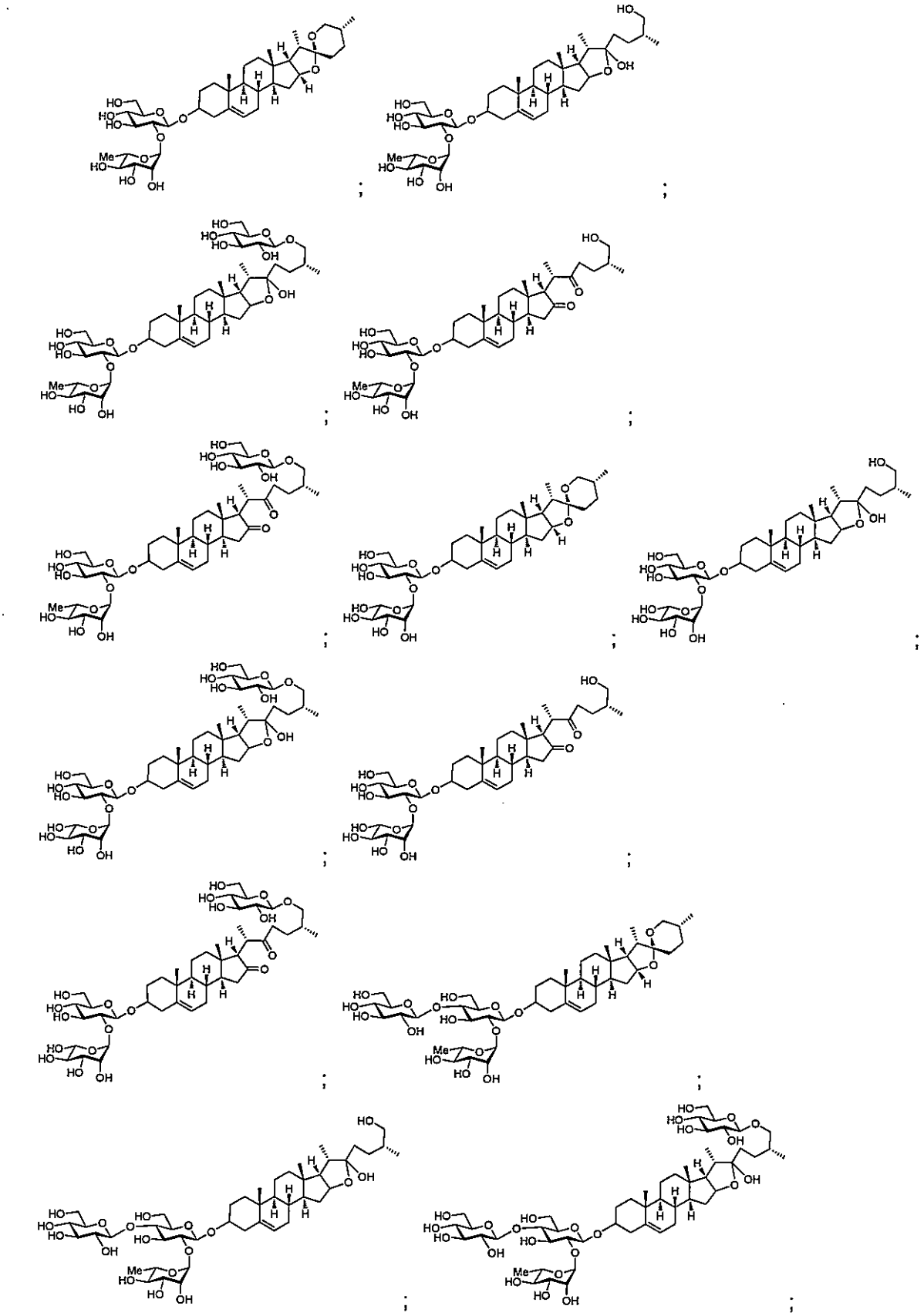
からなる群から選択され、並びに/又は
R^1が、

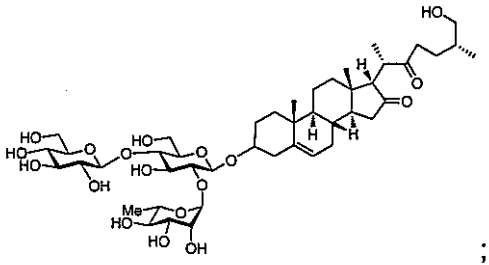
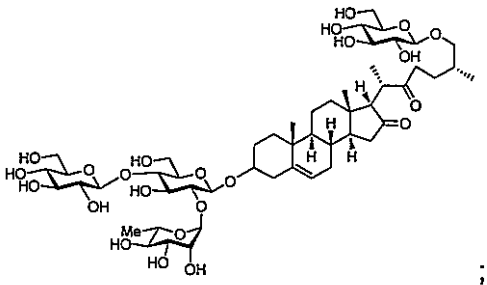
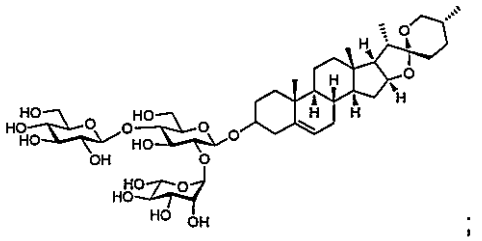
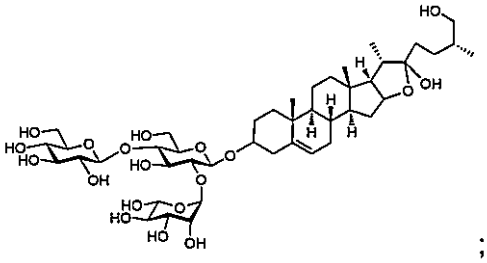
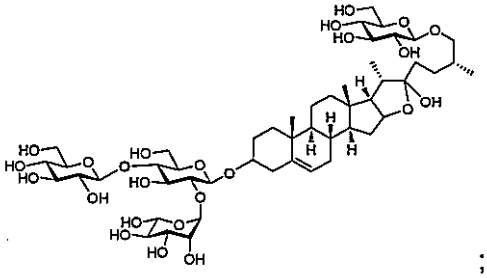
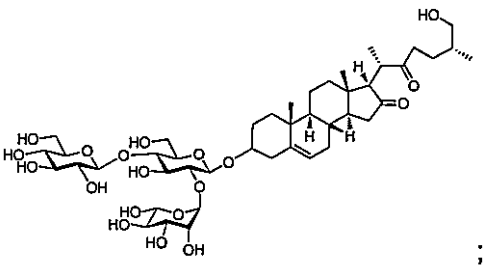
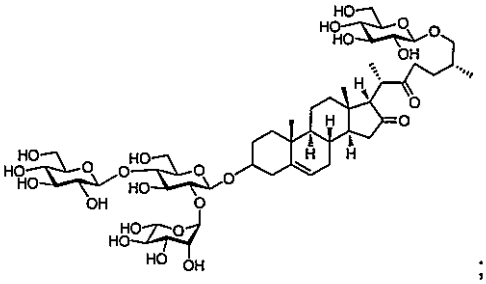
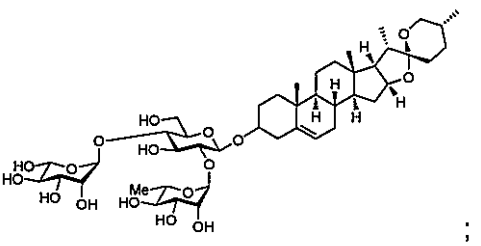
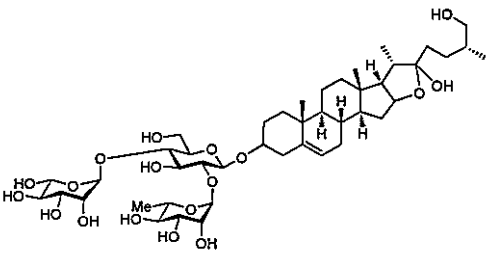
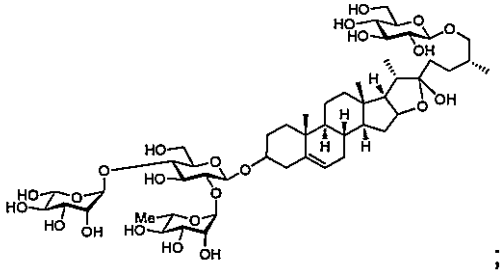
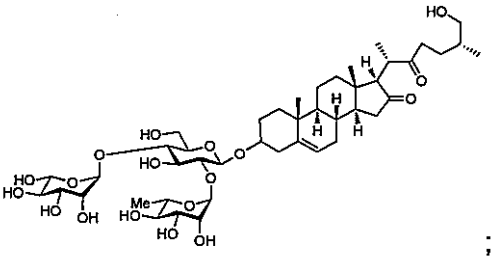
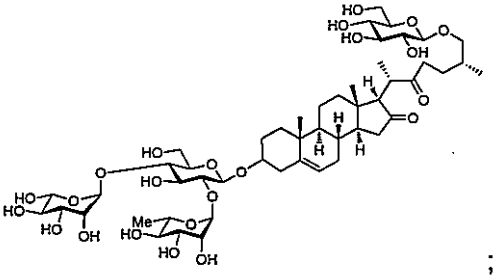
【化１９】



からなる群から選択され、好ましくは
式Yの化合物が、

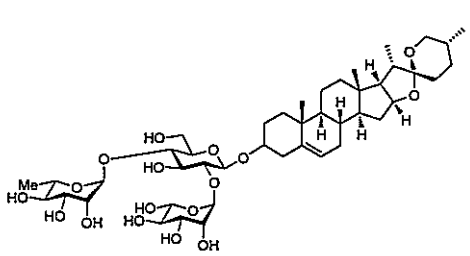
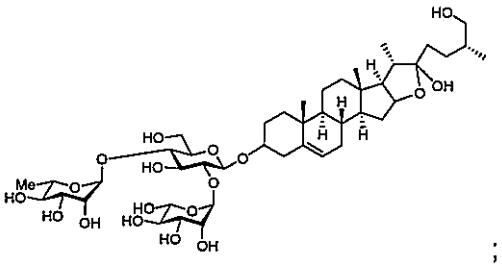
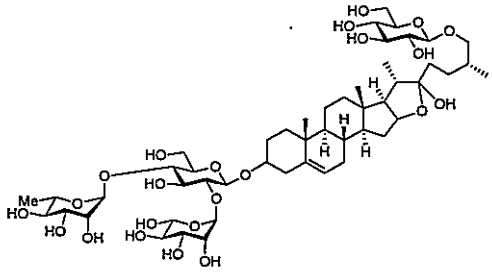
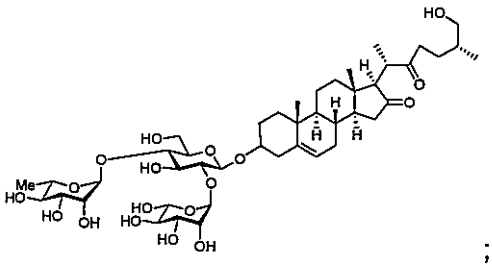
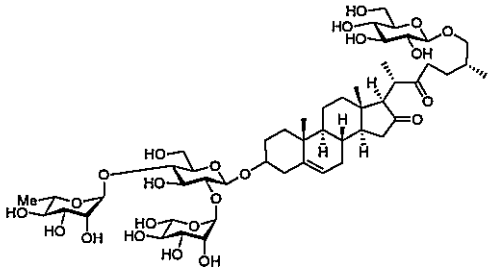
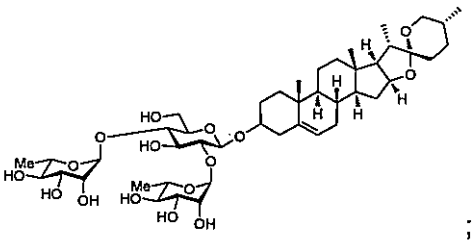
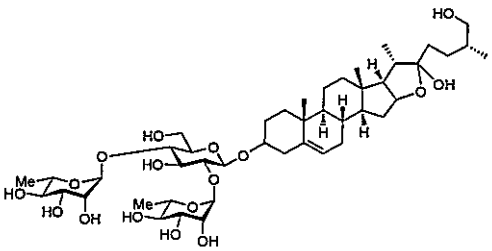
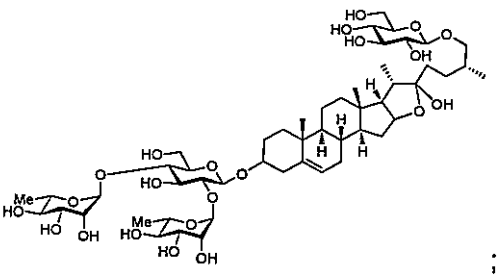
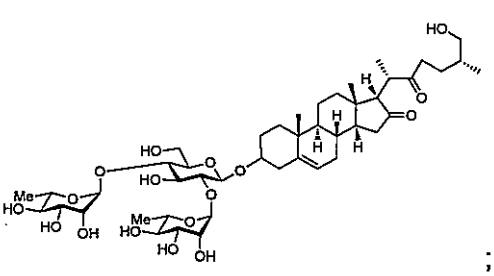
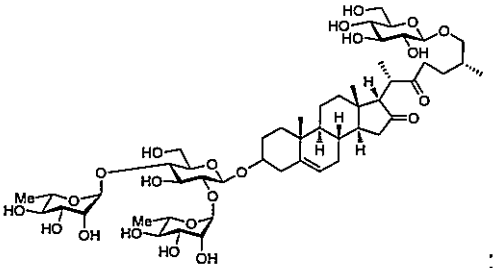
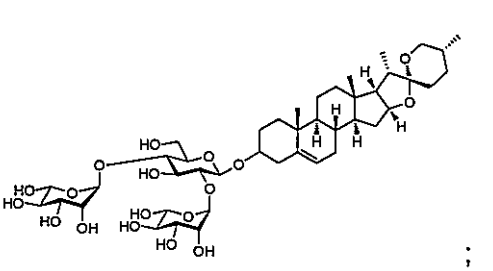
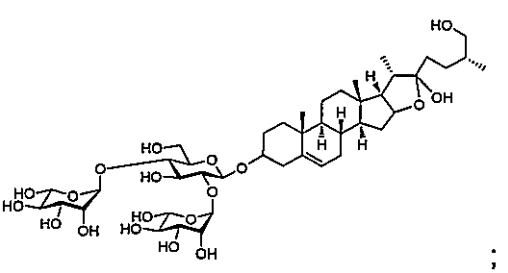
【化２０】




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

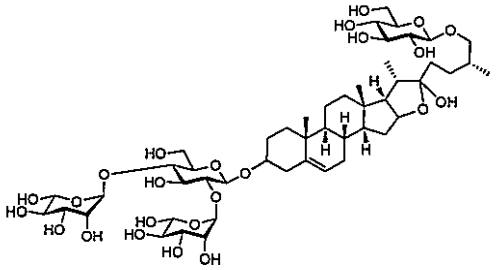
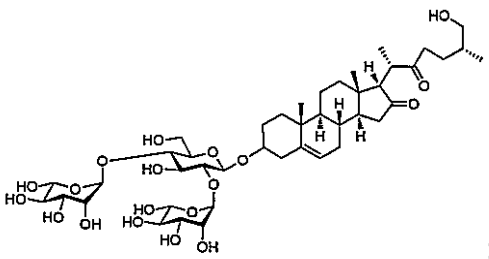
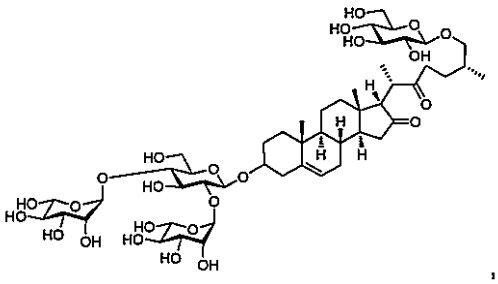
;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

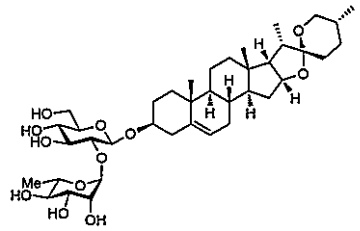
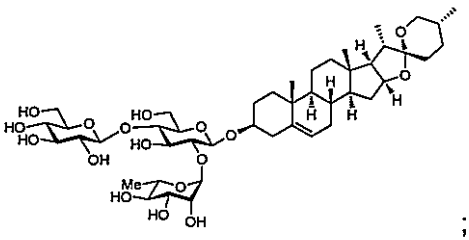
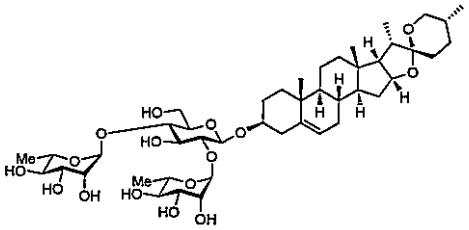
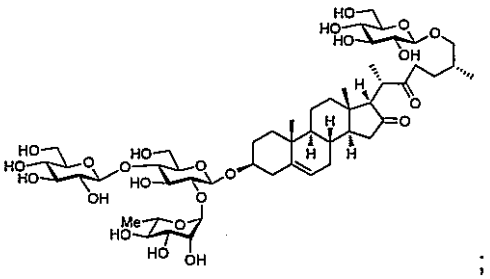
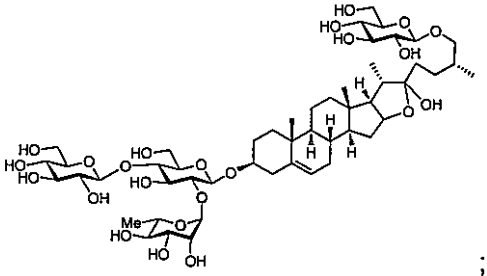
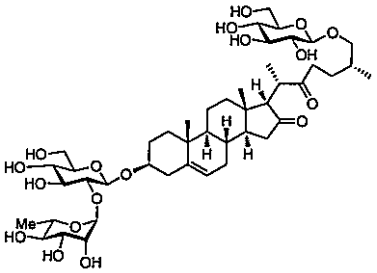
;


;

；及び

，

からなる群から選択され、より好ましくは、

式Yの化合物が、

【化２１】

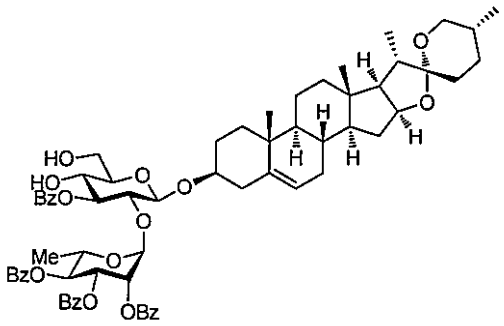

;

;

;

;

;

;

からなる群から選択される、請求項9に記載の方法。

【請求項２１】

式Xの化合物が、

【化２２】

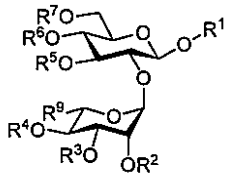


である、請求項1又は9に記載の方法。

【請求項２２】

式X

【化２３】



式X

[式中、

R^1は、サポゲニンであり、

R^2、R^3、及びR^4は、それぞれ独立して、酸素保護基であり、

R^5は、アシル基であり、

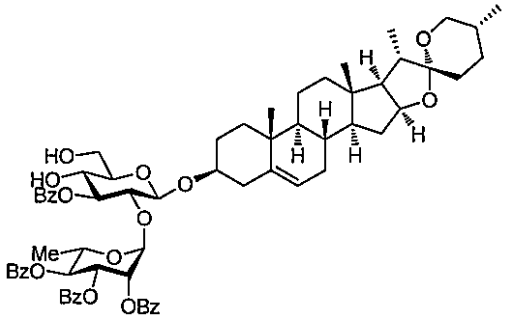
R^6及びR^7は、それぞれ、Hであり、

R^9は、CH_3である]

の化合物、好ましくは

式Xの化合物が、

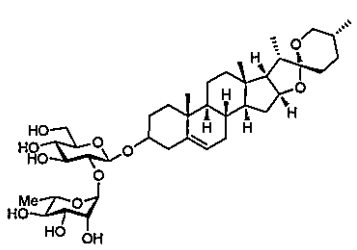
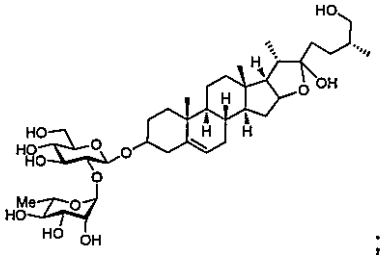
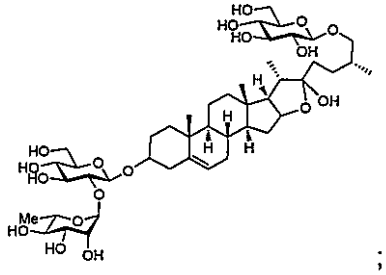
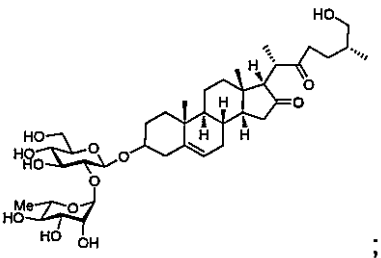
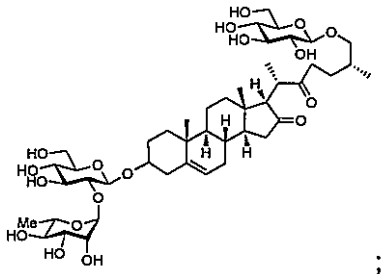
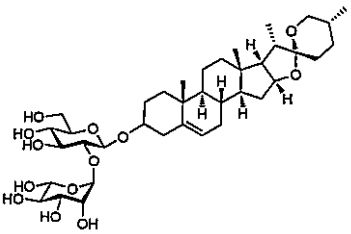
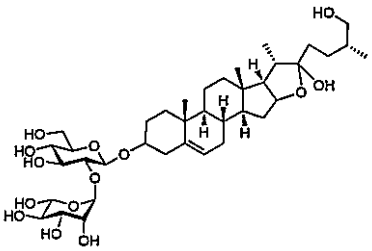
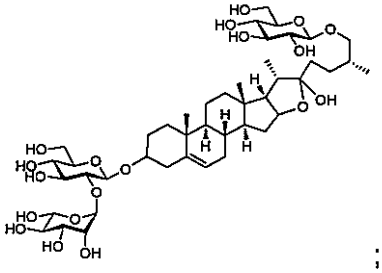
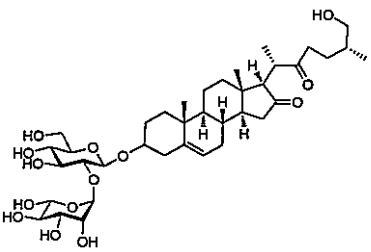
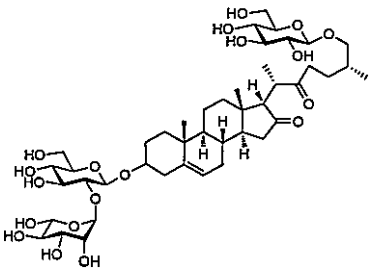
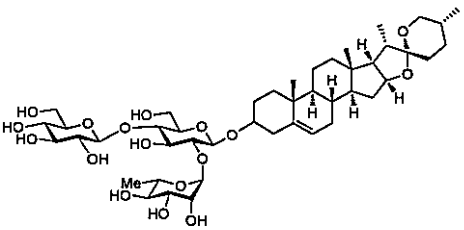
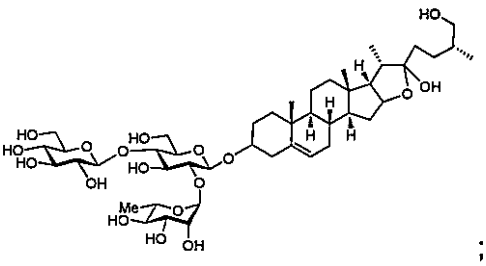
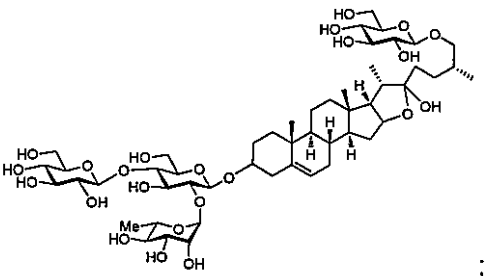
【化２４】

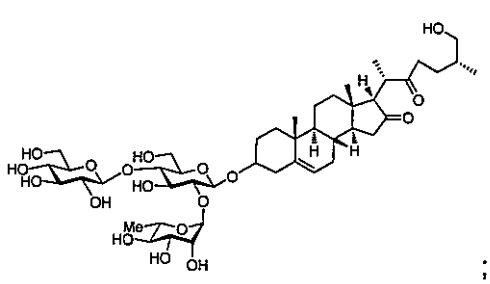
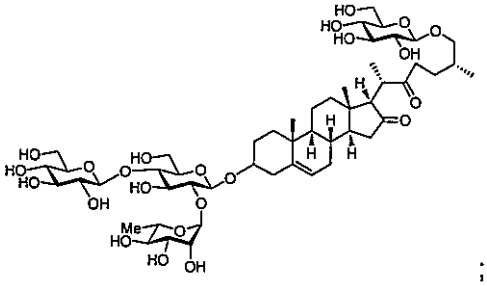
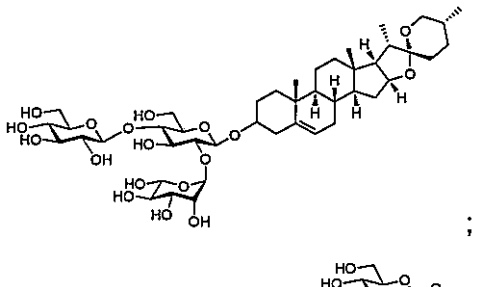
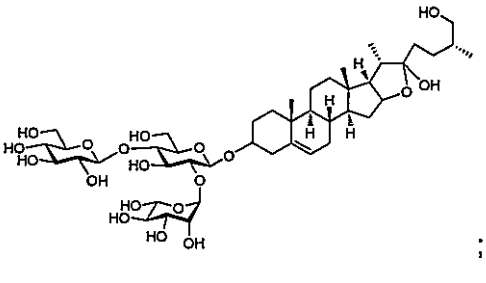
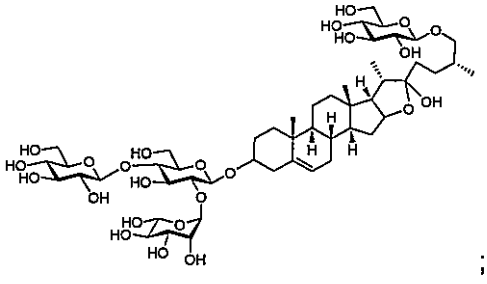
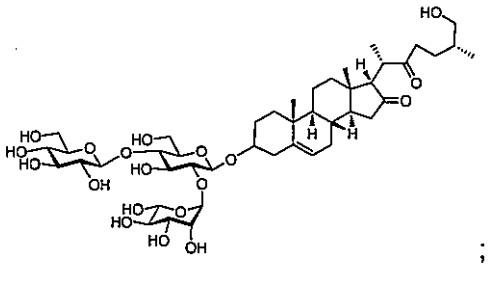
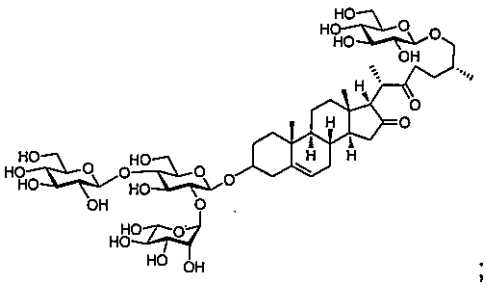
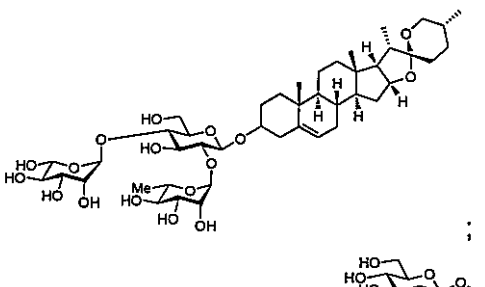
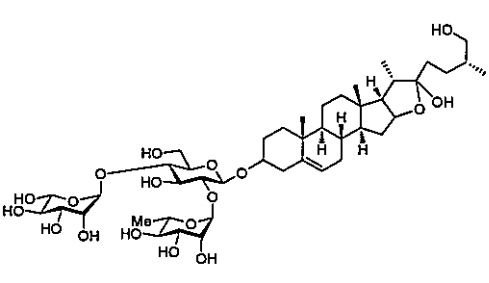
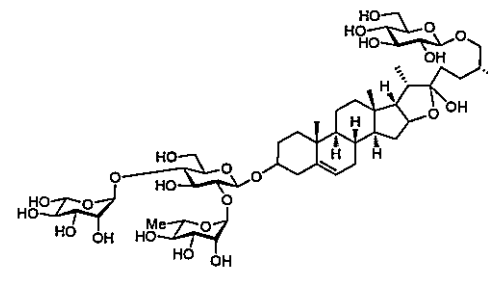
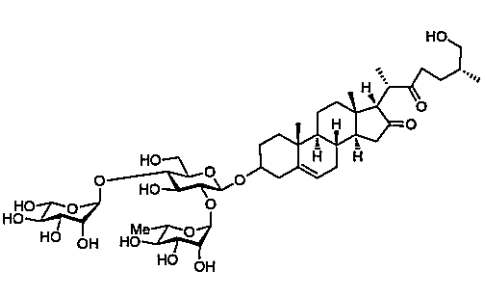
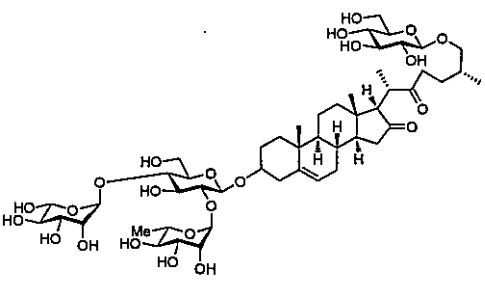


である、式Xの化合物。

【請求項２３】

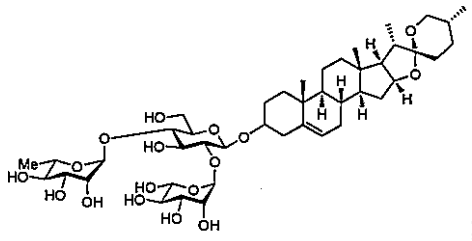
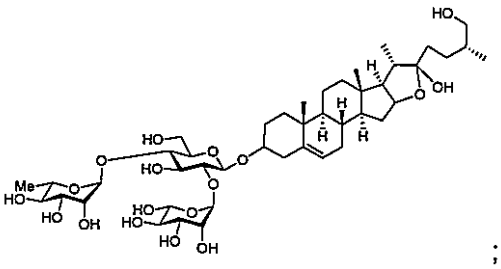
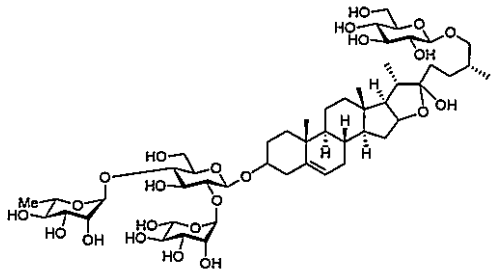
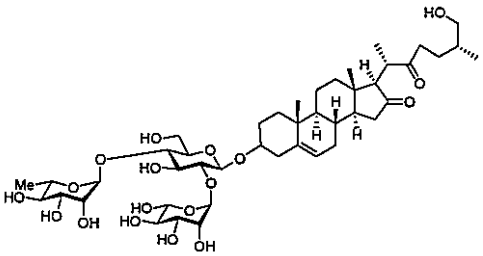
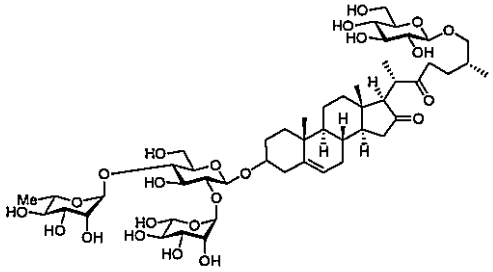
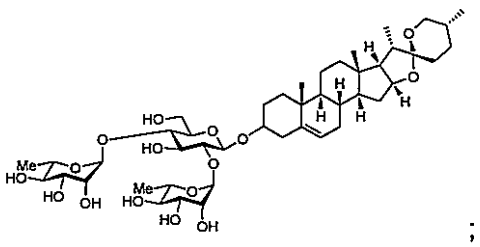
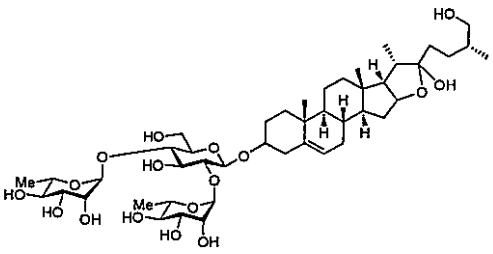
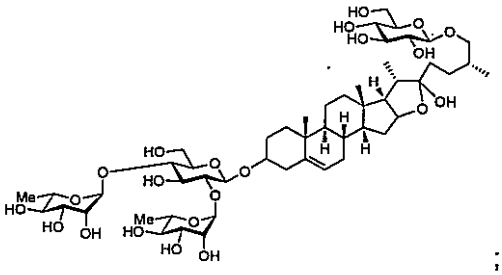
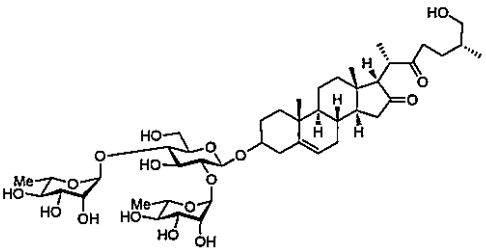
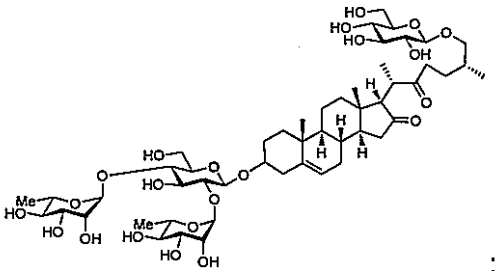
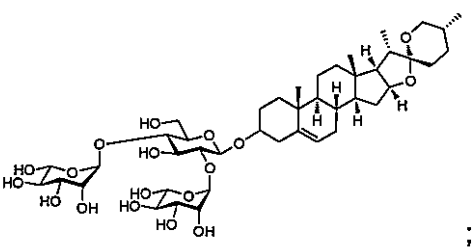
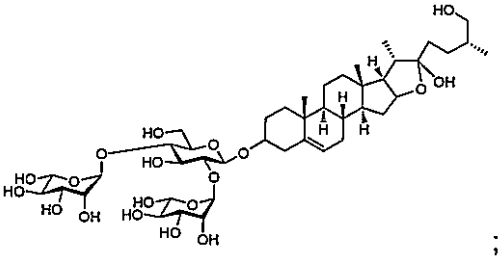
【化２５】


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

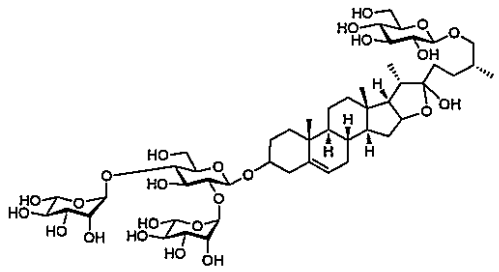
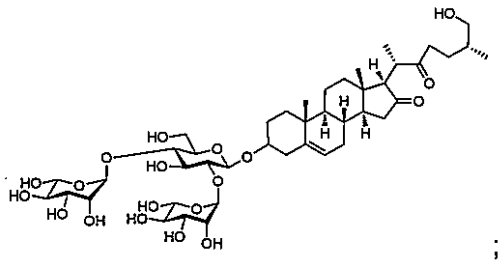
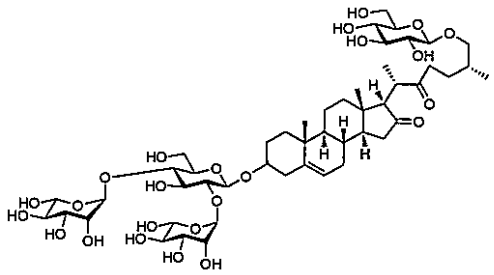
;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

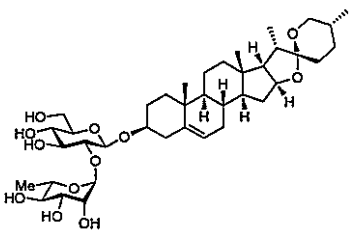
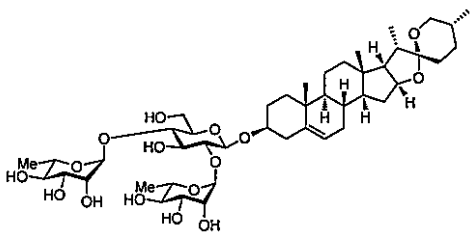
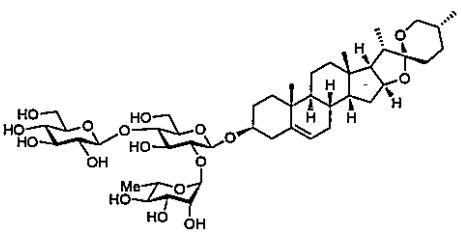
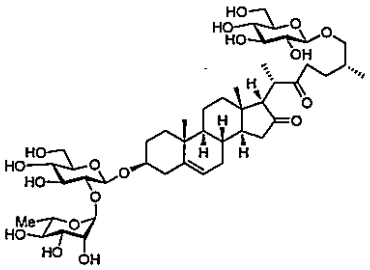
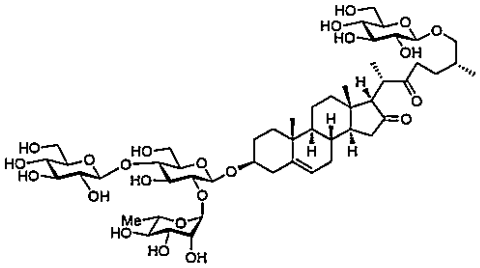
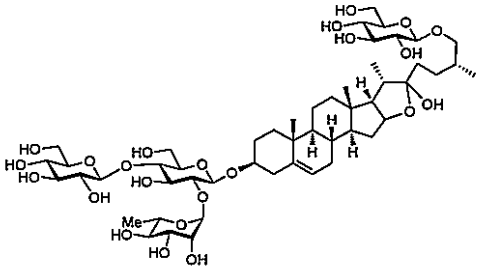
;

;


;

;

;

からなる群から選択される化合物並びに薬学的に許容されるその塩、異性体、水和物及び溶媒和物の調製において使用される場合の、好ましくは

【化２６】


;

;

;

;

;

;

からなる群から選択される化合物並びに薬学的に許容されるその塩、異性体、水和物及び溶媒和物の調製において使用される場合の、請求項22に記載の式Xの化合物。