

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-515906

(P2019-515906A)

(43) 公表日 令和1年6月13日 (2019.6.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 J 9/00 (2006.01)	C 0 7 J 9/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 9 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-554539 (P2018-554539)
 (86) (22) 出願日 平成29年4月18日 (2017.4.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年11月20日 (2018.11.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/028130
 (87) 国際公開番号 W02017/184598
 (87) 国際公開日 平成29年10月26日 (2017.10.26)
 (31) 優先権主張番号 62/324,405
 (32) 優先日 平成28年4月19日 (2016.4.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

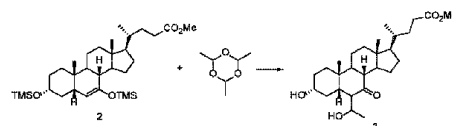
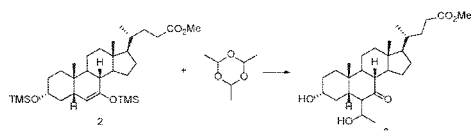
(71) 出願人 506306868
 インターセプト ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10001,
 ニューヨーク, ハドソン ヤーズ 10,
 37ティーエイチ フロア
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オベチコール酸およびその誘導体の調製方法

(57) 【要約】

本願は、胆汁酸誘導体またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、化合物 2 をパラアルデヒドと反応させて化合物 3 を形成するステップ：



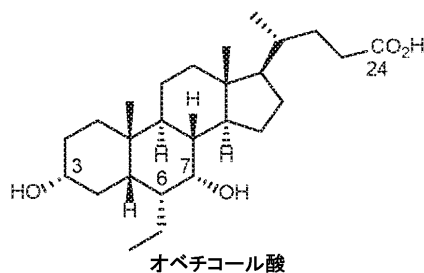
を含む方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オベチコール酸（OCA）：

【化 1】

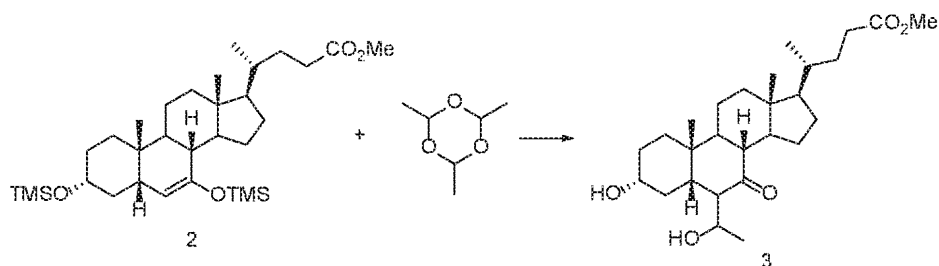


10

またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、

a) 化合物 2 をパラアルデヒドと反応させて化合物 3 を形成するステップ：

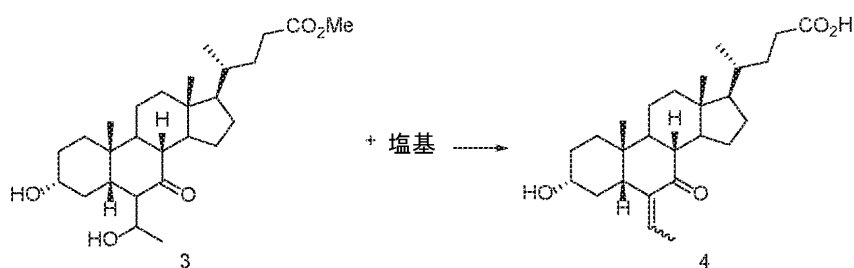
【化 2】



20

b) 化合物 3 を塩基と反応させて化合物 4 を形成するステップ：

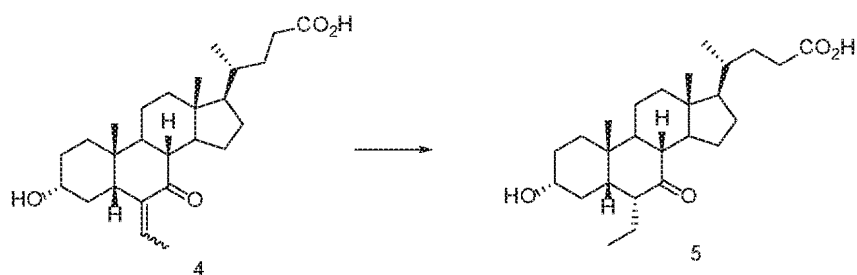
【化 3】



30

c) 化合物 4 を水素化して化合物 5 を形成するステップ：

【化 4】

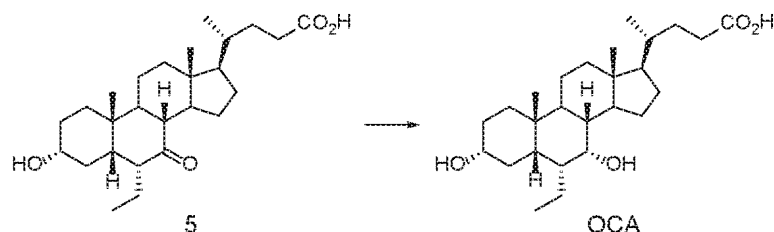


40

、および

d) 化合物 5 の C - 7 位のケト基を還元して OCA を形成するステップ：

【化 5】



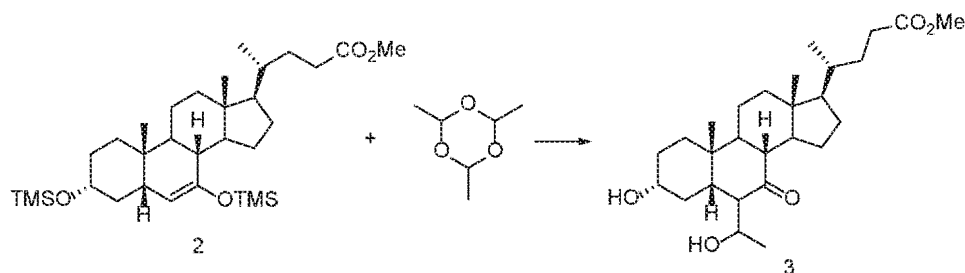
を含む方法。

【請求項 2】

10

化合物 3 を調製する方法であって、化合物 2 をパラアルデヒドと反応させて化合物 3 を形成するステップ：

【化 6】



20

を含む方法。

【請求項 3】

前記反応は、トリフルイミド触媒の存在下で行われる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記トリフルイミド触媒は、 $(\text{Tf})_2\text{NH}$ 、 $(\text{Tf})_2\text{N} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル})$ および $(\text{Tf})_2\text{N} - \text{トリ} - \text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキルシリル}$ から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記トリフルイミド触媒は、 $(\text{Tf})_2\text{N} - \text{トリメチルシリル}$ である、請求項 4 に記載の方法。

30

【請求項 6】

前記反応は、ニートなパラアルデヒド中で行われる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

パラアルデヒド対化合物 2 のモル比は、約 3 : 1 ~ 約 6 : 1 である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記反応は、約 10 ~ 約 30 の温度で行われる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 9】

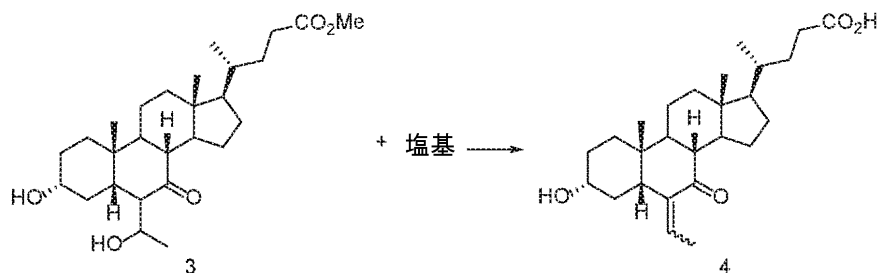
前記反応は、約 10 分間 ~ 4 時間にわたって行われる、請求項 2 に記載の方法。

40

【請求項 10】

化合物 3 を塩基と反応させて化合物 4 を形成するステップ：

【化 7】



をさらに含む、請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 1 1】

前記塩基は、金属水酸化物、C₁ ~ C₆ アルコキシドおよび金属水素化物から選択される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記金属水酸化物は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記金属水酸化物は、水酸化カリウムである、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記反応は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、水およびこれらの混合物から選択される溶媒中で行われる、請求項 1 0 に記載の方法。

20

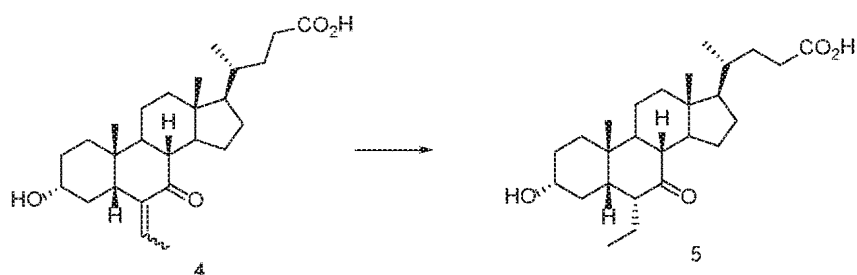
【請求項 1 5】

前記溶媒は、1 : 3 ~ 3 : 1、1 : 2 ~ 2 : 1、1 : 1.5 ~ 1.5 : 1、1 : 1.2 ~ 1.2 : 1、または約 1 : 1 (vol / vol) のエタノール / 水の比におけるエタノールと水との混合物である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

化合物 4 を水素化して化合物 5 を形成するステップ：

【化 8】



30

をさらに含む、請求項 1 0 に記載の方法。

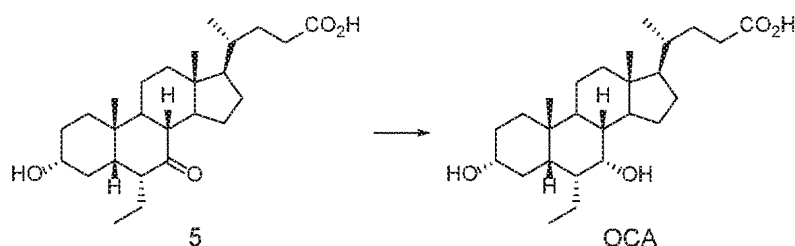
【請求項 1 7】

前記反応は、パラジウム触媒の存在下で行われる、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

化合物 5 の C - 7 位のケト基を還元して OCA を形成するステップ：

【化 9】



50

をさらに含む、請求項 16 に記載の方法。

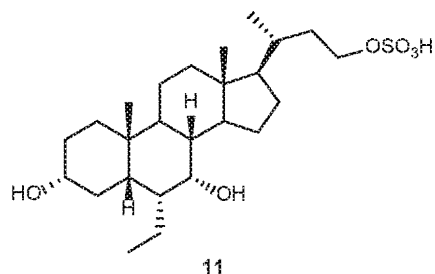
【請求項 19】

前記還元は、水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いて行われる、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

6 - エチル - 3 , 7 - 23 - トリヒドロキシ - 24 - ノル - 5 - コラン - 23 - スルフェート (化合物 11) :

【化 10】

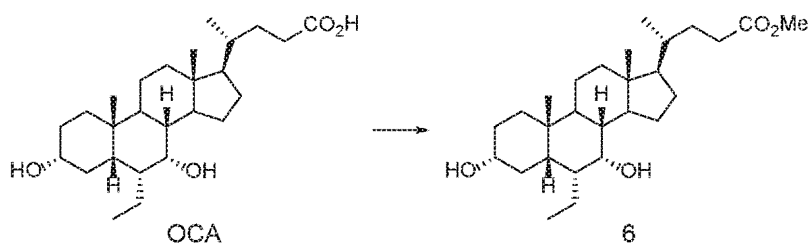


10

またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製するステップであって、

e) OCA をエステル化して化合物 6 を形成するステップ :

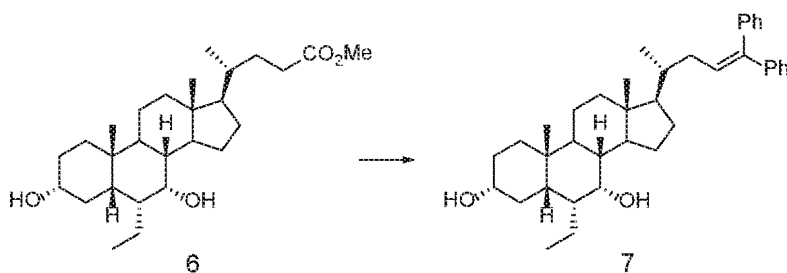
【化 11】



20

f) 化合物 6 を変換して化合物 7 を形成するステップ :

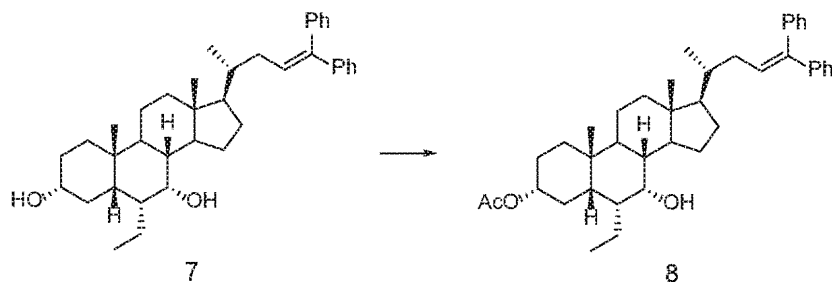
【化 12】



30

g) 化合物 7 を変換して化合物 8 を形成するステップ :

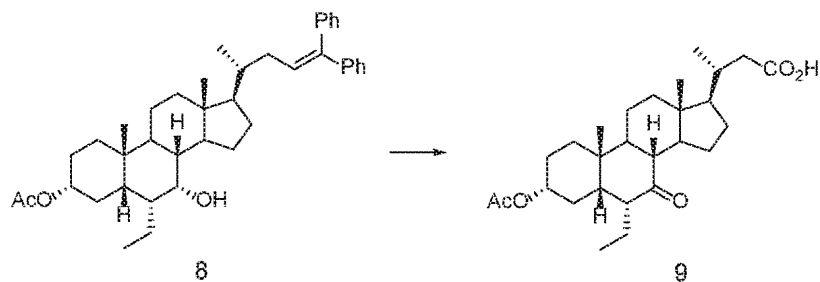
【化 13】



40

h) 化合物 8 を変換して化合物 9 を形成するステップ :

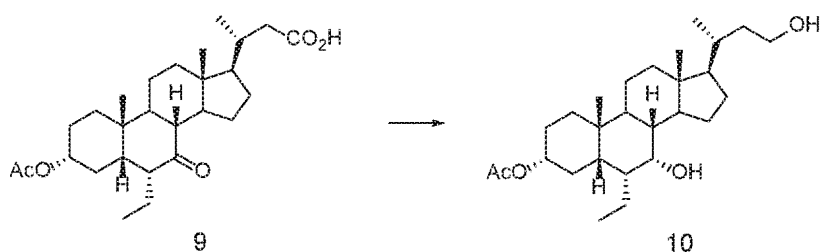
【化 1 4】



10

i) 化合物 9 を変換して化合物 10 を形成するステップ :

【化 1 5】

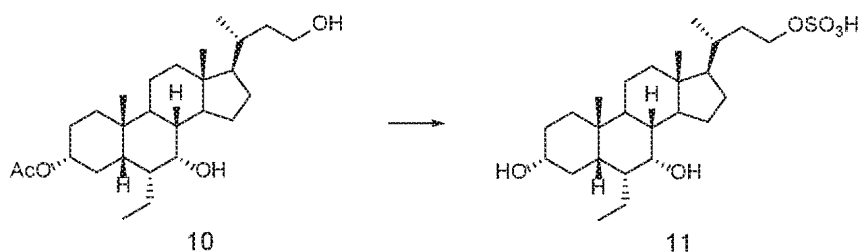


20

、および

j) 化合物 10 を変換して化合物 11 を形成するステップ :

【化 1 6】



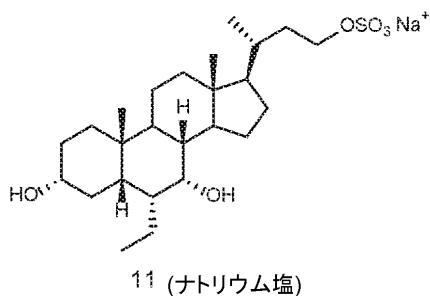
30

を含むステップをさらに含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 2 1】

化合物 11 は、ナトリウム塩 :

【化 1 7】



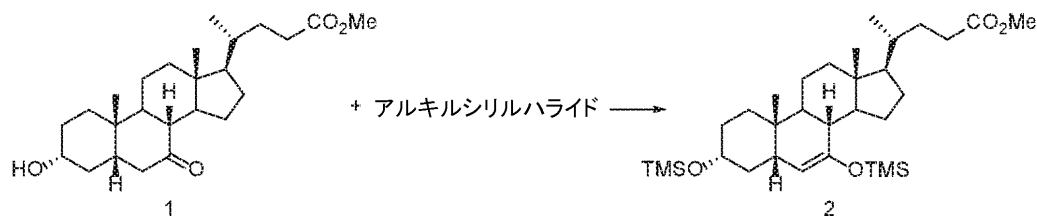
40

である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 2 2】

化合物 1 をアルキルシリルハライドと反応させて化合物 2 を形成するステップ :

【化 1 8】



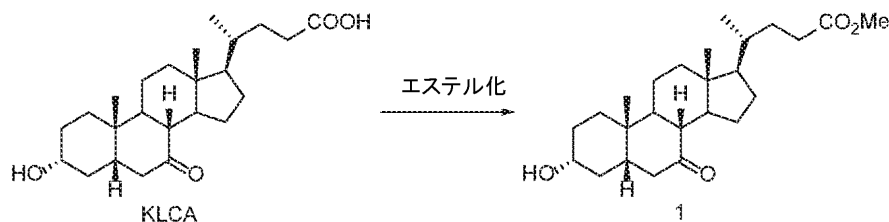
をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

10

7 - ケトリトコール酸 (KLCA) をエステル化して化合物 1 を形成するステップ：

【化 1 9】



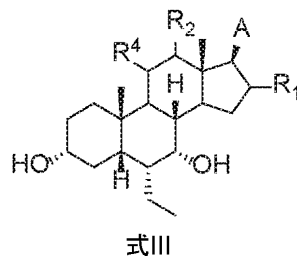
をさらに含む、請求項 2 2 に記載の方法。

20

【請求項 2 4】

式 I I I

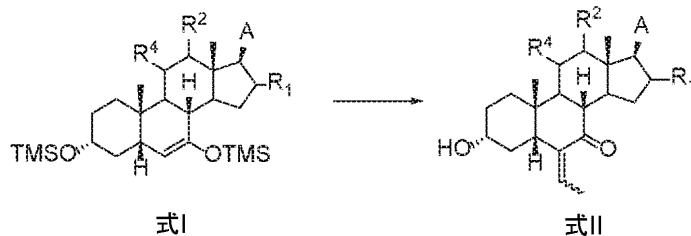
【化 2 0】



30

の化合物を調製する方法であって、式 I の化合物をパラアルデヒドと反応させて 2 の化合物を形成するステップ

【化 2 1】



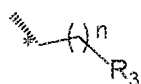
40

を含み、

式中、

A は、

【化 2 2】



50

(式中、「*」で印を付けられた炭素原子は、Aが結合されている炭素原子に結合されている)、オキサジアゾロニルまたはイソオキサゾロニルであり、

nは、0、1または2であり、

R¹、R²およびR⁴は、互いに独立に、HまたはOHであり、

R³は、(CR⁵R⁶)_pC(O)OH、(CR⁵R⁶)_pOH、(CR⁵R⁶)_pOSO₃H、(CR⁵R⁶)_pSO₃H、C(O)NHR⁷、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニル、または任意選択によりNHS(O)₂-(C₁~C₃)アルキルで置換されているチアゾリジン-ジオニルであり、

R⁵およびR⁶は、互いに独立に、H、ハロゲン、OH、または任意選択によりOHもしくはハロゲンで置換されているアルキルであり、

R⁷は、OH、(CH₂)_pOHまたは(CH₂)_pOSO₃Hであり、

pは、1または2であり、および

R¹、R²およびR⁴のヒドロキシル基は、保護されていることができる、方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ファルネソイドX受容体(FXR)は、胆汁酸ホメオスタシスを制御する胆汁酸センサーとして機能する核内受容体である。FXRは、様々な器官で発現し、多くの疾患および病態、例えば肝疾患、肺疾患、腎疾患、腸疾患および心疾患など、ならびにグルコース代謝、インスリン代謝および脂質代謝を含む生物学的プロセスの調整に与与することが示されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

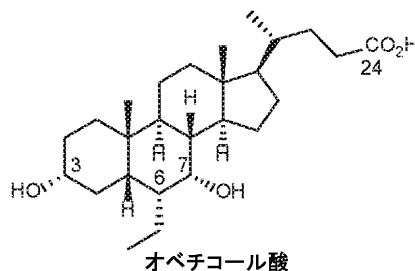
多くの胆汁酸誘導体は、FXRアゴニストであり、FXR介在性の疾患および病態を調整することができる。オベチコール酸(すなわちOCA、6-エチルケノデオキシコール酸または6-ECDA)は、強力なFXRアゴニスト活性を有する。OCAの種々の合成方法は、例えば、国際公開第2002/072598号パンフレット、国際公開第2006/122977号パンフレットにおいて、最近では国際公開第2013/192097号パンフレットにおいて記載されている。しかし、高い収率、低いコストおよび良好な安全性プロファイルでOCAおよびその誘導体を調製することができる改良型プロセスの必要性が依然としてある。本願は、そのような必要性に対処するものである。

【課題を解決するための手段】

【0003】

本願は、オベチコール酸(OCA)およびその誘導体を調製する方法に関する。一態様において、本願は、オベチコール酸(OCA)：

【化1】



またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、

a) 化合物2をパラアルデヒドと反応させて化合物3を形成するステップ：

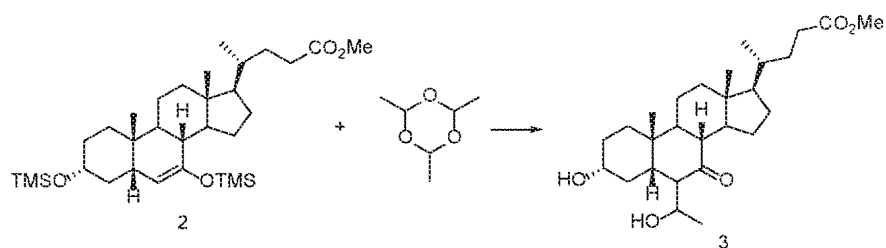
10

20

30

40

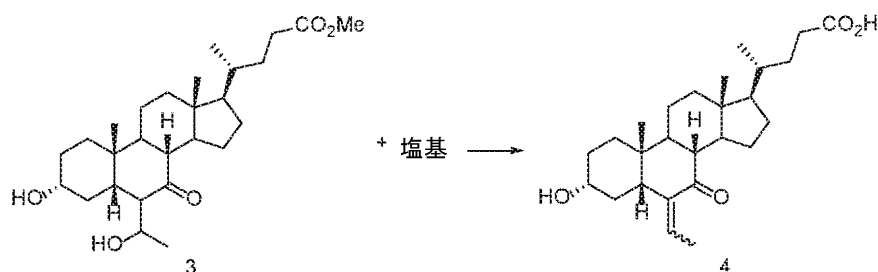
【化 2】



b) 化合物 3 を塩基と反応させて化合物 4 を形成するステップ：

10

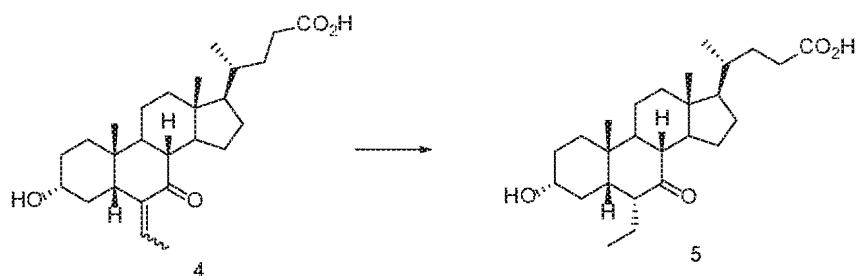
【化 3】



c) 化合物 4 を水素化して化合物 5 を形成するステップ：

20

【化 4】

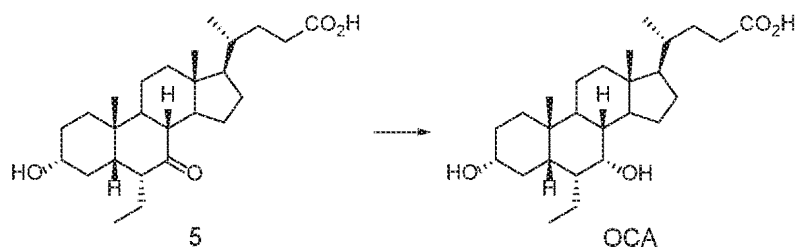


、および

30

d) 化合物 5 の C - 7 位のケト基を還元して O C A を形成するステップ：

【化 5】



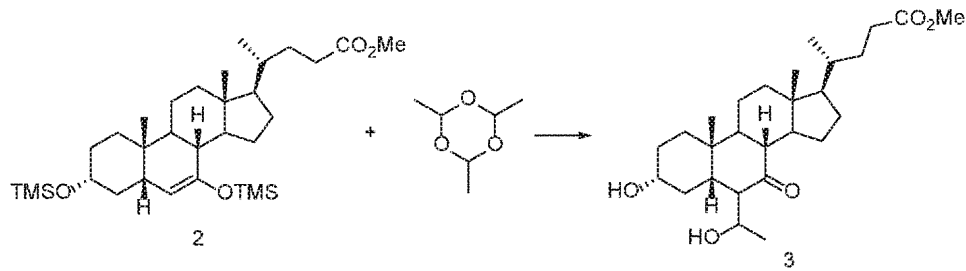
40

を含む方法に関する。

【0004】

本願は、化合物 3 を調製する方法であって、化合物 2 をパラアルデヒドと反応させて化合物 3 を形成するステップ：

【化 6】



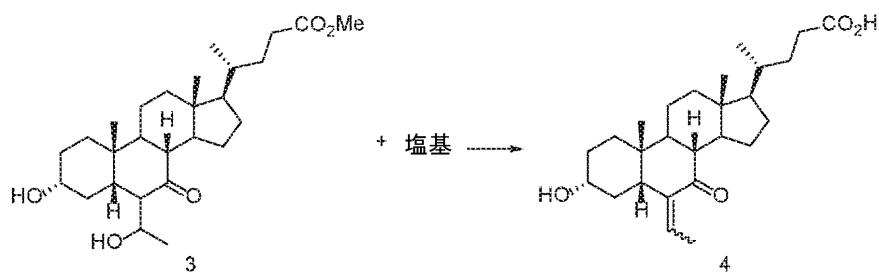
を含む方法にさらに関する。

10

【0005】

本願は、化合物 4 を調製する方法であって、化合物 3 を塩基と反応させて化合物 4 を形成するステップ：

【化 7】



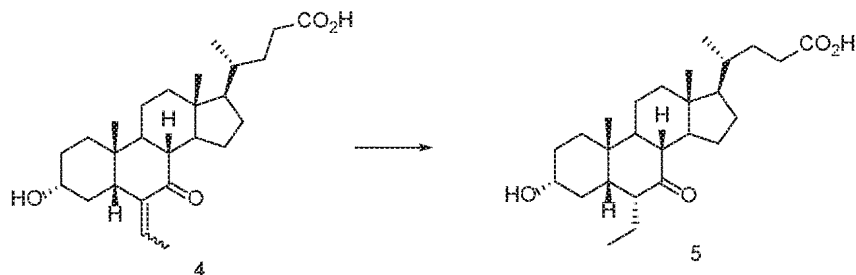
20

を含む方法にも関する。

【0006】

本願は、化合物 5 を調製する方法であって、化合物 4 を水素化して化合物 5 を形成するステップ：

【化 8】



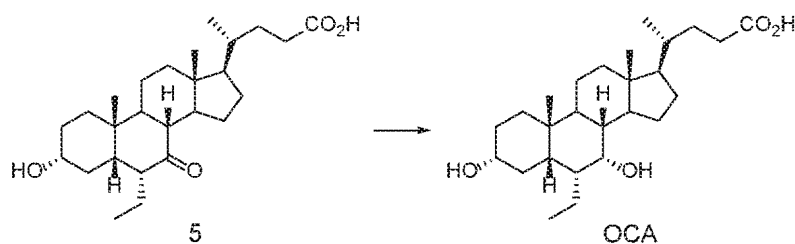
30

を含む方法にも関する。

【0007】

本願は、OCA を調製する方法であって、化合物 5 の C - 7 位のケト基を還元して O C A を形成するステップ：

【化 9】



40

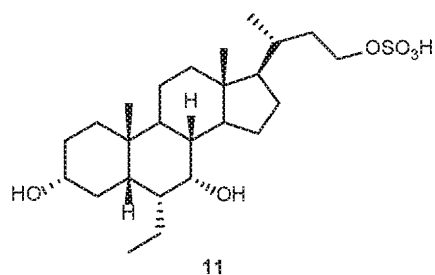
を含む方法にも関する。

【0008】

50

本願は、6 - エチル - 3 , 7 - 2 3 - トリヒドロキシ - 2 4 - ノル - 5 - コラ
ン - 2 3 - スルフェート（化合物 1 1）：

【化 1 0】

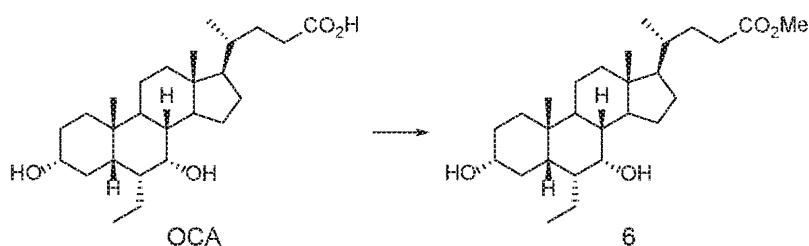


10

またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であ
って、

e) O C A をエステル化して化合物 6 を形成するステップ：

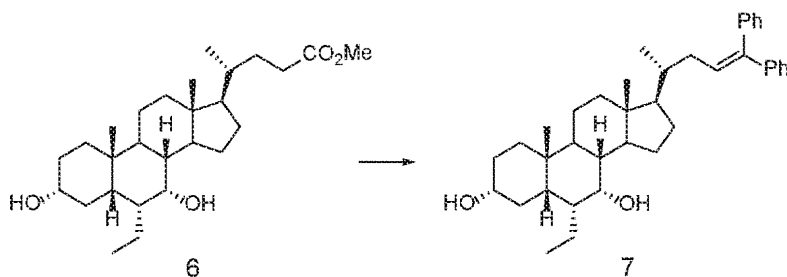
【化 1 1】



20

f) 化合物 6 を変換して化合物 7 を形成するステップ：

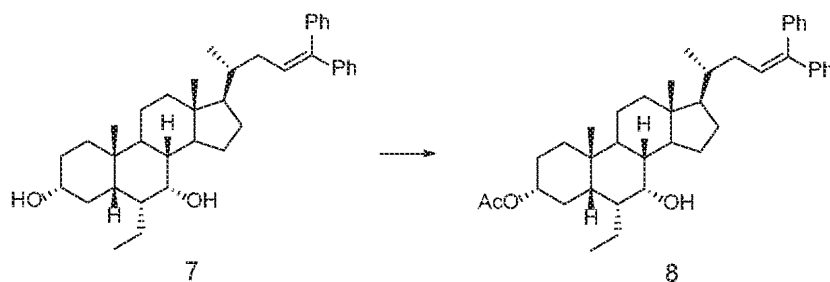
【化 1 2】



30

g) 化合物 7 を変換して化合物 8 を形成するステップ：

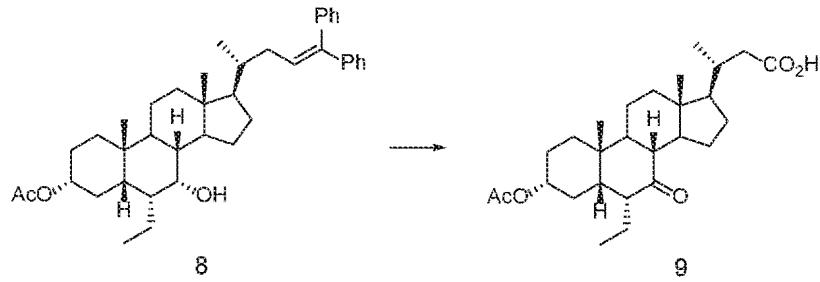
【化 1 3】



40

h) 化合物 8 を変換して化合物 9 を形成するステップ：

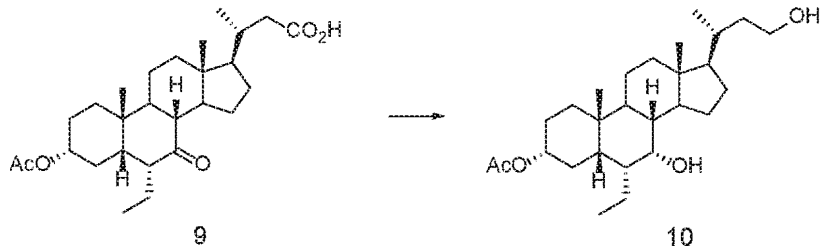
【化 1 4】



i) 化合物 9 を変換して化合物 10 を形成するステップ：

10

【化 1 5】

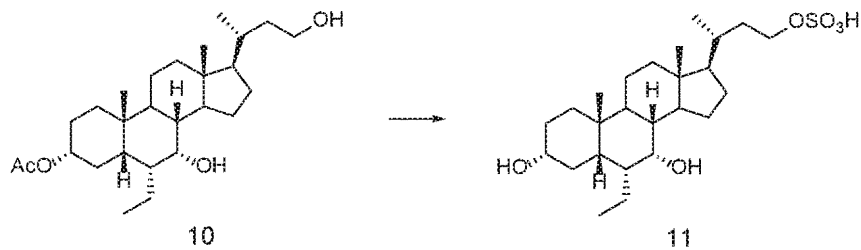


、および

20

j) 化合物 10 を変換して化合物 11 を形成するステップ：

【化 1 6】



30

を含む方法にも関する。

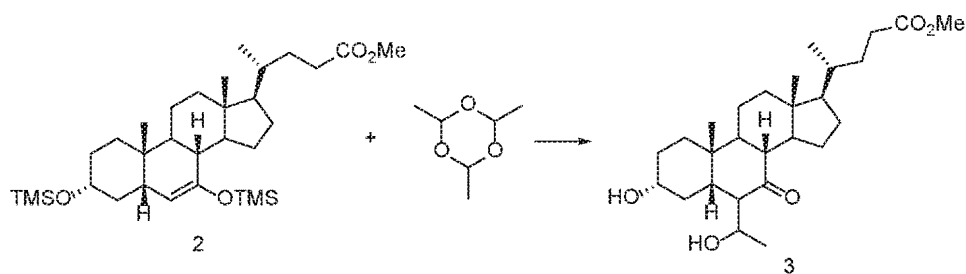
【発明を実施するための形態】

【0009】

調製方法

本願は、OCA またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、化合物 2 をパラアルデヒドと反応させて化合物 3 を形成するステップ：

【化 1 7】



40

を含む方法を提供する。

【0010】

一実施形態では、反応は、トリフルイミド（すなわち $(CF_3S(O)_2)_2NR$ または $(Tf)_2NR$ ）触媒の存在下で行われ、ここで、R は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルまた

50

はトリ - $C_1 \sim C_3$ アルキルシリルである。一実施形態では、トリフルイミド触媒は、 $(Tf)_2NH$ 、 $(Tf)_2N - (C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ および $(Tf)_2N - \text{トリ} - C_1 \sim C_3 \text{ アルキルシリル}$ から選択される。一実施形態では、トリフルイミド触媒は、 $(Tf)_2NH$ である。一実施形態では、トリフルイミド触媒は、 $(Tf)_2NCH_3$ 、 $(Tf)_2NCH_2CH_3$ および $(Tf)_2NCH_2CH_2CH_3$ から選択される。一実施形態では、トリフルイミド触媒は、 $(Tf)_2N - \text{トリメチルシリル}$ 、 $(Tf)_2N - \text{トリエチルシリル}$ および $(Tf)_2N - \text{トリプロピルシリル}$ から選択される。一実施形態では、トリフルイミド触媒は、 $(Tf)_2N - \text{トリメチルシリル}$ (すなわち $(Tf)_2NTMS$) である。一実施形態では、反応は、 $TiCl_4$ の存在下で行われる。一実施形態では、反応は、 BF_3 の存在下で行われる。一実施形態では、反応は、行われ、反応は、 $Zn(OTf)_2$ 、 $FeCl_3$ 、 $SnCl_4$ または $CeCl_3 \cdot NaI$ の存在下で行われる。

10

【0011】

一実施形態では、反応は、不活性気体下で行われる。一実施形態では、不活性気体は、 Ar である。

【0012】

一実施形態では、反応は、約 0 ~ 約 50、約 0 ~ 約 40、約 0 ~ 約 35、約 5 ~ 約 35、約 5 ~ 約 30、約 10 ~ 約 30、約 10 ~ 約 25、約 15 ~ 約 25 または約 20 ~ 約 25 の温度で行われる。

【0013】

一実施形態では、反応は、約 10 分間 ~ 4 時間、約 10 分間 ~ 3 時間、約 10 分間 ~ 2 時間、約 20 分間 ~ 2 時間、約 20 分間 ~ 90 分間、約 20 分間 ~ 60 分間、約 20 分間 ~ 40 分間または約 30 分間にわたって行われる。

20

【0014】

一実施形態では、反応は、ニートなパラアルデヒド中で行われる。一実施形態では、パラアルデヒド対化合物 2 のモル比は、約 3 : 1 ~ 約 6 : 1 である。一実施形態では、パラアルデヒド対化合物 2 のモル比は、約 3 : 1 ~ 約 5 : 1 である。一実施形態では、パラアルデヒド対化合物 2 のモル比は、約 4 : 1 である。

【0015】

一実施形態では、反応物は、撹拌される。

【0016】

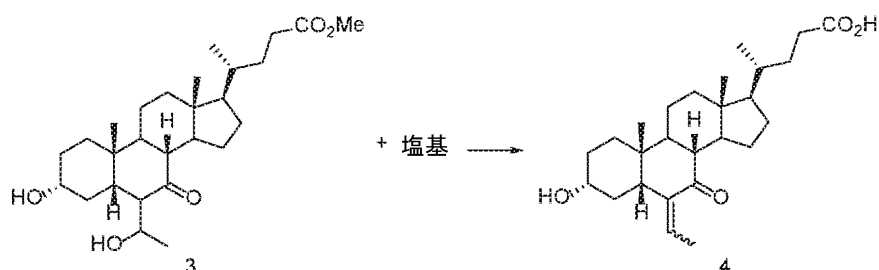
一実施形態では、化合物 3 は、反応が完了した後に濾過される。

30

【0017】

一実施形態では、本願の方法は、化合物 3 を塩基と反応させて化合物 4 を形成するステップ：

【化 18】



40

をさらに含む。

【0018】

一実施形態では、塩基は、金属水酸化物、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシドおよび金属水素化物から選択される。一実施形態では、塩基は、金属水酸化物である。一実施形態では、金属水酸化物は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである。一実施形態では、塩基は、アルコキシド (例えば、メトキシド、エトキシド、プロポキシド、イソ - プロポキシド、ブトキシド、イソ - ブトキシド、tert - ブトキシド、ペントキシド、イソ - ペントキ

50

シド、*tert*-ペントキシドおよびヘキシルオキシド)である。一実施形態では、塩基は、金属水素化物である。一実施形態では、金属水素化物は、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムである。

【0019】

一実施形態では、反応は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、水およびそれらの混合物から選択される溶媒中で行われる。一実施形態では、反応は、1:3~3:1、1:2~2:1、1:1.5~1.5:1、1:1.2~1.2:1、または約1:1(vol/vol)のエタノール/水の比におけるエタノールと水との混合物中で行われる。

【0020】

一実施形態では、反応混合物は、加熱される。一実施形態では、反応混合物は、約40~約50、約50~約60、約60~約70または約70~約80に加熱される。一実施形態では、反応混合物は、約75に加熱される。

【0021】

一実施形態では、反応は、約1時間~8時間、約1時間~6時間、約1時間~4時間、約1時間~3時間、約1.5時間~2.5時間、または約2時間にわたって行われる。

【0022】

一実施形態では、反応混合物は、反応が完了した後に冷却される。一実施形態では、反応物は、約0~約50、約0~約40、約0~約35、約5~約35、約5~約30、約10~約30、約10~約25、約15~約25または約20~約25の温度に冷却される。

【0023】

一実施形態では、反応混合物は、エーテルで抽出される。一実施形態では、エーテルは、ジエチルエーテル、メチルエチルエーテルおよびメチル*tert*-ブチルエーテル(MTBE)から選択される。一実施形態では、エーテルは、MTBEである。

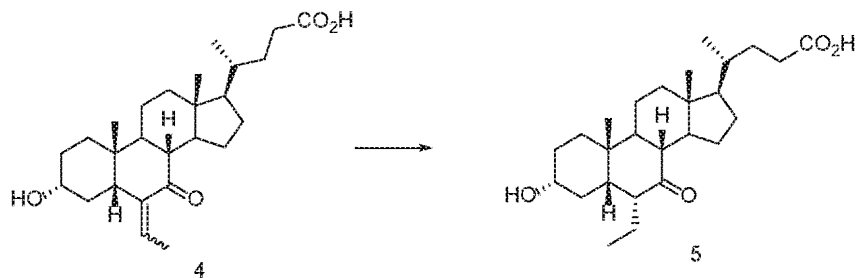
【0024】

一実施形態では、抽出後、反応混合物は、酸(例えば、HCl)で処理される。

【0025】

一実施形態では、本願の方法は、化合物4を水素化して化合物5を形成するステップ:

【化19】



をさらに含む。

【0026】

一実施形態では、水素化は、触媒の存在下で行われる。一実施形態では、触媒は、ニッケル触媒(例えば、ラネーニッケルおよび漆原ニッケル)、パラジウム触媒(例えば、Pd/C)および白金触媒(例えば、PtO₂)から選択される。一実施形態では、触媒は、パラジウム触媒である。一実施形態では、触媒は、Pd/Cである。

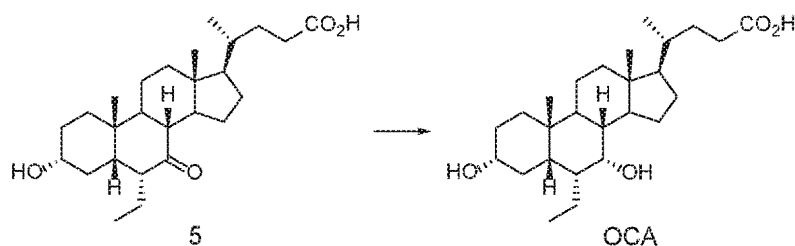
【0027】

一実施形態では、反応混合物は、加熱される。一実施形態では、反応混合物は、約80~約120、約85~約110、約90~約110または約95~約105に加熱される。

【0028】

一実施形態では、本願の方法は、化合物 5 の C - 7 位のケト基を還元して O C A を形成するステップ：

【化 2 0】



10

をさらに含む。

【0029】

一実施形態では、還元は、化合物 5 を金属水素化物で処理するステップを含む。一実施形態では、金属水素化物は、水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである。

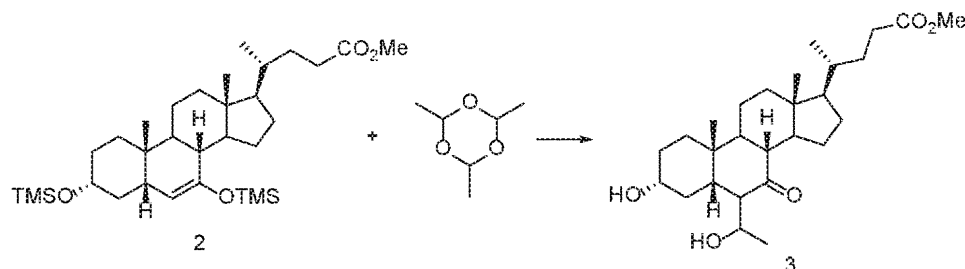
【0030】

一実施形態では、本願は、O C A またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、

a) 化合物 2 をパラアルデヒドと反応させて化合物 3 を形成するステップ：

20

【化 2 1】

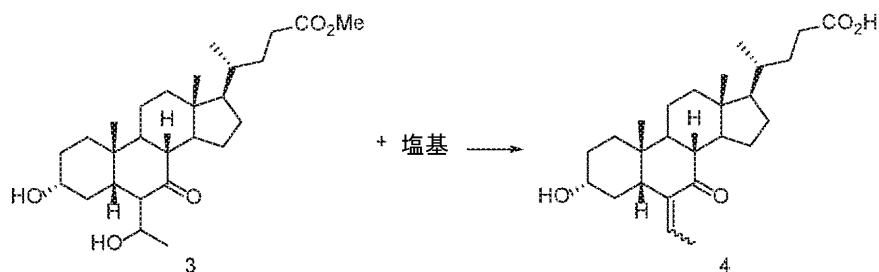


30

、および

b) 化合物 3 を塩基と反応させて化合物 4 を形成するステップ：

【化 2 2】



40

を含む方法を提供する。

【0031】

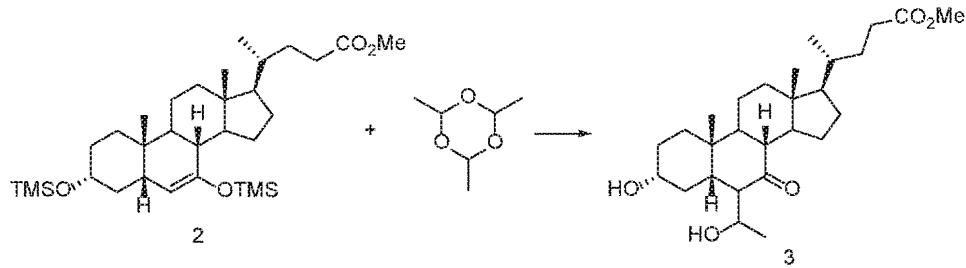
一実施形態では、ステップ a) およびステップ b) は、それぞれ上に詳細に記載されているとおりである。

【0032】

一実施形態では、本願は、O C A またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、

a) 化合物 2 をパラアルデヒドと反応させて化合物 3 を形成するステップ：

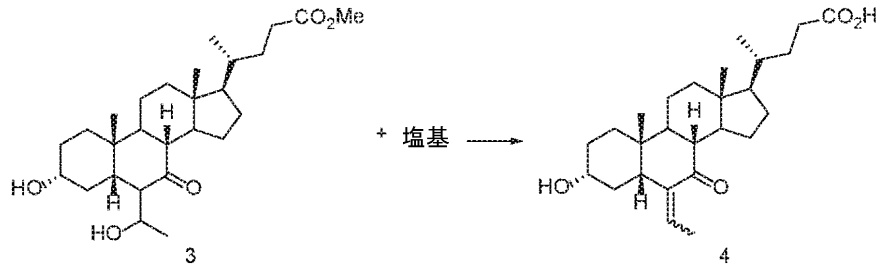
【化 2 3】



b) 化合物 3 を塩基と反応させて化合物 4 を形成するステップ :

10

【化 2 4】

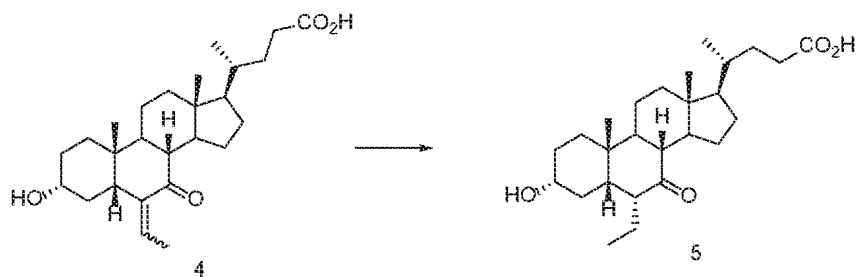


、および

20

c) 化合物 4 を水素化して化合物 5 を形成するステップ :

【化 2 5】



30

を含む方法を提供する。

【0033】

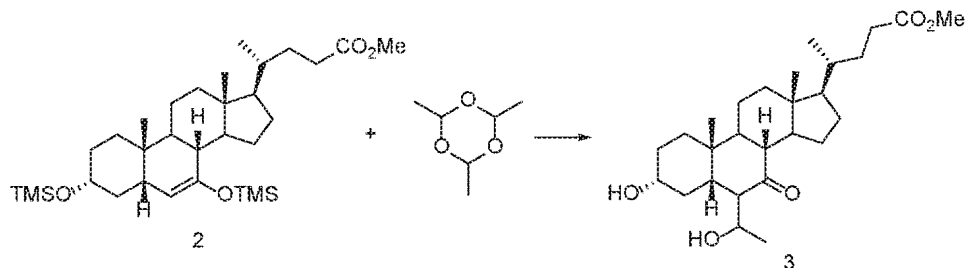
一実施形態では、ステップ a)、ステップ b) およびステップ c) は、それぞれ上に詳細に記載されているとおりである。

【0034】

一実施形態では、本願は、OCA またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、

a) 化合物 2 をパラアルデヒドと反応させて化合物 3 を形成するステップ :

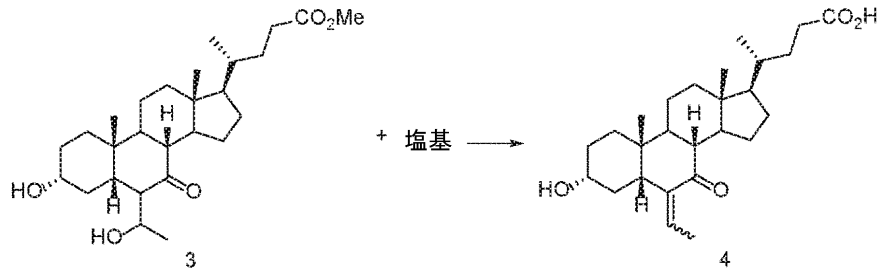
【化 2 6】



40

b) 化合物 3 を塩基と反応させて化合物 4 を形成するステップ :

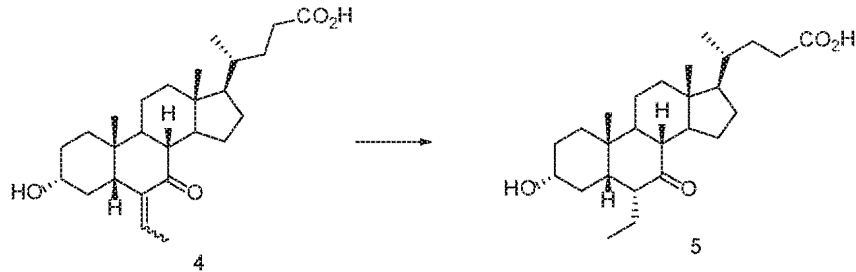
【化 2 7】



c) 化合物 4 を水素化して化合物 5 を形成するステップ :

10

【化 2 8】

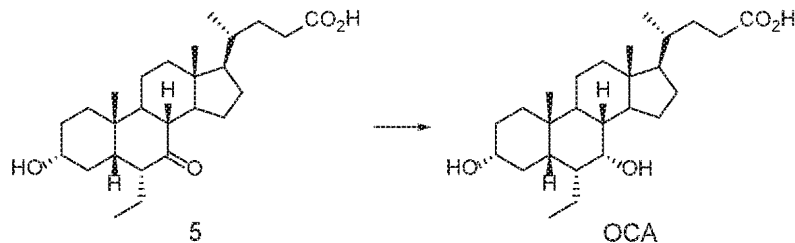


、および

20

d) 化合物 5 の C - 7 位のケト基を還元して O C A を形成するステップ :

【化 2 9】



を含む方法を提供する。

30

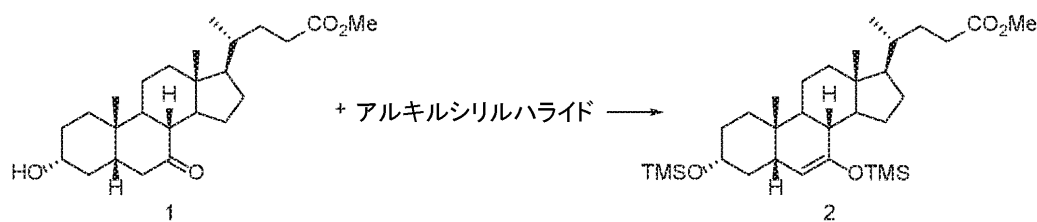
【0035】

一実施形態では、ステップ a)、ステップ b)、ステップ c) およびステップ d) は、それぞれ上に詳細に記載されているとおりである。

【0036】

一実施形態では、本願の方法は、化合物 1 をトリ - C₁ ~ C₃ アルキルシリルハライドと反応させて化合物 2 を形成するステップ :

【化 3 0】



40

をさらに含む。

【0037】

一実施形態では、トリ - C₁ ~ C₃ アルキルシリルハライド (例えば、トリ - C₁ ~ C₃ アルキルシリルブロミドおよびトリ - C₁ ~ C₃ アルキルシリルクロリド) は、トリメチルシリルハライド、トリエチルシリルハライドおよびトリプロピルシリルハライドから選択される。一実施形態では、トリ - C₁ ~ C₃ アルキルシリルハライドは、トリメチル

50

シリクロリドである。

【0038】

一実施形態では、反応は、強塩基の存在下で行われる。一実施形態では、強塩基は、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムアミドおよび水素化ナトリウムから選択される。一実施形態では、強塩基は、LDAである。

【0039】

一実施形態では、反応は、非プロトン性溶媒中で行われる。一実施形態では、非プロトン性溶媒は、非プロトン性極性溶媒である。一実施形態では、非プロトン性極性溶媒は、テトラヒドロフラン（THF）、ジメチルホルムアミド（DMF）およびジメチルスルホキシド（DMSO）から選択される。一実施形態では、非プロトン性極性溶媒は、THFである。一実施形態では、非プロトン性溶媒は、非プロトン性非極性溶媒である。一実施形態では、非プロトン性非極性溶媒は、トルエン、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、1,4-ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン（DCM）、ジエチルエーテルおよびメチルtert-ブチルエーテル（MTBE）から選択される。一実施形態では、非プロトン性非極性溶媒は、トルエンである。

10

【0040】

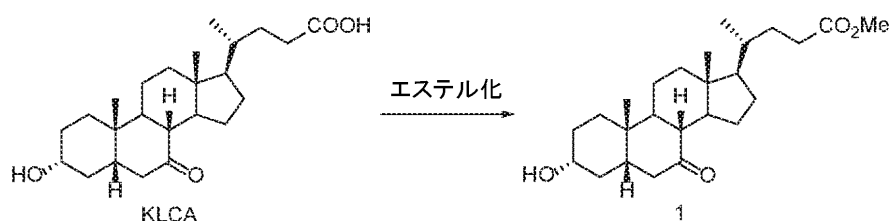
一実施形態では、反応混合物は、冷却される。一実施形態では、反応混合物は、約0～約-40、約-10～約-40、約-10～約-30、約-15～約-30、約-20～約-30または約-20～約-25に冷却される。

20

【0041】

一実施形態では、本願の方法は、7-ケトリトコール酸（KLCA）をエステル化して化合物1を形成するステップ：

【化31】



30

をさらに含む。

【0042】

一実施形態では、エステル化は、約30～約60の温度で行われる。

【0043】

一実施形態では、エステル化は、酸の存在下で行われる。一実施形態では、酸は、硫酸またはメタンスルホン酸である。

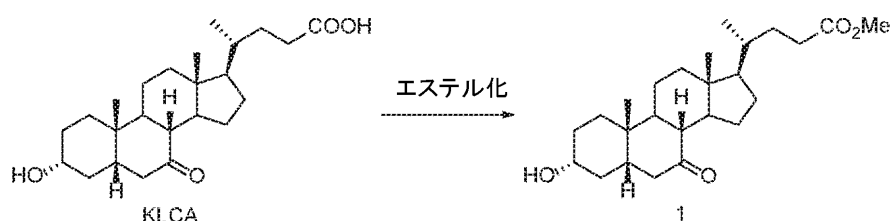
【0044】

一実施形態では、本願は、OCAまたはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、

40

a1) 7-ケトリトコール酸（KLCA）をエステル化して化合物1を形成するステップ：

【化32】



50

、および

上記のステップ a)

を含む方法を提供する。

【 0 0 4 5 】

一実施形態では、本願は、OCA またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、それぞれ上記のとりのステップ a 1)、ステップ a) およびステップ b) を含む方法を提供する。一実施形態では、本願は、OCA またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、それぞれ上記のとりのステップ a 1)、ステップ a)、ステップ b) およびステップ c) を含む方法を提供する。一実施形態では、本願は、OCA またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、それぞれ上記のとりのステップ a 1)、ステップ a)、ステップ b)、ステップ c) およびステップ d) を含む方法を提供する。

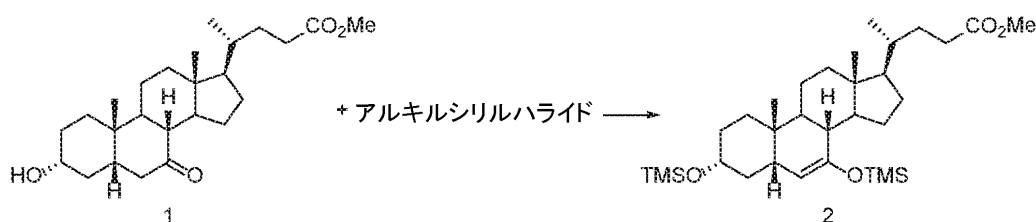
10

【 0 0 4 6 】

一実施形態では、本願は、OCA またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、

a 2) 化合物 1 をトリ - C₁ ~ C₃ アルキルシリルハライドと反応させて化合物 2 を形成するステップ：

【 化 3 3 】



20

、および

上記のステップ a)

を含む方法を提供する。

【 0 0 4 7 】

一実施形態では、本願は、OCA またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、それぞれ上記のとりのステップ a 1)、ステップ a 2) およびステップ a) を含む方法を提供する。一実施形態では、本願は、OCA またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、それぞれ上記のとりのステップ a 1)、ステップ a 2)、ステップ a) およびステップ b) を含む方法を提供する。一実施形態では、本願は、OCA またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、それぞれ上記のとりのステップ a 1)、ステップ a 2)、ステップ a)、ステップ b) およびステップ c) を含む方法を提供する。一実施形態では、本願は、OCA またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であって、それぞれ上記のとりのステップ a 1)、ステップ a 2)、ステップ a)、ステップ b)、ステップ c) およびステップ d) を含む方法を提供する。

30

40

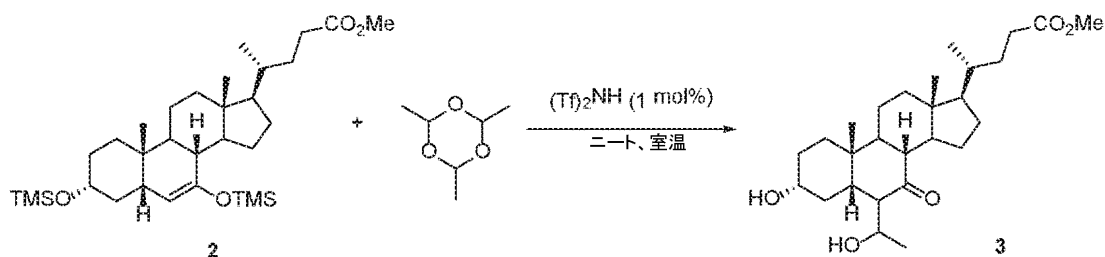
【 0 0 4 8 】

一実施形態では、本願の方法は、以下のスキームに示されている。

【 0 0 4 9 】

【化 3 4】

スキーム 1



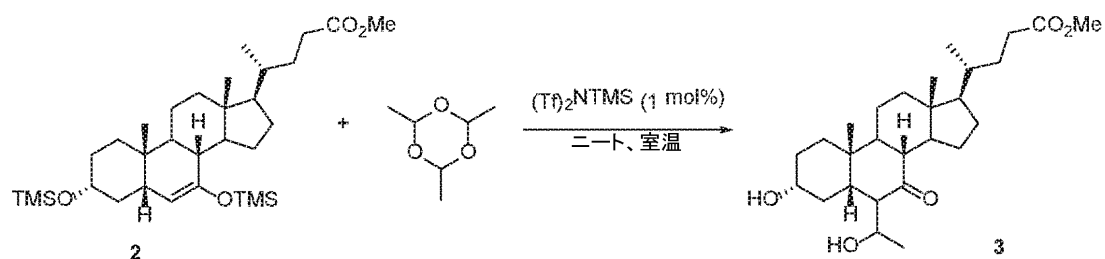
10

スキーム 1 によれば、化合物 2 を不活性雰囲気（例えば、Ar）下でパラアルデヒドに溶解し、 $(Tf)_2NH$ （例えば、触媒量）に添加することができる。化合物 3 は、高収率（例えば、 $>85\%$ ）で単離することができる。

【0050】

【化 3 5】

スキーム 2



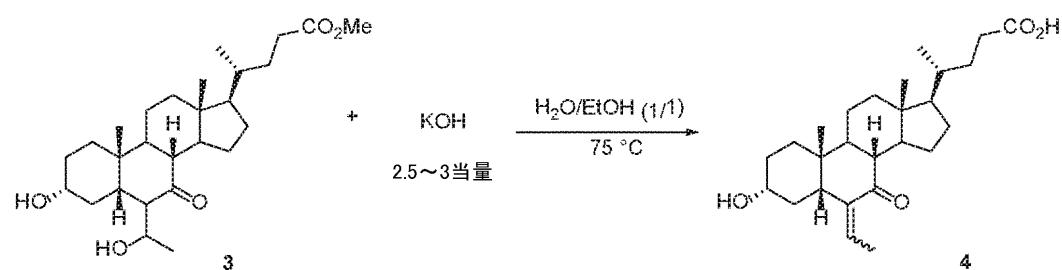
20

スキーム 2 によれば、化合物 2 を不活性雰囲気（例えば、Ar）下でパラアルデヒドに溶解することができ、TMS-トリフルイミド（例えば、触媒量）を添加することができる。

【0051】

【化 3 6】

スキーム 3



30

スキーム 3 によれば、化合物 3 を溶媒混合物（例えば、EtOH および水（例えば、1/1 v : v））に溶解することができ、塩基（例えば、KOH）を添加することができる。得られた反応混合物を 1 ~ 10 時間（例えば、2 時間）にわたって加熱することができる。

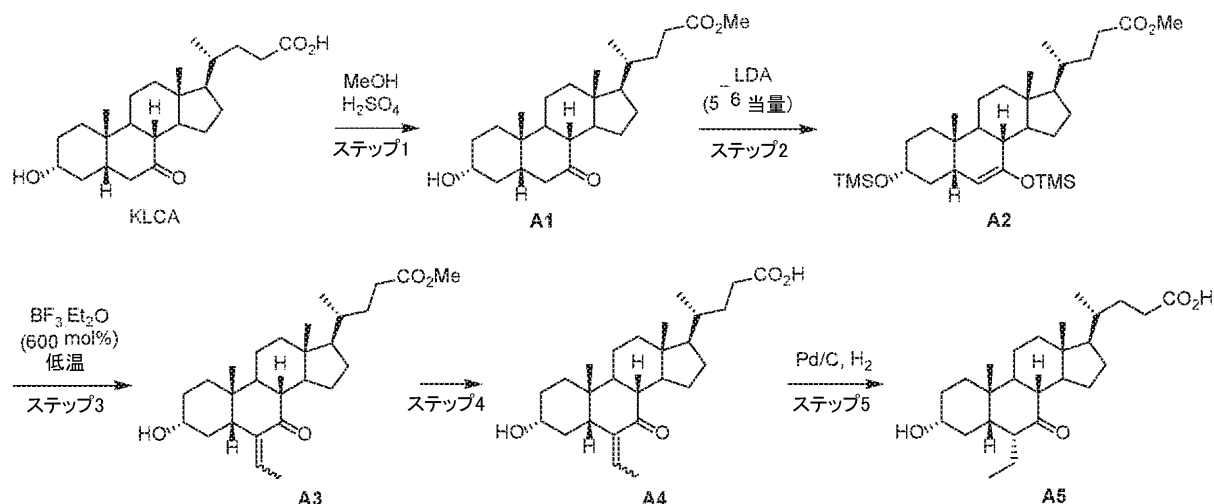
40

【0052】

本願のプロセスは、以前に開示された例えば国際公開第 2002/072598 号パンフレットおよび国際公開第 2006/122977 号パンフレット、最近では国際公開第 2013/192097 号パンフレットにあるようなプロセスの改良である。例えば、国際公開第 2013/192097 号パンフレットは、以下のスキーム A：

【化 3 7】

スキーム A



10

に示されるステップを含む、OCAを作製するプロセスを記載している。

【0053】

スキーム A において、化合物 A 5 は、出発材料 7 - ケトリトコール酸 (KLCA) を用いて 5 ステップの合成プロセスを通して調製される。ステップ 1 では、KLCA のメタノール溶液を、触媒試薬として硫酸を用いて加熱することにより、KLCA をエステル化してメチルエステル、化合物 A 1 を形成する。化合物 A 1 を単離して収率 90 ~ 98 % (例えば、92 %) を得る。ステップ 2 では、トリメチルシリルクロリド (TMS-Cl) の存在下において化合物 A 1 をリチウムジ - イソプロピルアミド (LDA) で処理して、C - 3 位に TMS - エーテルおよび C - 7 位にシリルエノールエーテルの両方を有する化合物 A 2 を生成させる。ステップ 3 では、化合物 A 2 をアセトアルデヒドと混合し、BF₃ · Et₂O を低温で添加して化合物 A 3 を形成する。ステップ 4 では、化合物 A 3 を加水分解 (例えば、NaOH 水溶液中で) して化合物 A 4 を生成させる。

20

【0054】

スキーム A において、シリルエノールエーテル A 2 の合成には大過剰の LDA が必要であり、後処理後、反応により、副生成物としてかなりの量のジイソプロピルアミンが生成される。さらに、A 3 への有効な変換を実現するために、大過剰の BF₃ · Et₂O を必要とし、A 3 は、純粋な形態で単離されない。

30

【0055】

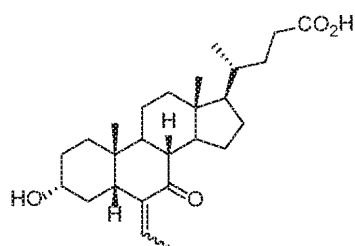
本願の方法は、以前に記載されたプロセスと比較して複数の改良点を提供する。意外にも、向山アルドール (すなわちスキーム A の化合物 A 3 および本願の化合物 3) の形成において、求電子剤をアセトアルデヒド (スキーム A のように) からパラアルデヒド (本願のように) に変更すると、化合物 4 の純度および合成の全収率が顕著に改善された。

【0056】

一実施形態では、本願の方法は、実質的に純粋な化合物 4 :

40

【化 3 8】



4

を提供する。

50

【0057】

一実施形態では、化合物4の純度は、約90%より高い。一実施形態では、化合物4の純度は、約95%より高い。例えば、化合物4の純度は、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.5%、約99.8%または約99.9%である。一実施形態では、純度は、HPLCにより決定される。

【0058】

一実施形態では、本願の方法は、高い収率をもたらす。一実施形態では、本願の方法は、OCAまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%または少なくとも95%の収率で製造する。一実施形態では、本願の方法は、OCAを少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%または少なくとも95%の収率で製造する。

10

【0059】

一実施形態では、本願の方法は、実質的に純粋なオベチコール酸またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を製造する。本明細書で使用する「純度」という用語は、当技術分野で広く使用される分析方法（例えば、HPLC）に基づくオベチコール酸の量を指す。純度とは、化合物の「有機」純度に基づくものであり、水、溶媒、金属、無機塩などのいずれの量の測定値も含まない。一実施形態では、オベチコール酸の純度を、HPLCのピーク下面積を比較することにより、標準試料の純度と比較する。一実施形態では、既知の純度基準は、オベチコール酸標準試料である。一実施形態では、オベチコール酸の純度は、約96%より高い。一実施形態では、オベチコール酸の純度は、約98%より高い。例えば、オベチコール酸の純度は、96.0%、96.1%、96.2%、96.3%、96.4%、96.5%、96.6%、96.7%、96.8%、96.9%、97.0%、97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98.0%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%または99.9%である。例えば、オベチコール酸の純度は、98.0%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%または99.9%である。例えば、オベチコール酸の純度は、98.0%、98.5%、99.0%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%または99.9%である。例えば、オベチコール酸の純度は、98.5%、99.0%または99.5%である。一実施形態では、純度は、HPLCにより決定される。

20

30

【0060】

別の実施形態では、本願の方法により調製されるオベチコール酸の純度は、水、硫酸灰分、残留溶媒の量、ならびに他の不純物含量、例えば6-エチルウルソデオキシコール酸、3-ヒドロキシ-6-エチル-7-ケト-5-コラン-24-酸、6-エチルケノデオキシコール酸、3,7-ジヒドロキシ-6-エチリデン-5-コラン-24-酸、ケノデオキシコール酸および3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-5-コラン-24-オイルオキシ)-7-ヒドロキシ-6-エチル-5-コラン-24-酸などの量を100%から減算した純度を有する。

40

【0061】

別の実施形態では、本願の方法により調製されるオベチコール酸の純度は、ジイソプロピルアミン副生成物の量を100%から減算した純度を有する。一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、約10%未満、約9%未満、約8%未満、約7%未満、約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満または約0.1%未満のジイソプロピルアミン副生成物を含有する。

50

【 0 0 6 2 】

一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、約 1 0 % 未満の水、約 9 % 未満の水、8 % 未満の水、7 % 未満の水、6 % 未満の水、5 % 未満の水、4 % 未満の水、3 % 未満の水、2 % 未満の水または 1 % 未満の水を含有する。

【 0 0 6 3 】

一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、0 . 1 5 % 以下の 6 - エチルウルソデオキシコール酸および 3 , 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチリデン - 5 - コラン - 2 4 - 酸を含有する。一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、約 0 . 0 7 % 未満、約 0 . 0 6 % 未満または約 0 . 0 5 % 未満の 6 - エチルウルソデオキシコール酸および 3 , 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチリデン - 5 - コラン - 2 4 - 酸を含有する。

10

【 0 0 6 4 】

一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、0 . 1 5 % 以下 (N M T) の 3 - ヒドロキシ - 6 - エチル - 7 - ケト - 5 - コラン - 2 4 - 酸を含有する。一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、約 0 . 0 7 % 未満、約 0 . 0 6 % 未満または約 0 . 0 5 % 未満の 3 - ヒドロキシ - 6 - エチル - 7 - ケト - 5 - コラン - 2 4 - 酸を含有する。

【 0 0 6 5 】

一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、0 . 1 5 % 以下 (N M T) の 6 - エチルケノデオキシコール酸を含有する。一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、約 0 . 0 7 % 未満、約 0 . 0 6 % 未満または約 0 . 0 5 % 未満の 6 - エチルケノデオキシコール酸を含有する。

20

【 0 0 6 6 】

一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、3 % 以下 (N M T) のケノデオキシコール酸 (C D C A) を含有する。一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、約 1 % 未満、約 0 . 3 % 未満または約 0 . 2 % 未満の C D C A を含有する。

【 0 0 6 7 】

一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、4 % 以下 (N M T) の C D C A および 6 - エチルウルソデオキシコール酸を含有する。

30

【 0 0 6 8 】

一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、1 . 5 % 以下 (N M T) の 3 (3 , 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 2 4 - オイルオキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 2 4 - 酸を含有する。一実施形態では、本願の方法に従って調製されるオベチコール酸は、約 1 % 未満、約 0 . 0 7 % 未満、約 0 . 0 6 % 未満または約 0 . 0 5 % 未満の 3 (3 , 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 2 4 - オイルオキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 2 4 - 酸を含有する。

【 0 0 6 9 】

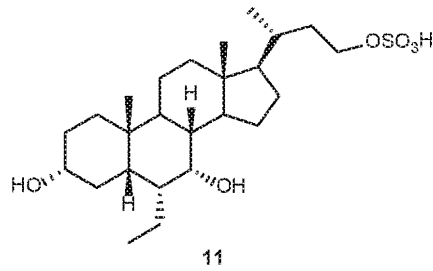
本願は、安全な高純度のオベチコール酸を合成する方法であって、オベチコール酸を大規模に製造する方法を提供する。一実施形態では、オベチコール酸は、工業規模プロセスで製造される。一実施形態では、本願の方法は、高収率 (> 8 0 %) で不純物が限定的であるオベチコール酸を製造する。

40

【 0 0 7 0 】

本願は、6 - エチル - 3 , 7 - 2 3 - トリヒドロキシ - 2 4 - ノル - 5 - コラン - 2 3 - スルフェート (化合物 1 1) :

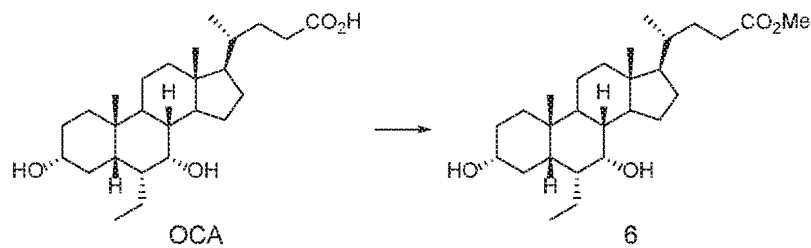
【化 3 9】



またはその薬学的な許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を調製する方法であ
って、

e) OCA をエステル化して化合物 6 を形成するステップ：

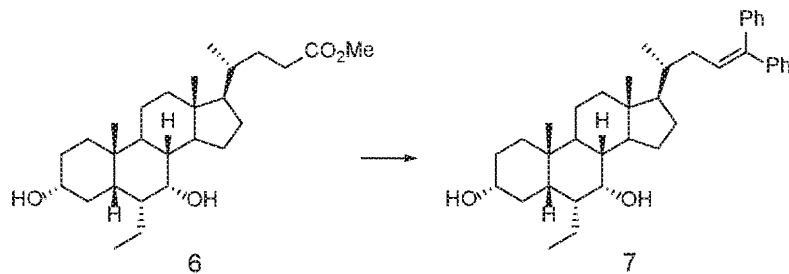
【化 4 0】



20

f) 化合物 6 を変換して化合物 7 を形成するステップ：

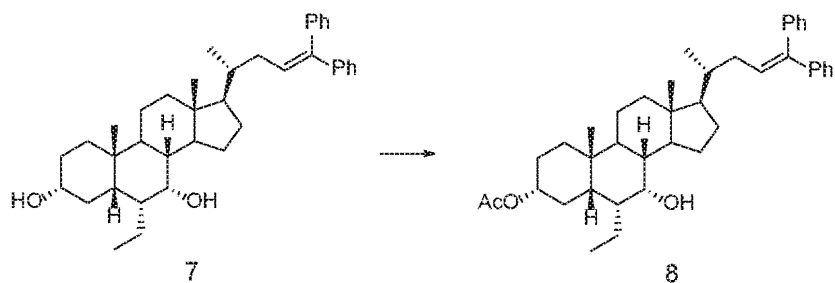
【化 4 1】



30

g) 化合物 7 を変換して化合物 8 を形成するステップ：

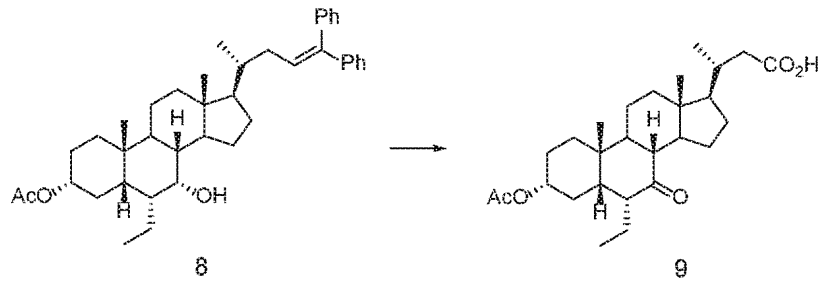
【化 4 2】



40

h) 化合物 8 を変換して化合物 9 を形成するステップ：

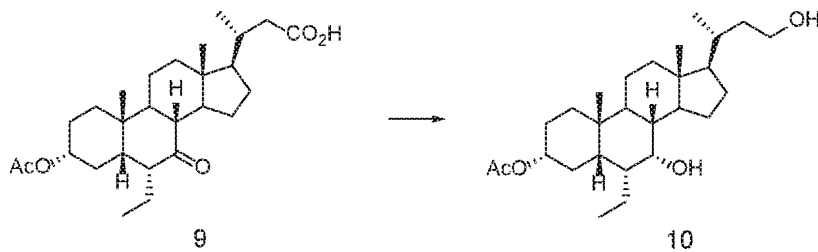
【化 4 3】



10

i) 化合物 9 を変換して化合物 10 を形成するステップ：

【化 4 4】

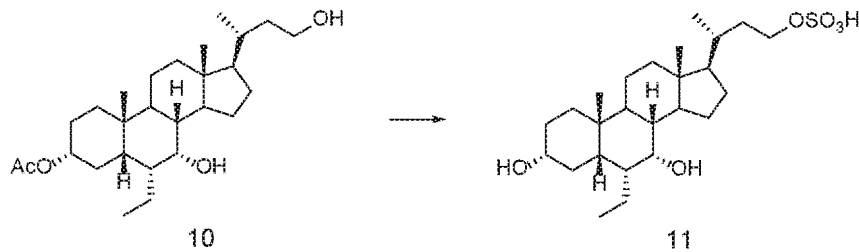


20

、および

j) 化合物 10 を変換して化合物 11 を形成するステップ：

【化 4 5】



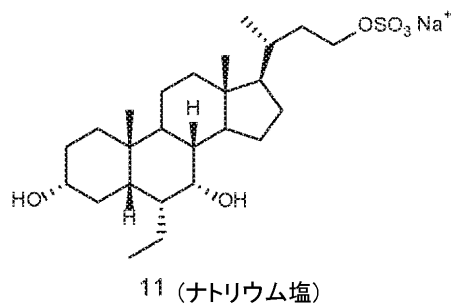
30

を含む方法にも関する。

【0071】

一実施形態では、本方法は、化合物 11 のナトリウム塩：

【化 4 6】



40

を調製するステップをさらに含む。

【0072】

ステップ e) は、OCA をエステル化して化合物 6 を形成することを伴う。一実施形態では、反応は、メタノール中で行われる。別の実施形態では、反応は、酸で触媒される。一実施形態では、酸は、p-トルエンスルホン酸である。一実施形態では、酸は、硫酸またはメタンスルホン酸である。一実施形態では、エステル化は、約 55 ~ 約 85 の温

50

度、例えば 55、65、75 および 85 ならびにその間の任意の温度上昇において行われる。

【0073】

ステップ f) は、グリニャール反応を行い、ジフェニルカルビノール中間体を形成することによって化合物 7 を得ることを伴う。一実施形態では、最初に化合物 6 をフェニルマグネシウムブロミドに接触させてジフェニルカルビノール中間体を得る。別の実施形態では、フェニルマグネシウムブロミド対化合物 6 のモル比は、約 6 : 1 である。別の実施形態では、フェニルマグネシウムブロミド対化合物 6 のモル比は、約 5 : 1 である。一実施形態では、反応は、非プロトン性溶媒中で行われる。一実施形態では、非プロトン性は、テトラヒドロフランである。一実施形態では、ジフェニルカルビノール中間体の形成後に酸が反応に添加される。一実施形態では、酸は、p - トルエンスルホン酸である。一実施形態では、反応は、約 50 ~ 約 90 の温度、例えば 50、60、70、75、80 および 90 ならびにその間の任意の温度上昇において行われる。

10

【0074】

ステップ g) は、化合物 7 の C - 3 位のヒドロキシル基を保護して化合物 8 を得ることを伴う。一実施形態では、化合物 7 を無水酢酸に接触させる。一実施形態では、無水酢酸対化合物 7 のモル比は、約 2 : 1 である。別の実施形態では、モル比は、約 1 : 66 である。一実施形態では、反応は、4 - ジメチルアミノピリジン (DMAPI) で触媒される。別の実施形態では、ピリジンが反応に添加される。別の実施形態では、反応は、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン中で行われる。一実施形態では、反応は、30 未満の温度で行われる。

20

【0075】

ステップ h) は、化合物 8 の二重結合を酸化的開裂し、C - 7 位のヒドロキシル基を酸化して化合物 9 を得ることを伴う。一実施形態では、化合物 8 を RuCl_3 、 NaIO_4 および酸に接触させる。一実施形態では、化合物 8 対 RuCl_3 のモル比は、約 18 : 1 ~ 約 22 : 1 である。一実施形態では、化合物 8 対 RuCl_3 のモル比は、約 19 : 1 ~ 約 21 : 1 である。別の実施形態では、化合物 8 対 RuCl_3 のモル比は、約 20 : 1 である。一実施形態では、酸は、 H_2SO_4 、 HCl 、 HClO_4 および HIO_4 から選択される。一実施形態では、酸は、2N H_2SO_4 である。別の実施形態では、酸は、2N HCl である。一実施形態では、化合物 8 対酸のモル比は、約 2 : 1 ~ 約 6 : 1 である。一実施形態では、化合物 8 対酸のモル比は、約 3 : 1 ~ 約 5 : 1 である。別の実施形態では、化合物 8 対酸のモル比は、約 4 : 1 である。一実施形態では、反応は、約 - 10 ~ 約 10 の温度で行われる。別の実施形態では、温度は、約 - 5 ~ 約 5 である。別の実施形態では、温度は、約 0 である。一実施形態では、反応は、溶媒混合物中で行われる。一実施形態では、溶媒混合物は、1 種のプロトン性極性溶媒および 2 種の非プロトン性極性溶媒を含む。一実施形態では、プロトン性極性溶媒は、 H_2O である。一実施形態では、非プロトン性極性溶媒は、アセトニトリルおよび酢酸エチルである。一実施形態では、非プロトン性極性溶媒は、アセトニトリルおよびクロロホルムである。一実施形態では、溶媒混合物は、 H_2O / 酢酸エチル / アセトニトリルである。一実施形態では、 H_2O 対酢酸エチル対アセトニトリルの比は、体積比で約 1 : 1 : 1 ~ 約 1 : 3 : 2 である。別の実施形態では、比は、体積比で約 1 : 1 : 5 : 1 ~ 約 1 : 2 : 5 : 1 : 5 である。別の実施形態では、比は、体積比で約 1 : 2 : 1 : 5 である。

30

40

【0076】

ステップ i) は、化合物 9 の C - 23 位カルボン酸および C - 7 位カルボニル基を還元して化合物 10 を得ることを伴う。一実施形態では、化合物 9 をクロロギ酸エステル、塩基および還元剤に接触させる。一実施形態では、クロロギ酸エステルは、クロロギ酸イソブチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピルまたはクロロギ酸 t - ブチルである。一実施形態では、クロロギ酸エステルは、クロロギ酸イソブチルである。一実施形態では、塩基は、トリエチルアミンである。一実施形態では、還元剤は、水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである。一実施形態では、反応は、非

50

プロトン性極性溶媒中で行われる。一実施形態では、非プロトン性極性溶媒は、テトラヒドロフランである。一実施形態では、反応は、約 -10 ~ 約 10 の温度で行われる。実施形態では、温度は、約 -5 ~ 約 5 である。別の実施形態では、温度は、約 0 である。

【0077】

ステップ j) は、化合物 10 の C - 23 位のヒドロキシル基を硫酸化し、C - 3 位のヒドロキシル基を脱保護して化合物 11 を得ることを伴う。一実施形態では、硫酸化は、三酸化硫黄、クロロスルホン酸またはスルファミン酸で行われる。一実施形態では、硫酸化は、三酸化硫黄錯体で行われる。一実施形態では、三酸化硫黄錯体は、三酸化硫黄ピリジン、三酸化硫黄ジオキサンおよび三酸化硫黄トリメチルアミンから選択される。一実施形態では、三酸化硫黄錯体は、三酸化硫黄ピリジンである。

10

【0078】

一実施形態では、反応混合物を塩基およびプロトン性極性溶媒で処理して化合物 11 のナトリウム塩を形成する。一実施形態では、プロトン性極性溶媒は、 CH_3OH である。一実施形態では、塩基は、 NaOH である。一実施形態では、塩基は、 NaOH の 10% (w/w) CH_3OH 溶液である。

【0079】

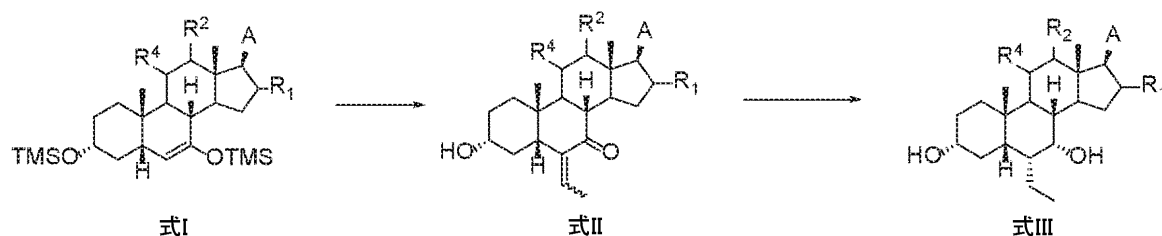
本願は、スキーム 4 に記載の式 III の化合物を調製する方法にさらに関する。

【0080】

【化 47】

20

スキーム 4

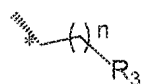


30

式中、

A は、

【化 48】



(式中、「*」で印を付けられた炭素原子は、A が結合されている炭素原子に結合されている)、オキサジアゾロニルまたはイソオキサゾロニルであり、

n は、0、1 または 2 であり、

R^1 、 R^2 および R^4 は、互いに独立に、H または OH であり、

R^3 は、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{OH}$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$ 、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾロニル、または任意選択により $\text{NHS}(\text{O})_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルで置換されているチアゾリジン - ジオニルであり、

R^5 および R^6 は、互いに独立に、H、ハロゲン、OH、または任意選択により OH もしくはハロゲンで置換されているアルキルであり、

R^7 は、OH、 $(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ または $(\text{CH}_2)_p\text{OSO}_3\text{H}$ であり、

p は、1 または 2 であり、および

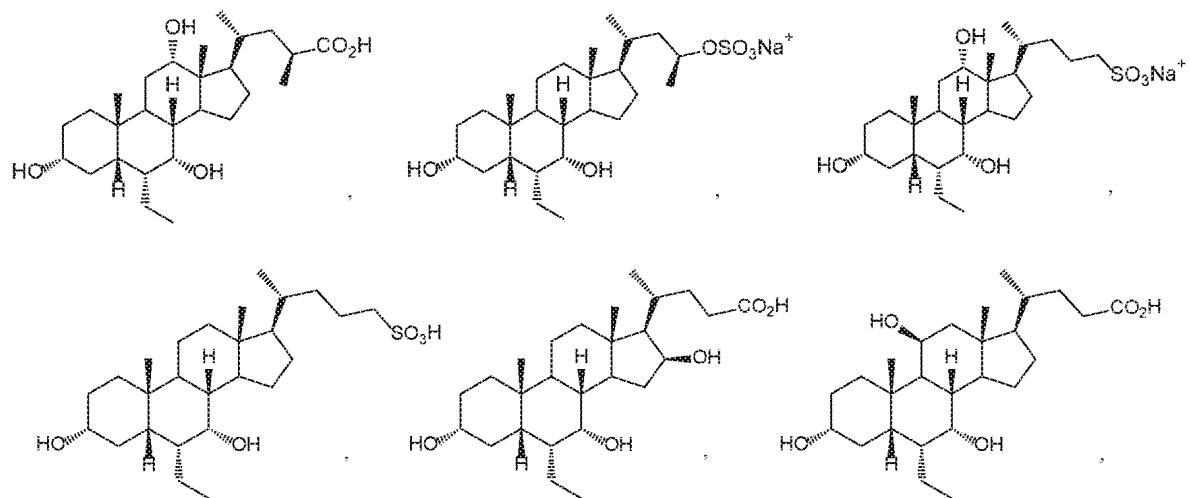
R^1 、 R^2 および R^4 のヒドロキシル基は、保護されていることができる。

50

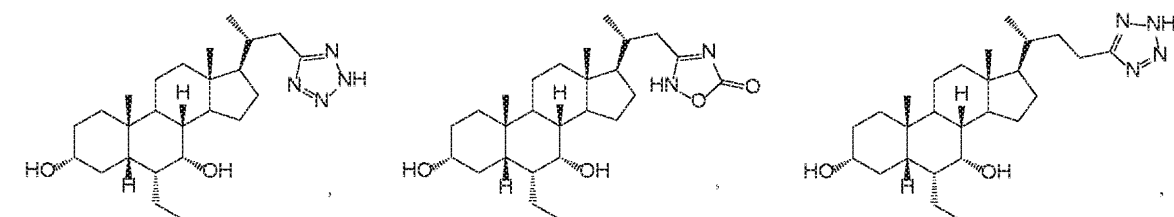
【 0 0 8 1 】

一実施形態では、式 I I I の化合物は、以下からなる群から選択される。

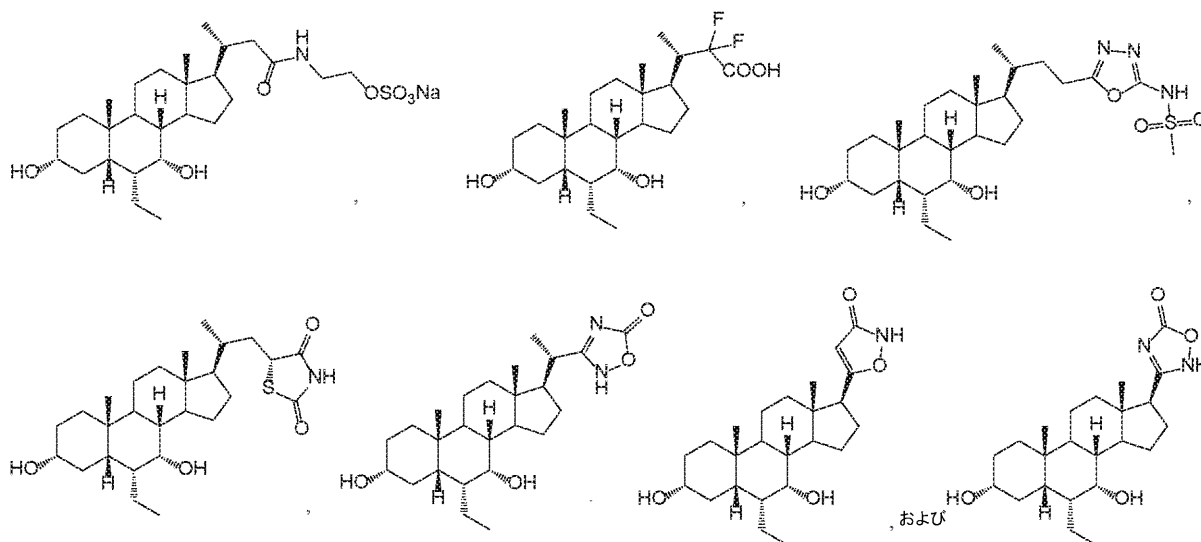
【 化 4 9 】



10



【化 5 1】



10

【0082】

経口製剤および投与

本願は、経口投与するための本発明の化合物を提供する。一実施形態では、本製剤は、FXR介在性の疾患および病態を予防および処置するための経口投与に関する。

20

【0083】

経口投与に好適な製剤は、錠剤、カプセル剤、カシェ剤（薬剤師が薬物を提供するために使用するウエハカプセル剤）、トローチ剤など、各々が所定量の本発明の化合物を含有する別個の単位として、散剤もしくは顆粒剤として、水性もしくは非水性液中の溶液剤もしくは懸濁剤として、または水中油もしくは油中水の乳剤として提供され得る。

【0084】

本願の製剤は、任意の好適な方法によって（通常、本発明の化合物を液体もしくは微粉化固体担体またはその両方と必要な割合で均一および均質に混合し、次いで必要に応じて、得られた混合物を所望の形状に成形することによって）調製することができる。

30

【0085】

例えば、錠剤は、粉末または顆粒の本発明の化合物と、1種または複数の任意選択の成分、例えば結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤または界面活性分散剤などを含む均質混合物を圧縮することにより、または粉末化活性成分と不活性液体希釈剤との均質混合物を鋳型成形することにより調製することができる。

【0086】

例えば、対象の体重（例えば、約30kg～約70kgのヒト）に基づく標的用量レベルに到達させるために、1つまたは複数の錠剤を投与してもよい。

【0087】

上記で具体的に述べた成分に加えて、本願の経口製剤は、対象の製剤のタイプに配慮した上で、薬学分野の当業者に公知の他の薬剤を含んでもよい。経口製剤は、好適な香味剤を含んでもよい。

40

【0088】

一実施形態では、本願は、本発明の化合物の医薬製剤であって、本発明の化合物が本願のプロセスによって製造される、医薬製剤に関する。別の実施形態では、本製剤は、経口投与される。

【0089】

一実施形態では、本製剤は、錠剤の形態である。別の実施形態では、本製剤は、本発明の化合物と、微結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、コーティング材料およびコロイド状二酸化ケイ素から選択される1種または複数

50

の成分とを含む。一実施形態では、コーティング材料は、O p a d r y（登録商標）コーティング材料である。

【0090】

本明細書で使用するすべてのパーセンテージおよび比率は、別段の指定がない限り、重量またはモル当量によるものである。パーセント二量体不純物は、一般的に分析用HPLCで定量されるように、面積パーセントベースで計算される。

【0091】

医薬組成物

本発明の化合物は、種々の医療目的に有用である。本発明の化合物は、FXR介在性の疾患および病態を予防または処置する方法において使用することができる。一実施形態では、疾患または病態は、胆道閉鎖症、胆汁うっ滞性肝疾患、慢性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、C型肝炎感染症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、進行性線維症による肝損傷、肝線維症、ならびにアテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、高コレステロール血症および高脂血症を含む心血管疾患から選択される。一実施形態では、本発明の化合物は、トリグリセリドを低下させ、および/またはHDLを上昇させる方法において使用することができる。本発明の化合物の他の効果としては、アルカリホスファターゼ（ALP）、ビリルビン、ALT、ASTおよびGGTを低下させることが含まれる。一実施形態では、本願は、本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物であって、本発明の化合物が本願の方法によって製造される、医薬組成物に関する。

10

20

【0092】

一実施形態では、化合物または医薬組成物は、経口で、非経口で、または局所的に投与される。一実施形態では、化合物または医薬組成物は、経口投与される。

【0093】

一実施形態では、本願は、胆汁うっ滞性病態に罹患している対象の線維症を阻害する方法であって、対象に有効量の本発明の化合物を投与するステップを含み、本発明の化合物が本願の方法によって製造される、方法に関する。一実施形態では、本願は、胆汁うっ滞性病態に罹患していない対象の線維症を阻害する方法であって、対象に有効量の本発明の化合物を投与するステップを含み、本発明の化合物が本願の方法によって製造される、方法に関する。一実施形態では、阻害しようとする線維症は、FXRが発現する器官で生じる。

30

【0094】

一実施形態では、胆汁うっ滞性病態は、アルカリホスファターゼ、7-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）および5'ヌクレオチダーゼの血清レベルが異常に上昇するものと定義される。別の実施形態では、胆汁うっ滞性病態は、少なくとも1つの臨床症状を生じさせるものとしてさらに定義される。別の実施形態では、症状は、かゆみ（掻痒）である。別の実施形態では、線維症は、肝線維症、腎線維症および腸線維症からなる群から選択される。別の実施形態では、胆汁うっ滞性病態は、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、薬物性胆汁うっ滞、遺伝性胆汁うっ滞および妊娠性肝内胆汁うっ滞からなる群から選択される。別の実施形態では、対象は、原発性肝臓および胆道がん、転移性がん、敗血症、持続的完全静脈栄養、嚢胞性線維症ならびに肉芽腫性肝疾患からなる群から選択される疾患または病態を伴う胆汁うっ滞性病態に罹患していない。

40

【0095】

一実施形態では、対象は、B型肝炎；C型肝炎；寄生虫性肝疾患；移植後の細菌、ウイルスおよび真菌感染症；アルコール性肝疾患（ALD）；非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）；非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）；メトトレキサート、イソニアジド、オキシフェニスタチン、メチルドパ、クロルプロマジン、トルブタミドまたはアミオダロンにより誘発される肝疾患；自己免疫性肝炎；サルコイドーシス；ウィルソン病；ヘモクロマトーシス；ゴーシェ病；III、IV、VI、IXおよびX型糖原病； α_1 -アンチトリプシン欠損症；ツェルウェーガー症候群；チロシン血症；果糖血症；ガラクトー

50

ス血症；バッド・キアリ症候群、静脈閉塞症または門脈血栓症を伴う血管障害；ならびに先天性肝線維症からなる群から選択される疾患を伴う肝線維症を有する。

【0096】

一実施形態では、対象は、クローン病、潰瘍性大腸炎、照射後大腸炎および顕微鏡的大腸炎からなる群から選択される疾患を伴う腸線維症を有する。

【0097】

一実施形態では、対象は、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、慢性糸球体腎炎、慢性移植糸球体症、慢性間質性腎炎および多発性嚢胞腎疾患からなる群から選択される疾患を伴う腎線維症を有する。

【0098】

定義

本明細書で使用する場合、「本発明の化合物」は、オベチコール酸（OCA）、6 - エチル - 3 , 7 - 23 - トリヒドロキシ - 24 - ノル - 5 - コラン - 23 - スルフェート（化合物11）、記載したそれらの誘導体（例えば、式IIIの化合物など）および反応中間体（例えば、化合物3など）またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体を指す。

【0099】

「処置すること」には、病態、疾患、障害などの改善をもたらす任意の効果、例えば減少、軽減、調節または消失が含まれる。疾患状態を「処置すること」または疾患状態の「処置」には、疾患状態の阻害、すなわち疾患状態またはその臨床症状の発症の抑止；または疾患状態の緩和、すなわち疾患状態もしくはその臨床症状の一時的退行もしくは永続的退行の誘起が含まれる。

【0100】

疾患状態を「予防すること」には、疾患状態に曝され得るかまたは罹患しやすい恐れがあるが、疾患状態の症状を依然として経験していないかまたは呈していない対象において、疾患状態の臨床症状を発症させないようにすることが含まれる。

【0101】

「疾患状態」とは、任意の疾患、障害、病態、症状または徴候を意味する。

【0102】

本明細書で使用する場合、「約」または「およそ」などの用語は、数値と一緒に使用されると、その用語が指すまたは関連する数値より大きい数値の範囲も小さい数値の範囲も含み得る。例えば、その範囲は、その用語が指すまたは関連する数値より10%小さい～10%大きい、9%小さい～9%大きい、8%小さい～8%大きい、7%小さい～7%大きい、6%小さい～6%大きい、5%小さい～5%大きい、4%小さい～4%大きい、3%小さい～3%大きい、2%小さい～2%大きい、または1%小さい～1%大きい数値を含むことができる。例えば、「約5」は、4.5～5.5、4.55～5.45、4.6～5.4、4.65～5.35、4.7～5.3、4.75～5.25、4.8～5.2、4.85～5.15、4.9～5.1または4.95～5.05の数値を含むことができる。

【0103】

「有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、適切な用量を投与すると救急治療効果または長期治療効果を生じさせる本発明の化合物（例えば、FXR - 活性化リガンド）の量を指す。そのような効果としては、疾患/病態（例えば、肝臓、腎臓または腸の線維症）および関連する合併症の、症状、徴候および根底にある病状の、何らかの検出可能な程度までの予防、矯正、阻害または逆転が挙げられる。

【0104】

「治療有効量」とは、疾患を処置するために哺乳動物に投与される場合、疾患に対してそのような処置を施すのに十分である本発明の化合物の量を意味する。「治療有効量」は、疾患およびその重症度ならびに処置しようとする哺乳動物の年齢、体重などに依存して変動するであろう。

10

20

30

40

50

【0105】

治療有効量の本発明の化合物は、ヒトまたは動物に投与するために薬学的に許容される担体と一緒に製剤化することができる。したがって、本発明の化合物またはその製剤は、有効量の化合物を提供するために、例えば経口、非経口または局所経路で投与することができる。別の実施形態では、本願に従って調製される本発明の化合物は、医療器具、例えばステントを被覆またはそれに含浸させるために使用することができる。

【0106】

本願は、同位体標識した本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体も包含し、これらは、自然界で最もよく見られる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって1つまたは複数の原子が置換されているという事実以外、本願および以降に記載のものと同一である。本発明の化合物に組み入れることができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、フッ素の同位体、例えば ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C および ^{18}F などが挙げられる。

10

【0107】

トリチウム標識、すなわち ^3H 同位体、炭素-13、すなわち ^{13}C 同位体、および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、調製および検出が容易であるため、特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体で置換すると、代謝安定性が高まることから生じる一定の治療上の利点（例えば、インビボ半減期の延長または必要投与量の減少）を得ることができ、このため、状況により、この置換が好ましい場合がある。本発明の同位体標識化合物は、一般に、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いて、本願のスキームおよび/または実施例に開示されている手順を実行することによって調製することができる。一実施形態では、本発明の化合物は、同位体標識されていない。一実施形態では、本発明の重水素化した化合物は、生物学的分析アッセイに有用である。別の実施形態では、本発明の化合物は、放射標識されている。

20

【0108】

「幾何異性体」とは、その存在が二重結合を軸とする束縛回転によるものである、ジアステレオマーを意味する。これらの立体配置は、シスおよびトランスまたはZおよびEの接頭辞によってその名称が異なり、これは、カーン・インゴルド・プレローグ則に従い、分子内で基同士が二重結合の同側または逆側にあることを示す。

【0109】

「溶媒和物」とは、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含有する溶媒付加形態を意味する。本発明の化合物は、結晶性固体状態で固定モル比の溶媒分子を捕捉する傾向を有し得、このようにして溶媒和物が形成される。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は、水和物である。溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物は、アルコールである。水和物は、水の1つまたは複数の分子と、その中で水がその H_2O としての分子状態を保持している物質の1つとの組合せによって形成され、このような組合せにより、1種または複数の水和物を形成することが可能となる。加えて、本願の化合物、例えば本化合物の塩は、水和もしくは非水和（無水）形態で、または他の溶媒分子との溶媒和物として存在することができる。水和物の非限定的な例としては、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

30

40

【0110】

「互変異性体」は、その構造が原子の配置において著しく異なるが、高速平衡状態で存在する化合物を指す。本発明の化合物は、様々な互変異性体として示し得ることが理解されるべきである。本発明の化合物および本願の合成中間体が互変異性型を有する場合、すべての互変異性型が本願の範囲内にあることが意図され、本発明の化合物の命名は、いずれの互変異性体型も排除するものではないことも理解されるべきである。本発明の化合物および本願の合成中間体は、ケト-エノールを含むいくつかの互変異性型で存在することができる。例えば、ケト-エノール互変異性では、電子と水素原子との同時移動が起こる。互変異性体は、溶液中で互変異性セットの混合物として存在する。固体形態では、通常

50

、１つの互変異性体が優位である。１つの互変異性体が記載されている場合でも、本願は、本化合物のすべての互変異性体を含む。

【０１１１】

「医薬組成物」とは、本発明の化合物を、対象への投与に好適な形態で含有する製剤である。一実施形態では、医薬組成物は、バルクまたは単位剤形である。投与を容易にし、投与量を均一にするために、組成物を投薬単位形に製剤化することが有利であり得る。投薬単位形とは、本明細書で使用する場合、処置されることになる対象への単位投与量として適した物理的に個別の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性な試薬を含有する。本願の投薬単位形の仕様は、活性な試薬に独自の特徴、達成されるべき特定の治療効果、および各個体を処置するためのそのような活性剤の調合に関する技術分野に固有の制限によって決定され、これらに直接的に依存する。

10

【０１１２】

単位剤形は、例えば、カプセル剤、ＩＶバッグ、錠剤、エアゾール吸入器の単一ポンプまたはバイアルを含む種々の形態のいずれかである。組成物の単位用量中の本発明の化合物（例えば、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはアミノ酸抱合体の製剤）の量は、有効量であり、関与する特定の処置に従って変動する。当業者は、患者の年齢および病態に応じて、投与量に日常の変更を行うことが時として必要であることを理解するであろう。投与量は、投与経路にも依存するであろう。経口、経肺、経直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、バツカル、舌下、胸膜内、くも膜下腔内および鼻腔内などを含む種々の経路が企図される。本願の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形としては、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、貼付剤および吸入剤が挙げられる。一実施形態では、本発明の化合物は、滅菌条件下において、薬学的に許容される担体および必要な任意の防腐剤、緩衝剤または噴射剤と混合される。

20

【０１１３】

「対象」には、哺乳動物（例えば、ヒト）、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコおよびトリなど）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマおよび家禽など）、および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットおよびトリなど）が含まれる。一実施形態では、対象は、ヒトである。一実施形態では、対象は、ヒト小児（例えば、約３０ｋｇ～約７０ｋｇ）である。一実施形態では、ヒト小児は、葛西手術を受けており、出生時に胆管がないか、または出生時に胆管が完全に遮断されている場合、葛西手術によってヒト小児に機能的な胆管が効果的に付与される。

30

【０１１４】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」という表現は、健全な医学的判断の範囲内において、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答または他の問題もしくは合併症を起こさず、適切にリスク／ベネフィット比に相応する化合物、材料、組成物、担体および／または剤形を指す。

【０１１５】

「薬学的に許容される添加剤」とは、概して安全であり、無毒性であり、生物学的にも他の点でも望ましい医薬組成物を調製することにおいて有用である添加剤を意味し、獣医学での使用およびヒトの薬学的使用に許容可能な添加剤を含む。「薬学的に許容される添加剤」は、本明細書および特許請求の範囲で使用する場合、このような添加剤の１種および複数の両方を含む。

40

【０１１６】

本発明の化合物を何ら製剤化せずに直接投与することが可能であるが、本発明の化合物は、通常、薬学的に許容される添加剤と本発明の化合物とを含む医薬製剤の形態で投与される。これらの製剤は、経口、バツカル、経直腸、鼻腔内、経皮、皮下、静脈内、筋肉内および鼻腔内を含む種々の経路で投与することができる。本発明の化合物の経口製剤は、本明細書の「経口製剤および投与」という名称の部分でさらに記載されている。

50

【0117】

一実施形態では、本発明の化合物は、経皮投与することができる。経皮投与するために、経皮送達用具（「貼付剤」）が必要な場合がある。このような経皮貼付剤は、本願の化合物を制御量で連続注入または非連続注入するために使用することができる。医薬品の送達のための経皮貼付剤の構築および使用は、当技術分野において周知である。例えば、米国特許第5,023,252号明細書を参照されたい。このような貼付剤は、医薬品を連続的に、パルスの、または必要に応じて送達するために構築され得る。

【0118】

「線維症」とは、組織または器官における過剰な線維性結合組織、例えば瘢痕組織の発達を伴う病態を指す。このような瘢痕組織の生成は、疾患、外傷、化学的毒性などによる器官の感染、炎症または損傷に反応して起こり得る。線維症は、肝臓、腎臓、腸、肺、心臓などを含む種々の異なる組織および器官において発症し得る。

10

【0119】

「阻害すること」または「阻害」という用語は、本明細書で使用する場合、疾患または病態の発症または進行に対する何らかの検出可能な正の効果を指す。このような正の効果には、疾患または病態の少なくとも1つの症状または徴候の開始の遅延または予防、症状または徴候の軽減または逆転、および症状または徴候のさらなる悪化の遅延または予防が含まれ得る。

【0120】

本明細書で使用する場合、「胆汁うっ滞性病態」は、肝臓からの胆汁排出に障害があるかまたはそれが遮断される何らかの疾患または病態を指し、これは、肝臓内または胆管内で起こり得る。肝内胆汁うっ滞および肝外胆汁うっ滞は、胆汁うっ滞性病態の2つのタイプである。（肝臓内で起こる）肝内胆汁うっ滞は、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、敗血症（全身感染）、急性アルコール性肝炎、薬物毒性、（静脈内供給される）完全静脈栄養、悪性腫瘍、嚢胞性線維症および妊娠で最もよく見られる。（肝臓の外側で起こる）肝外胆汁うっ滞は、胆管腫瘍、狭窄、嚢胞、憩室、総胆管での結石、膵炎、膵腫瘍または仮性嚢胞、および近くの器官における腫瘍または腫瘍による圧迫により引き起こされ得る。

20

【0121】

胆汁うっ滞性病態の臨床症状および徴候としては、かゆみ（掻痒）、疲労、皮膚または眼の黄疸、ある種の食物の消化不能、悪心、嘔吐、白色便、暗色尿および右上腹部痛が挙げられる。胆汁うっ滞性病態の患者は、患者の血清中におけるアルカリホスファターゼ、
- グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）、5'ヌクレオチダーゼ、ビリルビン、胆汁酸およびコレステロールの各レベルの測定を含む一連の標準的な臨床検査試験に基づいて診断され、臨床的に経過観察され得る。一般に、患者は、アルカリホスファターゼ、GGTおよび5'ヌクレオチダーゼの3つのすべての診断マーカーの血清レベルが異常に上昇していると考えられる場合、胆汁うっ滞性病態を有するものと診断される。これらのマーカーの正常な血清レベルは、試験プロトコルに依存して、検査室間および手順間である程度変動し得る。したがって、医師は、特定の検査室および試験手順に基づいて、マーカーの各々に対して、いずれの血液レベルが異常に上昇しているのかを判定することが可能であろう。例えば、胆汁うっ滞性病態に罹患している患者は、一般に、血中のアルカリホスファターゼが約125IU/Lを超え、GGTが約65IU/Lを超え、5'ヌクレオチダーゼが約17NIU/Lを超える。血清マーカーレベルの変異性のため、胆汁うっ滞性病態は、かゆみ（掻痒）などの上記の症状の少なくとも1つに加えて、これらの3種類のマーカーの異常なレベルに基づいて診断され得る。

30

40

【0122】

「器官」という用語は、細胞および組織からなり、生体において特定の機能を実行する分化した構造体（心臓、肺、腎臓、肝臓などに見られる）を指す。この用語は、機能を実行し、または活動に協力する身体部分（例えば、眼および視覚的な器官を構成する関連した構造体）も包含する。「器官」という用語は、完全な構造体に発達することが潜在的に

50

可能である、分化した細胞および組織の任意の部分的構造体（例えば、肝臓の葉または区域）をさらに包含する。

【0123】

本明細書で引用されるすべての刊行物および特許文献は、このような刊行物または文献のそれぞれが具体的かつ個別に参照により本明細書に組み込まれるように指示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。刊行物および特許文献の引用は、いずれも関連先行技術であると認めることを意図するものではなく、また、その内容または日付に関しても何ら受け入れを構成するものではない。ここまで本願を書面の記載によって説明してきたが、当業者は、本願を種々の実施形態で実施し得ることと、上記の記載および下記の実施例が説明を目的とし、続く特許請求の範囲の限定ではないことを理解するであらう。

10

【0124】

本明細書において、文脈上明らかに他の意味に解するべき場合を除き、単数形は、複数も含む。別段の定めがない限り、本明細書で使用するすべての技術用語および科学用語は、本願が属する技術分野の当業者に広く理解されているものと同じ意味を有する。矛盾がある場合、本明細書が優先する。

【実施例】

【0125】

実施例1：化合物2の精製

粗製化合物2（10g）を、ショートプラグシリカゲル（20.0g）カラムクロマトグラフィーにおいてヘキサン中10% EtOAcを使用して精製した。

20

【0126】

別法として、化合物2（41.0g）を、ショートプラグシリカゲル（80.0g）カラムクロマトグラフィーにおいてヘキサン中10% EtOAcを使用して精製した（100mlの5画分を回収した）。溶媒をすべて除去した後、34.3gの化合物2を黄色油状物として得た。

【0127】

別法として、化合物2をTHFに溶解し、MgSO₄で脱水した。溶媒を除去し、化合物を高真空下（1×10⁻² mbar）で30分間乾燥した。

30

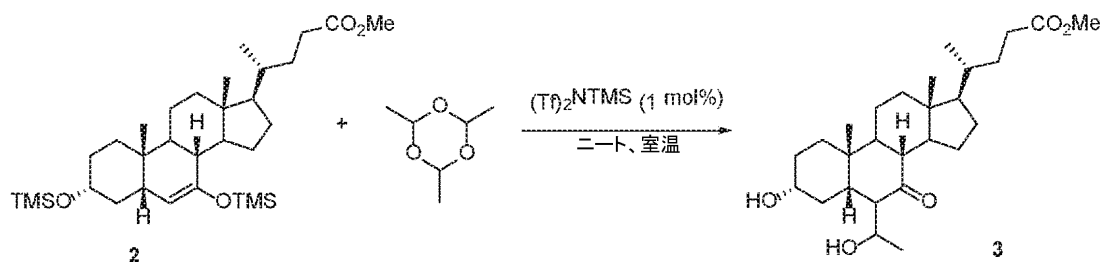
【0128】

別法として、化合物2（6.7g）を12mlのPhMeに溶解し、MgSO₄（6.7g）を添加した。この混合物を室温で30分間攪拌し、濾過してMgSO₄を除去し、PhMe（10ml×2）で洗浄した。溶媒を除去し、5.5gの化合物2を得た。

【0129】

実施例2：化合物3の調製

【化52】



40

化合物2（4.27g、8mmol）をパラアルデヒド（4当量、32.0mmol、4.0mL）に溶解し、1mol%の(Tf)₂NH（22.5mg、0.08mmol）を含有するフラスコにAr雰囲気下で添加する。30分間攪拌し、その間に化合物3が無色固体として沈殿してから、反応混合物を水で希釈し、濾過し、水で洗浄する。化合物3を>85%収率で単離する。

【0130】

50

別法として、化合物 2 (1 . 3 7 6 g、2 . 5 7 m m o l) をパラアルデヒド (4 当量、1 0 . 2 8 m m o l、1 . 2 5 m L) に溶解し、1 m o l % の T M S - トリフルイミド (0 . 0 2 5 7 m m o l、1 2 μ L) を A r 雰囲気下で添加する。3 0 分間攪拌し、その間に化合物 3 が無色固体として沈殿してから、反応混合物をヘキサンで希釈し、溶媒を濾過 (または小規模でのトリチュレート) により除去する。

【 0 1 3 1 】

別法として、精製した化合物 2 (3 4 . 3 g (6 4 . 1 2 m m o l)) を 3 1 . 4 m l (4 当量、2 5 6 . 4 9 m m o l) のパラアルデヒドに溶解した。0 . 3 m l の T M S - トリフルイミド (1 m o l %、0 . 0 6 4 m m o l) 触媒を室温で添加した。3 0 分間攪拌した後、化合物 3 が無色固体として沈殿し、この反応混合物をヘキサン (1 0 0 m l) で希釈した。溶媒を濾過により除去し、化合物 3 をヘキサン (1 0 m l \times 3) で洗浄し、乾燥した。化合物 3 (1 1 . 3 1 g) をそれ以上精製せずに次のステップに使用した。

10

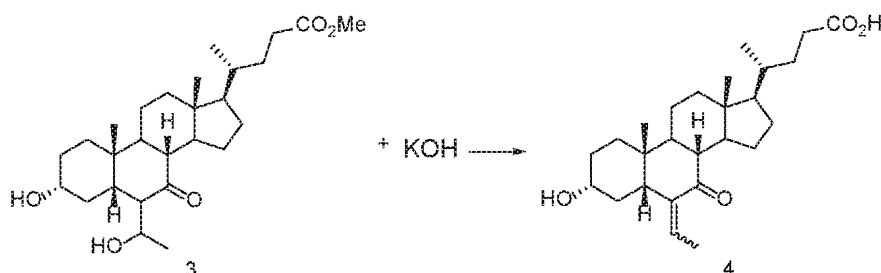
【 0 1 3 2 】

反応の進行を T L C (E t O A c / ヘキサン 2 / 8) によりモニターした。ヘキサン母濾液の T L C 分析も行い、相当量のアルドール生成物がヘキサン濾液中に見られた。

【 0 1 3 3 】

実施例 3 : 化合物 4 の調製

【 化 5 3 】



20

鹸化ステップでは、4 0 m l の水およびエタノール 1 : 1 (v / v) を 1 0 . 8 g (2 1 . 2 8 m m o l) の化合物 3 に添加した。K O H (3 . 0 当量、3 . 5 8 g、6 3 . 8 4 m m o l) を反応混合物に室温で添加した。この反応混合物を加熱した。反応の進行を T L C によりモニターした。3 0 分後、反応混合物を室温まで冷却し、分液漏斗に移した。反応物を M T B E (3 0 m L) で抽出した。得られた水性相を、2 N H C l 水溶液 (4 0 m l) を使用して、p H 3 未満が得られるまで酸性化した。M T B E (3 \times 3 0 m L) での抽出、それに続く N a ₂ S O ₄ (3 g) での有機相の脱水および溶媒の除去により、化合物 4 を得た。

30

【 0 1 3 4 】

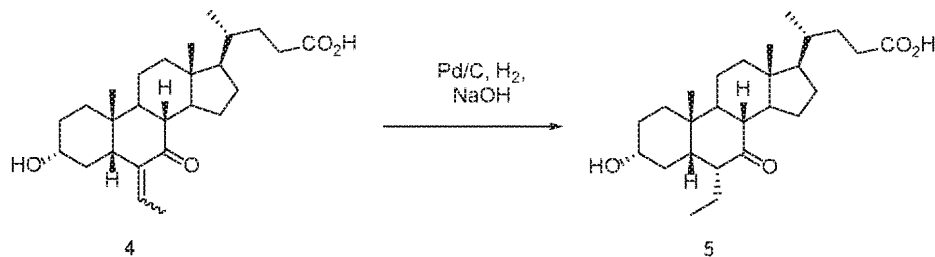
別法として、化合物 3 (0 . 9 4 4 g、1 . 8 6 m m o l) を E t O H と水との混合物 (1 / 1 v : v、4 m L) に溶解し、K O H (2 . 5 当量、0 . 2 8 1 g、4 . 6 5 m m o l) を添加する。得られた反応混合物を 2 時間加熱する。十分に変換してから、化合物 4 を T L C により観察する。反応混合物を室温まで冷却し、分液漏斗に移す。水 (3 m L) で希釈してから、反応物を M T B E (5 m L) で抽出する。得られた水性相を、1 0 % H C l 水溶液を使用して、p H 3 未満が得られるまで酸性化する。濃縮後、化合物 4 を M T B E (3 \times 5 m L) でオフホワイト色泡沫として抽出する (0 . 8 2 6 g、精製したシリルエノールエーテルについて 7 7 %、粗製シリルエノールエーテルについて 6 7 %) 。

40

【 0 1 3 5 】

実施例 4 : 化合物 5 の調製

【化 5 4】

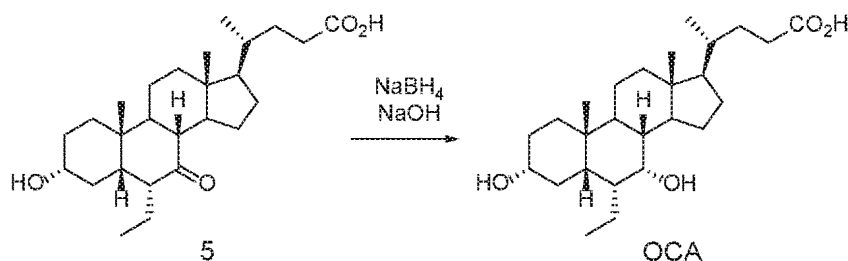


化合物 4 の NaOH 水溶液中溶液をパラジウム担持炭素と接触させ、2 - bar 水素圧で加圧する。混合物を激しく攪拌し、水素の取り込みが終了するまで加熱する。混合物を *Celite* で濾過し、酢酸 *n* - ブチルの存在下で水性層を希薄 HCl 水溶液と接触させる。有機層を分離し、部分的に蒸発させて結晶化を誘導する。この懸濁液を濾過し、固体を酢酸 *n* - ブチルで洗浄して化合物 5 を得る。

【0136】

実施例 5 : OCA の調製

【化 5 5】

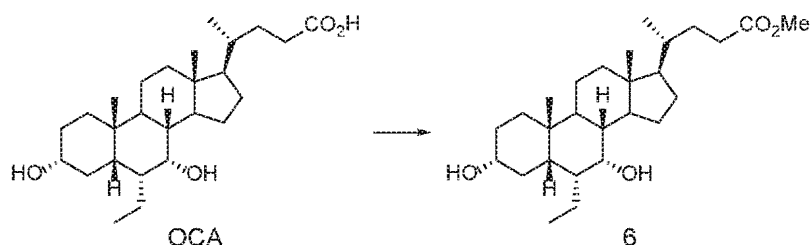


化合物 5 の NaOH 水溶液中溶液を 90 に加熱し、水素化ホウ素ナトリウムと接触させる。混合物を冷却し、酢酸 *n* - ブチルの存在下においてクエン酸水溶液で反応停止する。有機層を分離し、部分的に蒸発させて結晶化を誘導する。懸濁液を濾過し、固体を酢酸 *n* - ブチルで洗浄して OCA を得る。

【0137】

実施例 6 : 化合物 6 の調製

【化 5 6】



p - トルエンスルホン酸一水和物を OCA のメタノール攪拌溶液に添加し、反応混合物を、 OCA が完全に見えなくなるまで超音波処理し、これにはおよそ 3 時間かかる。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を塩化メチレンに溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水および塩水で洗浄する。まとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させて化合物 6 を得る。

【0138】

実施例 7 : 化合物 7 の調製

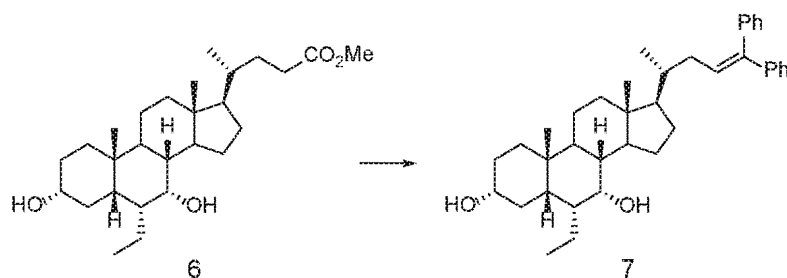
10

20

30

40

【化 5 7】



化合物 6 を、新たに蒸留した T H F に溶解し、得られた混合物を窒素雰囲気下で撹拌しながら加温する。1 M フェニルマグネシウムブロミドの T H F 溶液を滴加し、得られた混合物を同じ温度で終夜撹拌する。反応混合物を室温まで冷却し、シクロヘキサンを添加する。反応混合物を濾過し、ゴム状固体の残渣を 3 N 塩酸溶液と D C M との混合物に溶解する。得られた混合物を 3 0 分間撹拌する。有機相を分離し、水性相を D C M で抽出する。まとめた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させる。粗製残渣を D C M 中に採り、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液、水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して化合物 7 を得る。

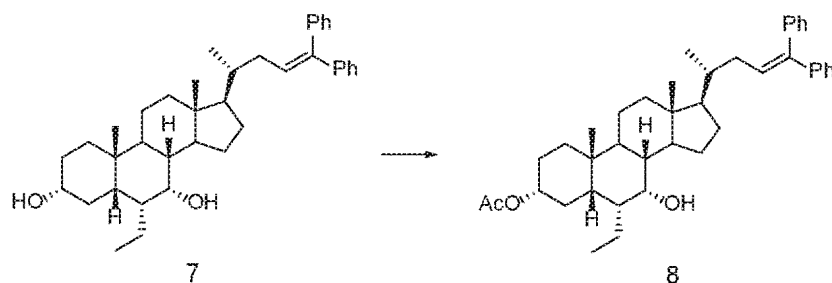
10

【 0 1 3 9】

実施例 8：化合物 8 の調製

【化 5 8】

20



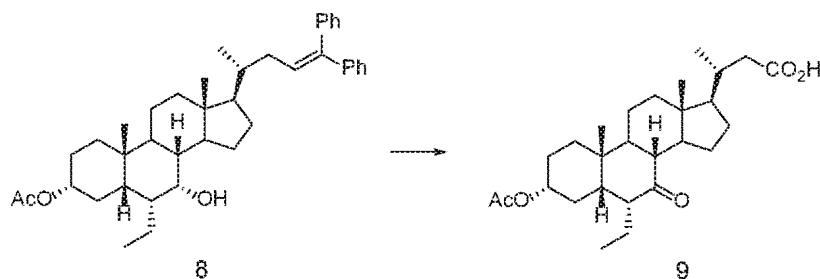
無水酢酸、ピリジンおよび 4 - ジメチルアミノピリジンを化合物 7 の新たに蒸留した T H F 中撹拌溶液に添加する。反応混合物を室温で終夜保持する。反応混合物を水で希釈し、D C M で抽出する。まとめた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を蒸発させて化合物 8 を得る。

30

【 0 1 4 0】

実施例 9：化合物 9 の調製

【化 5 9】



40

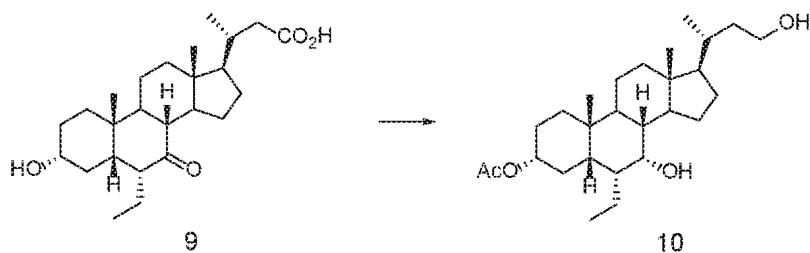
NaIO_4 を H_2O および 2 N H_2SO_4 中で撹拌する。15 分後、反応混合物を 0 まで冷却し、 RuCl_3 を添加する。反応混合物を、色が鮮黄色に変わるまで撹拌する。酢酸エチルおよびアセトニトリルを添加し、得られた反応混合物を 5 分間撹拌する。化合物 8 を反応混合物に 0 で添加し、化合物 8 が消費されるまで撹拌する。反応混合物を濾過し、 H_2O に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出する。まとめた有機層を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の飽和溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮する。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、化合物 9 を白色固体として得る。

50

【 0 1 4 1 】

実施例 10：化合物 10 の調製

【 化 6 0 】



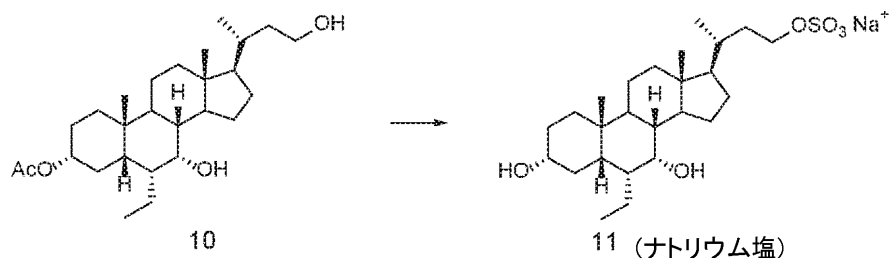
10

トリエチルアミンを化合物 9 とクロロギ酸イソブチルとの T H F 攪拌氷冷溶液に添加する。1 時間後、反応混合物をアルゴン雰囲気中において減圧下で濾過する。得られた溶液を、小分けにして添加する水素化ホウ素ナトリウムで 0 において 1 時間処理する。反応混合物を H₂O で反応停止し、室温でさらに 2 時間攪拌し、3 N 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出する。まとめた有機抽出物を塩水で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で脱水し、減圧下で濃縮して化合物 10 を得る。

【 0 1 4 2 】

実施例 11：化合物 11（ナトリウム塩）の調製

【 化 6 1 】



20

化合物 10 を三酸化硫黄ピリジン錯体の乾燥ピリジン（60 mL）懸濁液に添加し、窒素雰囲気下において室温で 24 時間反応させる。溶媒を蒸発させ、得られた残渣をメタノールに溶解し、N a O H の 10 %（w / w）M e O H 溶液で処理する。反応混合物を終夜還流する。溶媒を蒸発させ、得られた白色固体を H₂O / M e O H 溶液に溶解し、N a O H で活性化した D o w e x 樹脂に通過させ、最初に H₂O で、次に H₂O / M e O H の溶液で溶離する。化合物 11 のナトリウム塩を含有する画分を蒸発乾固し、得られた固体を、逆相カラム R P - 18（L o b a r C）により、H₂O / M e O H 混合物を移動相として使用して精製する。

30

【 0 1 4 3 】

均等物

当業者は、本明細書に具体的に記載される具体的な実施形態に対する多くの均等物を、通常の実験に過ぎない実験を使用して認識または特定することが可能であろう。そのような均等物は、続く特許請求の範囲に包含されるものとする。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US17/28130
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 31/567, 31/575; C07C 305/12 (2017.01) CPC - A61K 31/567, 31/575; C07C 305/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/0074419 A1 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC) 17 March 2016; abstract; paragraphs [0066]-[0067], [0070], [0137], [0142]-[0144], [0147], [0278], [0280], [0285]	24
Y	US 1,895,945 A (SEMON, WL et al) 31 January 1933; page 2, lines 70-77	1-4, 6-23
Y	YAMAMOTO, H. New reaction and new catalyst—a personal perspective. Tetrahedron; Vol. 63, 2007, pp. 8377-8412; page 8395, scheme 46	1-2, 6, 24
Y	KHURANA, JM et al. Facile Hydrolysis of Esters with KOH-Methanol at Ambient Temperature. Monatshefte für Chemie, Vol. 135, 2004, pp. 83-87; page 83, paragraph 1	1-4, 6-19, 22-23
Y	WO 2014/066819 A1 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC) 1 May 2014; abstract; page 3, lines 10-25; page 4, lines 15-20	13
A	OTTH, E. CAUGHT IN THE ACTivation of Hypervalent Iodine Trifluoromethylating Reagents. 2015, pp. 1-186 [online], [retrieved on 2017-06-16]. Retrieved from the Internet <URL: http://e-collection.library.ethz.ch/eserv/eth:47500/eth-47500-02.pdf>; page 34, paragraph 2	20-21
A	MARX, A et al. Aluminum Bis(trifluoromethylsulfonyl)amides: New Highly Efficient and Remarkably Versatile Catalysts for C-C Bond Formation Reactions. Erschienen in: Angewandte Chemie International Edition, Vol. 39 2000, pp. 178-181; page 178, paragraph 3	5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 June 2017 (16.07.2017)		Date of mailing of the international search report 06 JUL 2017
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P 3/08 (2006.01)	A 6 1 P	3/08		
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K	31/575		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 リスト, ベンヤミン

ドイツ国 4 5 4 7 0 ミュールハイム アン デア ルール, レンブケシュトラッセ 3 0

(72)発明者 デ, チャンドラ

ドイツ国 4 5 4 7 0 ミュールハイム アン デア ルール, ドーネ 5 3

(72)発明者 ワン, チンガン

中華人民共和国 チンダオ, ソンリン ロード 1 8 9, チンダオ インスティテュート オブ バイオエナジー アンド バイオプロセス 気付

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA04 EA19 MA01 MA04 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZC02
ZC33 ZC35 ZC51
4C091 AA01 BB01 CC01 DD01 EE04 FF04 FF06 GG02 GG13 HH01
JJ03 KK01 LL01 MM03 NN01 PA02 PA05 PB04 QQ01 RR08