

【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12月8日 (2016.12.8)

【公表番号】特表2015-533852(P2015-533852A)

【公表日】平成27年11月26日 (2015.11.26)

【年通号数】公開・登録公報2015-074

【出願番号】特願2015-539862(P2015-539862)

【国際特許分類】

C 0 7 J 31/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/575 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 J 31/00

A 6 1 K 31/575

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成28年10月19日 (2016.10.19)

【手続補正 1】

【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

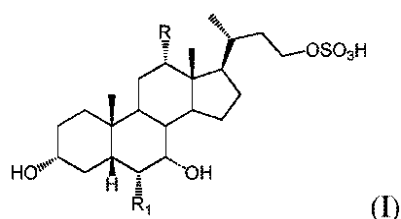
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物または薬学的に受容可能なその塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロセスであって：

【化 5 5】



ここにおいて、

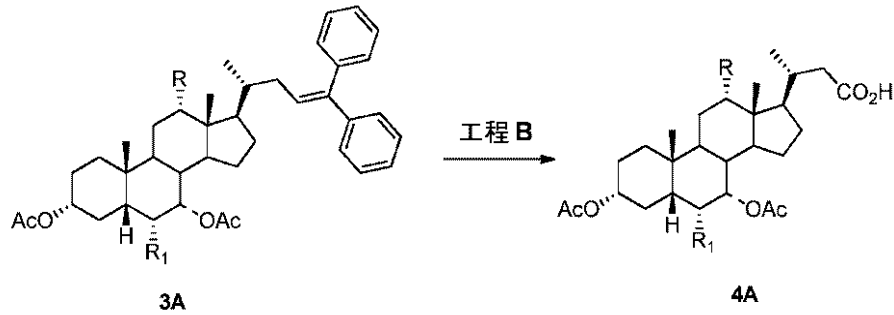
7 位の該破線の結合 (- - -) は置換基が または の立体化学にあることを示し；

R は水素またはヒドロキシであり；そして

R₁ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり；

該プロセスは、式 3 A の化合物を式 4 A の化合物に変換する工程：

【化 5 6】



を含み、

ここにおいて工程 B が、式 3 A の化合物を RuCl_3 、 NaIO_4 および酸と反応させて式 4 A の化合物を形成することを含む、プロセス。

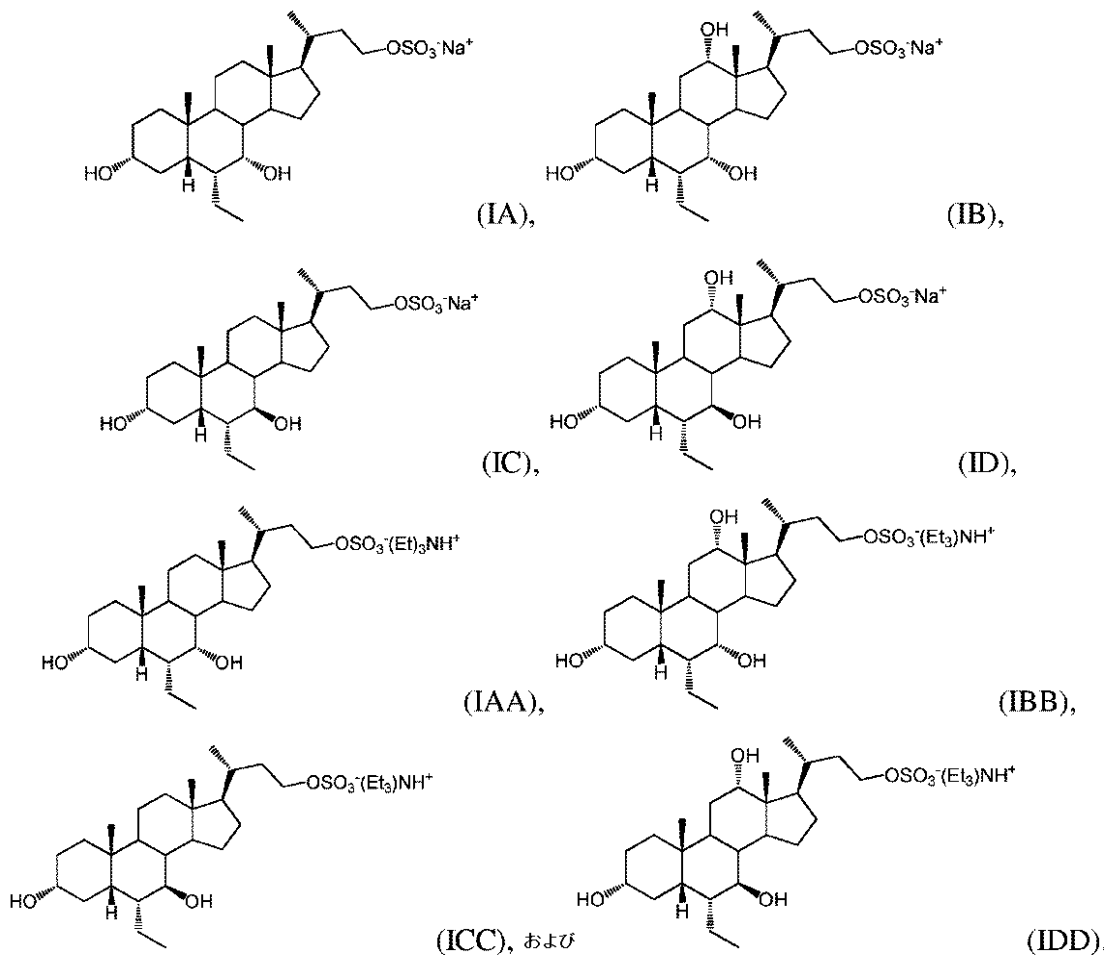
【請求項 2】

R_1 がエチルである、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記化合物が、

【化 5 7】



から選択される、請求項 1 に記載のプロセス。

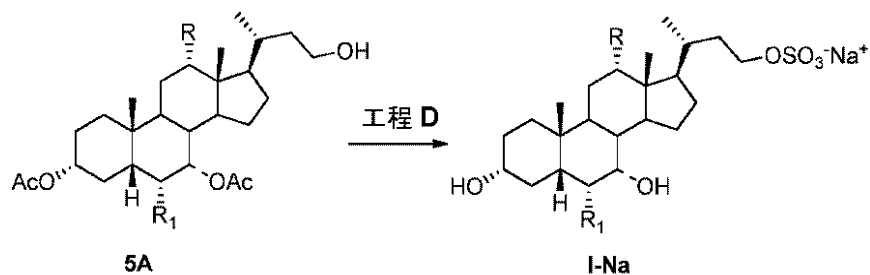
【請求項 4】

工程 B が式 3 A の化合物を NaIO_4 と反応させることを含む、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 5】

工程 D : 式 5 A の化合物を式 I - Na の化合物に変換する工程 :

【化 5 8】



をさらに含む、請求項 1 に記載のプロセス。

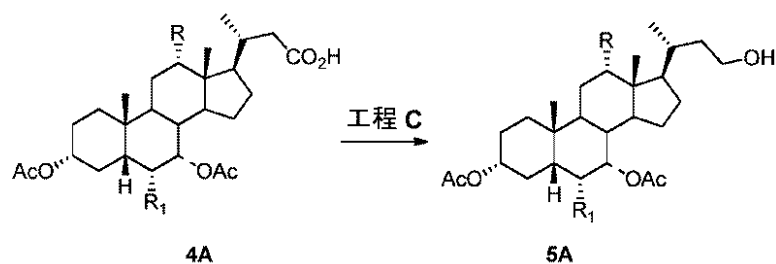
【請求項 6】

工程 D が、式 5 A の化合物をスルホン化剤と反応させて式 I - N a の化合物を形成することを含む、請求項 5 に記載のプロセス。

【請求項 7】

工程 C：式 4 A の化合物を式 5 A の化合物に変換する工程：

【化 5 9】



をさらに含む、請求項 5 に記載のプロセス。

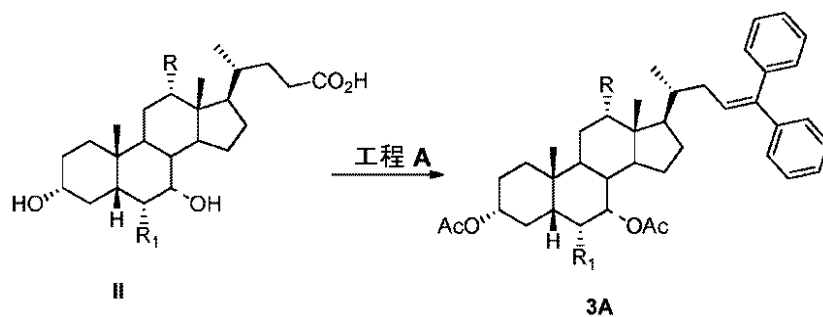
【請求項 8】

工程 C が、式 4 A の化合物を還元剤と反応させて式 5 A の化合物を形成することを含む、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 9】

工程 A：式 I I の化合物を式 3 A の化合物に変換する工程：

【化 6 0】

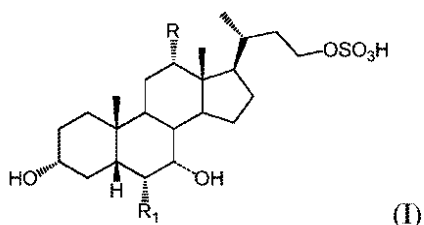


をさらに含む、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 10】

式 I の化合物または薬学的に受容可能なその塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロセスであって：

【化 6 1】



ここにおいて、

7 位の該破線の結合 (- - -) は置換基が または の立体化学にあることを示し；

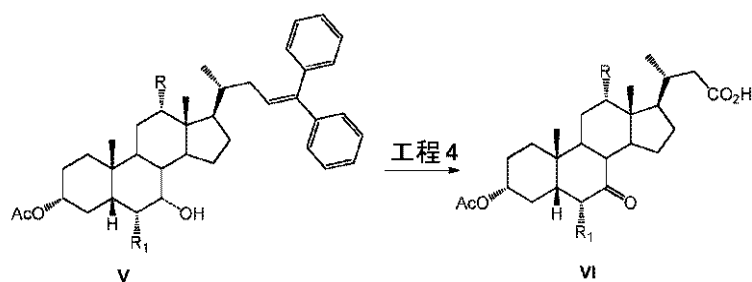
R は水素またはヒドロキシであり；そして

R₁ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり、

該プロセスは、

工程 4：式 V の化合物を式 V I の化合物に変換する工程：

【化 6 2】

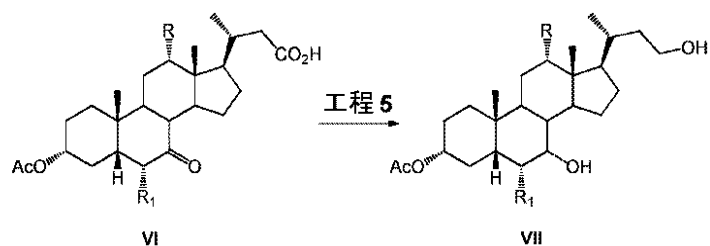


(ここにおいて工程 4 X が、式 V の化合物を RuCl₃、NaIO₄ および酸と反応させて式 V I の化合物を形成することを含む)

および

工程 5：式 V I の化合物を式 V I I の化合物に変換する工程：

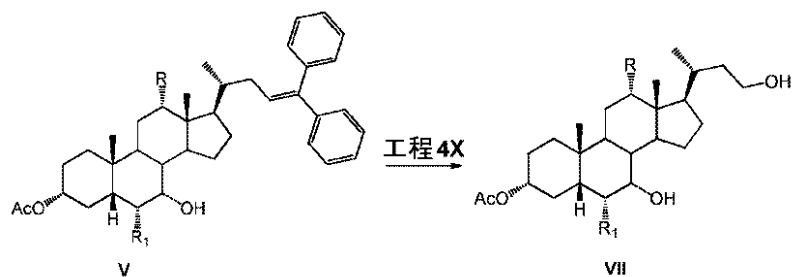
【化 2 8】



または

工程 4 X：式 V の化合物を式 V I I の化合物に変換する工程：

【化 7 2】



(ここにおいて工程 4 X が、工程 4 と置き換わり、式 V の化合物を O₃ ガスと反応させて式 V I I の化合物を形成することを含む)

を含む、プロセス。

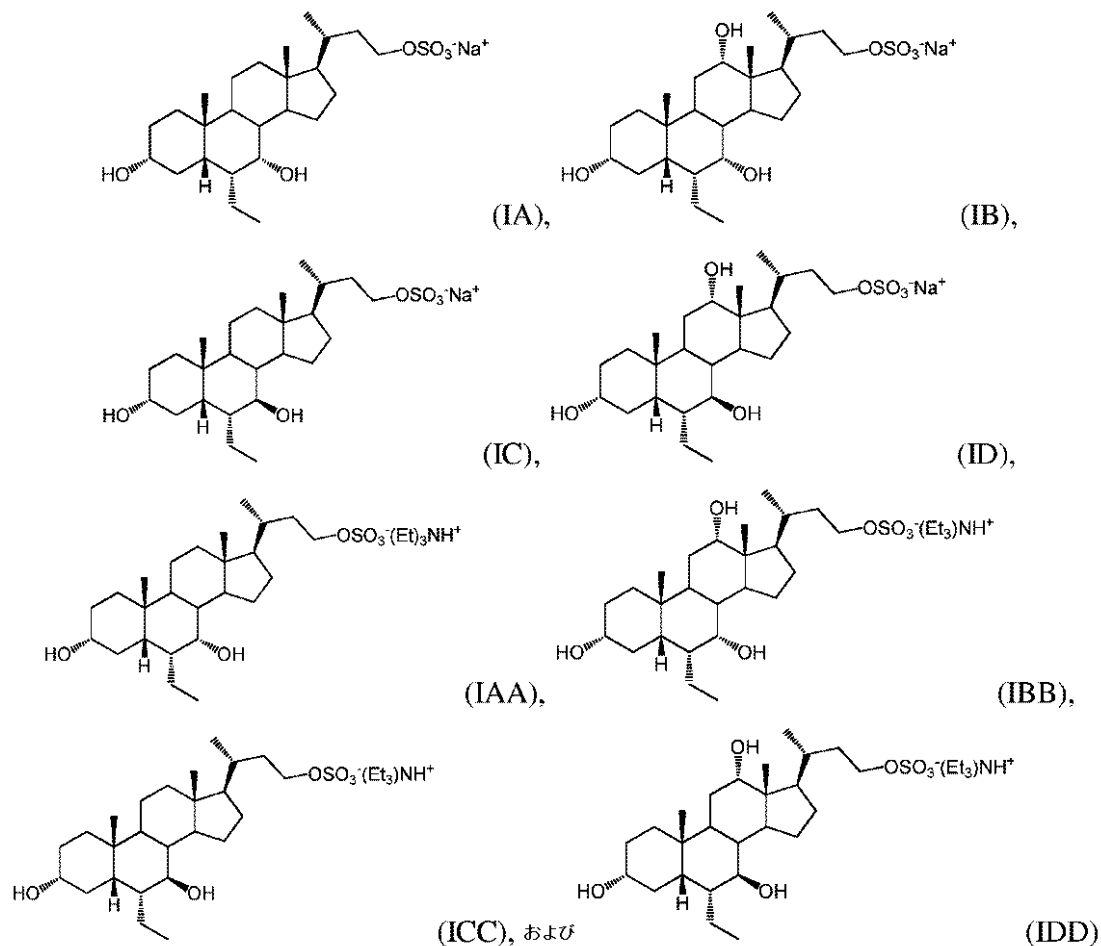
【請求項 1 1】

R_1 がエチルである、請求項 1 0 に記載のプロセス。

【請求項 1 2】

前記化合物が、

【化 6 3】



から選択される、請求項 1 0 に記載のプロセス。

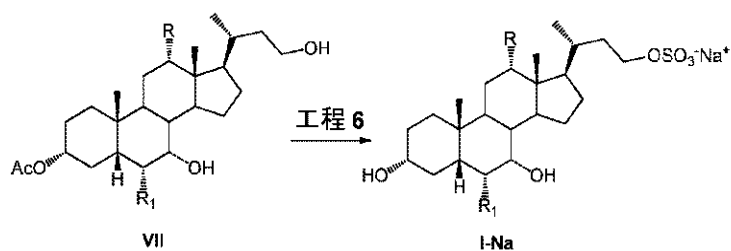
【請求項 1 3】

工程 4 が式 V の化合物を $NaIO_4$ と反応させることを含む、請求項 1 0 に記載のプロセス。

【請求項 1 4】

工程 6：式 V I I の化合物を式 I - N a の化合物に変換する工程：

【化 6 4】



をさらに含む、請求項 1 0 に記載のプロセス。

【請求項 1 5】

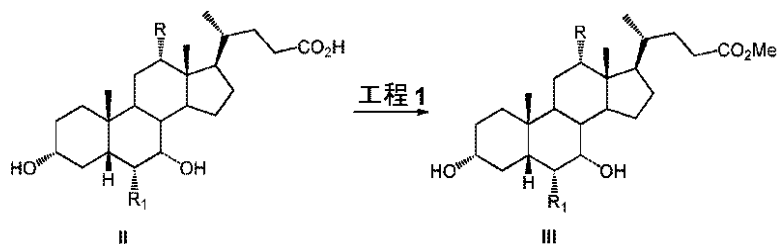
工程 6 が、式 V I I の化合物をスルホン化剤と反応させて式 I - N a の塩を形成するこ

とを含む、請求項 14 に記載のプロセス。

【請求項 16】

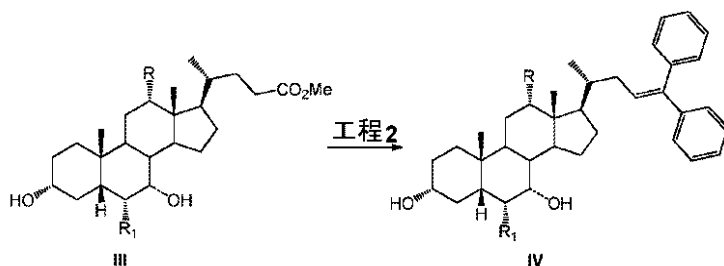
工程 1：式 I I の化合物を式 I I I の化合物に変換する工程と：

【化 66】



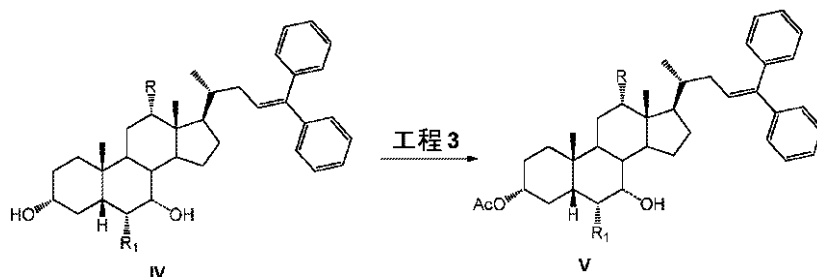
工程 2：式 I I I の化合物を式 I V の化合物に変換する工程と：

【化 67】



工程 3：式 I V の化合物を式 V の化合物に変換する工程と：

【化 68】

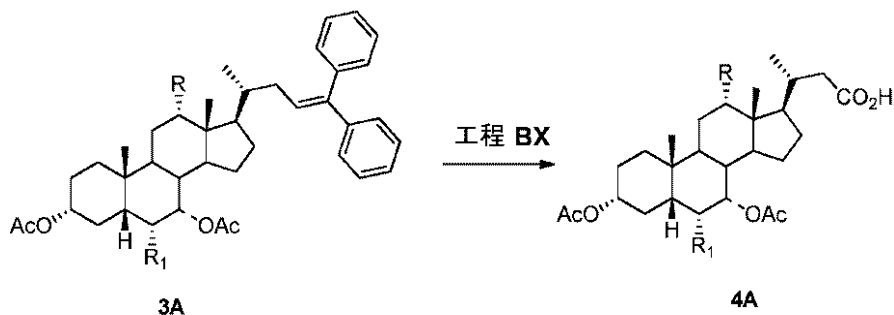


をさらに含む、請求項 10 に記載のプロセス。

【請求項 17】

請求項 1 にプロセスであって、

【化 70】



ここにおいて工程 B X が、工程 B と置き換わり、式 3 A の化合物を O₃ ガスと反応させて式 4 A の化合物を形成することを含む、プロセス。

【請求項 18】

以下の構造の化合物：

5

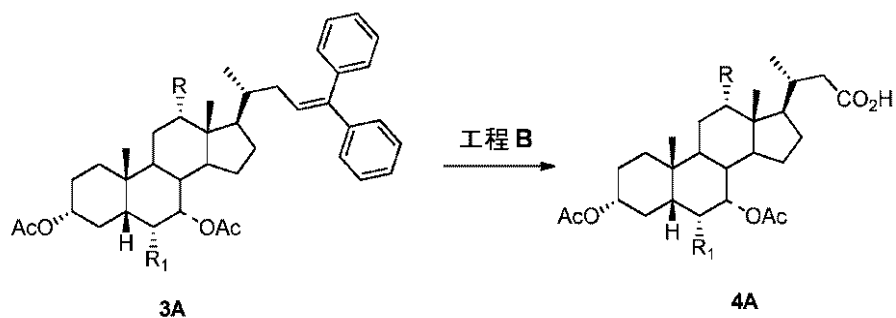
VIIA

または

○

工程 B : 式 3 A の化合物を式 4 A の化合物に変換する工程 :

【化 5 6】



を含み、

ここにおいて工程 B が、式 3 A の化合物を RuCl_3 、 NaIO_4 および酸と反応させて式 4 A の化合物を形成することを含む、プロセス。

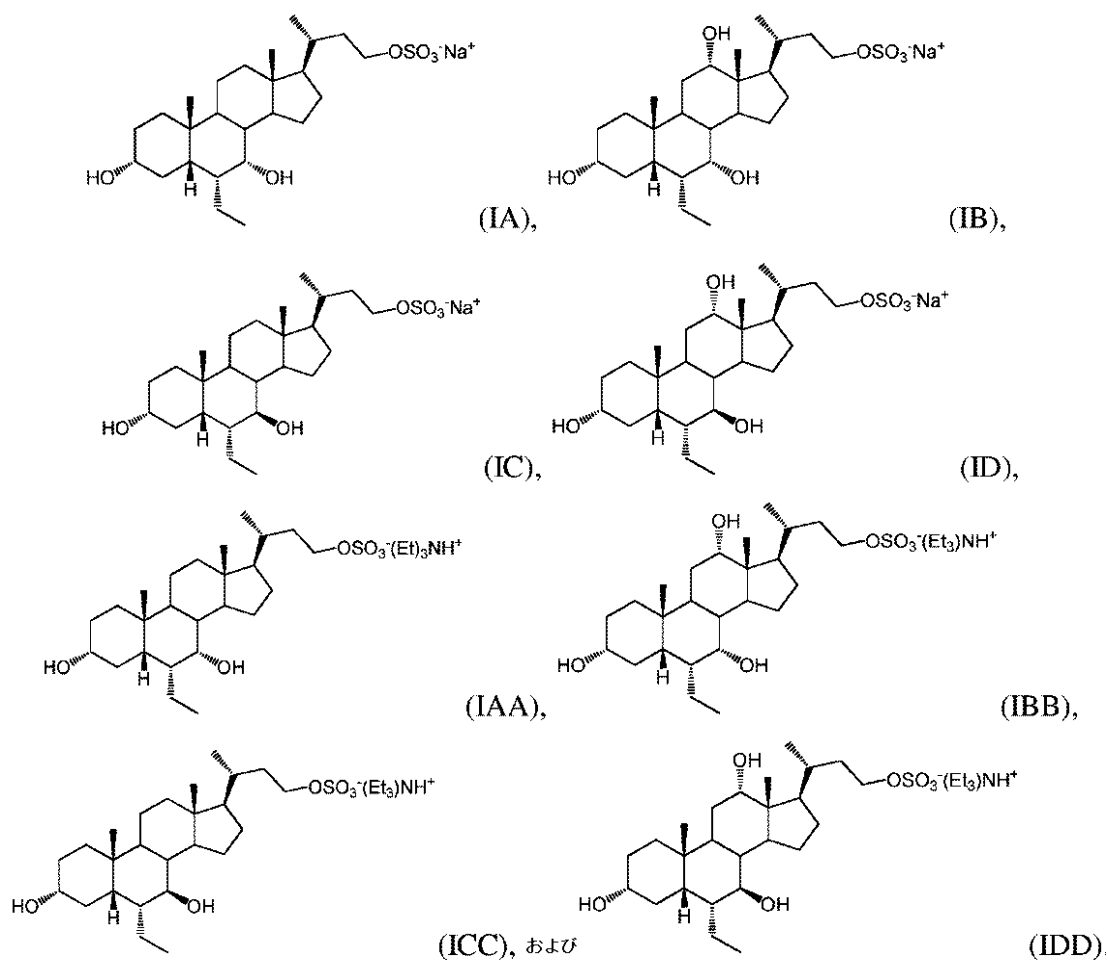
(項目 2)

R_1 がエチルである、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 3)

前記化合物が、

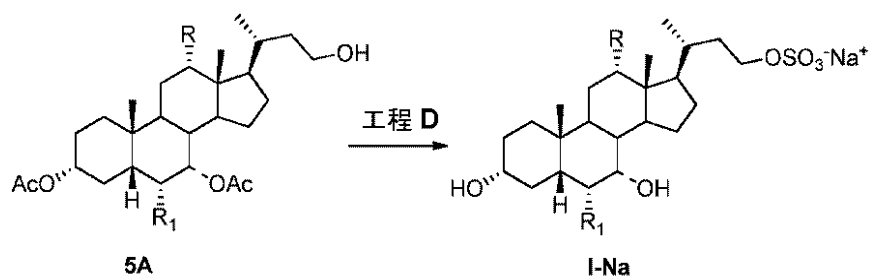
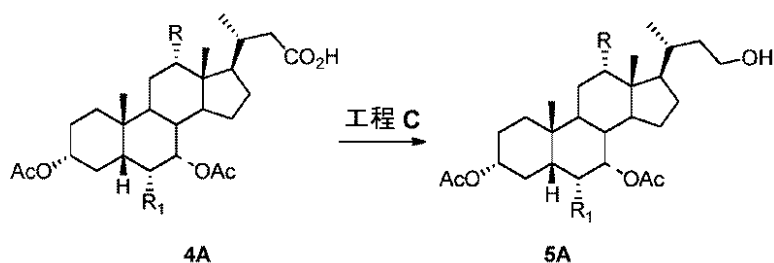
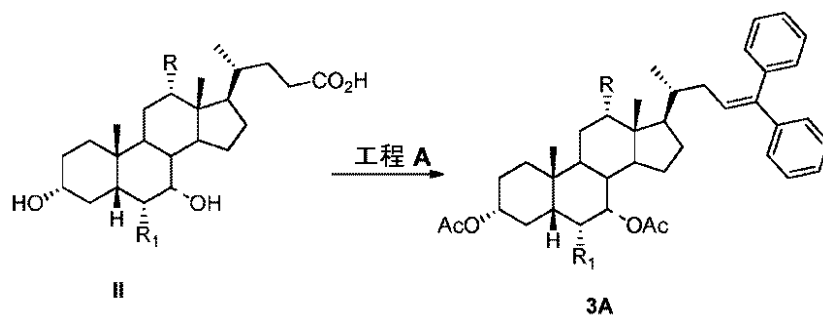
【化 5 7】



から選択される、項目 1 に記載のプロセス。

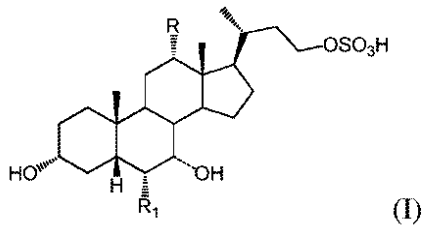
(項目 4)

工程 B が式 3 A の化合物を NaIO_4 と反応させることを含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 5)工程 D : 式 5 A の化合物を式 I - N a の化合物に変換する工程 :【化 5 8】をさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。(項目 6)工程 D が、式 5 A の化合物をスルホン化剤と反応させて式 I - N a の化合物を形成することを含む、項目 5 に記載のプロセス。(項目 7)工程 C : 式 4 A の化合物を式 5 A の化合物に変換する工程 :【化 5 9】をさらに含む、項目 5 に記載のプロセス。(項目 8)工程 C が、式 4 A の化合物を還元剤と反応させて式 5 A の化合物を形成することを含む、項目 7 に記載のプロセス。(項目 9)工程 A : 式 I I の化合物を式 3 A の化合物に変換する工程 :【化 6 0】をさらに含む、項目 7 に記載のプロセス。(項目 1 0)式 I の化合物または薬学的に受容可能なその塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロ

セスであって：

【化 6 1】



ここにおいて、

7 位の該破線の結合 (- - -) は置換基が または の立体化学にあることを示し；

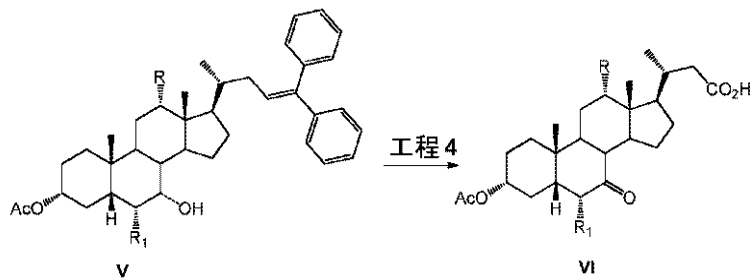
R は水素またはヒドロキシであり；そして

R₁ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり、

該プロセスは、

工程 4：式 V の化合物を式 V I の化合物に変換する工程：

【化 6 2】



を含み、

ここにおいて工程 4 が、式 V の化合物を RuCl₃、NaIO₄ および酸と反応させて式 V I の化合物を形成することを含む、プロセス。

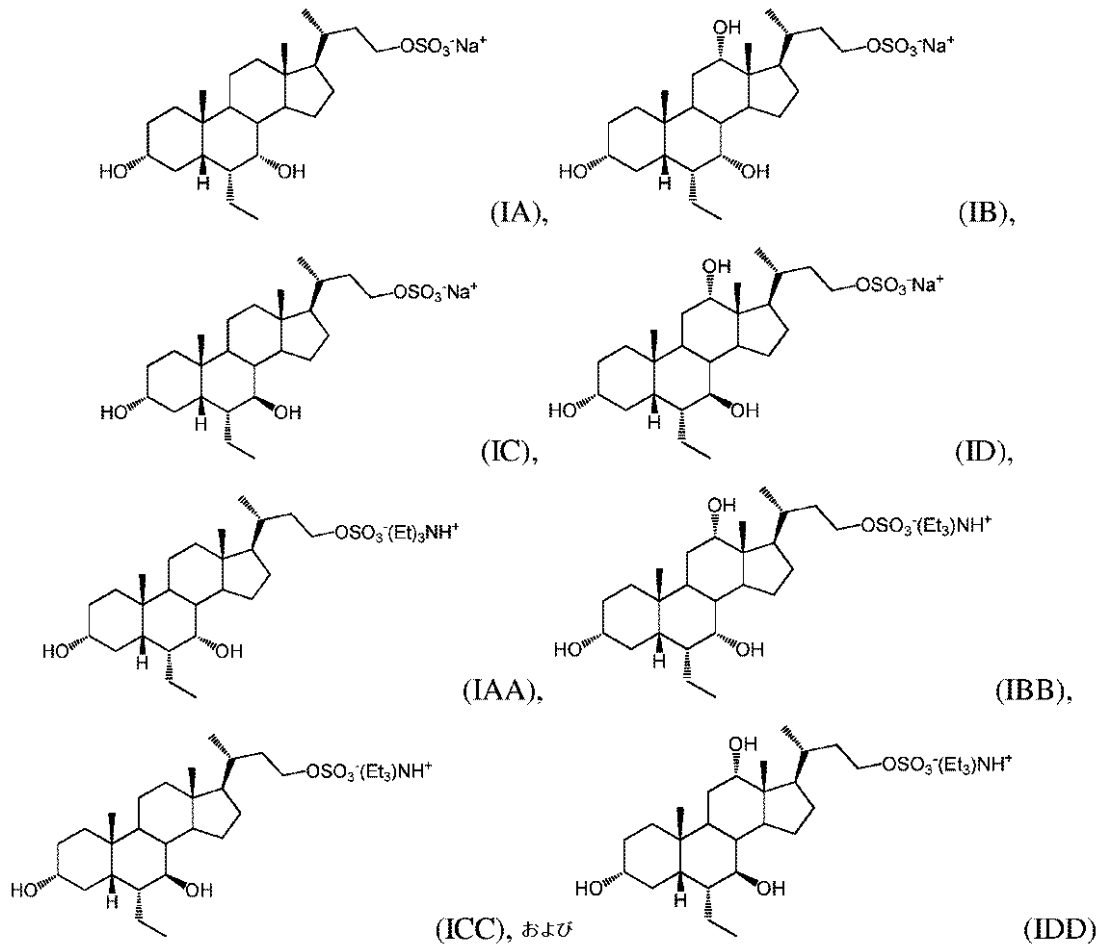
(項目 1 1)

R₁ がエチルである、項目 1 0 に記載のプロセス。

(項目 1 2)

前記化合物が、

【化 6 3】



から選択される、項目 10 に記載のプロセス。

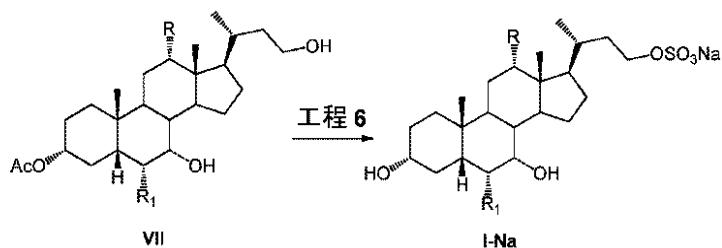
(項目 13)

工程 4 が式 V の化合物を NaIO_4 と反応させることを含む、項目 10 に記載のプロセス。

(項目 14)

工程 6：式 VII の化合物を式 I - Na の化合物に変換する工程：

【化 6 4】



をさらに含む、項目 10 に記載のプロセス。

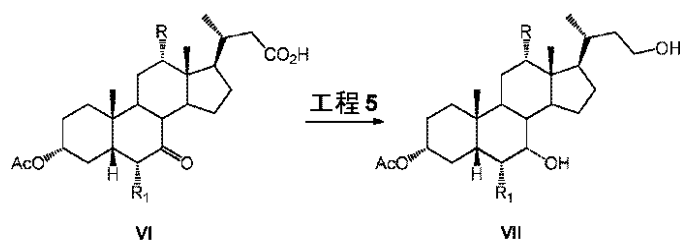
(項目 15)

工程 6 が、式 VII の化合物をスルホン化剤と反応させて式 I - Na の塩を形成することを含む、項目 14 に記載のプロセス。

(項目 16)

工程 5：式 VI の化合物を式 VII の化合物に変換する工程：

【化 6 5】



をさらに含む、項目 1 4 に記載のプロセス。

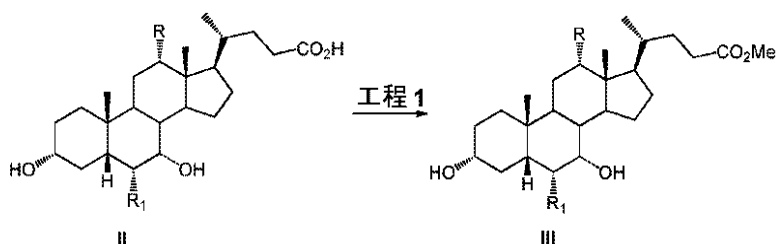
(項目 1 7)

工程 5 が、式 V I の化合物を還元剤と反応させて式 V I I の化合物を形成することを含む、項目 1 6 に記載のプロセス。

(項目 1 8)

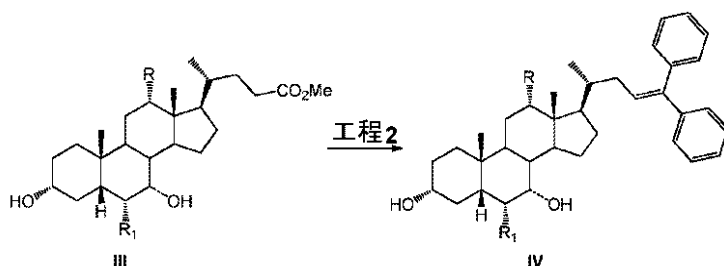
工程 1：式 I I の化合物を式 I I I の化合物に変換する工程と：

【化 6 6】



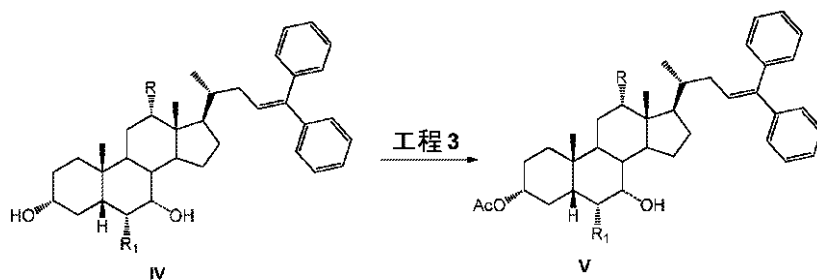
工程 2：式 I I I の化合物を式 I V の化合物に変換する工程と：

【化 6 7】



工程 3：式 I V の化合物を式 V の化合物に変換する工程と：

【化 6 8】



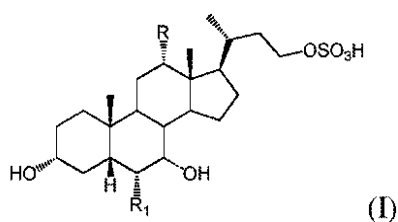
をさらに含む、項目 1 6 に記載のプロセス。

(項目 1 9)

式 I の化合物または薬学的に受容可能なその塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロ

セスであって：

【化 6 9】



ここにおいて、

7 位の該破線の結合 (- - -) は置換基が または の立体化学にあることを示し；

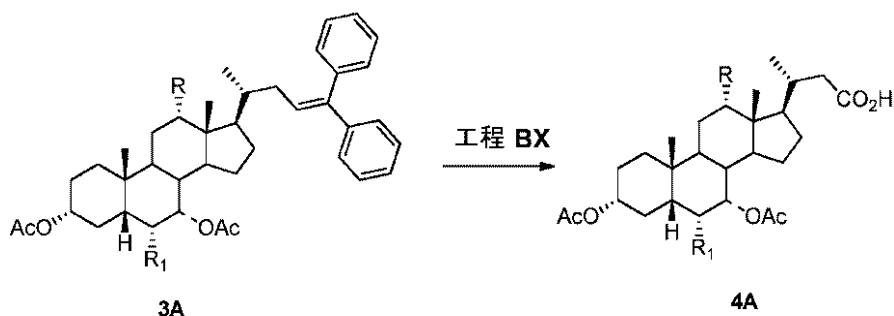
R は水素またはヒドロキシであり；そして

R₁ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり、

該プロセスは、

工程 B X：式 3 A の化合物を式 4 A の化合物に変換する工程：

【化 7 0】



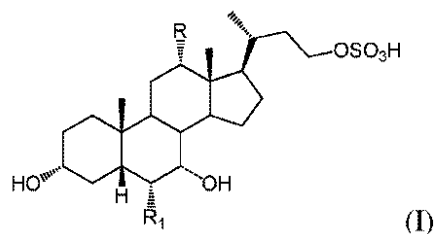
を含み、

ここにおいて工程 B X が、式 3 A の化合物を O₃ ガスと反応させて式 4 A の化合物を形成することを含む、プロセス。

(項目 2 0)

式 I の化合物または薬学的に受容可能なその塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロセスであって：

【化 7 1】



ここにおいて、

7 位の該破線の結合 (- - -) は置換基が または の立体化学にあることを示し；

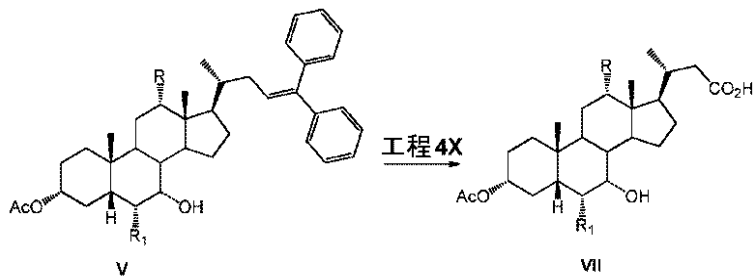
R は水素またはヒドロキシであり；そして

R₁ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり、

該プロセスは、

工程 4 X：式 V の化合物を式 V I I の化合物に変換する工程：

【化 7 2】



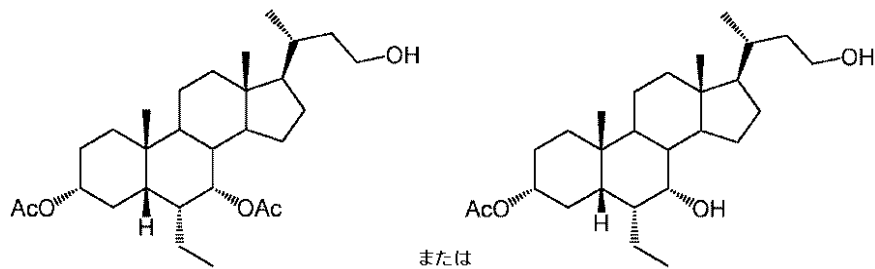
を含み、

ここにおいて工程 4 X が、式 V の化合物を O_3 ガスと反応させて式 V I I の化合物を形成することを含む、プロセス。

(項目 2 1)

以下の構造の化合物：

【化 7 3】



。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 8

【補正方法】変更

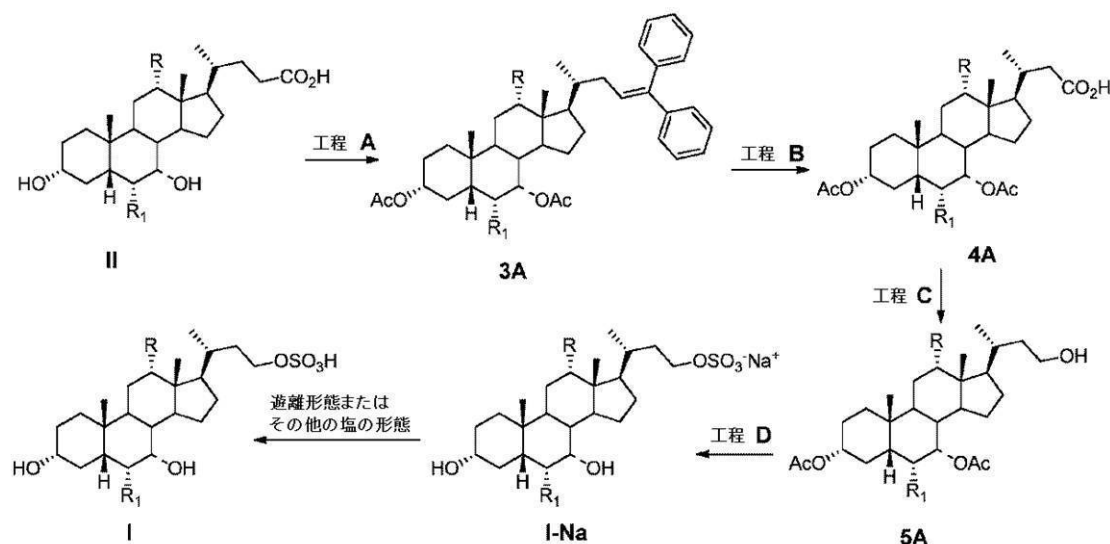
【補正の内容】

【0 0 0 8】

一つの局面において、式 I の化合物または薬学的に受容可能なその塩もしくは溶媒和物は、4工程のプロセスにおいて式 I I の化合物から出発して調製され得る。スキーム 1 を参照のこと。出発物質 6 - エチル - 5 - コラン酸の調製は、欧州特許第 1 3 9 2 7 1 4 号および欧州特許第 1 5 6 8 7 0 6 号中に開示されている。

【化 3】

スキーム 1



【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

工程 A は、式 I I の化合物の C 3 および C 7 位のヒドロキシ基の保護であり、そして式 3 A の化合物を形成するためのグリニャール反応である。工程 B は、式 3 A の化合物の二重結合の酸化的開裂であって式 4 A の化合物を与える。工程 C は、式 4 A の化合物の C 2 3 カルボン酸の還元であって式 5 A の化合物を与える。工程 D は、式 5 A の化合物の C 2 3 ヒドロキシ基のスルホン化であって式 I - N a の塩を与える。式 I - N a の塩は、遊離形態（すなわち、式 I の化合物）またはその他の塩の形態（たとえば、式 I - (E t) ₃ N H の塩）に変換され得る。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

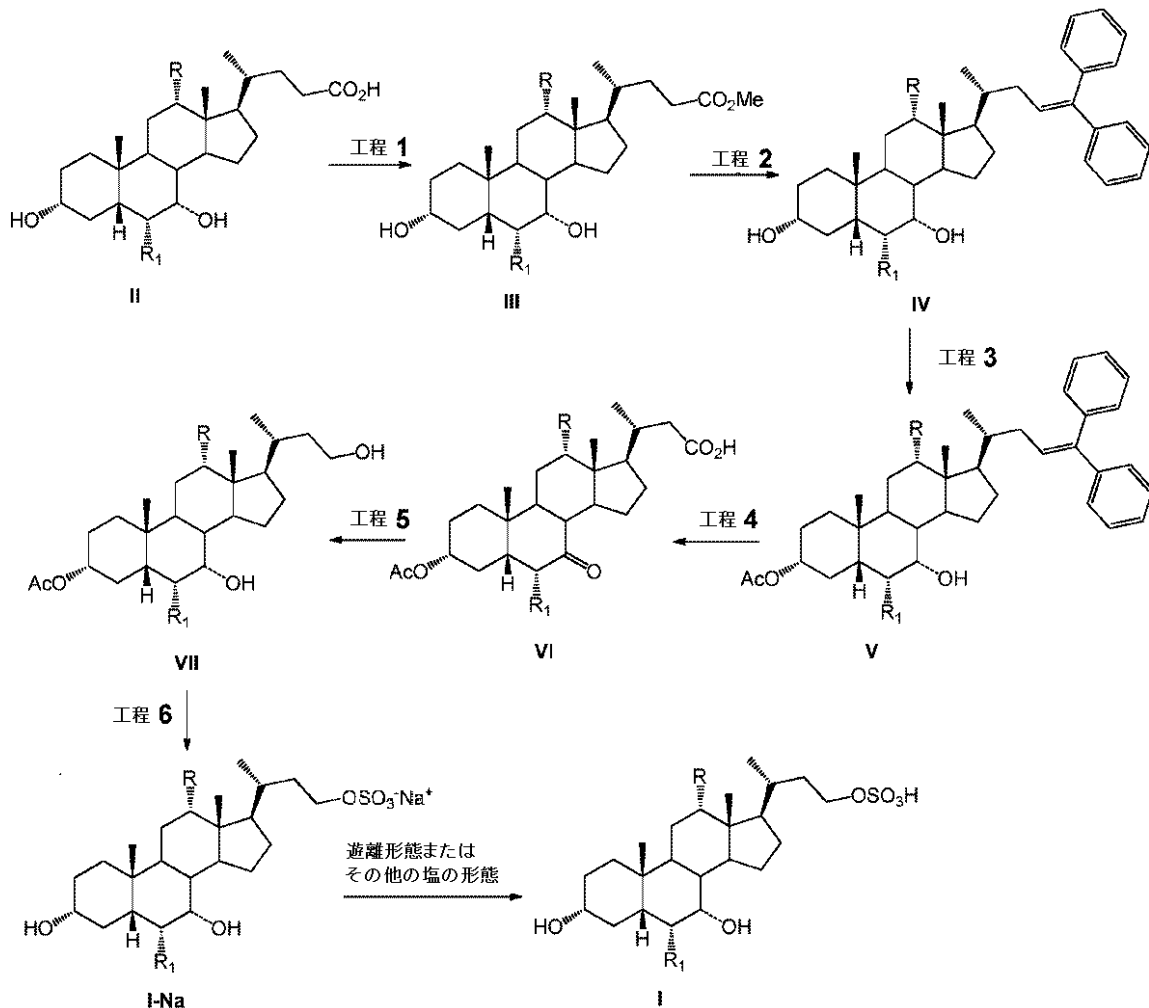
【補正の内容】

【0010】

一つの局面において、式 I の化合物または薬学的に受容可能なその塩もしくは溶媒和物は、6 工程のプロセスにおいて式 I I の化合物から出発して調製され得る。スキーム 2 を参照のこと。

【化 4】

スキーム 2



【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

工程1は、式IIの化合物のエステル化であって式IIIの化合物を取得する。工程2は、式IIIの化合物から式IVの化合物を形成するグリニャール反応である。工程3は、式IVの化合物のC3位のヒドロキシ基の保護であって式Vの化合物を与える。工程4は、式Vの化合物の二重結合の酸化的開裂およびC7ヒドロキシ基の酸化であって式VIの化合物を与える。工程5は、式VIの化合物のC23カルボン酸およびC7カルボニル基の還元であって式VIIの化合物を与える。工程6は、式VIIの化合物のC23ヒドロキシ基のスルホン化であって式I-Naの塩を与える。式I-Naの塩は、これの遊離形態（すなわち、式Iの化合物）またはその他の塩の形態（例えば、式I-(Et)₃NHの塩）に変換され得る。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

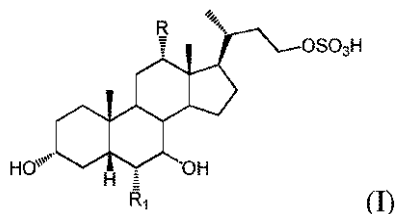
【補正の内容】

【0029】

工程 B X

1つの局面において、工程 B Xは、スキーム 1 における工程 B と置き換わる。1つの局面において、本発明は、式 I の化合物または薬学的に受容可能なその塩（例えば、式 I A、I B、I C、I D、I A A、I B B、I C C および I D D のいずれか一つ）もしくは溶媒和物を調製するためのプロセスであって：

【化 1 6】



ここにおいて、

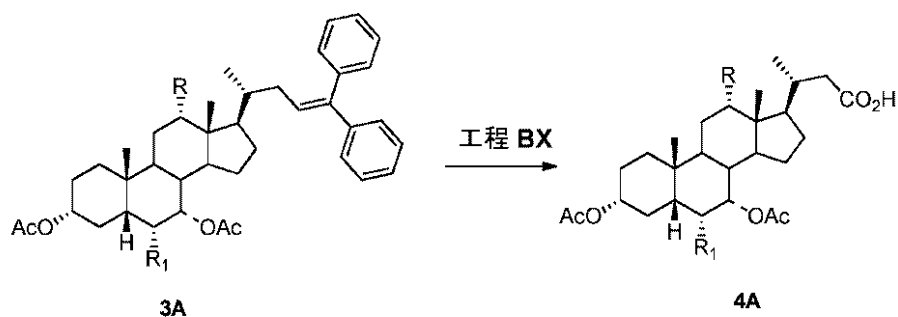
7 位の破線の結合 (- - -) は置換基が または の立体化学にあることを示し；

R は水素またはヒドロキシであり；そして

R₁ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり、

工程 B X：式 3 A の化合物を式 4 A の化合物に変換する工程：

【化 1 7】



を含むプロセスに関連する。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0069

【補正方法】変更

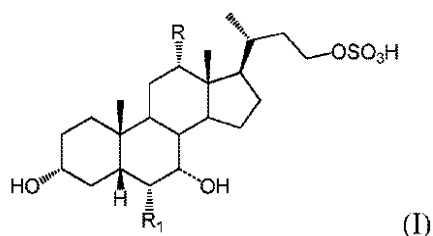
【補正の内容】

【0069】

工程 4 X

本発明の 1つの局面において、工程 4 Xはスキーム 2 における工程 4 と置き換わる。1つの局面において、本発明は、式 I の化合物または薬学的に受容可能なその塩（例えば、式 I A、I B、I C、I D、I A A、I B B、I C C および I D D のいずれか一つ）もしくは溶媒和物を調製するためのプロセスであって：

【化 3 4】



ここにおいて、

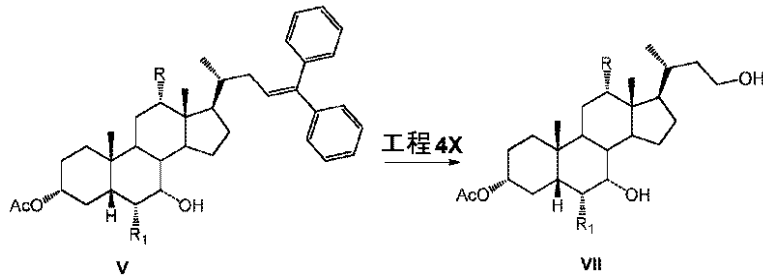
7 位の破線の結合 (- - -) は置換基が または の立体化学にあることを示し；

R は水素またはヒドロキシであり；そして

R₁ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり、

工程 4 X：式 V の化合物を式 VII の化合物に変換する工程：

【化 3 5】



を含むプロセスに関連する。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

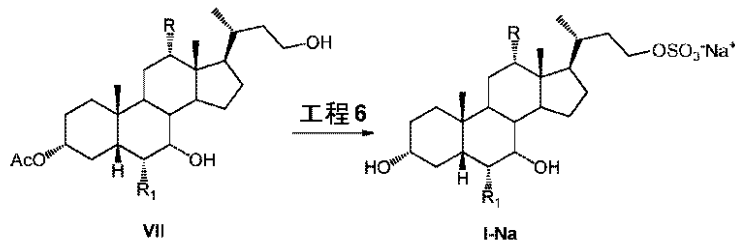
【補正対象項目名】0080

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0080】

【化 3 7】



を含むプロセスに関連する。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0102

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0102】

疑念の回避のため、用語 “本発明の化合物 (a compound of the invention)” は、本明細書中に開示される化合物を言い、例えば、本発明の化合物は式 I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC および IDD の化合物を含む。この用語が本発明の文脈中使用されるときはいつでも、この言及は、そのようなものがその状況下で可能でありそして / または適切である条件下で、遊離形態と、対応する薬学的に受容可能な塩および溶媒和物との両方に対して設けられているということが理解されるべきである。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0134

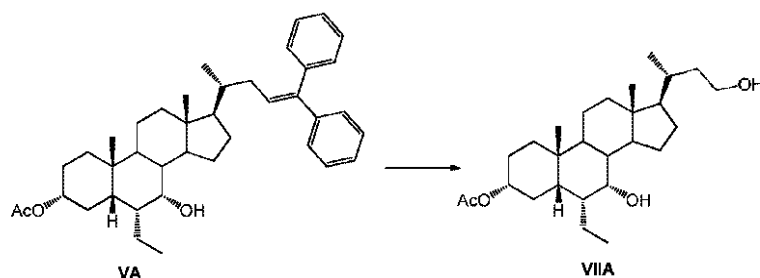
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0134】

実施例2：VAからの化合物VIIAの調製

【化50】



粗VA (672.0 g、1.153 mol) はジクロロメタン (3.0 L) 中に溶解させられた。試料は、粗VAが完全に溶解されるまで約2時間ロータリーエバポレーター上で回転させられた。VAを含む溶液は、メカニカルスターラー、バブラーの外側 (outer)、サーモカップル、およびO₃/O₂注入口が備え付けられた三口12リットル丸底フラスコに移動させられた。ジクロロメタン (2.376 L) がVAを含む溶液に添加された。VAを含む溶液は、約-73 ~ 約-78 まで冷却された。O₃/O₂ガスの混合物 (約4 psi から約15 psi まで、または約12 psi で) は、反応混合物が青/緑色に変化し、そしてTLCが出発物質の存在しないことを裏付けるまで約2時間半の間VAの攪拌溶液を通過させられた。O₃/O₂ガスの注入口は閉じられ、そしてN₂が約40分間反応混合物中を通過させられた。N₂を通過させながら約-50 から約-75 までで反応混合物に、NaBH₄ (131.0 g、3.457 mol) およびEtOH (1.4 L) が添加された。反応混合物は、約20分間約-50 ~ 約-55 で攪拌された、このとき、反応混合物は室温まで温められ、そしてその後N₂下で一晩攪拌された。TLCが、反応が完全であることを確認するために実行された。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0138

【補正方法】変更

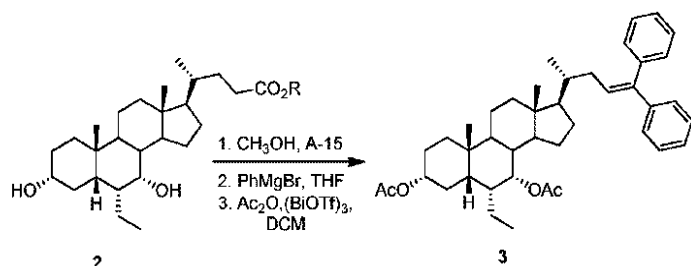
【補正の内容】

【0138】

実施例3：3, 7, 23-トリヒドロキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-O-硫酸ナトリウム塩の調製

工程Aa：3, 7-ジアセトキシ-6-エチル-5-ビスノルコランニルジフェニルエチレン (3)

【化51】



化合物2 (1 g、2.4 mmol) の溶液とメタノール (20 mL) 中のAmberlite A-15とが、出発物質の完全な消失 (TLCによって確認された) まで反応させ

られた(4時間)。反応混合物は濾過され、A-15はMeOHで洗浄され、そして溶媒は真空下で除去された。このように形成されたメチルエステル(1.1g)は、新たに蒸留されたTHF(15mL)中に溶解させられ、そして混合物はマグネティックスターラーによる攪拌下および窒素雰囲気下で50℃まで温められた。Et₂O(3.83mL、12mmol)中のフェニルマグネシウムブロミド 3Mがその後滴状で添加され、そして結果として得られた混合物はさらに4時間同じ温度で攪拌された。溶液は室温で冷却され、そしてシクロヘキサン(25mL)が添加された。結果として得られた懸濁液は濾過され、そしてガム状固体の残留物は、3N塩化水素溶液(50mL)とジクロロメタン(25mL)との混合物中に溶解させられた。混合物は30分間攪拌された。有機相が分離され、そして水相はジクロロメタン(3×25mL)で抽出された。合わせられた有機層は食塩水で洗浄され、Na₂SO₄で乾燥させられ、そして濃縮された。粗反応混合物はジクロロメタン(30mL)中に再溶解させられ、そして3時間室温でBi(OTf)₃(15mg、0.115mmol)の存在下で無水酢酸(0.72mL、7.6mmol)と反応させられた。混合物はCelite(登録商標)上で濾過され、水中のNaOH 1M(50mL)によって処理され、そしてジクロロメタン(3×15mL)で抽出された。合わせられた有機層は食塩水で洗浄され、無水硫酸ナトリウムで乾燥させられ、そして濃縮された。シリカゲルパッド上での濾過の後、化合物3は、92%収率(1.15g)で白色固体として取得された。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0144

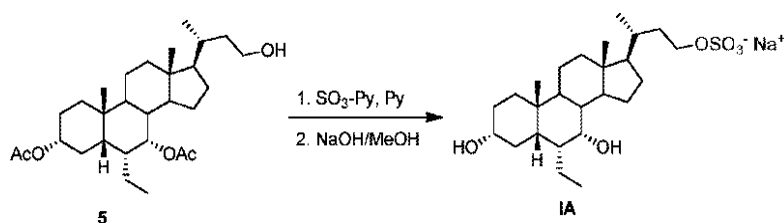
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0144】

工程D: 3, 7, 23-トリヒドロキシ-6-エチル-24-ノル-5-コラン-23-O-硫酸ナトリウム塩(IA)

【化54】



乾燥ピリジン(2mL)中の三酸化硫黄ピリジン錯体(190mg、1.2mmol)の懸濁液に、化合物5が添加され、そして結果として得られた混合物は24時間窒素雰囲気下で攪拌された。溶媒が除去され、そして残留物はメタノール(5mL)中に溶解され、そしてMeOH(7mL)中のNaOHの10%(w/w)溶液を用いて一晚還流された。溶媒が蒸発させられ、そして結果として得られた白色固体は5mLのH₂O/MeOH(1:1、v/v)の溶液中に溶解させられ、そしてNaOH活性化Dowexレジンを通過させられ、初めはH₂O(40mL)を用いて、そしてその後H₂O/MeOH(1:1、v/v)(30mL)を用いて溶出した。化合物を含む画分はエバポレートされて乾固させられ、そして結果として得られた固体は移動相としてH₂O/MeOHの溶液を使用する逆相カラムRP-18(Lobar C)によって精製された。化合物IAは55%収率で取得された。