

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4021327号  
(P4021327)

(45) 発行日 平成19年12月12日(2007.12.12)

(24) 登録日 平成19年10月5日(2007.10.5)

(51) Int. Cl.	F I	
C O 7 J 9/00 (2006.01)	C O 7 J	9/00
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K	31/575
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K	49/02

請求項の数 14 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-571512 (P2002-571512)	(73) 特許権者	506050053
(86) (22) 出願日	平成14年2月21日 (2002.2.21)		インターセプト ファーマスーティカル
(65) 公表番号	特表2004-519492 (P2004-519492A)		インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成16年7月2日 (2004.7.2)		I N T E R C E P T P H A R M A C E U
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/001832		T I C A L S , I N C .
(87) 国際公開番号	W02002/072598		アメリカ合衆国 1 0 0 1 4 ニューヨー
(87) 国際公開日	平成14年9月19日 (2002.9.19)		ク州 ニューヨーク スイート 2 1 2
審査請求日	平成17年2月21日 (2005.2.21)		ハドソン ストリート 4 2 1
(31) 優先権主張番号	60/274,959	(74) 代理人	100123788
(32) 優先日	平成13年3月12日 (2001.3.12)		弁理士 宮崎 昭夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100106138
			弁理士 石橋 政幸
早期審査対象出願		(74) 代理人	100127454
			弁理士 緒方 雅昭

最終頁に続く

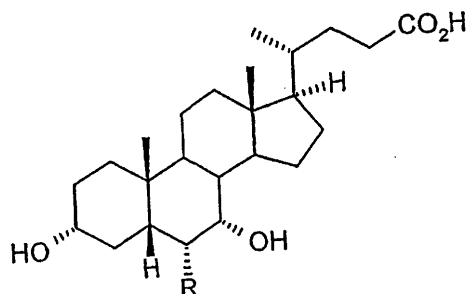
(54) 【発明の名称】 F X R に対する作用薬としてのステロイド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物であって、

【化 1】



式中、R がエチルである化合物、あるいは、その薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体。

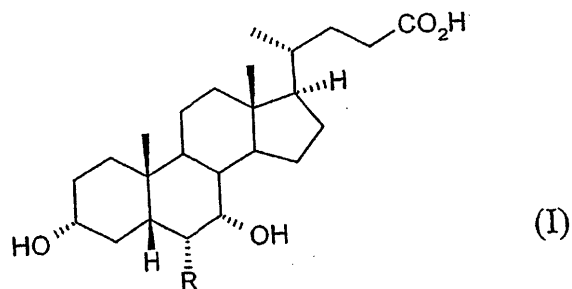
【請求項 2】

3 - ジヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 2 4 - 酸、あるいは、その薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体。

【請求項 3】

式 ( I ) の化合物のグリシン抱合体であって、

## 【化2】



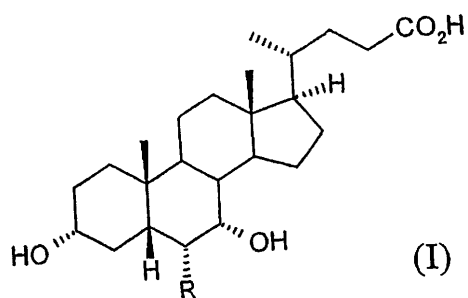
10

式中、Rがエチルである化合物のグリシン抱合体。

## 【請求項4】

式(I)の化合物のタウリン抱合体であって、

## 【化3】



20

式中、Rがエチルである化合物のタウリン抱合体。

## 【請求項5】

請求項1に記載の化合物、あるいは、その薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体を有効成分として含む、FXRが媒介する疾患または症状の予防剤または治療剤。

## 【請求項6】

請求項1に記載の化合物、あるいは、その薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体を有効成分として含む、心血管疾患の予防剤または治療剤。

30

## 【請求項7】

前記心血管疾患がアテローム性動脈硬化症である、請求項9に記載の予防剤または治療剤。

## 【請求項8】

請求項1に記載の化合物、あるいは、その薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体を有効成分として含む、胆汁うっ滞性肝疾患の予防剤または治療剤。

## 【請求項9】

請求項1に記載の放射標識化合物。

## 【請求項10】

前記化合物がトリチウム化されている、請求項9に記載の化合物。

40

## 【請求項11】

FXRが媒介する疾患または症状を予防または治療する医薬品を調製するための請求項1に記載の化合物、あるいは、その薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体の使用。

## 【請求項12】

心血管疾患を予防または治療する医薬品を調製するための請求項1に記載の化合物、あるいは、その薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体の使用。

## 【請求項13】

アテローム性動脈硬化症を予防または治療する医薬品を調製するための請求項1に記載

50

の化合物、あるいは、その薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体の使用。

【請求項14】

胆汁うっ滞性肝疾患を予防または治療する医薬品を調製するための請求項1に記載の化合物、あるいは、その薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ファルネソイドX受容体(FXR)に関する。より詳細には、本発明は、FXRに対する作用薬として有用な化合物、こうした化合物を含む製剤、およびその治療上の使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

ファルネソイドX受容体(FXR)は、最初にラットの肝臓のcDNAライブラリ(BM. Forman等、Cell、81:687~693(1995))から同定された、昆虫脱皮ホルモン受容体と最も密接な関係があるオーファン核内受容体である。FXRは、ステロイド、レチノイド、および甲状腺ホルモンの受容体を含むリガンド活性化転写因子の核内受容体ファミリーに属している(DJ. Mangelsdorf等、Cell、83:841~850(1995))。ノーザン分析およびその場(in situ)分析によれば、FXRが肝臓、腸、腎臓、および副腎で最も大量に発現することが示されている(BM. Forman等、Cell、81:687~693(1995)、およびW. Seol等、Mol. Endocrinol.、9:72~85(1995))。FXRは、9-シスレチノイン酸受容体(RXR)とのヘテロ二量体としてDNAに結合する。FXR/RXRヘテロ二量体は、逆向き反復配列として組織化され、一塩基で隔てられたコンセンサスAG(G/T)TCA(IR-1モチーフ)の2つの核内受容体半部位から構成される応答因子に優先的に結合する(BM. Forman等、Cell、81:687~693(1995))。初期の報告で、ラットのFXRがファルネソールや幼若ホルモンなどマイクロモル濃度のファルネソイドによって活性化されることが示された(BM. Forman等、Cell、81:687~693(1995))。しかし、これらの化合物はマウスおよびヒトのFXRを活性化せず、内因性FXRリガンドの性質は不明なままである。数種の自然に存在する胆汁酸は、生理的濃度でFXRに結合し、それを活性化させる(PCT WO00/37077号、2000年6月29日公開)。この中で論じたように、FXRリガンドとして働く胆汁酸には、ケノデオキシコール酸(CDCA)、デオキシコール酸(DCA)、リトコール酸(LCA)、およびこれらの胆汁酸とのタウリンおよびグリシン抱合体などがある。

20

30

【0003】

胆汁酸は、肝臓で生成され、腸の十二指腸内に分泌されるコレステロール代謝産物であり、そこで食事性脂質(dietary lipids)およびビタミンの可溶化と吸収において重要な役割を果たす。ほとんどの胆汁酸(~95%)は、続いて回腸内で再吸収され、腸肝循環系によって肝臓に戻される。肝臓内でのコレステロールの胆汁酸への変換は、フィードバック調節に基づいている。すなわち、胆汁酸は、胆汁酸の生合成における律速段階を触媒する酵素をコードするチトクロムP450 7a(CYP7a)の転写を下方調節する。正確なメカニズムははっきりしないが、FXRが胆汁酸によるCYP7a発現の抑制に関与することを示唆するデータがある(DW. Russell、Cell、97:539~542(1999))。回腸では、胆汁酸は、胆汁酸と高い親和性で結合し、それらの細胞取り込みおよび輸送に関与しているかもしれない細胞質蛋白である腸内胆汁酸結合蛋白(IBABP)の発現を誘導する。現在2つのグループが、胆汁酸が、ヒト、ラット、およびマウスのIBABP遺伝子プロモーター(14;17)に保存されているIR-1型応答因子に結合するFXRの活性化によって、IBABP発現に対するその効果を媒介することを実証している。したがって、FXRは、胆汁酸およびコレステロールの恒常性に関

40

50

与する標的遺伝子の刺激 ( I B A B P ) と抑制 ( C Y P 7 a ) のどちらにも関与している。

【 0 0 0 4 】

1992年5月5日に公報発行のGiuliana S.p.A.に対する欧州特許第0312867号は、ウルソデオキシコール酸、ウルソコール酸、ケノデオキシコール酸、コール酸など天然の胆汁酸の6-メチル誘導体を記載している。

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

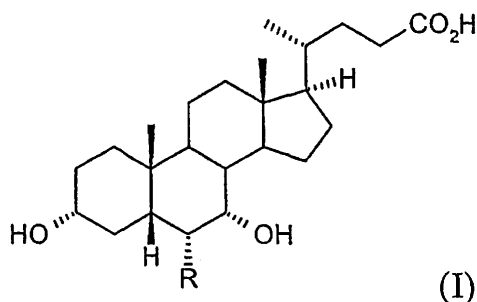
【 0 0 0 5 】

第1の態様によれば、本発明は、式Iの化合物、およびその薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体を提供する。

10

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



20

【 0 0 0 7 】

式中、Rはエチル、プロピルまたはアリルである。好ましい一実施形態では、式(I)の化合物は、グリシンまたはタウリン抱合体の形である。

【 0 0 0 8 】

別の態様では、本発明は、3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-5-コラン-24-酸およびその薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体を提供する。

【 0 0 0 9 】

別の態様では、本発明は、3,7-ジヒドロキシ-6-プロピル-5-コラン-24-酸およびその薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体を提供する。

30

【 0 0 1 0 】

別の態様では、本発明は、3,7-ジヒドロキシ-6-アリル-5-コラン-24-酸およびその薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体を提供する。

【 0 0 1 1 】

別の態様では、本発明は、FXR作用薬である化合物を提供する。

【 0 0 1 2 】

別の態様では、本発明は、式(I)の化合物および薬剤として許容される担体または希釈剤を含む製剤を提供する。

40

【 0 0 1 3 】

別の態様では、本発明は、FXRが媒介する疾患または症状の予防法または治療法を提供する。この方法は、式(I)の化合物を治療有効量投与することを含む。本発明はまた、FXRが媒介する疾患または症状を予防または治療する医薬品を調製するための式(I)の化合物の使用を提供する。

【 0 0 1 4 】

別の態様では、本発明は、心血管疾患の予防法または治療法を提供する。この方法は、式(I)の化合物を治療有効量投与することを含む。本発明はまた、心血管疾患を予防ま

50

たは治療する医薬品を調製するための請求項 1 に記載の化合物の使用を提供する。一実施形態では、心血管疾患はアテローム動脈硬化症である。

【 0 0 1 5 】

別の態様では、本発明は、HDL コレステロールを増加させる方法を提供する。この方法は、式 ( I ) の化合物を治療有効量投与することを含む。本発明はまた、HDL コレステロールを増加させる医薬品を調製するための請求項 1 に記載の化合物の使用を提供する。

【 0 0 1 6 】

別の態様では、本発明は、中性脂肪を減少させる方法を提供する。この方法は、式 ( I ) の化合物を治療有効量投与することを含む。本発明はまた、中性脂肪を減少させる医薬品を調製するための請求項 1 に記載の化合物の使用を提供する。

10

【 0 0 1 7 】

別の態様では、本発明は、胆汁うっ滞性肝疾患の予防法または治療法を提供する。この方法は、式 ( I ) の化合物を治療有効量投与することを含む。本発明はまた、胆汁うっ滞性肝疾患を予防または治療する医薬品を調製するための請求項 1 に記載の化合物の使用を提供する。

【 0 0 1 8 】

別の態様では、本発明は、放射標識した式 ( I ) の化合物を提供する。一実施形態では、式 ( I ) の化合物はトリチウム化されている。

【 0 0 1 9 】

20

別の態様では、本発明は、式 ( I ) の化合物およびその薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体を調製する方法を提供する。この方法は、以下のステップを含む。

【 0 0 2 0 】

a) 3 - ヒドロキシ - 7 - ケト - 5 - コラン - 2 4 - 酸を 3 , 4 - ジヒドロピランと反応させて、3 - テトラヒドロピラニルオキシ - 7 - ケト - 5 - コラン - 2 4 - 酸を調製する。

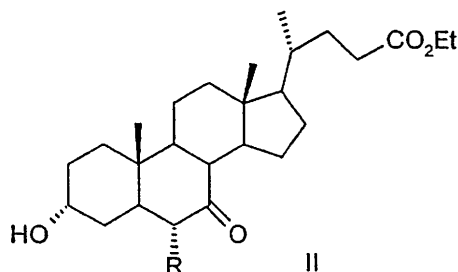
【 0 0 2 1 】

b) 3 - テトラヒドロピラニルオキシ - 7 - ケト - 5 - コラン - 2 4 - 酸を、式 R - Br ( 式中、R はエチル、プロピルまたはアリル ) の臭化アルキルと反応させて、式 ( I I ) の化合物を調製する。

30

【 0 0 2 2 】

【 化 2 】



40

【 0 0 2 3 】

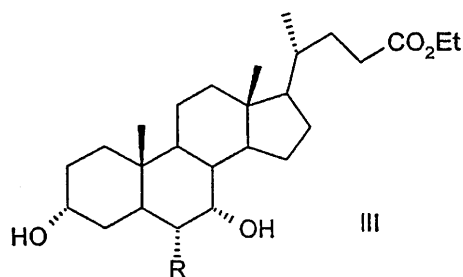
式中、R はエチル、プロピルまたはアリルである。

【 0 0 2 4 】

c) 式 ( I I ) の化合物をホウ水素化ナトリウムと反応させて、式 ( I I I ) の化合物を調製する。

【 0 0 2 5 】

## 【化3】



## 【0026】

d) 式(III)の化合物を水酸化ナトリウムと反応させて、式(I)の化合物を調製する。

10

## 【0027】

本発明のさらなる態様は、以下の本発明の詳細な説明、実施例、および特許請求の範囲に記載されている。

## 【発明を実施するための最良の形態】

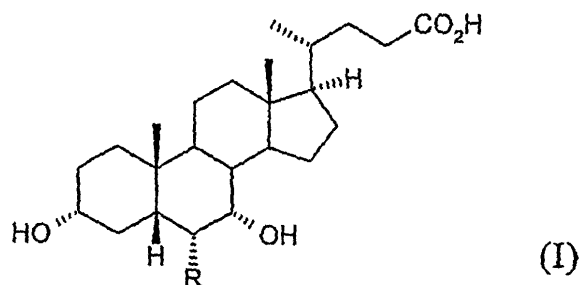
## 【0028】

本発明は、式(I)の化合物、およびその薬剤として許容される塩、溶媒和物またはアミノ酸抱合体を提供する。

## 【0029】

20

## 【化4】



## 【0030】

式中、Rはエチル、プロピルまたはアリルである。

30

## 【0031】

本発明による適当な薬剤として許容される塩は、当業者によって容易に決定でき、例えば、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛から作られた金属塩またはN, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、およびプロカインから作られた有機塩などの塩基性塩を含む。例えば、適切な塩基を式(I)の化合物と反応させることにより、式(I)の化合物から、従来技術を用いて式(I)の化合物のこうした塩を調製できる。

## 【0032】

40

医薬品に使用する場合は、式(I)の化合物の塩は薬剤として許容されるものでなければならないが、薬剤として許容されない塩を使って、好都合には対応する遊離塩基またはその薬剤として許容される塩を調製することができる。

## 【0033】

本明細書では、「溶媒和物」という用語は、式(I)の化合物またはその薬剤として許容される塩および化学量論量または非化学量論量の溶媒を含む結晶形態である。例を挙げると、溶媒としては、水、メタノール、エタノール、または酢酸などがある。以下、式(I)の化合物への言及は、その塩または溶媒和物など特定の形態に特に規定がなければ、その化合物の任意の物理的形態を指すものとする。

## 【0034】

50

本明細書では、「アミノ酸抱合体」という用語は、式(Ⅰ)の化合物と任意の適当なアミノ酸との抱合体を意味する。好ましくは、こうした適当な式(Ⅰ)の化合物のアミノ酸抱合体は、胆液または腸液中での安定性の向上という追加の利点を有する。適当なアミノ酸には、グリシンおよびタウリンなどを含むが、これらに限定されるものではない。したがって、本発明は、式(Ⅰ)のいずれかの化合物のグリシンおよびタウリン抱合体を包含する。

【0035】

式(Ⅰ)の好ましい化合物としては、3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-5-コラン-2,4-酸、3,7-ジヒドロキシ-6-プロピル-5-コラン-2,4-酸および3,7-ジヒドロキシ-6-アリル-5-コラン-2,4-酸からなる群から選択された化合物、ならびにそれらの薬剤として許容される塩、その溶媒和物またはアミノ酸抱合体などがある。

10

【0036】

以下、「式(Ⅰ)の化合物」への言及はすべて、上記の式(Ⅰ)の化合物ならびにそれらの薬剤として許容される塩、その溶媒和物またはアミノ酸抱合体を意味する。

【0037】

好ましくは、式(Ⅰ)の化合物はFXR作用薬である。本明細書では、「作用薬」という用語は、その主題が全体として参照により本明細書に組み込まれた、2000年6月29日に公報発行のGlaxo Group Limitedに対するPCT公開WO 00/37077号に記載されている検定法において適切な正の対照であるCDC Aに対してFXRを少なくとも50%活性化させる化合物を意味する。より好ましくは、本発明の化合物は、PCT公開WO 00/37077号に記載されているシンチレーション近接アッセイまたはHTRFアッセイにおいて、FXRを100%活性化させる。

20

【0038】

式(Ⅰ)の化合物は、様々な薬用目的に有用である。式(Ⅰ)の化合物は、FXRが媒介する疾患または症状の予防法または治療法に使用することができる。FXRが媒介する疾患または症状には、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、過コレステリン血症、および高脂血症を含む心血管疾患などがある。特に、式(Ⅰ)の化合物は、アテローム性動脈硬化症や過コレステリン血症を含む心血管疾患の治療と予防に有用である。式(Ⅰ)の化合物はまた、HDLコレステロールを増加させ、かつ中性脂肪を減少させるのに有用である。

30

【0039】

さらに、本発明の化合物は、胆汁うっ滞性肝疾患の予防と治療に有用である。本発明の化合物は、胆汁酸の流れを増大させる。胆汁酸の増大した流れは、肝臓から腸への胆汁酸の流動を向上させる。C. Sinal, Cell, 102: 731~744 (2000)を参照のこと。基本的に、FXRゼロのマウスで、FXRが、胆汁酸の恒常性において中心的な役割を果たしており、従って、脂質の異化作用および排泄にとって決定的に重要な酵素および輸送体を調節するので、脂質の恒常性にとって決定的に重要であることが実証されている。したがって、FXRは、いくつかの胆汁うっ滞性肝疾患および他の脂質関連疾患や症状の治療の重要な標的である。

40

【0040】

本発明の方法は、哺乳動物、一般におよび特にヒトの治療に有用である。

【0041】

本発明の方法は、式(Ⅰ)の化合物を治療有効量投与するステップを含む。本明細書では、「治療有効量」という用語は、規定された効果を得るのに十分な式(Ⅰ)の化合物の量を意味する。したがって、FXRが媒介する疾患または症状の予防法または治療法に使用する式(Ⅰ)の化合物の治療有効量は、FXRが媒介する疾患または症状を予防または治療するのに十分な量である。同様に、胆汁うっ滞性肝疾患の予防法または治療法あるいは胆汁の流れを増大させるのに用いる式(Ⅰ)の化合物の治療有効量は、腸への胆汁の流れを増大させるのに十分な量である。

50

## 【 0 0 4 2 】

所望の生物学的効果を得るために必要な式 ( I ) の化合物あるいはその薬剤として許容される塩または溶媒和物の量は、対象とする使用、投与の手段、およびレシピエントなどいくつかの要因によって決まり、最終的に、担当の医師または獣医師の判断による。一般に、F X R が媒介する疾患または症状の治療に対する通常の 1 日の投与量は、例えば、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 1 0 0 m g / k g の範囲内にあると予想される。この用量は、1 回単位量として、または数回に分けた単位量として、または連続注入として投与できる。同様の投与量を、他の疾患、症状の治療および胆汁うっ滞性肝疾患の予防と治療を含む療法に適用できる。

## 【 0 0 4 3 】

したがって、さらなる態様では、本発明は、活性成分として、式 ( I ) の化合物またはその薬剤として許容される塩または溶媒和物を、少なくとも 1 つの薬剤用担体または希釈剤と共に含む薬剤組成物を提供する。これらの薬剤組成物は、前述の疾患や症状の予防と治療および上記の心血管療法に使用することができる。

## 【 0 0 4 4 】

担体は、薬剤として許容されるものでなければならず、組成物の他の成分に対して適合性がある、すなわち悪影響がないことが必要である。この担体は、固体でも液体でもよく、例えば、活性成分を 0 . 0 5 ~ 9 5 重量% 含む錠剤など、1 回分の製剤として調製することが好ましい。望むなら、本発明の薬剤組成物に他の生理学的に活性な成分を取り込んでもよい。

## 【 0 0 4 5 】

可能な製剤には、経口、舌下、口腔、非経口 ( 例えば皮下、筋肉内、または静脈内 ) 、直腸、経皮を含む局所、鼻腔および吸入投与に適したものなどがある。個々の患者に対する最も適当な投与方法は、治療中の疾患または症状の性質と重さあるいは使用中の療法の性質ならびに活性な化合物の性質によって決まるが、可能なら、F X R が媒介する疾患や症状の予防と治療には経口投与が好ましい。

## 【 0 0 4 6 】

経口投与に適した製剤は、それぞれ活性な化合物を所定量含む錠剤、カプセル剤、カシエ剤、トローチ剤など別々の単位で、粉末または顆粒で、水性または非水性液体の液剤または懸濁剤で、あるいは水中油または油中水の乳剤で与えることができる。

## 【 0 0 4 7 】

舌下または口腔投与に適した製剤には、活性な化合物と一般に糖およびアラビアゴムまたはトラガカントゴムなど味付きの基剤を含むトローチ剤、ならびにゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖アラビアゴムなど不活性な基剤中に活性な化合物を含むトローチ ( pastilles ) などがある。

## 【 0 0 4 8 】

非経口投与に適した製剤は、一般に活性な化合物を所定濃度含む無菌の水溶液を含み、その溶液は所期のレシピエントの血液と等張であることが好ましい。非経口投与に適した別の製剤には、界面活性剤やシクロデキストリンなど生理学的に適した補助溶剤および / または錯化剤を含む製剤などがある。水中油の乳剤も、非経口製剤に適した製剤である。こうした溶液は、静脈内に投与することが好ましいが、皮下または筋肉内注射によって投与してもよい。

## 【 0 0 4 9 】

直腸投与に適した製剤は、例えば、ココアバターなど坐剤基剤を形成する 1 種以上の固体担体中に活性成分を含む 1 回分の坐剤として与えることが好ましい。

## 【 0 0 5 0 】

局所または鼻腔内適用に適した製剤には、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、パスタ剤、ゲル剤、スプレー剤、エアロゾール剤および油剤などがある。こうした製剤に適した担体には、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール類、アルコール類、およびその組み合わせなどがある。

10

20

30

40

50



## 【0051】

本発明の製剤は、どんな適当な方法によっても調製でき、一般に、活性な化合物と液体または微粉碎した固体担体あるいはその両方を必要な割合で均等にかつ均質に混合し、次いで必要なら、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。

## 【0052】

例えば、錠剤は、活性成分の粉末もしくは顆粒と結合剤、滑剤、不活性な希釈剤、または表面活性分散剤など1種以上の任意の成分を含む均質混合物を圧縮することによって、あるいは粉末活性成分と不活性な液状希釈剤の均質混合物を成形することによって調製できる。

10

## 【0053】

吸入による投与に適した製剤には、様々なタイプの定量加圧型のアロゾール剤、ネビュライザー、または吹入器を用いて発生させることができる微粒子ダストまたはミストなどがある。

## 【0054】

口を経由する肺投与では、気管支樹へ確実に送達するように、粉末または液滴の粒径は、一般に $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、好ましくは $1 \sim 5 \mu\text{m}$ である。経鼻投与では、鼻腔で確実に保持されるように、 $10 \sim 500 \mu\text{m}$ の粒径が好ましい。

## 【0055】

定量噴霧式吸入器は、一般に液化噴射剤中に活性成分の懸濁剤または液剤を含む加圧型エアロゾルディスペンサーである。使用中に、これらの装置は、一般に $10 \sim 150 \mu\text{l}$ の一定ボリュームを送達するように適合されたバルブを通して製剤を吐出し、活性成分を含む微粒子スプレーを生成する。適した噴射剤には、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタンおよびその混合物などある種のクロロフルオロカーボンがある。この製剤は、例えば、エタノールなどの1種以上の補助溶剤、オレイン酸またはトリオレイン酸ソルビタンなどの界面活性剤、抗酸化剤および適当な矯味剤などをさらにも含む。

20

## 【0056】

ネビュライザーは、狭いベンチュリオリフィスを通して一般に空気または酸素などの圧縮ガスを加速させることによって、あるいは超音波攪拌によって、活性成分の液剤または懸濁剤を治療エアロゾルミストに変換する市販の装置である。ネビュライザーで用いるのに適した製剤は、液体担体中に溶かした活性成分からなり、活性成分が製剤の $40\% \text{ w/w}$ 以下、好ましくは $20\% \text{ w/w}$ 未満を占める。この担体は、一般に水または水性希アルコール溶液であり、好ましくは例えば、塩化ナトリウムを加えることによって体液と等張にする。任意の添加剤には、製剤が無菌に調製されない場合、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチル、抗酸化剤、矯味剤、精油、緩衝剤および界面活性剤などの保存料(preservatives)が含まれる。

30

## 【0057】

吸入による投与に適した製剤には、吹入器を用いて送達されるあるいは鼻から吸い込むように鼻腔中に取り入れられる微粉碎した粉末などがある。吹入器では、粉末は、一般にゼラチンまたはプラスチックで作られたカプセルまたはカートリッジに含まれており、その場でそれらに穴をあけてあるいは開いて、吸入によってあるいは手動ポンプを用いて装置中に吸い込んだ空気で粉末が送達される。吹入器で使用する粉末は、活性成分単独あるいは活性成分と、乳糖などの適当な粉末希釈剤、および任意で界面活性剤を含む粉末ブレンドからなる。活性成分は、一般に製剤の $0.1 \sim 100 \text{ w/w}$ を占める。

40

## 【0058】

特に上述した成分に加えて、本発明の製剤は、問題の製剤のタイプを考慮して、製薬分野の当業者に周知の他の薬剤を含んでもよい。例えば、経口投与に適した製剤は矯味剤を含んでもよく、鼻腔内投与に適した製剤は香料を含んでもよい。

## 【0059】

50

したがって、本発明のさらなる態様によれば、FXRが媒介する疾患または症状の予防または治療のための医薬品の調製における式(I)の化合物の使用が提供される。

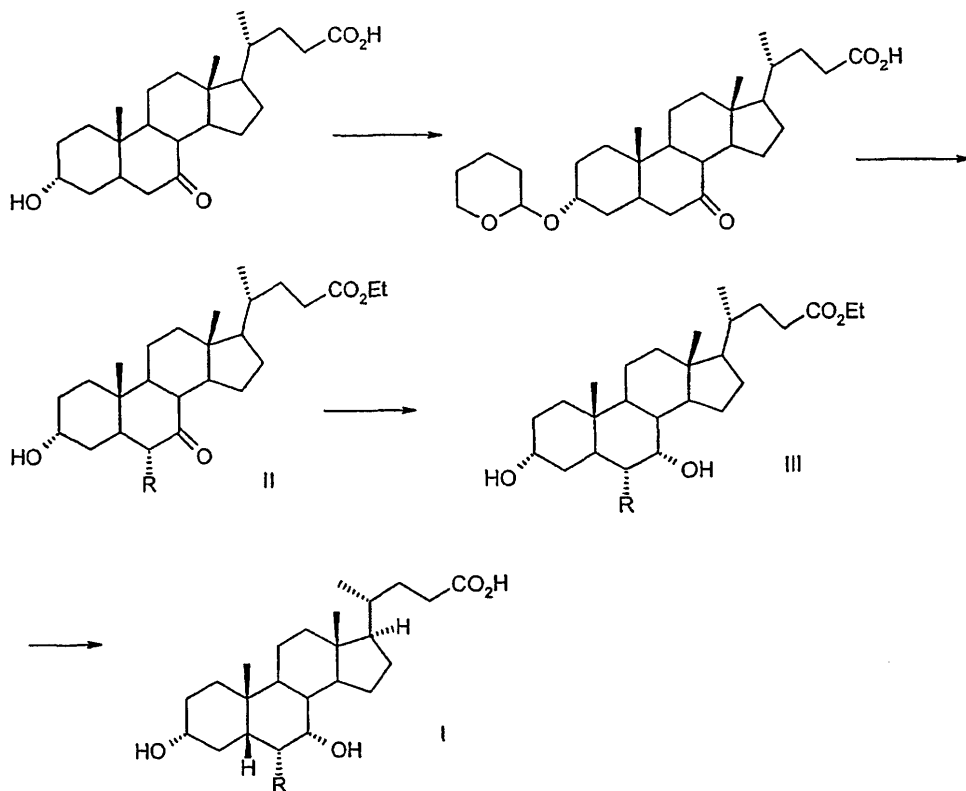
【0060】

本発明の化合物は、有機化学のどんな適当な方法によっても調製することができる。1つの方法によれば、式(I)の化合物は、スキーム1に示した合成方法を用いて調製される。

【0061】

【化5】

スキーム I



10

20

30

【0062】

式中、Rはエチル、プロピルまたはアリルである。

【0063】

一般に、本発明の式(I)の化合物は、a) 3-ヒドロキシ-7-ケト-5-コラン-24-酸を3,4-ジヒドロピランと反応させて、3-テトラヒドロピラニルオキシ-7-ケト-5-コラン-24-酸を調製すること、b) 3-テトラヒドロピラニルオキシ-7-ケト-5-コラン-24-酸を、式R-Br(式中、Rはエチル、プロピルまたはアリル)の臭化アルキルと反応させて、式(II)の化合物を調製すること、c) 式(II)の化合物をホウ水素化ナトリウムと反応させて、式(III)の化合物を調製すること、およびd) 式(III)の化合物を水酸化ナトリウムと反応させて、式(I)の化合物を調製することを含む方法で調製できる。

40

【0064】

より具体的には、式(I)の化合物は、好都合には式(III)の化合物を、常温で適当な溶媒中で水酸化ナトリウムと反応させて調製する。適当な溶媒には、エタノールなどの低級アルコールなどがある。反応混合物は、任意で塩酸などの適切な酸を用いて酸性にしてもよい。

【0065】

式(III)の化合物は、好都合には式(II)の化合物を、常温で適当な溶媒中でホウ水素化ナトリウムと反応させて調製する。適当な溶媒には、エタノールなどの低級アルコールなどがある。

50

## 【0066】

式(II)の化合物は、好都合には3-テトラヒドロピラニルオキシ-7-ケト-5-コラン-24-酸を、適当な溶媒中でn-ブチルリチウムおよびHMPAのジイソプロピルアミン溶液存在下で式R-Br(式中、Rはエチル、プロピルまたはアリル)の臭化アルキルと反応させて調製する。テトラヒドロフランなどの極性溶媒が、反応を行うのに有用である。この反応は、例えば約-70~-80の低温で実施することが好ましい。

## 【0067】

3-テトラヒドロピラニルオキシ-7-ケト-5-コラン-24-酸は、好都合にはp-トルエンスルホン酸中で3,4-ジヒドロピランと反応させることによって3-ヒドロキシ-7-ケト-5-コラン-24-酸から調製できる。

10

## 【0068】

式(I)の化合物の薬剤として許容される塩、溶媒和物およびアミノ酸抱合体は、当業者に周知の方法を用いて遊離塩基から調製できる。

## 【0069】

本発明はまた、式(I)の放射標識化合物を提供する。式(I)の放射標識化合物は、従来技術を用いて調製できる。例えば、式(I)の放射標識化合物は、式(I)の放射標識化合物を生成するのに適した触媒の存在下で式(I)の化合物をトリチウムガスと反応させることによって調製できる。好ましい一実施形態では、式(I)の化合物はトリチウム化されている。

20

## 【0070】

式(I)の放射標識化合物は、すでに本明細書に組み込まれているPCT公開WO 00/37077号に記載されているものなど、FXRと相互に作用する化合物を同定するための検定に有用である。

## 【0071】

以下の実施例は、例示のためのものにすぎず、決して本発明の範囲を限定するものではなく、本発明は、特許請求の範囲によって定義される。

## 【実施例】

## 【0072】

3,7-ジヒドロキシ-6-エチル-5-コラン-24-酸(6-Et-CDCA)の合成

30

3-テトラヒドロピラニルオキシ-7-ケト-5-コラン-24-酸  
p-トルエンスルホン酸(6.0g、3.2mmol)および3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(4.6g、5.4mmol)を、3-ヒドロキシ-7-ケト-5-コラン-24-酸(1)(6.0g、1.44mmol)のジオキササン120ml中溶液に加えた。この反応混合物を室温で15分攪拌し、次いでpHが約8~9に達するまでアンモニアで飽和させたメタノールで処理した。真空下で溶媒を除去し、残留物をクロロホルム(200ml)で抽出し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(2×50ml)で洗浄した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で蒸発させた後、シリカゲルクロマトグラフィーで残留物を精製した。CHCl<sub>3</sub>:MeOH(90:10)を用いた溶出によって、化合物2を白色固体(mp:157~159)で5.4g(1.04mmol、収率74%)得た。

40

## 【0073】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.58(s, 3H, CH<sub>3</sub>-18); 0.88(d, J=6.1Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-21); 1.14(s, 3H, CH<sub>3</sub>-19); 3.3~3.7(m, 3H, pyr); 3.75~3.95(m, 1H, pyr); 4.64~4.71(m, 1H, CH-3)。

## 【0074】

3-ヒドロキシ-6-エチル-7-ケト-5-コラン-24-酸エチル  
n-ブチルリチウム(21.1ml、1.6Mヘキササン溶液)およびHMPA(4.3ml)を、ジイソプロピルアミン(4.1ml、33.7mmol)の乾燥THF250

50

ml 中溶液に - 78 で滴下して加えた。この系をさらに 30 分間 - 78 に維持し、次いで乾燥 THF 50 ml に溶解させた 3 - テトラヒドロピラニルオキシ - 7 - ケト - 5 - コラン - 24 - 酸 (2) (5 g、10.5 mmol) を - 78 に冷却し、混合物に滴下して加えた。20 分後、THF (20 ml) に溶解させた臭化エチル (7.8 ml、105 mmol) をゆっくり加え、混合物を一夜の間に室温に到達させた。真空下で溶媒を除去し、10% HCl で酸性にし、酢酸エチル (5 x 200 ml) で抽出し、飽和 NaCl 溶液 (1 x 200 ml) で洗浄した。無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で蒸発させた後、粗製残留物を 2N HCl の EtOH (50 ml) 溶液で 12 時間還流させた。真空下でこの残留物を蒸発させ、酢酸エチル (300 ml) で抽出し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (2 x 100 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーで残留物を精製し、軽油：酢酸エチル (70：30) で溶出して、3 - ヒドロキシ - 6 - エチル - 7 - ケト - 5 - コラン - 24 - 酸エチル (3) を 0.57 g (1.27 mmol、収率 12%) 非晶質固体として得た。

## 【0075】

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 0.69 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>); 0.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> - 21); 1.06 ~ 1.18 (m, 8H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub> + CH<sub>3</sub> - 19); 3.36 ~ 3.42 (m, 1H, CH - OH)、4.01 (q, J = 7.2, Hz 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

## 【0076】

3 , 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 24 - 酸エチル 3 - ヒドロキシ - 6 - エチル - 7 - ケト - 5 - コラン - 24 - 酸エチル (3) (0.185 g、0.4 mmol) を 96% EtOH 30 ml に溶解させ、NaBH<sub>4</sub> (30 mg、0.8 mmol) で処理した。この混合物を、室温で 2 時間攪拌した。次いで水 (10 ml) を加え、真空下でこの混合物を部分的に濃縮し、酢酸エチル (3 x 20 ml) で抽出した。有機画分を合わせて飽和 NaCl 溶液 (1 x 50 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で蒸発させた。3 , 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 24 - 酸エチル (4) (0.15 g、0.33 mmol、収率 81%) を白色固体 (mp : 55 ~ 57 ) で得た。

## 【0077】

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 0.84 ~ 0.92 (m, 9H, CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub> + CH<sub>3</sub> - 19 + CH<sub>3</sub> - 21); 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CO<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.30 ~ 3.47 (m, 1H, CH - 3)、3.66 (br s, 1H, CH - 7); 4.08 (q, J = 7.2, Hz 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

## 【0078】

3 , 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 24 - 酸 3 , 7 - ジヒドロキシ - 6 - エチル - 5 - コラン - 24 - 酸エチル (4) (0.10 g、0.22 mmol) を 96% EtOH 15 ml に溶解させ、10% NaOH の 96% EtOH 溶液 (2 ml、5 mmol) に加えた。この混合物を 4 時間還流させた。この混合物を 3N HCl で酸性にし、酢酸エチル (3 x 20 ml) で抽出した。有機画分を合わせて飽和 NaCl 溶液 (1 x 50 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムでクロマトグラフィーによって分離し、CHCl<sub>3</sub> : MeOH (95 : 5) で溶出して、3 , 7 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 5 - コラン - 24 - 酸 (6) (0.04 g、0.095 mmol、収率 43%) を得た。

## 【0079】

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 0.90 ~ 0.96 (m, 9H, CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub> + CH<sub>3</sub> - 19 + CH<sub>3</sub> - 21); 2.22 ~ 2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub> - 23); 3.39 ~ 3.47 (m, 1H, CH - 3)、3.72 (br s, 1H, CH - 7)。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 0 】

$^{13}\text{C}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 11 . 6 5、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$  - 6 ; 11 . 8 0、C - 1 8 ; 18 . 2 5、C - 2 1、20 . 7 6、C - 1 1 ; 22 . 2 3、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$  - 6 ; 23 . 1 4、C - 1 9 ; 23 . 6 9、C - 1 5 ; 28 . 1 7、C - 1 6 ; 30 . 5 3、C - 2 ; 30 . 8 1、C - 2 2 ; 30 . 9 5、C - 2 3 ; 33 . 2 3、C - 9 ; 33 . 9 0、C - 1 0 ; 35 . 3 8、C - 2 0 ; 35 . 5 2、C - 1 ; 35 . 7 0、C - 4 ; 39 . 6 0、C - 1 2 ; 40 . 0 3、C - 5 ; 41 . 1 9、C - 6 ; 42 . 7 7、C - 1 3 ; 45 . 1 9、C - 8 ; 50 . 4 9、C - 1 4 ; 55 . 8 0、C - 1 7 ; 70 . 9 7、C - 7 ; 72 . 3 8、C - 3 ; 179 . 1 9、C - 2 4。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 P 1/16 (2006.01)** A 6 1 P 1/16  
**A 6 1 P 9/10 (2006.01)** A 6 1 P 9/10

(72)発明者 ペッリチアリ、 ロベルト  
イタリア国 イ - 0 6 1 0 0 ペルージャ ヴィア ロッキ 6 0

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特開平02 - 292300 (JP, A)  
特開平01 - 135795 (JP, A)  
国際公開第00 / 037077 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07J 9/00  
A61K 31/575  
A61K 47/18-47/20  
A61P 1/16  
A61P 3/06  
A61P 9/10  
REGISTRY(STN)  
CAplus(STN)