



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108250264 A

(43)申请公布日 2018.07.06

(21)申请号 201810282054.X

(22)申请日 2013.10.25

(30)优先权数据

61/718,966 2012.10.26 US

(62)分案原申请数据

201380068062.X 2013.10.25

(71)申请人 英特塞普特医药品公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 R·佩利恰里 A·焦伊洛

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 胡秋玲 郑霞

(51)Int.Cl.

C07J 31/00(2006.01)

C07J 9/00(2006.01)

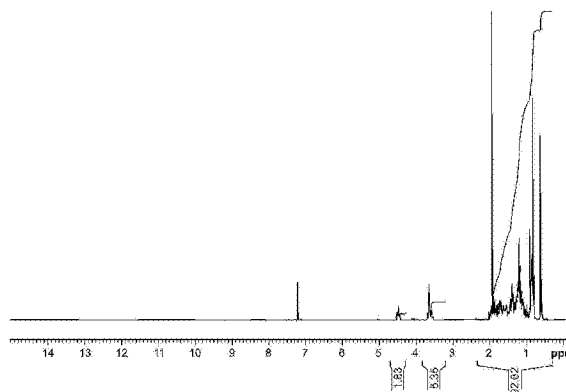
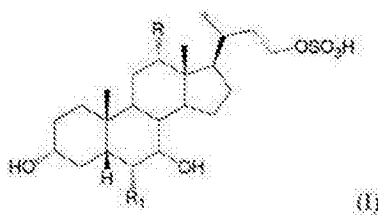
权利要求书3页 说明书32页 附图2页

(54)发明名称

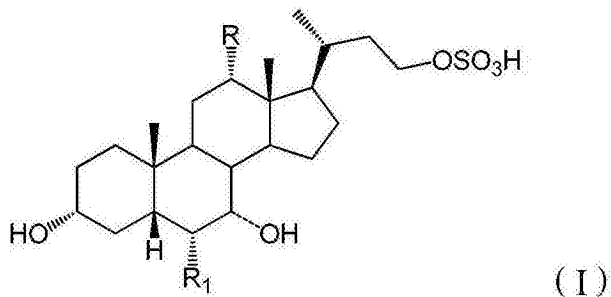
制备胆汁酸衍生物的方法

(57)摘要

本申请涉及制备胆汁酸衍生物的方法。具体地,本申请涉及制备式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法。



1. 一种制备式I的化合物：



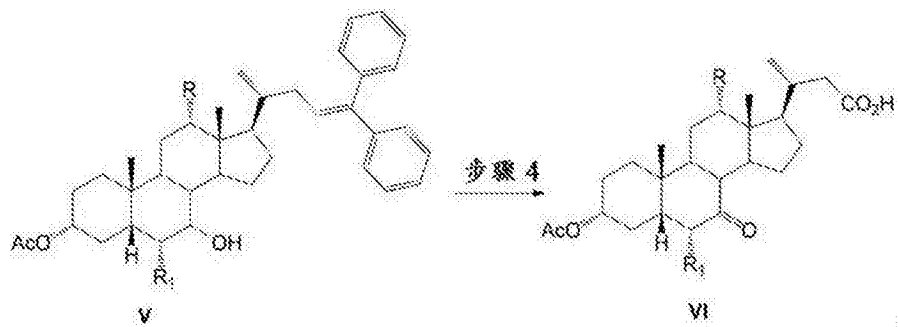
或其药学上可接受的盐或溶剂合物的方法，其中
在位置7处的虚线键----指示取代基处于 α 或 β 立体化学；

R为氢或羟基；并且

R₁为氢或C₁-C₆烷基；

所述方法包括以下步骤：

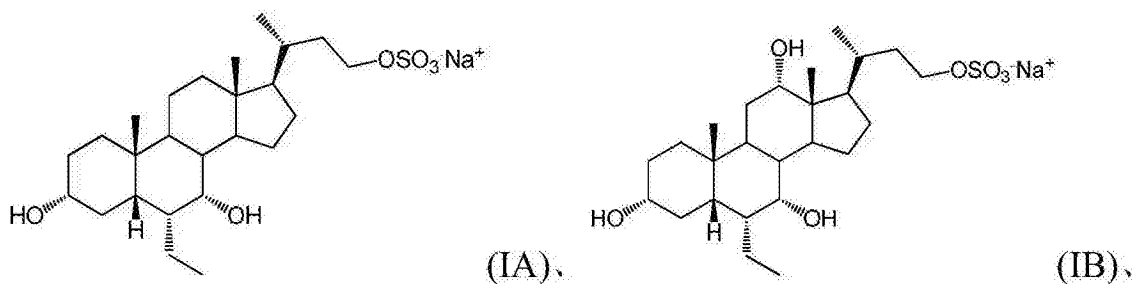
步骤4：使式V的化合物转化成式VI的化合物：

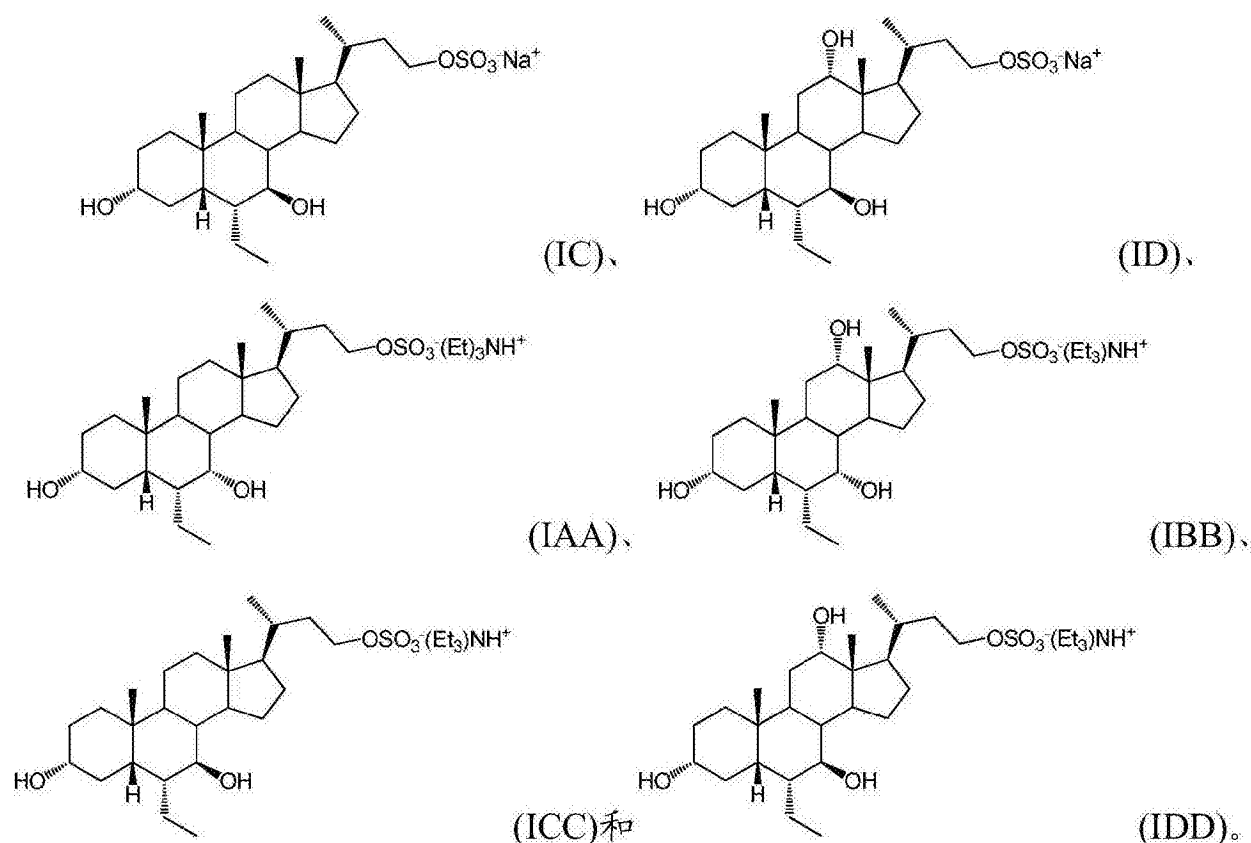


其中，步骤4包括使式V的化合物与RuCl₃、NaIO₄和酸反应以形成式VI的化合物。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中R₁为乙基。

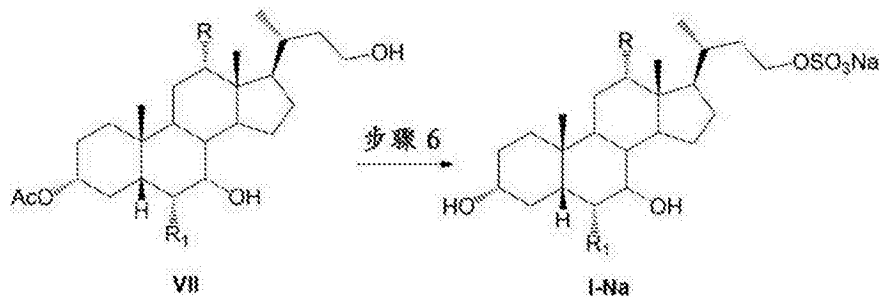
3. 根据权利要求1所述的方法，其中所述式I的化合物选自以下：





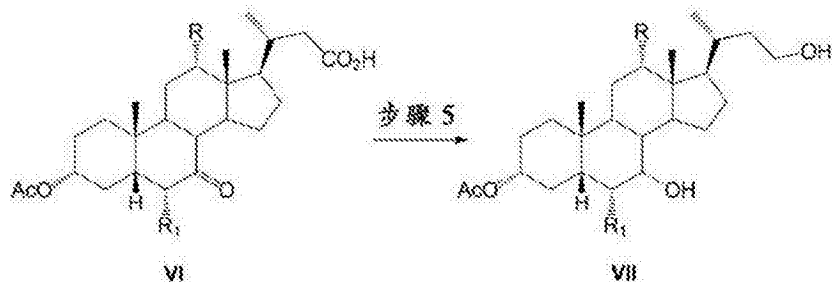
4. 根据权利要求1所述的方法,所述方法还包括如下步骤:

步骤6:使所述式VII的化合物转化成式I-Na的化合物,包括使式VII的化合物与磺化剂反应以形成式I-Na的盐:



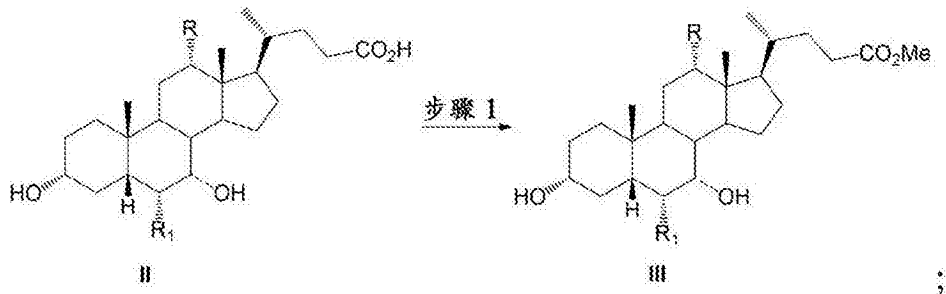
5. 根据权利要求4所述的方法,所述方法还包括如下步骤:

步骤5:使式VI的化合物转化成式VII的化合物,包括使式VI的化合物与还原剂反应以形成式VII的化合物:

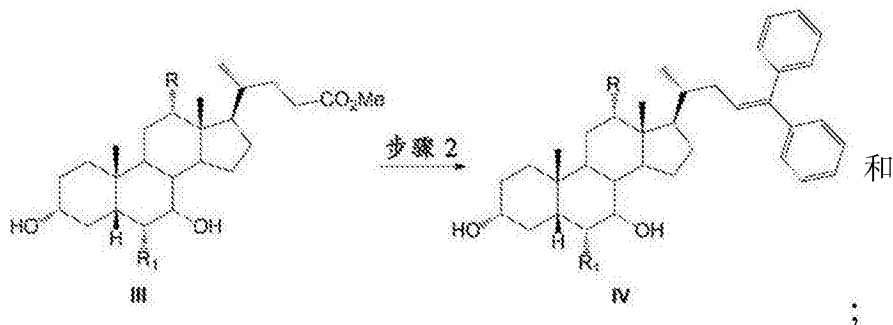


6. 根据权利要求5所述的方法,所述方法还包括如下步骤:

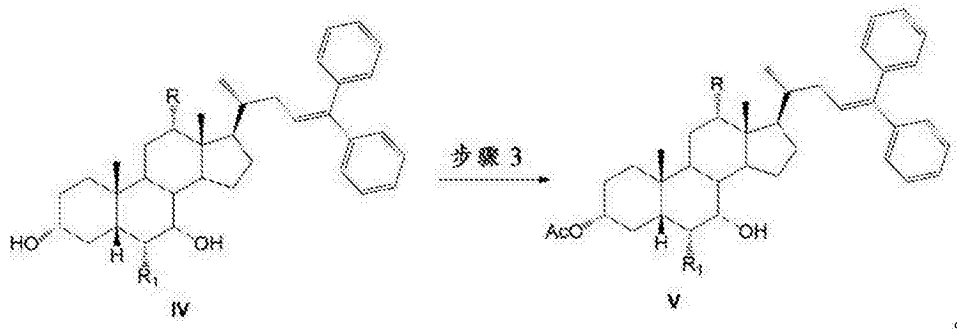
步骤1:将式II的化合物转化成式III的化合物:



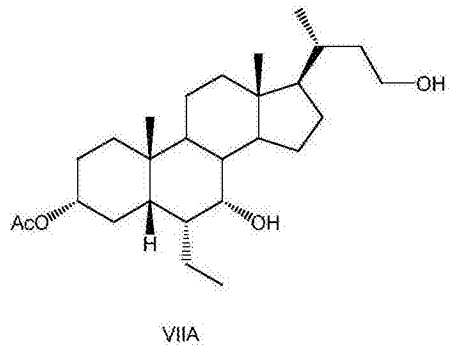
步骤2:将式III的化合物转化成式IV的化合物:



步骤3:将式IV的化合物转化成式V的化合物:



7. 一种化合物,所述化合物具有如下的结构:



制备胆汁酸衍生物的方法

本申请是申请日为2013年10月25日,申请号为201380068062.X,发明名称为“制备胆汁酸衍生物的方法”的申请的分案申请。

[0001] 相关申请的交叉参考

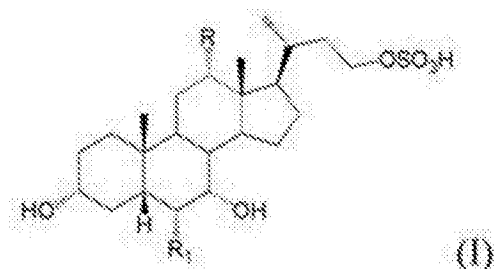
本申请要求2012年10月26日提交的美国专利申请61/718,966的优先权和权益,其全部内容通过引用结合到本文中。

技术领域

本申请涉及但不限于制备胆汁酸衍生物的方法。

[0002] 发明概述

本发明涉及制备式I的化合物



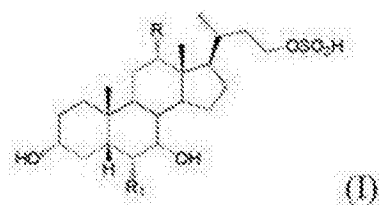
或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,其中
在第7位的虚线键(---)表示取代基处于 α 或 β 立体化学;

R为氢或羟基;并且

R₁为氢或C₁-C₆烷基。

本发明公开了以下各项:

1. 一种制备式I的化合物:



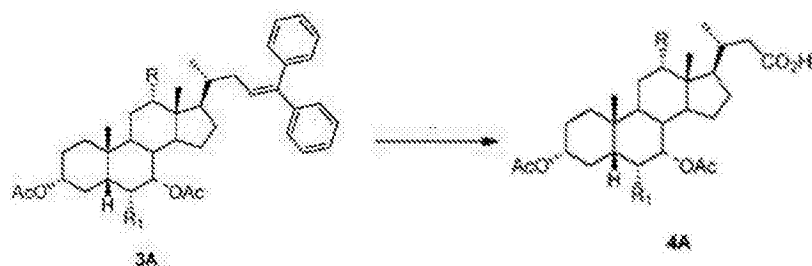
或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,其中
在位置7处的虚线键---指示取代基处于 α 或 β 立体化学;

R为氢或羟基;并且

R₁为氢或C₁-C₆烷基;

所述方法包括以下步骤:

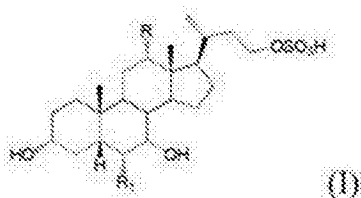
使式3A的化合物与RuCl₃、NaIO₄和酸反应以形成式4A的化合物:



,以及将所述式4A的化

物转化成所述式I的化合物。

2.一种制备式I的化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂合物的方法,其中

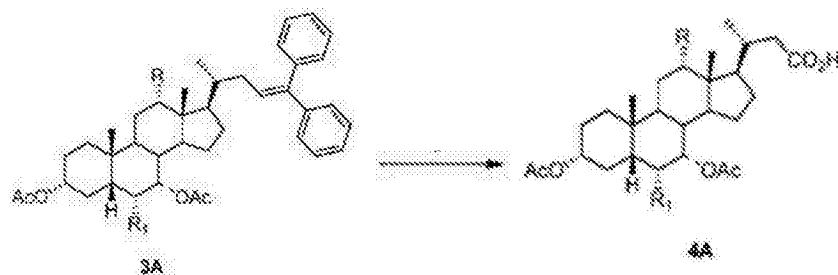
在位置7处的虚线键----指示取代基处于 α 或 β 立体化学;

R为氢或羟基;并且

R₁为氢或C₁-C₆烷基;

所述方法包括以下步骤:

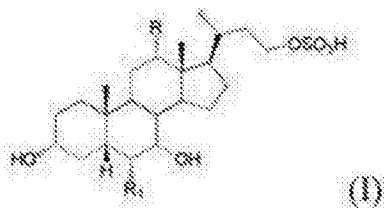
使式3A的化合物与O₃气体反应以形成式4A的化合物:



,以及将所述式4A的化

合物转化成所述式I的化合物。

3.一种制备式I的化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂合物的方法,其中

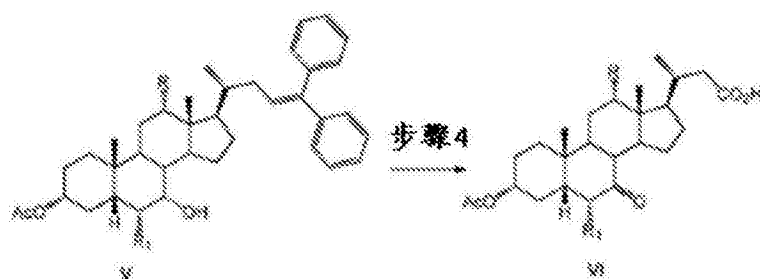
在位置7处的虚线键----指示取代基处于 α 或 β 立体化学;

R为氢或羟基;并且

R₁为氢或C₁-C₆烷基;

所述方法包括以下步骤:

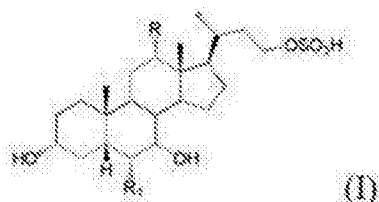
使式V的化合物与RuCl₃、NaIO₄和酸反应以形成式VI的化合物:



,以及将所述式VI的化合物转

化成所述式I的化合物。

4. 一种制备式I的化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂合物的方法,其中

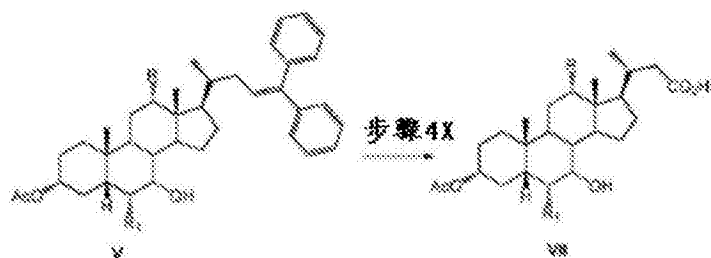
在位置7处的虚线键----指示取代基处于 α 或 β 立体化学;

R为氢或羟基;并且

R₁为氢或C₁-C₆烷基;

所述方法包括以下步骤:

使式V的化合物与O₃气体反应以形成式VII的化合物:

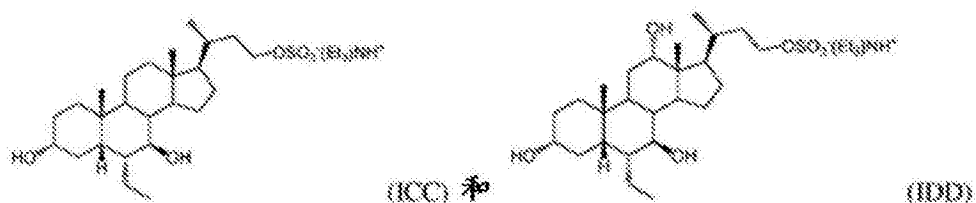
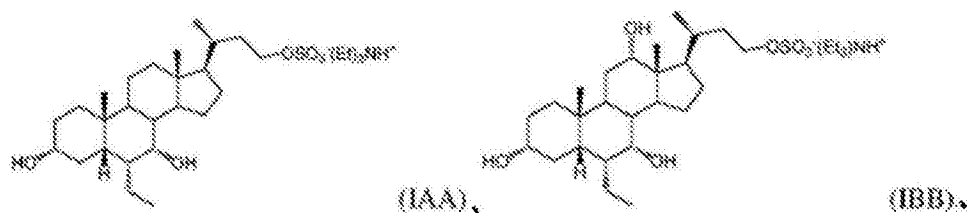
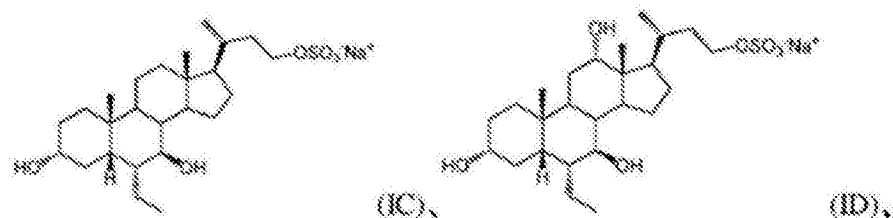
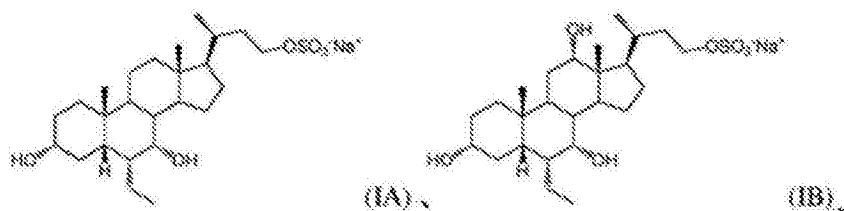


,以及将所述式VII的化合物转化

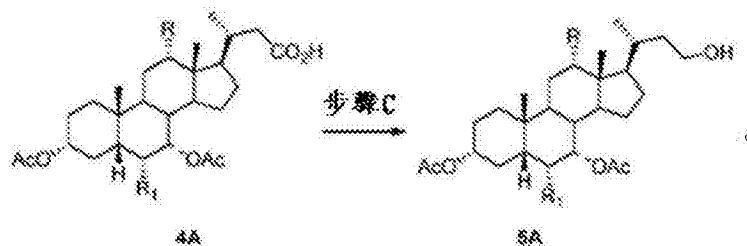
成所述式I的化合物。

5. 根据项1-4中任一项所述的方法,其中R₁为乙基。

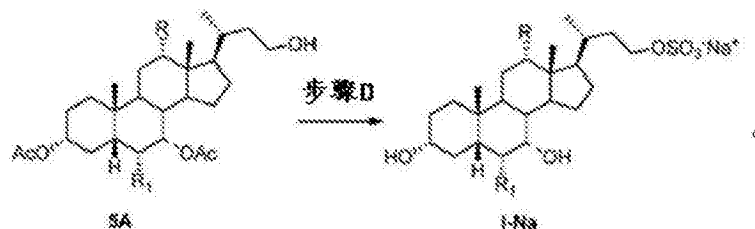
6. 根据项1-4中任一项所述的方法,其中所述式I的化合物选自以下:



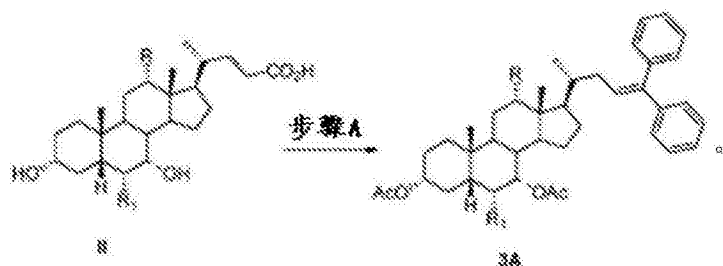
7. 根据项1或2所述的方法,所述方法还包括使所述式4A的化合物与还原剂反应以形成式5A的化合物:



8. 根据项7所述的方法,所述方法还包括使所述式5A的化合物与磺化剂反应以形成式I-Na的化合物:



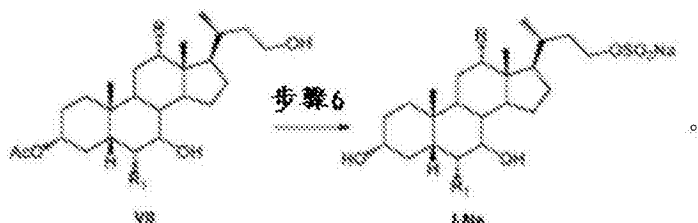
9. 根据项1或2所述的方法,所述方法还包括将式II的化合物转化成所述式3A的化合物:



10. 根据项3所述的方法,所述方法还包括使所述式VI的化合物与还原剂反应以形成式VII的化合物



11. 根据项4或10所述的方法,所述方法还包括使所述式VII的化合物与磺化剂反应以形成式I-Na的化合物:



12. 根据项7或10所述的方法,其中所述还原剂选自Na/t-BuOH、LiAlH₄、NaAlH₂(OC₂H₄OCH₃)₂和LiBH₄。

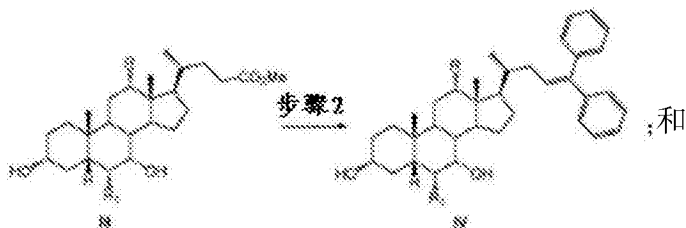
13. 根据项8或11所述的方法,其中所述磺化剂选自氯磺酸、氨基磺酸、三氧化硫吡啶、三氧化硫二氧杂环己烷和三氧化硫三甲胺。

14. 根据项3或4所述的方法,所述方法还包括将式II的化合物转化成所述式V的化合物,所述方法包括以下步骤:

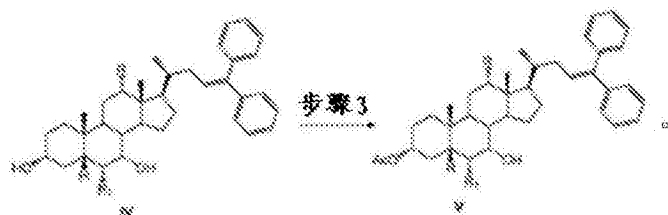
步骤1:将式II的化合物转化成式III的化合物:



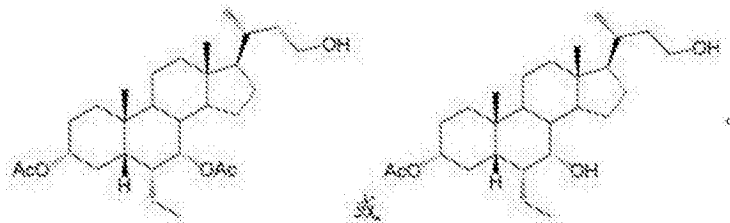
步骤2:将所述式III的化合物转化成式IV的化合物:



步骤3:将式IV的化合物转化成式V的化合物:



15. 一种化合物, 所述化合物具有以下结构:



[0003] 除非另外定义, 否则本文所用的所有技术和科学术语均具有本发明所属领域的普通技术人员普遍了解的含义。如果发生冲突, 应以本说明书(包括定义)为准。在本说明书中, 除非上下文另外清楚地指明, 否则单数形式也包括复数形式。尽管可在本发明的实施或试验中使用类似或相当于本文所述的方法和物质, 但以下描述适合的方法和物质。本文提到的所有公布、专利申请、专利和其它参考文献通过引用结合到本文中。并不承认本文引用的参考文献是所要求保护的发明的现有技术。此外, 材料、方法和实施例只为说明性的, 并不意欲为限制。

[0004] 通过以下详细描述和权利要求, 本发明的其它特征和优点将显而易见。

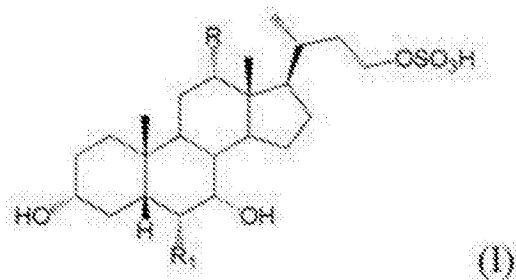
[0005] 附图简述

图1: 从实施例2得到的化合物VIIA的HPLC色谱。

[0006] 图2: 从实施例2得到的化合物VIIA的¹H NMR谱。

[0007] 发明详述

本发明涉及制备式I的化合物



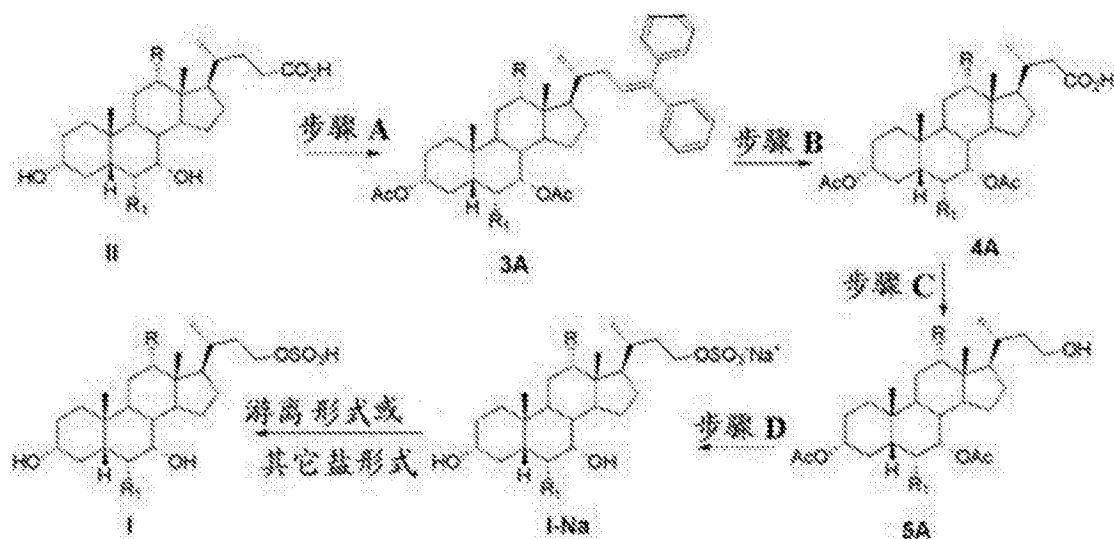
或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法, 其中
在第7位的虚线键(----)表示取代基处于 α 或 β 立体化学;

R为氢或羟基; 并且

R₁为氢或C₁-C₆烷基。

[0008] 在一个方面, 在四步方法中, 可从式II的化合物开始制备式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。见方案1。原料6 α -乙基-5 β -胆烷酸的制备公开于EP 1392714和EP 1568706。

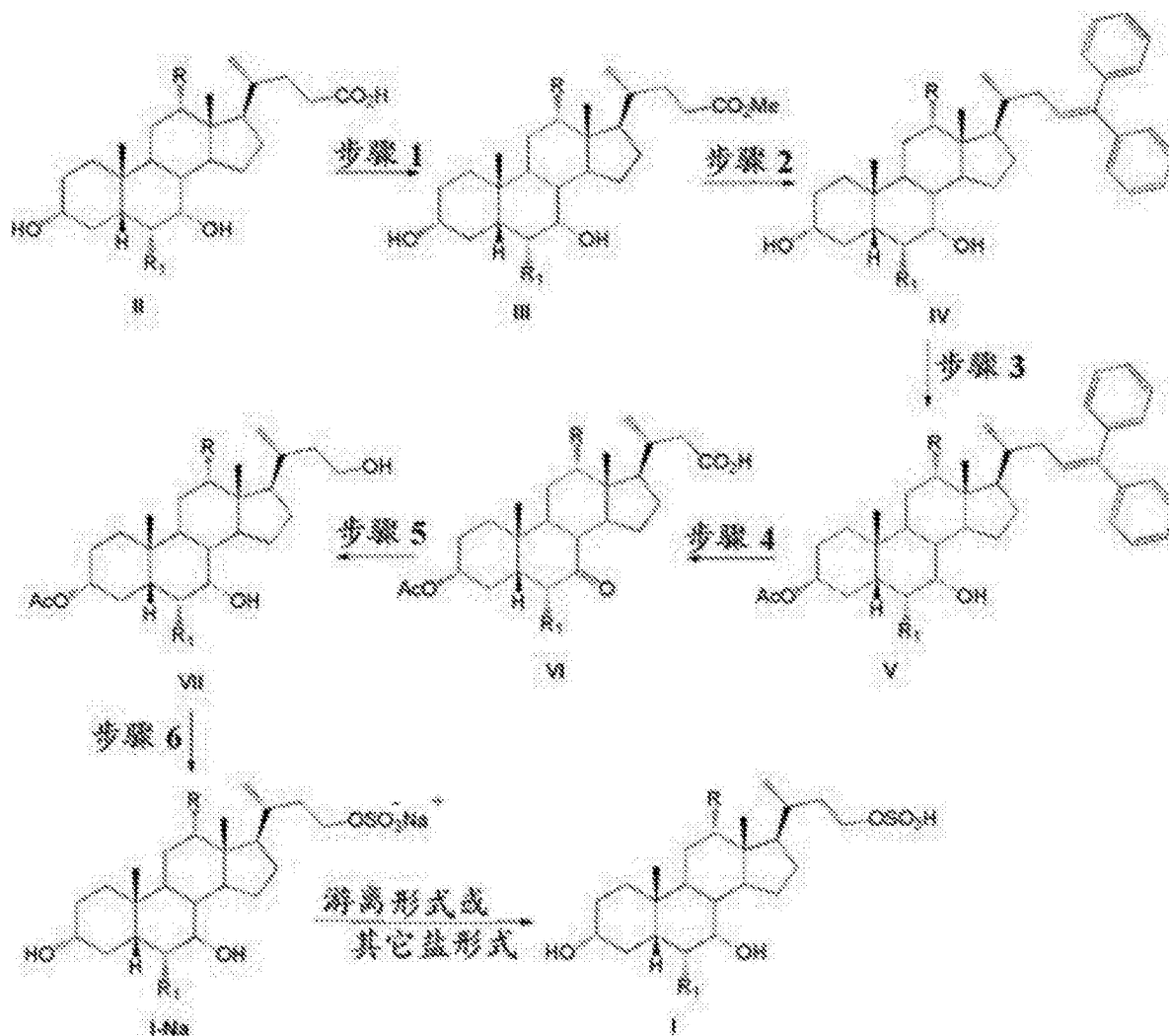
[0009] 方案1



步骤A为保护在式II化合物的C3和C7位的羟基,和生成式3A化合物的Grignard反应。步骤B为式3A化合物的双键的氧化断裂,以得到式4A的化合物。步骤C为还原式4A化合物的C23羧酸,以得到式5A的化合物。步骤D为磺化式5A化合物的C23羟基,以得到式I-Na的盐。可使式I-Na的盐转化成其游离形式(即,式I的化合物)或其它盐形式(例如,式I-(Et)₃NH的盐)。

[0010] 在一个方面,在六步方法中,可从式II的化合物开始制备式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。见方案2。

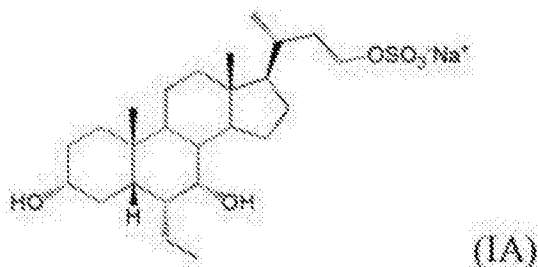
[0011] 方案2



步骤1为酯化式II的化合物,以得到式III的化合物。步骤2为Grignard反应,以从式III的化合物生成式IV的化合物。步骤3为保护在式IV化合物的C3位的羟基,以得到式V的化合物。步骤4为式V化合物的双键的氧化断裂和C7羟基氧化,以得到式VI的化合物。步骤5为还原式VI化合物的C23羧酸和C7羰基,以得到式VII的化合物。步骤6为磺化式VII化合物的C23羟基,以得到式I-Na的盐。可使式I-Na的盐转化成其游离形式(即,式I的化合物)或其它盐形式(例如,式I-(Et)₃NH的盐)。

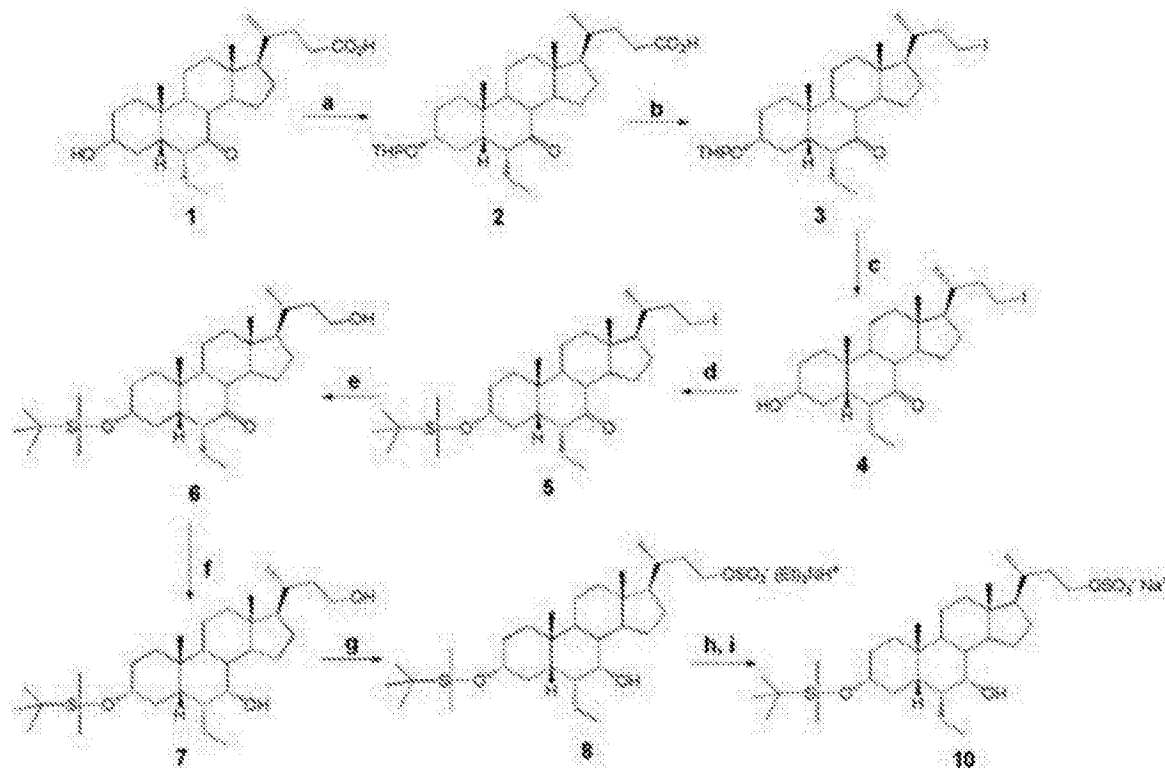
[0012] 在方案2步骤4中,在氧化断裂(例如,利用钨)期间生成C7酮基,这是竞争性副反应。通过在方案2步骤3在二氯甲烷中使用Ac₂O和Bi(OTf)₃保护C7羟基连同C3羟基,可避免该竞争性副反应。

[0013] 合成化合物IA



的方法已公开于美国专利7,932,244(在本文中称为‘244专利)。见方案3。

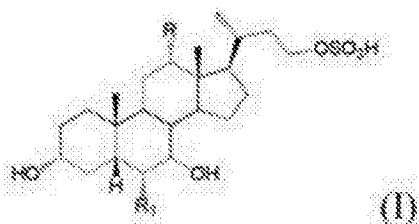
[0014] 方案3



虽然化合物IA可按照‘244专利的方法制备(相当于方案3中化合物10),但更有效的合成路线对工业规模生产是必要的。本发明的方法公开允许工业规模生产的产生式I化合物(例如,化合物IA)的更有效路线。本发明的方法(方案1或方案2)有利于‘244专利中公开的已知方法(方案3)。“244专利公开八步方法,而本发明只为方案1的四步方法或方案2的六步方法。对于化合物IA,根据方案2,本发明方法的总产率为至少46%,根据方案1为45%,而‘244专利的产率为约7%。本发明的方法需要较少步骤,并且提供实质更高的产率,这允许大规模工业合成式I的化合物。本发明的方法利用不同于‘244专利的方法和不同于‘244专利的断键和成键步骤。

[0015] 方案1的方法

在一个方面,本发明涉及制备式I的化合物



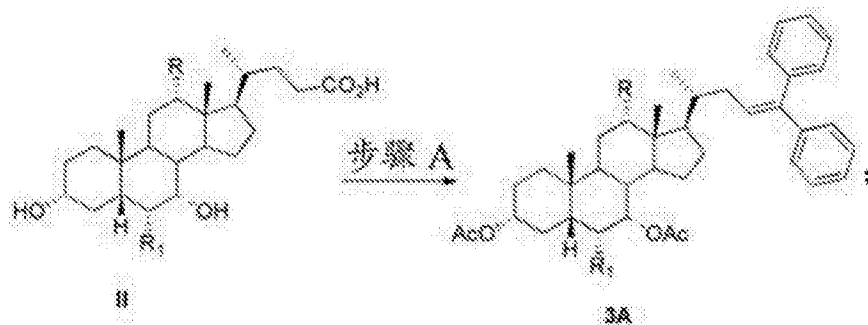
或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,其中
在第7位的虚线键(---)表示取代基处于 α 或 β 立体化学;

R为氢或羟基;并且

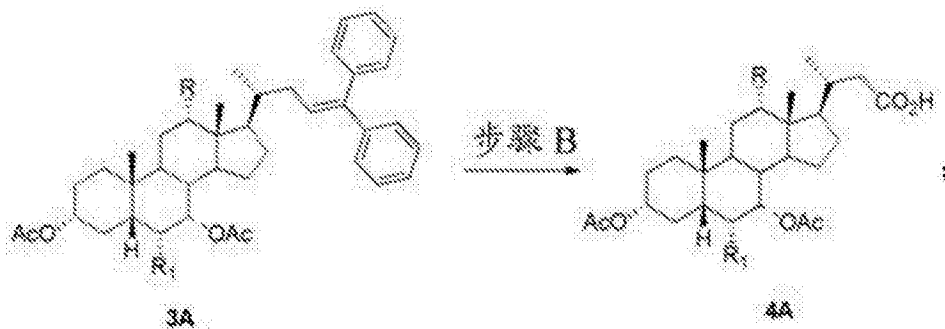
R₁为氢或C₁-C₆烷基,

所述方法包括以下步骤:

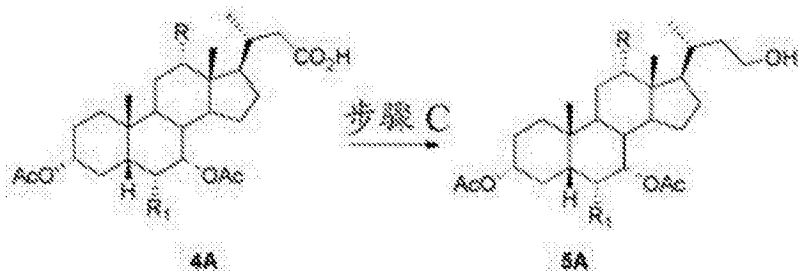
步骤A:使式II的化合物转化成式3A的化合物:



步骤B:使式3A的化合物转化成式4A的化合物:

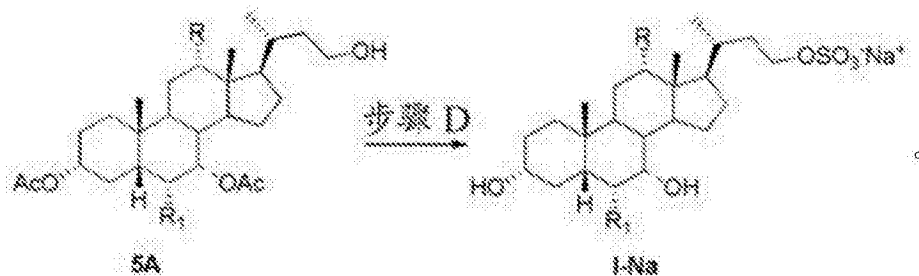


步骤C:使式4A的化合物转化成式5A的化合物:



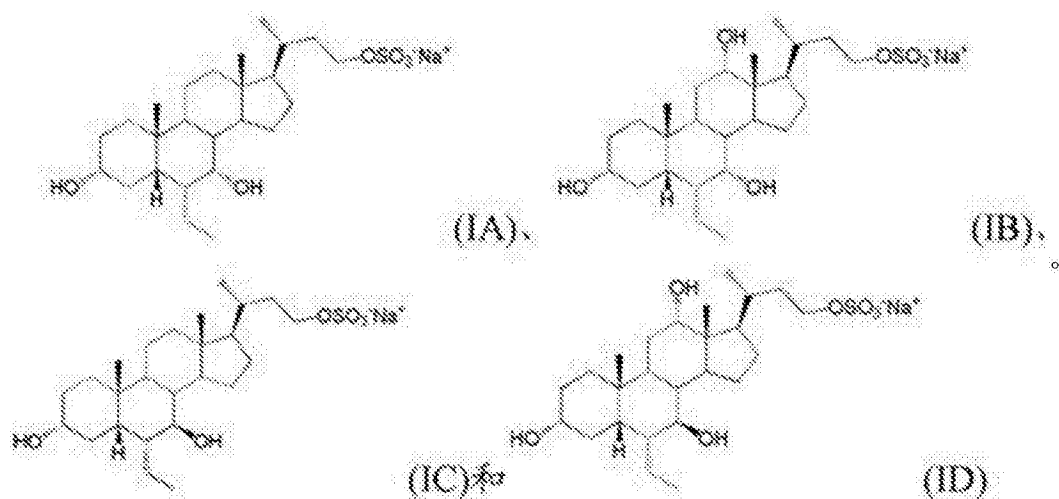
;和步骤D:使式5A的化合物

转化成式I-Na的化合物:

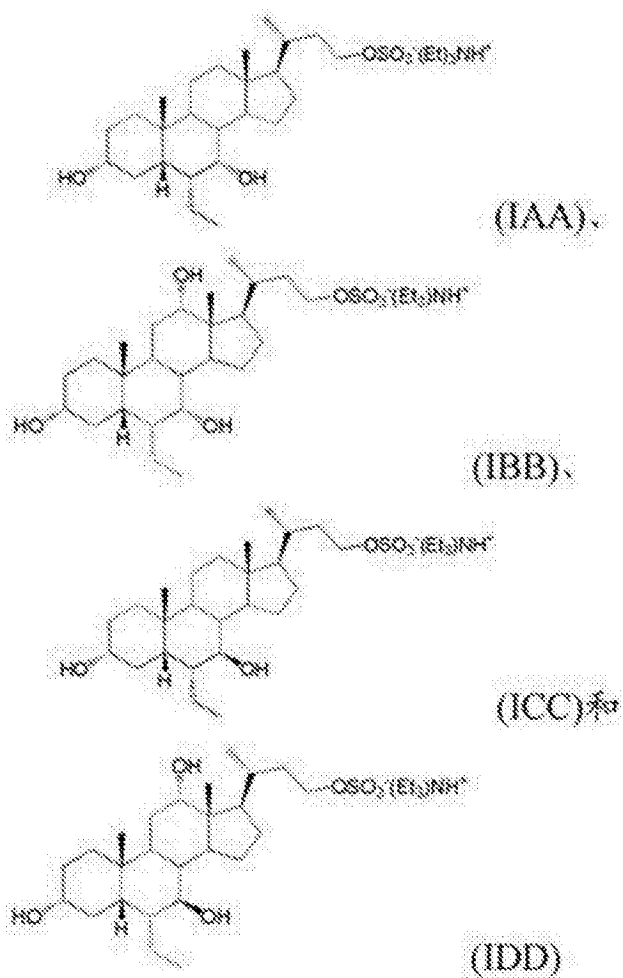


[0016] 在一个方面,本发明涉及制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法,其中R为羟基。在另一个方面,R为氢。在一个方面, R_1 为 C_1 - C_6 烷基。在一个方面, R_1 为甲基。在另一个方面, R_1 为乙基。在另一个方面, R_1 为丙基。在另一个方面,R为氢,且 R_1 为 C_1 - C_6 烷基。在另一个方面,R为羟基,且 R_1 为 C_1 - C_6 烷基。在另一个方面,R为氢,且 R_1 为 C_1 - C_3 烷基。在另一个方面,R为羟基,且 R_1 为 C_1 - C_3 烷基。

[0017] 在一个方面,本发明涉及制备式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,其中所述盐选自

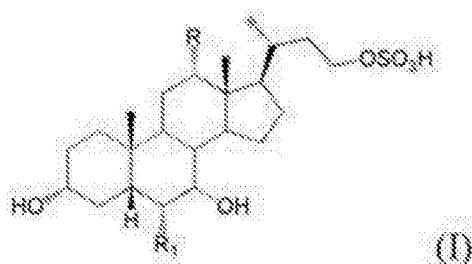


[0018] 在一个方面,本发明涉及制备式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,其中所述盐选自



[0019] 步骤B

在一个方面,本发明涉及制备式I的化合物



或其药学上可接受的盐(例如,式IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC和IDD的任一种)或溶剂化物的方法,其中

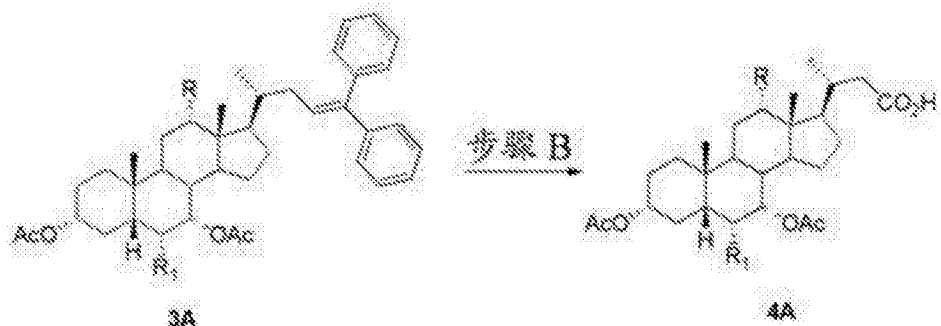
在第7位的虚线键(---)表示取代基处于 α 或 β 立体化学;

R为氢或羟基;并且

R₁为氢或C₁-C₆烷基,

所述方法包括以下步骤:

步骤B:使式3A的化合物转化成式4A的化合物:



[0020] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤B中,使式3A的化合物与RuCl₃、NaIO₄和酸反应,以生成式4A的化合物。

[0021] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤B中,式3A的化合物与RuCl₃的摩尔比为约18:1至约22:1。在另一个方面,该摩尔比为约19:1至约21:1。在另一个方面,该摩尔比为约20:1。

[0022] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤B中,酸为H₂SO₄、HCl、HClO₄或HI₄。在另一个方面,酸为2N H₂SO₄。在另一个方面,酸为2N HCl。

[0023] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤B中,式3A的化合物与酸的摩尔比为约1:1至约4:1。在另一个方面,该摩尔比为约1:1至约3:1。在另一个方面,该摩尔比为约2:1。

[0024] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤B中,反应在溶剂的混合物中进行。在一个方面,溶剂的混合物包含一种极性质子溶剂和两种极性非质子溶剂。在一个方面,极性质子溶剂为H₂O。在一个方面,极性非质子溶剂为乙腈和乙酸乙酯。在一个方面,极性非质子溶剂为乙腈和氯仿。在一个方面,溶剂的混合物为H₂O/乙酸乙酯/乙腈或H₂O/氯仿/乙腈。

[0025] 在一个方面,H₂O:乙酸乙酯:乙腈之比为约1:1:1至约1:3:2体积比。在另一个方面,该比为约1:1.5:1至约1:2.5:1.5体积比。在一个方面,该比为约1:2:1.5体积比。

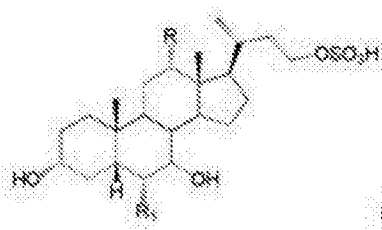
[0026] 在一个方面,溶剂的混合物包含一种极性质子溶剂和一种极性非质子溶剂。在一个方面,极性质子溶剂为H₂O。在一个方面,极性非质子溶剂为氯仿、乙腈或丙酮。在一个方面,溶剂的混合物为H₂O/氯仿、H₂O/乙腈或H₂O/丙酮。

[0027] 在一个方面,溶剂的混合物包含两种极性质子溶剂。在一个方面,极性质子溶剂为H₂O和叔丁醇。

[0028] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤B中,反应在约-10℃至约10℃的温度进行。在一个方面,温度为约-5℃至约5℃。在一个方面,温度为约0℃。

[0029] 步骤BX

在一个方面,步骤BX代替方案1中的步骤B。在一个方面,本发明涉及制备式I的化合物



或其药学上可接受的盐(例如,式IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC和IDD的任一种)或溶剂化物的方法,其中

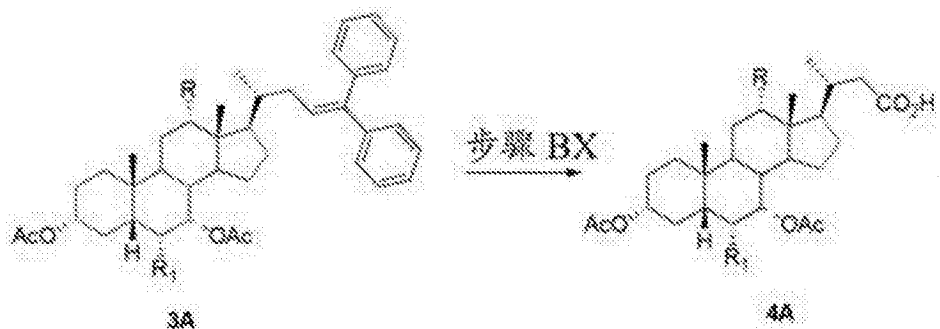
在第7位的虚线键(---)表示取代基处于α或β立体化学;

R为氢或羟基;并且

R₁为氢或C₁-C₆烷基,

所述方法包括以下步骤:

步骤BX:使式3A的化合物转化成式4A的化合物:



[0030] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤BX中,使式3A的化合物与O₃气反应,以生成式4A的化合物。在一个方面,O₃气也包含O₂气。

[0031] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤BX中,使气体以约4psi至约15psi鼓泡通过反应混合物。在另一个实施方案中,气体以约10psi至约15psi鼓泡通过反应混合物。在另一个实施方案中,气体以约12psi鼓泡通过反应混合物。

[0032] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤BX中,反应在极性非质子溶剂中进行。在一个方面,极

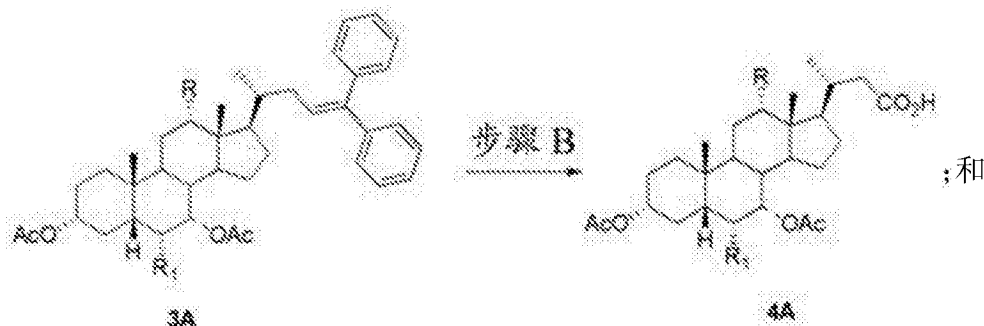
性非质子溶剂为二氯甲烷。

[0033] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤BX中,反应在约-73℃至约-78℃的温度进行。

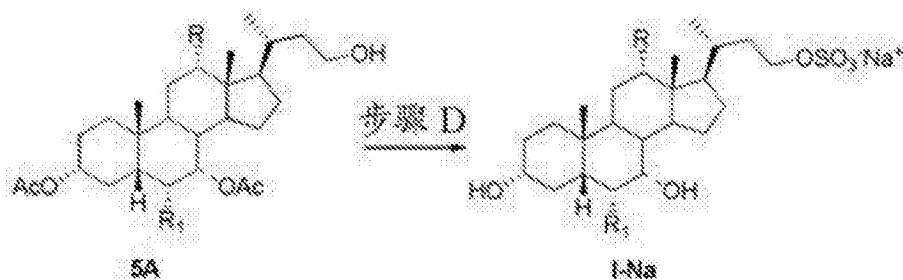
[0034] 步骤D

在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

步骤B:使式3A的化合物转化成式4A的化合物:



步骤D:使式5A的化合物转化成式I-Na的化合物:



[0035] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤D中,使式5A的化合物与磺化剂反应,以生成式I-Na的盐。在一个方面,磺化剂为三氧化硫、氯磺酸或氨基磺酸。在另一个方面,磺化剂为三氧化硫络合物。在另一个方面,三氧化硫络合物选自三氧化硫吡啶、三氧化硫二氧杂环己烷和三氧化硫三甲胺。在另一个方面,三氧化硫络合物为三氧化硫吡啶。

[0036] 在一个方面,磺化剂与式5A化合物的摩尔比为约4:1至约1:1。在另一个方面,该摩尔比为约3:1至约1.5:1。在另一个方面,该摩尔比为约2:1。

[0037] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤D中,反应在极性非质子溶剂中进行。在另一个方面,极性非质子溶剂为吡啶。

[0038] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤D中,反应在约10℃至约30℃的温度进行。在一个方面,温度为约15℃至约25℃。在另一个方面,温度为约20℃至约23℃。

[0039] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤D中,反应混合物在惰性气氛下。在另一个方面,惰性气氛为氮气。

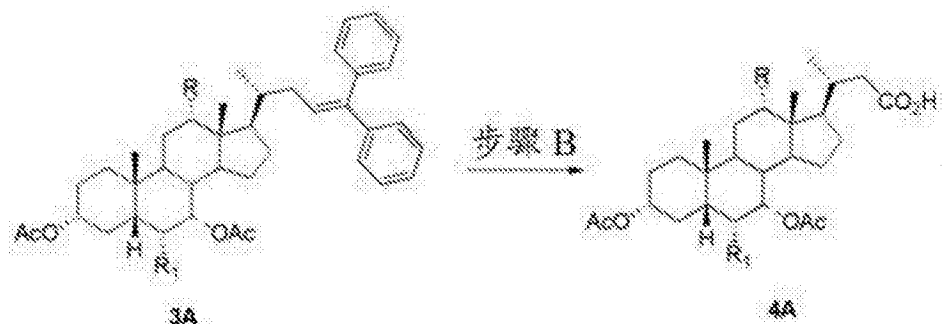
[0040] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药

学上可接受的盐的方法,其中在步骤D中,在后处理期间,用碱和极性质子溶剂处理来自反应混合物的残余物。在一个方面,极性质子溶剂为C₁-C₆醇。在一个方面,极性质子溶剂为C₁-C₃醇。在一个方面,极性质子溶剂为CH₃OH。在一个方面,碱为NaOH。在一个方面,碱为CH₃OH中NaOH的10% (w/w) 溶液。

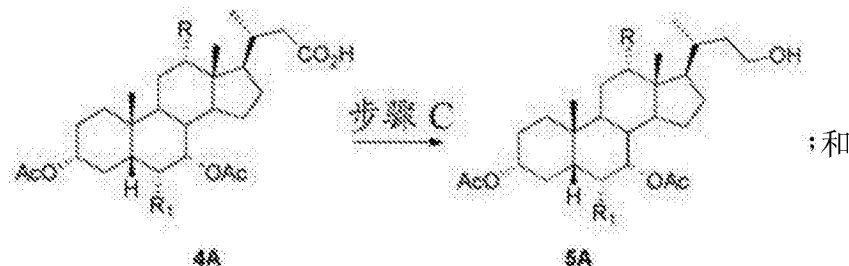
[0041] 步骤C

在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

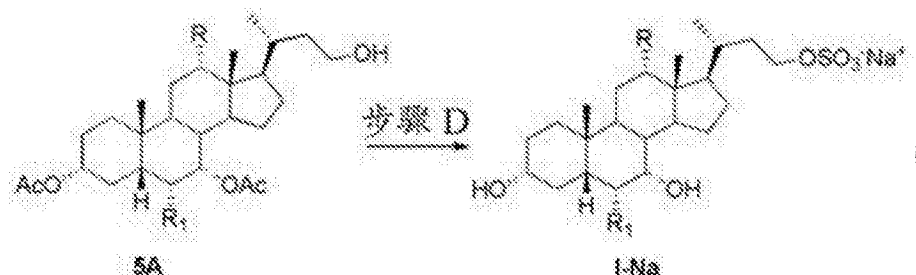
步骤B:使式3A的化合物转化成式4A的化合物:



步骤C:使式4A的化合物转化成式5A的化合物:



步骤D:使式5A的化合物转化成式I-Na的化合物:



[0042] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤C中,使式4A的化合物与还原剂反应,以生成式5A的化合物。

[0043] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法进一步包括在步骤C中使式4A的化合物与一种反应剂反应,以生成式4A的化合物的酐。

[0044] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法进一步包括在步骤C中使式4A的化合物与氯甲酸酯反应剂和碱反应,以生成式4A的化合物的酐。

[0045] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法进一步包括在步骤C中使式4A的化合物的酐与一种反应剂反应,以生成式5A的化合物。

[0046] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法进一步包括在步骤C中使式4A的化合物的酐与氢化物反应,以生成式5A的化合物。

[0047] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤C中,氢化物为 NaBH_4 、 $\text{Na}/t\text{-BuOH}$ 、 LiAlH_4 、 $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ 或 LiBH_4 。在另一个方面,氢化物为 NaBH_4 。

[0048] 在一个方面, NaBH_4 与式4A化合物的摩尔比为约50:1至约60:1。在另一个方面,该摩尔比为约54:1至约57:1。在另一个方面,该摩尔比为约56:1。

[0049] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤C中,氯甲酸酯反应剂为氯甲酸异丁酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯或氯甲酸叔丁酯。在一个方面,氯甲酸酯反应剂为氯甲酸异丁酯。

[0050] 在一个方面,氯甲酸异丁酯与式4A化合物的摩尔比为约1:1至约1.5:1。在另一个方面,摩尔比为约1.1:1至约1.3:1。在一个方面,该摩尔比为约1.2:1。

[0051] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤C中,碱为三乙胺。在一个方面,三乙胺与式4A化合物的摩尔比为约1:1至约2:1。在另一个方面,该摩尔比为约1.1:1至约1.7:1。在另一个方面,该摩尔比为约1.3:1。

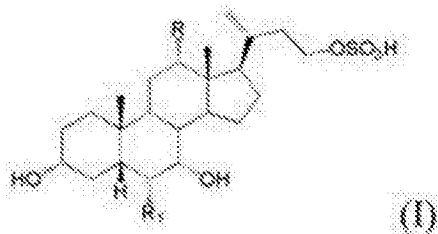
[0052] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤C中,反应在极性非质子溶剂中进行。在一个方面,极性非质子溶剂为四氢呋喃。

[0053] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤C中,反应在约 -10°C 至约 10°C 的温度进行。在一个方面,温度为约 -5°C 至约 5°C 。在另一个方面,温度为约 0°C 。

[0054] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤C中,在后处理期间,反应混合物用 H_2O 猝灭,然后用酸酸化。在一个方面,酸为 HCl 。

[0055] 方案2的方法

在一个方面,本发明涉及制备式I的化合物

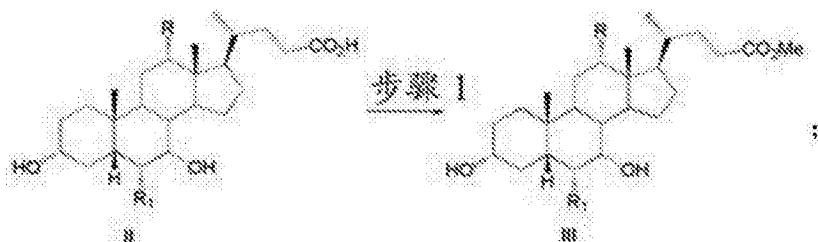


或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,其中
在第7位的虚线键(----)表示取代基处于 α 或 β 立体化学;
R为氢或羟基;并且

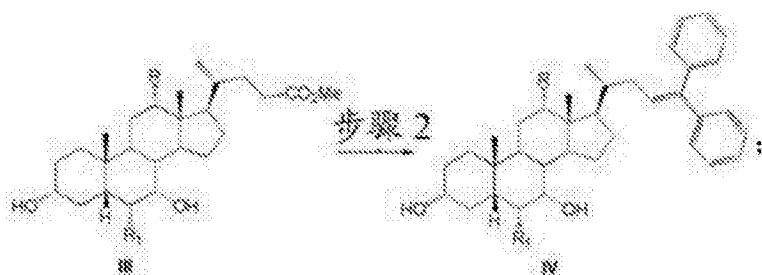
R₁为氢或C₁-C₆烷基，

所述方法包括以下步骤：

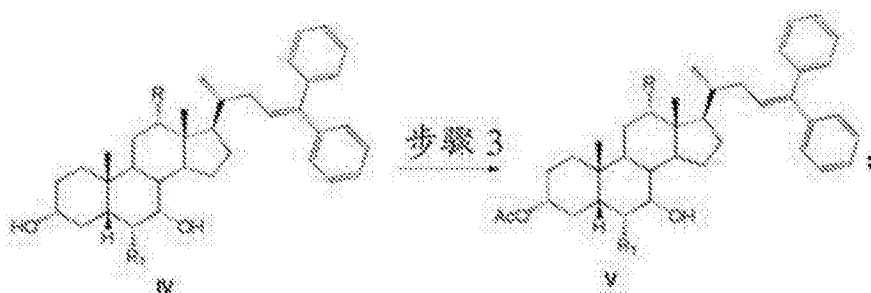
步骤1：使式II的化合物转化成式III的化合物：



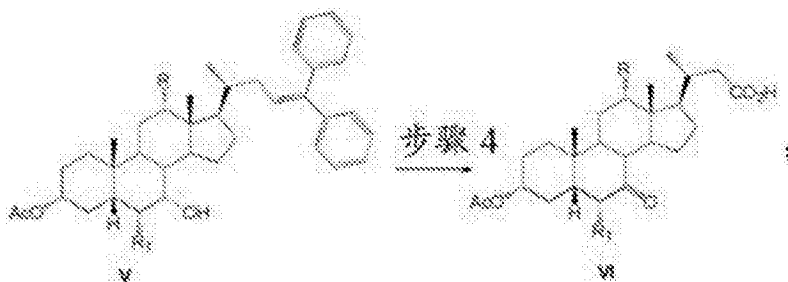
步骤2：使式III的化合物转化成式IV的化合物：



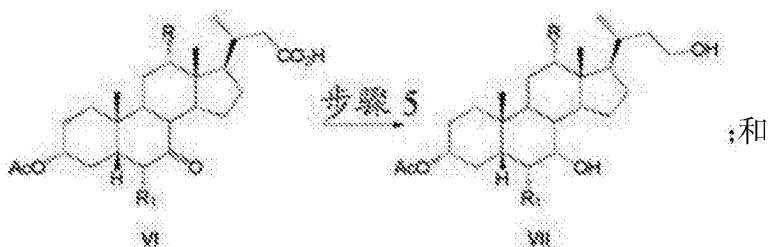
步骤3：使式IV的化合物转化成式V的化合物：



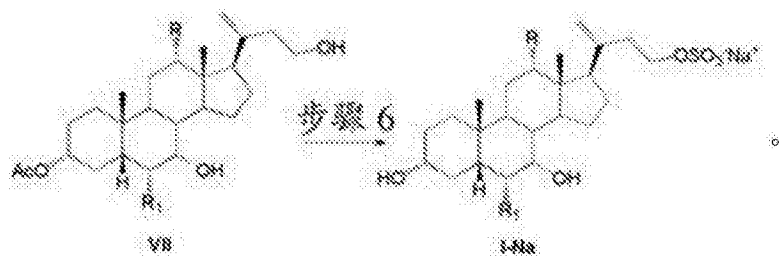
步骤4：使式V的化合物转化成式VI的化合物：



步骤5：使式VI的化合物转化成式VII的化合物：

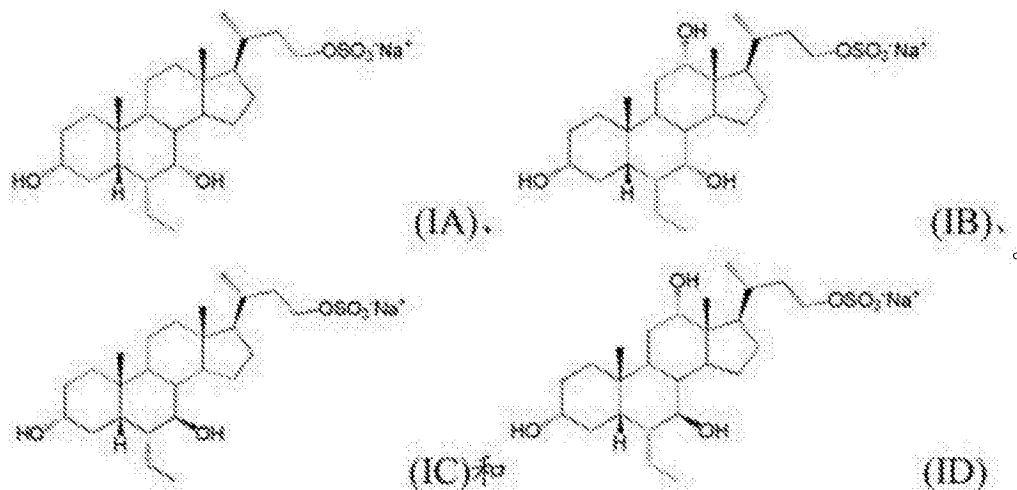


步骤6：使式VII的化合物转化成式I-Na的化合物：

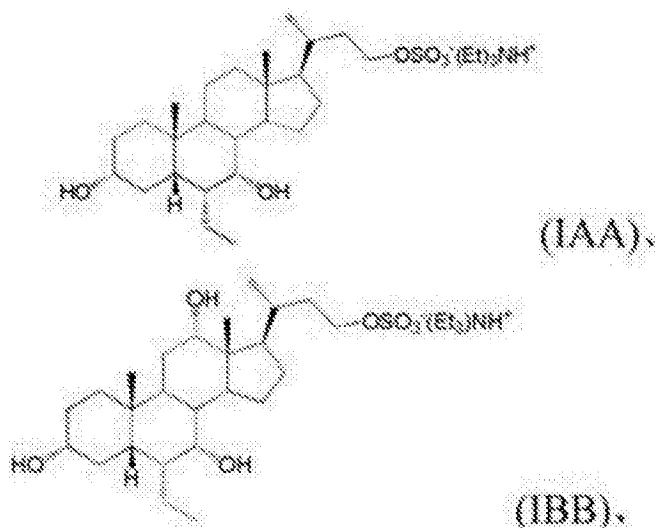


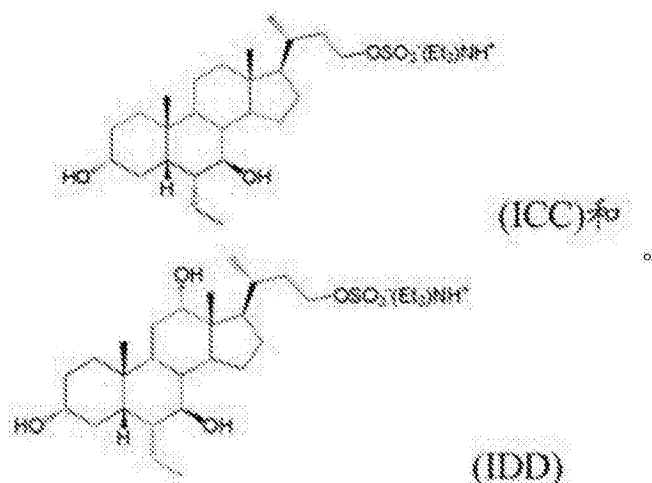
[0056] 在一个方面,本发明涉及制备式I的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中R为羟基。在另一个方面,R为氢。在一个方面, R_1 为 C_1 - C_6 烷基。在一个方面, R_1 为甲基。在另一个方面, R_1 为乙基。在另一个方面, R_1 为丙基。在另一个方面,R为氢,且 R_1 为 C_1 - C_6 烷基。在另一个方面,R为羟基,且 R_1 为 C_1 - C_6 烷基。在另一个方面,R为氢,且 R_1 为 C_1 - C_3 烷基。在另一个方面,R为羟基,且 R_1 为 C_1 - C_3 烷基。

[0057] 在一个方面,本发明涉及制备式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,其中所述盐选自



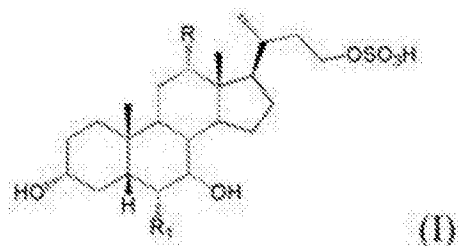
[0058] 在一个方面,本发明涉及制备式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,其中所述盐选自





[0059] 步骤4

在一个方面,本发明涉及制备式I的化合物



或其药学上可接受的盐(例如,式IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC和IDD的任一种)或溶剂化物的方法,其中

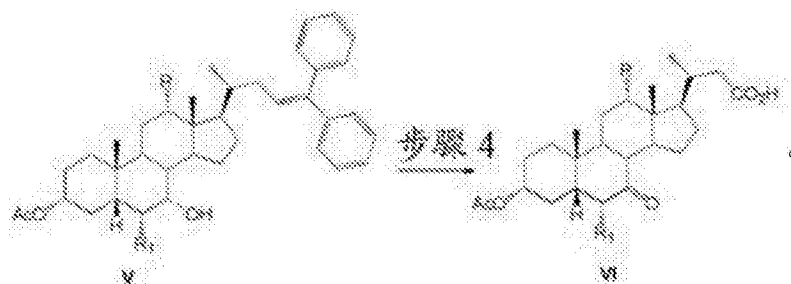
在第7位的虚线键(----)表示取代基处于 α 或 β 立体化学;

R为氢或羟基;并且

R₁为氢或C₁-C₆烷基,

所述方法包括以下步骤:

步骤4:使式V的化合物转化成式VI的化合物:



[0060] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤4中,使式V的化合物与RuCl₃、NaIO₄和酸反应,以生成式VI的化合物。

[0061] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤4中,式V的化合物与RuCl₃的摩尔比为约18:1至约22:1。在一个方面,该摩尔比为约19:1至约21:1。在另一个方面,该摩尔比为约20:1。

[0062] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤4中,酸为H₂SO₄、HCl、HClO₄或HIO₄。在一个方面,酸为2N

H₂SO₄。在另一个方面，酸为2N HCl。

[0063] 在一个方面，本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法，其中在步骤4中，式V的化合物与酸的摩尔比为约2:1至约6:1。在一个方面，该摩尔比为约5:1至约3:1。在另一个方面，该摩尔比为约4:1。

[0064] 在一个方面，本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法，其中在步骤4中，反应在溶剂的混合物中进行。在一个方面，溶剂的混合物包含一种极性质子溶剂和两种极性非质子溶剂。在一个方面，极性质子溶剂为H₂O。在一个方面，极性非质子溶剂为乙腈和乙酸乙酯。在一个方面，极性非质子溶剂为乙腈和氯仿。在一个方面，溶剂的混合物为H₂O/乙酸乙酯/乙腈或H₂O/氯仿/乙腈。

[0065] 在一个方面，H₂O:乙酸乙酯:乙腈之比为约1:1:1至约1:3:2体积比。在另一个方面，该比为约1:1.5:1至约1:2.5:1.5体积比。在另一个方面，该比为约1:2:1.5体积比。

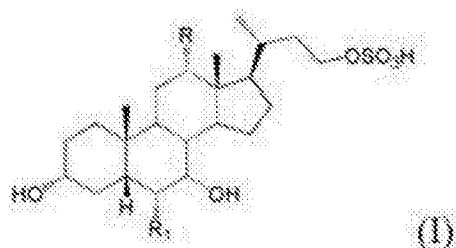
[0066] 在一个方面，溶剂的混合物包含一种极性质子溶剂和一种极性非质子溶剂。在另一个方面，极性质子溶剂为H₂O。在一个方面，极性非质子溶剂为氯仿、乙腈或丙酮。在一个方面，溶剂的混合物为H₂O/氯仿、H₂O/乙腈或H₂O/丙酮。

[0067] 在一个方面，溶剂的混合物包含两种极性质子溶剂。在一个方面，极性质子溶剂为H₂O和叔丁醇。

[0068] 在一个方面，本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法，其中在步骤4中，反应在约-10℃至约10℃的温度进行。在另一个方面，温度为约-5℃至约5℃。在另一个方面，温度为约0℃。

[0069] 步骤4X

在本发明的一个方面，步骤4X代替方案2中的步骤4。在一个方面，本发明涉及制备式I的化合物



或其药学上可接受的盐(例如，式IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC和IDD的任一种)或溶剂化物的方法，其中

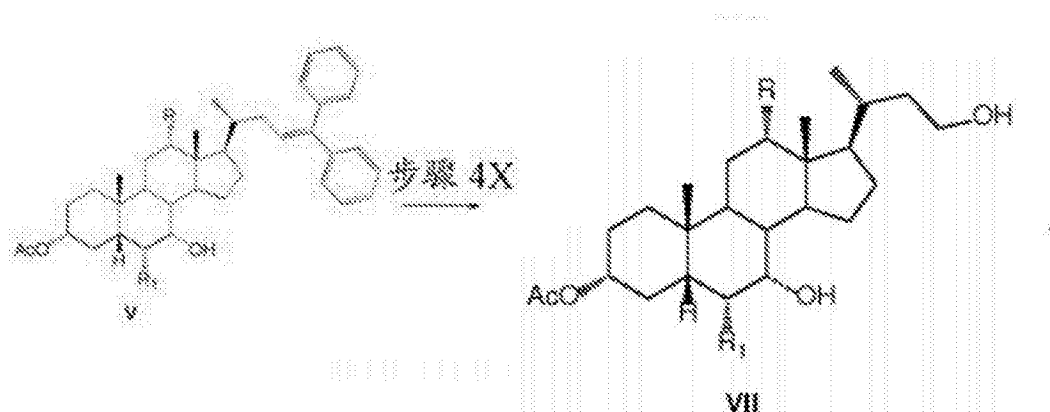
在第7位的虚线键(---)表示取代基处于α或β立体化学；

R为氢或羟基；并且

R₁为氢或C₁-C₆烷基，

所述方法包括以下步骤：

步骤4X：使式V的化合物转化成式VII的化合物：



[0070] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤4X中,使式V的化合物与 O_3 气反应,以生成式VII的化合物。在一个方面, O_3 气也包含 O_2 气。

[0071] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤4X中,使气体以约4psi至约15psi鼓泡通过反应混合物。在一个方面,气体以约10psi至约15psi鼓泡通过反应混合物。在另一个方面,气体以约12psi鼓泡通过反应混合物。

[0072] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤4X中,反应在极性非质子溶剂中进行。在一个方面,极性非质子溶剂为二氯甲烷。

[0073] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤4X中,反应在约 -73°C 至约 -78°C 的温度进行。

[0074] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法进一步包括在步骤4X中使式V的化合物与 NaBH_4 在惰性气氛中反应。

[0075] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中式V的化合物与 NaBH_4 的摩尔比为约1:2至约1:4。在一个方面,式V的化合物与 NaBH_4 的摩尔比为约1:3。

[0076] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法进一步包括在步骤4X中向反应混合物加入极性质子溶剂。在一个方面,极性非质子溶剂选自甲醇和乙醇。

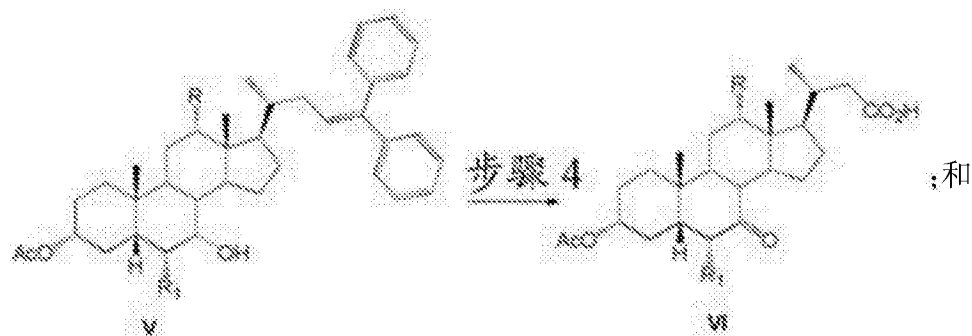
[0077] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中惰性气氛为氮气氛。

[0078] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤4X中,在后处理期间,将酸加到反应混合物。在一个方面,酸为 HCl 。

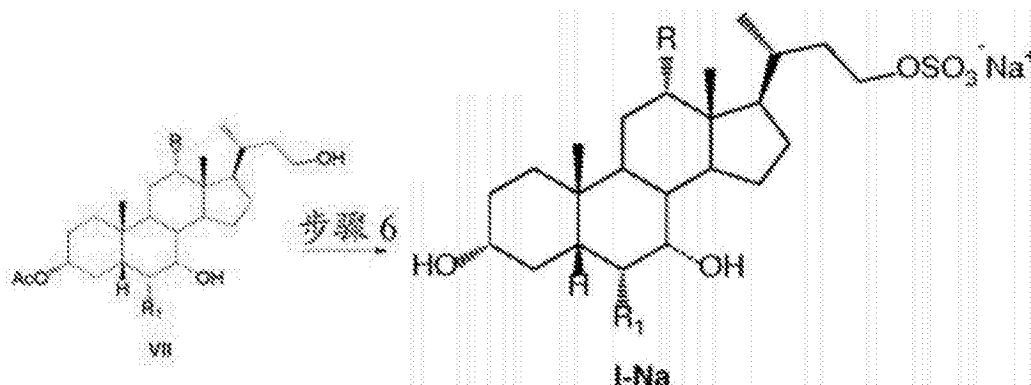
[0079] 步骤6

在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

步骤4:使式V的化合物转化成式VI的化合物:



步骤6:使式VII的化合物转化成式I-Na的盐:



[0080] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤6中,使式VII的化合物与磺化剂反应,以生成式I-Na的盐。在一个方面,磺化剂为三氧化硫、氯磺酸或氨基磺酸。在一个方面,磺化剂为三氧化硫络合物。在一个方面,三氧化硫络合物选自三氧化硫吡啶、三氧化硫二氧杂环己烷和三氧化硫三甲胺。在一个方面,三氧化硫络合物为三氧化硫吡啶。

[0081] 在一个方面,磺化剂与式VII化合物的摩尔比为约2:1至约1:1。在另一个方面,该摩尔比为约1.5:1至约1.2:1。在另一个方面,该摩尔比为约1.4:1。在另一个方面,该摩尔比为约1.35:1。

[0082] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤6中,反应在极性非质子溶剂中进行。在一个方面,极性非质子溶剂为吡啶。

[0083] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤6中,反应在约10℃至约30℃的温度进行。在另一个方面,温度为约15℃至约25℃。在另一个方面,温度为约20℃至约23℃。

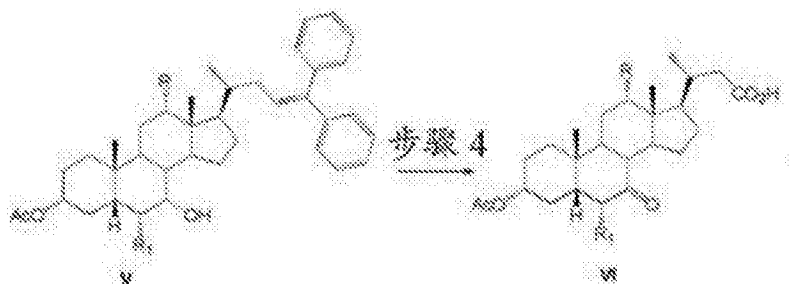
[0084] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤6中,反应在惰性气氛下。在另一个方面,惰性气氛为氮气。

[0085] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤6中,在后处理期间,用碱和极性质子溶剂处理来自反应混合物的残余物。在一个方面,极性质子溶剂为C₁-C₆醇。在一个方面,极性质子溶剂为C₁-C₃醇。在一个方面,极性质子溶剂为CH₃OH。在一个方面,碱为NaOH。在一个方面,碱为CH₃OH中NaOH的10% (w/w) 溶液。

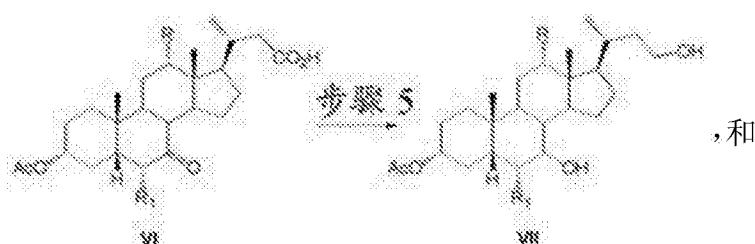
[0086] 步骤5

在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

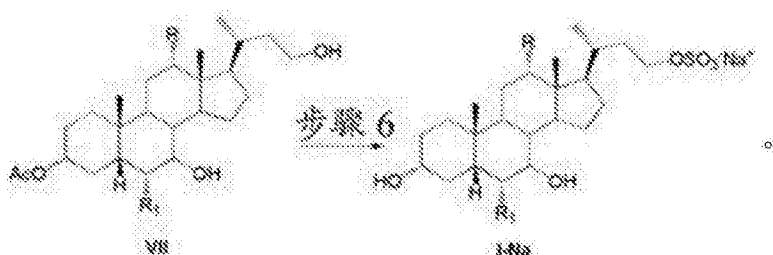
步骤4:使式V的化合物转化成式VI的化合物:



步骤5:使式VI的化合物转化成式VII的化合物:



步骤6:使式VII的化合物转化成式I-Na的盐:



[0087] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤5中,使式VI的化合物与还原剂反应,以生成式VII的化合物。

[0088] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法进一步包括在步骤5中使式VI的化合物与一种反应剂反应,以生成式VI的化合物的酐。

[0089] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法进一步包括在步骤5中使式VI的化合物与氯甲酸酯反应剂和碱反应,以生成式VI的化合物的酐。

[0090] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法进一步包括在步骤5中使式VI的化合物的酐与一种反应剂反应,以生成式VII的化合物。

[0091] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,所述方法进一步包括在步骤5中使式VI的化合物的酐与氢化物反应,以生成式VII的化合物。

[0092] 在一个方面,式VII化合物的第7位的羟基处于 α 位。在另一个方面,式VII化合物的

第7位的羟基处于 β 位。

[0093] 在一个方面,氢化物为 NaBH_4 、 $\text{Na}/t\text{-BuOH}$ 、 LiAlH_4 、 $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ 或 LiBH_4 。在另一个方面,氢化物为 NaBH_4 。在一个方面, NaBH_4 与式VI化合物的摩尔比为约8:1至约12:1。在另一个方面,该摩尔比为约9:1至约11:1。在另一个方面,该摩尔比为约10:1。

[0094] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤5中,氯甲酸酯反应剂为氯甲酸异丁酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯或氯甲酸叔丁酯。在一个方面,氯甲酸酯反应剂为氯甲酸异丁酯。

[0095] 在一个方面,氯甲酸异丁酯与式VI化合物的摩尔比为约1:1至约1.5:1。在一个方面,该摩尔比为约1.1:1至约1.3:1。在一个方面,该摩尔比为约1.2:1。

[0096] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤5中,碱为三乙胺。在一个方面,三乙胺与式VI化合物的摩尔比为约1:1至约2:1。在另一个方面,摩尔比为约1.3:1至约1.7:1。在另一个方面,该摩尔比为约1.5:1。

[0097] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤5中,反应在极性非质子溶剂中进行。在一个方面,极性非质子溶剂为四氢呋喃。

[0098] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤5中,反应在约 -10°C 至约 10°C 的温度进行。在一个方面,温度为约 -5°C 至约 5°C 。在另一个方面,温度为约 0°C 。

[0099] 在一个方面,本发明涉及制备式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC或IDD的化合物或药学上可接受的盐的方法,其中在步骤5中,在后处理期间,反应混合物用 H_2O 猝灭,然后用酸酸化。在一个方面,酸为 HCl 。

[0100] 定义

为方便起见,在此集中说明书、实施例和附加权利要求中使用的某些术语。

[0101] 为避免疑虑,术语“本发明的化合物”是指本文公开的化合物,例如,本发明的化合物包括式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC和IDD的化合物。应了解,只要在本发明环境中使用该术语,就同时涉及游离形式和相应的药学上可接受的盐和溶剂化物,其条件为它们在环境下是可能的并且/或者是适当的。

[0102] 本文所用术语“药学上可接受的”是指在可靠医疗判断范围内,适合与人和动物的组织接触使用而没有过分毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比相称的化合物、材料、组合物、载体和/或剂型。

[0103] 本文所用术语化合物的“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的且具有母体化合物的所需药理活性的盐。

[0104] 本文所用术语“本发明的方法”是指按本文所述制备本发明的化合物的方法,其中该方法包括方案1或方案2中所述的任何一个或多个步骤。

[0105] 本文所有术语“摩尔比”是指X的摩尔当量与Y的摩尔当量之比,其中X和Y可以例如反应混合物中的反应剂。

[0106] 在原子或化学部分后有下标数字范围时(例如, C_{1-6}),本发明旨在包括该范围和所有中间范围内的各数值。例如,“ C_{1-6} 烷基”旨在包括具有1、2、3、4、5、6、1-6、1-5、1-4、1-3、1-

2、2-6、2-5、2-4、2-3、3-6、3-5、3-4、4-6、4-5和5-6个碳的烷基。本文所用“烷基”或“C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基”旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆直链(线性)饱和脂族烃基和C₃、C₄、C₅或C₆支链饱和脂族烃基。例如，C₁₋₆烷基旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基和正己基。

[0107] 本文所用术语“Ac”指乙酰基。

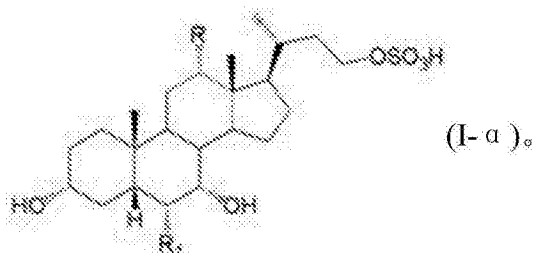
[0108] 本文所用术语“THF”指四氢呋喃。

[0109] 本文所用术语“DCM”指二氯甲烷或氯化亚甲。

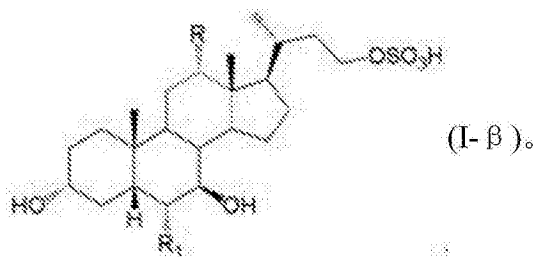
[0110] 本文所用术语“EtOAc”指乙酸乙酯。

[0111] 本文所用术语“TLC”指薄层色谱。

[0112] 本文所用术语“虚线键(---)”是指在虚线键连接的取代基的点的两种可能位置。例如，在式I的第7位处于 α 立体化学时，结构如下：

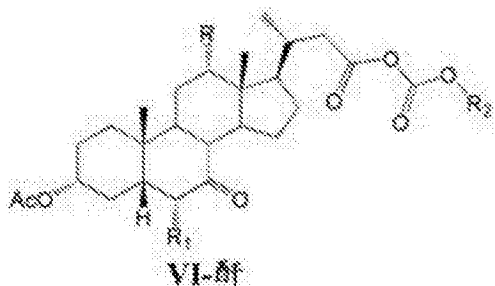


[0113] 在式I的第7位处于 β 立体化学时，结构如下：



[0114] 因此，应了解，除非另外指明，否则从不对称碳原子产生的异构体(例如，所有对映异构体和非对映异构体)均包括在本发明的范围内。通过传统分离技术和通过立体化学控制合成，可以基本上纯的形式得到这些异构体。另外，在本申请中讨论的结构和其它化合物及部分还包括所有其互变异构体。本发明的化合物和合成中间体可以立体异构体形式存在，因此，可作为单独的立体异构体或作为混合物制备。

[0115] 本文所用术语“式VI化合物的酐”是指具有以下结构的化合物：



其中R₂为C₁₋₆烷基或苄基。

[0116] 本发明还包括同位素标记的本发明的化合物，这些化合物与式I、IA、IB、IC、ID、IAA、IBB、ICC和IDD中所述的相同，但一个或多个原子被原子质量或原子质量数与通常天然

发现的原子质量或原子质量数不同的原子取代。可掺入到本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氟的同位素,例如 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{14}C 。

[0117] 通常,用容易得到的同位素标记反应剂代替非同位素标记反应剂,通过进行本发明的方案和/或实施例中公开的步骤,可制备同位素标记的本发明的化合物。在一个方面,本发明的化合物不经同位素标记。

[0118] “溶剂化物”是指包含化学计量或非化学计量的溶剂的溶剂加合形式。本发明的化合物可具有在结晶固态截留固定摩尔比溶剂分子,从而形成溶剂化物的倾向。如果溶剂为水,则生成的溶剂化物为水化物,在溶剂为醇时,生成的溶剂化物为醇化物。通过一个或多个水分子与其中水作为 H_2O 保持其分子态的一种物质化合,生成水化物,这种化合能够生成一个或多个水化物。另外,本发明的化合物,例如,化合物的盐,可以水化或非水化(无水)形式或作为与其它溶剂分子的溶剂化物的形式存在。水化物的非限制实例包括一水化物、二水化物等。溶剂化物的非限制实例包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[0119] “互变异构体”是指其结构在原子排列上显著不同但在容易且快速的平衡中存在的化合物。应了解,本发明的化合物可描绘为不同的互变异构体。还应了解,在本发明的化合物和本发明的合成中间体具有互变异构形式时,所有互变异构形式均旨在本发明的范围内,并且本发明化合物的命名不排除任何互变异构体形式。本发明的化合物和本发明的合成中间体可以数种互变异构形式存在,包括酮-烯醇。例如,在酮-烯醇互变异构中,发生电子和氢原子的同时转移。互变异构体在溶液中作为互变异构组的混合物存在。在固体形式中,通常一种互变异构体占优势。即使可能描述一种互变异构体,但本发明包括本发明化合物的所有互变异构体。

[0120] 现已通过书面说明描述了本发明,但本领域的技术人员应认识到,可在不同的实施方案中实施本发明,且以前描述和以下实施例是为了说明的目的,而不是对所附权利要求的限制。

[0121] 在本说明书中,除非上下文另外清楚地指明,否则单数形式也包括复数形式。除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有本发明所属领域的普通技术人员普遍了解相同含义。如果发生冲突,应以本说明书为准。

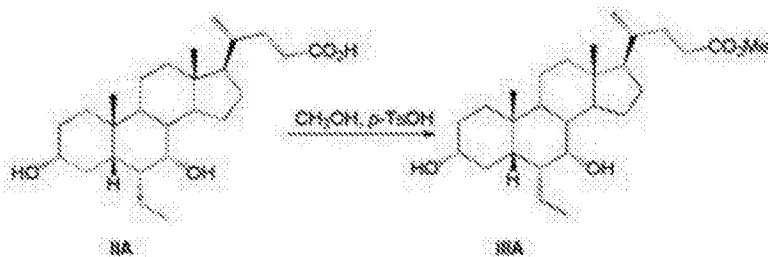
[0122] 除非另外指明,否则本文所用的所有百分比和比率均以重量计。

实施例

[0123] 在本发明的一个实施方案中,熔点用Buchi 535电热装置测定,且未校正。NMR谱用Bruker AC 200MHz或400MHz光谱仪获得,且化学位移以百万分率(ppm)报告。所用略语如下:s,单峰;bs,宽单峰;d,二重峰;dd,双二重峰;m,多重峰。快速柱色谱用Merck硅胶60(0.040-0.063mm)进行,且指明使用Biotage SP1HPCF分离模块。使用25+M(25mm x 15.0cm, 40g)柱体。TLC在具有硅胶60F-254(Merck)的预涂覆TLC板上进行。通过用磷钼酸盐试剂(5%溶液,在EtOH中)显色并温热,观察斑点。

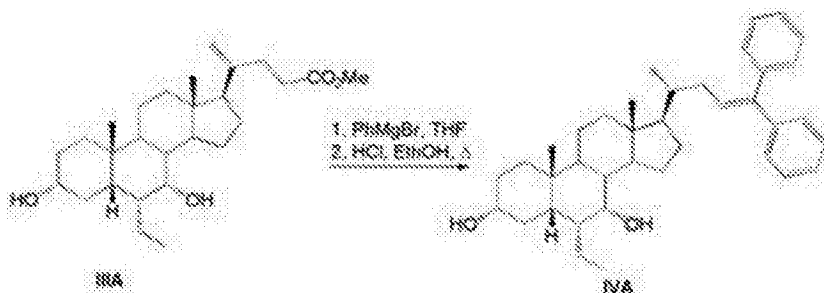
[0124] 实施例1-制备3 α ,7 α ,23-三羟基-6 α -乙基-24-降-5 β -胆烷-23-0-硫酸钠盐

步骤1a:制备3 α ,7 α -二羟基-6 α -乙基-5 β -胆烷酸甲酯(IIIA)



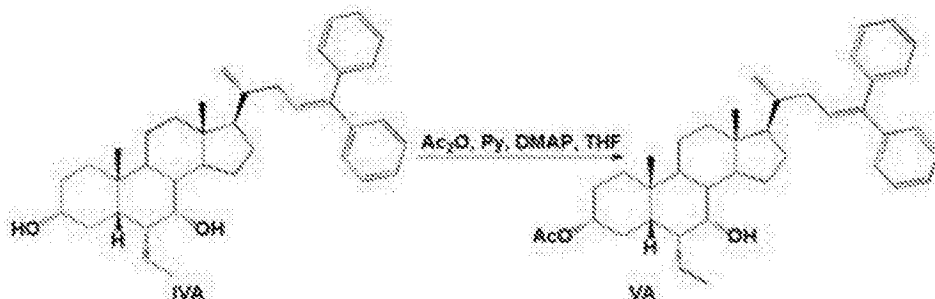
将对甲苯磺酸一水化物 (4g, 21.03mmol) 加入到甲醇 (500mL) 中 IIA (40g, 95.1mmol) 的搅拌溶液, 超声处理反应混合物, 直至原料 IIA 完全消失 (通过 TLC 检查), 这需要约 3h。使溶剂在真空下蒸发, 将得到的含 IIIA 的残余物溶于二氯甲烷 (500mL), 并用饱和碳酸氢钠水溶液 (3x100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。含 IIIA 的有机层经无水硫酸钠干燥, 然后在真空下蒸发溶剂。

[0125] 步骤 2a: 制备 3 α -乙酰氧基-7 α -羟基-6 α -乙基-5 β -双降胆烷基二苯基乙烯 (IVA)



使 3 α , 7 α -二羟基-6 α -乙基-5 β -胆烷酸甲酯 (IIIA) 溶于新蒸馏的 THF (300mL), 所得混合物在氮气氛下温热至 50℃, 同时搅拌。然后滴加 THF (800mL) 中的 1M 溴化苯基镁, 将所得反应混合物在相同温度搅拌过夜。使反应混合物冷却至室温, 并加入环己烷 (25mL)。将反应混合物过滤, 使胶-固体残余物溶于 3N 盐酸溶液 (800mL) 和 DCM (200mL) 的混合物 (小心)。搅拌所得混合物 30 分钟。分离含 IVA 的有机相, 水相用 DCM (2x200mL) 萃取。用盐水洗涤含 IVA 的合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并在真空下蒸发溶剂。将含 IVA 的粗残余物溶于 DCM (500mL), 用饱和碳酸氢钠溶液 (2x100mL)、水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。将所得残余物 (含 IVA) 用于下一步骤, 无需进一步纯化。

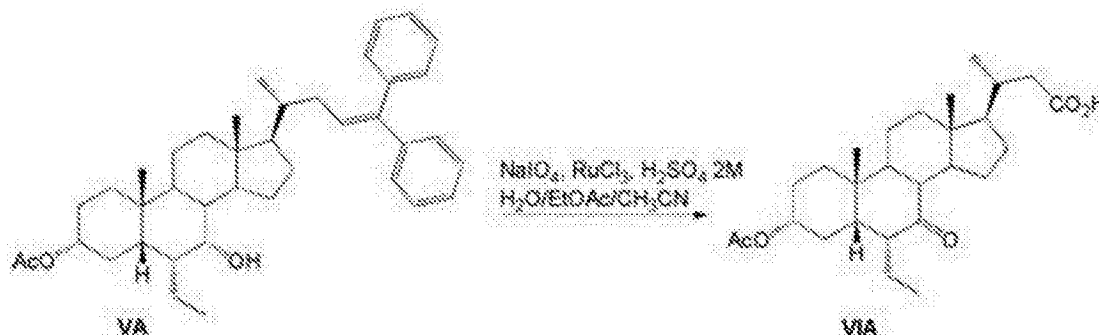
[0126] 步骤 3a: 制备 3 α -乙酰氧基-7 α -羟基-6 α -乙基-5 β -双降胆烷基二苯基乙烯 (VA)



将乙酸酐 (9.92mL, 105.14mmol)、吡啶 (1.6mL, 19.78mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.8g, 6.55mmol) 加入到新蒸馏 THF (300mL) 中 3 α , 7 α -二羟基-6 α -乙基-5 β -双降胆烷基二苯基乙烯 (IVA) (95.1mmol) 的搅拌溶液。在室温保持反应混合物过夜。用水 (100mL) 稀释反应混合物, 并用 DCM (3x150mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并使溶剂蒸发。将含 VA 的残余物用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0127] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.66 (3H, s, CH_3 -18); 0.77 (3H, s, CH_3 -26); 1.00 (3H, d, CH_3 -21); 1.20 (3H, s, CH_3 -19); 1.96 (3H, s, AcO), 2.18-2.31 (1H, m, CH-22); 3.70 (1H, m, CH-7); 4.55 (1H, m, CH-3); 6.11 (1H, dd, $J_1=6.2\text{Hz}$, $J_2=8.3\text{Hz}$; CH-23); 7.14-7.36 (10H, m, Ph)。

[0128] 步骤4a: 制备3 α -乙酰氧基-6 α -乙基-7-酮-24-降-5 β -胆烷-23-酸 (VIA)

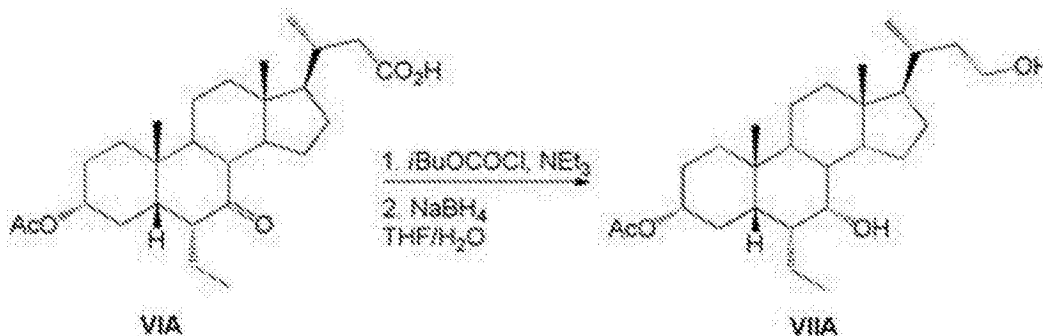


在13mL的 H_2O 和2N H_2SO_4 (1.7mL) 中搅拌 NaIO_4 (13.2g, 61.86mmol)。15分钟后,使所得反应混合物冷却到 0°C ,并加入 RuCl_3 (71.3mg, 0.34mmol)。搅拌反应混合物,直至颜色变成亮黄色。加入乙酸乙酯 (27mL) 和乙腈 (20mL),并搅拌所得反应混合物5分钟。将VA (4g, 6.87mmol) 加入到 0°C 的反应混合物,并搅拌,直至耗尽所有的VA (通过TLC检查)。将反应混合物过滤,倒入 H_2O ,并用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液洗涤含VIA的合并有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。所得残余物通过快速色谱纯化,得到VIA,为白色纯固体 (2.73g, 6.11mmol, 89%产率)。

[0129] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (3H, s, CH_3 -18); 0.86-1.07 (9H, m, CH_3 -19, CH_3 -21, C-24); 2.03 (3H, s, AcO); 4.48-4.61 (1H, m, CH-3)。

[0130] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 12.0, 12.0, 18.8, 19.5, 21.3, 21.8, 23.4, 24.5, 25.9, 27.7, 28.3, 33.4, 33.8, 35.6, 38.8, 41.2, 42.6, 43.6, 48.9, 49.8, 50.4, 51.9, 54.7, 73.2, 170.6, 179.7, 212.6。

[0131] 步骤5a: 制备3 α -乙酰氧基-7 α -羟基-6 α -乙基-24-降-5 β -胆烷-23-醇 (VIIA)



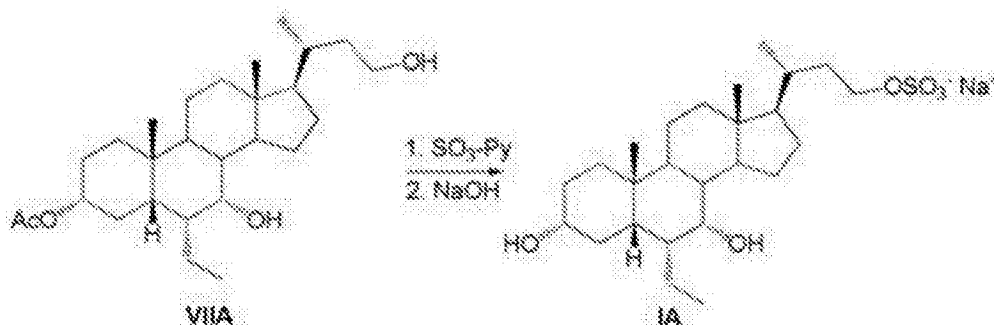
将三乙胺 (6.67mL, 3.36mmol) 加入到THF (20mL) 中VIA (1g, 2.24mmol) 和氯甲酸异丁酯 (3.5mL, 2.67mmol) 的搅拌冰冷却溶液。1小时后,在真空下在氩气氛下过滤反应混合物。在 0°C 用硼氢化钠 (847mg, 22.4mmol) 处理所得溶液1小时,硼氢化钠分批加入。反应混合物用 H_2O (3mL) 猝灭,在室温搅拌另外2小时,用3N盐酸 (50mL) 酸化,并用乙酸乙酯 (3x15mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水 (1x15mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。将VIIA (950mg) 用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0132] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.67 (3H, s, CH_3 -18); 0.86-0.97 (9H, m, CH_3 -19, CH_3 -21, CH_3 -24);

2.03 (3H, s, AcO) ; 3.72 (3H, m, (2H, m, CH-7, CH₂-23) ; 4.48-4.61 (1H, m, CH-3)。

[0133] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 11.6, 11.7, 18.7, 20.7, 21.4, 22.1, 22.9, 23.7, 26.6, 28.4, 29.6, 32.9, 33.2, 35.5, 38.9, 39.6, 40.0, 41.1, 42.8, 45.0, 50.5, 56.3, 60.8, 70.7, 74.7, 170.7。

[0134] 步骤6a: 制备3α, 7α, 23-三羟基-6α-乙基-24-降-5β-胆烷-23-O-硫酸钠盐 (IA)



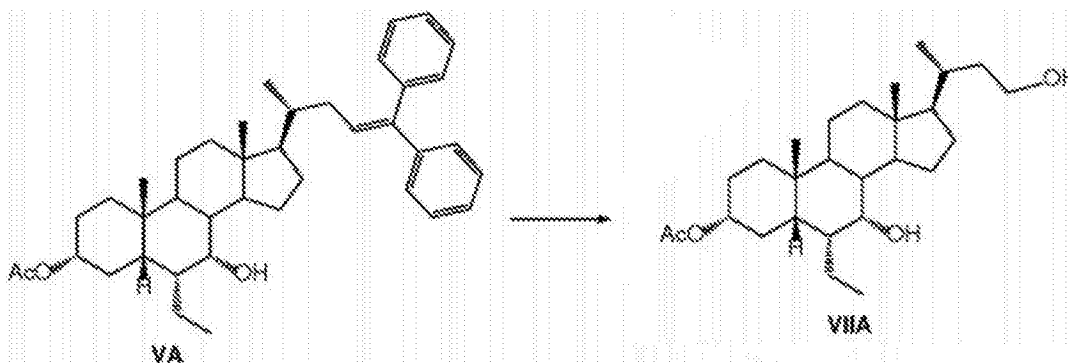
将VIIA (8g, 18.4mmol) 加入到无水吡啶 (60mL) 中三氧化硫吡啶络合物 (3.95g, 24.84mmol) 的悬浮液, 并在氮气气氛下在室温反应24小时。使溶剂蒸发, 所得残余物溶于甲醇 (50mL), 并用MeOH (30mL) 中NaOH的10% (w/w) 溶液处理。使反应混合物回流过夜。使溶剂蒸发, 所得白色固体溶于30mL H₂O/MeOH溶液 (1:1, v:v), 通过NaOH活化的Dowex树脂 (h=15cm, ø=8cm), 首先用H₂O (200mL) 洗脱, 然后用H₂O/MeOH (1:1, v:v) 的溶液 (300mL) 洗脱。使包含IA的流分蒸发至干, 所得固体通过反相柱RP-18 (Lobar C) 纯化, 用H₂O/MeOH混合物作为流动相。得到IA (5g, 56%产率), 为白色纯固体。

[0135] m.p.: 183-184°C。

[0136] ¹H-NMR (CD₃OD) δ 0.71 (3H, s, CH₃-18) ; 0.89-0.95 (6H, m, CH₃-19, CH₃-25) ; 0.99-1.01 (3H, d, J=6.5Hz, CH₃-21) ; 3.31 (1H, m, CH-3) ; 3.65 (1H, m, CH-7) ; 4.0-4.1 (2H, m, CH₂-23)。

[0137] ¹³C-NMR (CD₃OD) δ: 73.19, 71.15, 67.20, 57.77, 51.64, 46.95, 43.79, 43.12, 41.54, 41.04, 36.77, 36.62, 36.54, 34.49, 34.41, 34.22, 31.24, 29.34, 24.55, 23.75, 23.48, 21.96, 19.15, 12.19, 12.03。

[0138] 实施例2: 从VA制备化合物VIIA



使粗VA (672.0g, 1.153mol) 溶于二氯甲烷 (3.0L)。使样品在旋蒸器 (rotavap) 上旋蒸约2小时, 直至粗VA完全溶解。将含VA的溶液转移到装配有机械搅拌器、鼓泡器外接、热电偶和O₃/O₂入口管的三颈12升圆底烧瓶。向含VA的溶液加入二氯甲烷 (2.376L)。使含VA的溶液冷却到约-73°C至约-78°C。使O₃/O₂气体的混合物 (在约4psi至约15psi, 或在约12psi) 通过VA的搅拌溶液经历约2 1/2小时, 直至反应混合物变成蓝/绿色, TLC证明没有原料。将O₃/O₂气体入口管关闭, 并使N₂通过反应混合物经历约40分钟。向在约-50°C至约-75°C有N₂通过的反

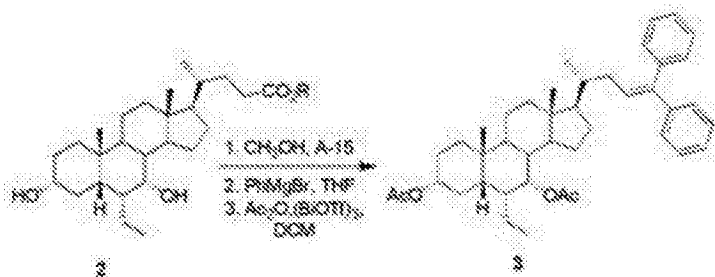
应混合物加入 NaBH_4 (131.0g, 3.457mol) 和 EtOH (1.4L)。将反应混合物在约 -50°C 至约 -55°C 搅拌约20分钟, 在此时间, 使反应混合物温热至室温, 然后在 N_2 下搅拌过夜。进行TLC证明反应完全。

[0139] 使反应混合物经约1小时冷却到约 -5°C 至约 -10°C (或至约 -6°C)。经约2 1/2小时向反应混合物缓慢加入 HCl (1N, 3.1L)。所得反应混合物的pH为约3。使反应混合物经约1小时温热至室温, 然后加入 EtOAc (6.5L)。充分搅拌所得混合物。使有机层和含水层分离。用 EtOAc 萃取含水层。合并含VIIA的有机层, 用水 (5.5L)、盐水 (2次, 各1.3L) 洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥。过滤有机层, 使所得溶液浓缩至干, 得到666.0g粗VIIA。

[0140] 化合物VIIA可根据以下所述步骤纯化。使以上得到的化合物VIIA溶于二氯甲烷 (2.0L, 用0.6L冲洗)。用THF (3次, 各20L) 冲洗Biotage柱。Biotage柱由TLC证明干净。用己烷 (20L) 使Biotage柱平衡。将二氯甲烷中的VIIA倒在柱上。柱首先用100L己烷: EtOAc (9:1) 洗脱, 然后用200L己烷: EtOAc (8.5:1.5) 洗脱, 然后用100L己烷: EtOAc (7:3) 洗脱。使含纯化VIIA的流分浓缩至干, 得到255.0g (50.9%产率, 从VA)。

[0141] 再根据以下步骤纯化来自第一纯化的化合物VIIA。用THF冲洗Biotage柱, 直至TLC证明干净。使化合物VIIA (241.5g) 溶于二氯甲烷 (0.480L, 用0.480L冲洗), 并倒在柱上。柱用50L己烷: EtOAc (9:1) 洗脱, 用50L己烷: EtOAc (8.5:1.5) 洗脱, 用100L己烷: EtOAc (8:2) 洗脱, 然后用200L己烷: EtOAc (7:3) 洗脱。使含纯VIIA的流分浓缩至干, 得到169.0g。对于纯化VIIA的HPLC色谱图, 见图1, 对于纯化VIIA的 ^1H NMR谱, 见图2。

[0142] 实施例3: 制备3 α , 7 α , 23-三羟基-6 α -乙基-24-降-5 β -胆烷-23-O-硫酸钠盐
步骤Aa: 3 α , 7 α -二乙酰氧基-6 α -乙基-5 β -双降胆烷基二苯基乙烯 (3)

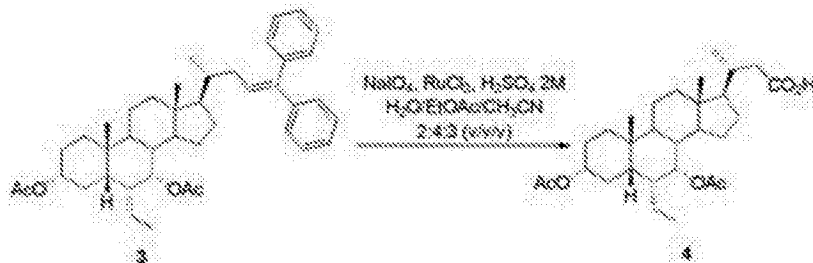


使甲醇 (20mL) 中化合物2 (1g, 2.4mmol) 和Amberlist A-15的溶液反应, 直至原料完全消失 (通过TLC检查) (4h)。过滤反应混合物, 用 MeOH 洗涤A-15, 并在真空下除去溶剂。使如此生成的甲酯 (1.1g) 溶于新蒸馏的THF (15mL), 混合物在磁搅拌和氮气氛围下温热至 50°C 。然后滴加 Et_2O (3.83mL, 12mmol) 中的3M溴化苯基镁, 将所得混合物在相同温度搅拌另外4h。使溶液冷却至室温, 并加入环己烷 (25mL)。过滤所得悬浮液, 使胶-固体残余物溶于3N盐酸溶液 (50mL) 和二氯甲烷 (25mL) 的混合物。搅拌混合物30分钟。分离有机相, 水相用二氯甲烷 (3x25mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。使粗反应混合物再溶于二氯甲烷 (30mL), 并在 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (15mg, 0.115mmol) 存在下在室温与乙酸酐 (0.72mL, 7.6mmol) 反应3小时。在Celite®上过滤混合物, 用水 (50mL) 中的 NaOH 1M处理, 并用二氯甲烷 (3x15mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。在硅胶垫上过滤后, 以92%产率 (1.15g) 得到化合物3, 为白色固体。

[0143] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 0.64 (3H, s, CH_3 -18); 0.88 (3H, t, CH_3 -26); 0.93 (3H, s, CH_3 -19); 1.01 (3H, d, CH_3 -21); 2.03 (3H, s, AcO), 2.06 (3H, s, AcO), 2.18-2.31 (1H, m, CH -22); 4.58

(1H, m, CH-3); 5.09 (1H, m, CH-7); 6.11 (1H, dd, $J_1 = 6.2\text{Hz}$, $J_2 = 8.3\text{Hz}$; CH-23); 6.75–7.37 (10H, m, Ph). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.3, 11.4, 18.7, 20.3, 21.0, 21.2, 21.9, 22.7, 23.6, 26.4, 27.8, 28.6, 33.8, 34.8, 35.1, 35.6, 36.6, 38.5, 39.0, 41.0, 42.6, 44.6, 50.2, 55.5, 72.8, 74.2, 126.4, 126.7, 127.8, 128.6, 129.6, 140.1, 141.9, 142.6, 170.1, 170.3。

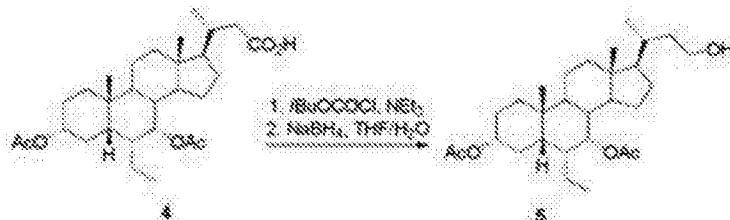
[0144] 步骤Ba: 3 α , 7 α -二乙酰氧基-6 α -乙基-24-降-5 β -胆烷-23-酸 (4)



在1.3mL的 H_2O 和2N H_2SO_4 (0.17mL) 中搅拌 NaIO_4 (1.32g, 6.186mmol)。15分钟后,使溶液冷却到 0°C ,并加入 RuCl_3 (7.13mg, 0.034mmol)。搅拌该混合物,直至颜色变成亮黄色。加入乙酸乙酯 (2.7mL) 和乙腈 (2.0mL),并搅拌所得混合物5分钟。在 0°C 加入化合物3 (400mg, 0.687mmol),并搅拌混合物,直至耗尽化合物2原料。将混合物滤出,倒到 H_2O 上,并用乙酸乙酯 (3x25mL) 萃取。合并的有机层用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。所得残余物通过快速色谱纯化,得到化合物4 (2.7g, 6.1mmol, 89%产率)。

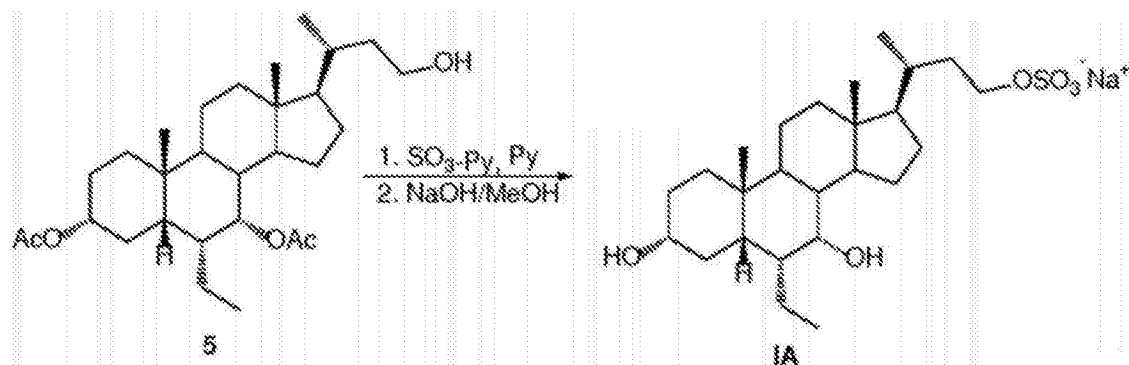
[0145] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.70 (3H, s, CH_3 -18); 0.88 (3H, t, CH_3 -26); 0.96 (3H, s, CH_3 -19); 1.04 (3H, d, CH_3 -21); 2.06 (3H, s, AcO), 2.09 (3H, s, AcO), 2.47 (1H, dd, CH-22); 4.54–4.62 (1H, m, CH-3); 5.12 (1H, s, CH-7). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.2, 11.3, 19.1, 20.2, 21.1, 21.8, 22.6, 23.4, 27.7, 28.6, 33.6, 34.0, 35.5, 38.9, 40.0, 41.1, 43.0, 45.0, 50.6, 55.7, 73.1, 74.6, 170.5, 170.7, 177.9。

[0146] 步骤C: 3 α , 7 α -二乙酰氧基-6 α -乙基-24-降-5 β -胆烷-23-醇 (5)



使新蒸馏THF (20mL) 中化合物4 (300mg, 0.6mmol)、氯甲酸异丁酯 (0.72mmol) 和三乙胺 (0.78mmol) 的搅拌冰冷溶液反应1小时。然后在真空下在氩气氛中过滤反应混合物。使粗物质冷却到 0°C ,并分批加入硼氢化钠 (1.27g, 33.6mmol)。将所得混合物搅拌1小时,然后加入 H_2O (3mL)。在室温搅拌反应混合物另外2小时,然后用3N盐酸 (50mL) 酸化,并用乙酸乙酯 (3x15mL) 萃取。用盐水 (1x15mL) 洗涤合并的有机萃取物,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩,得到化合物5 (300mg),该化合物用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0147] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.63 (3H, s, CH_3 -18); 0.86–0.97 (9H, m, CH_3 -19, CH_3 -21, CH_3 -25); 2.00 (3H, s, AcO); 2.00 (3H, s, AcO); 3.57–3.83 (2H, m, CH_2 -23); 4.54–4.62 (1H, m, CH-3); 5.12 (1H, s, CH-7). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.6, 11.7, 18.8, 20.7, 21.3, 21.4, 22.2, 23.0, 23.8, 26.8, 28.2, 29.0, 32.9, 34.1, 35.1, 35.5, 38.9, 39.4, 41.1, 42.9, 45.0, 50.5, 56.3, 60.8, 73.2, 74.5, 170.4, 170.6。

[0148] 步骤D: 3 α , 7 α , 23-三羟基-6 α -乙基-24-降-5 β -胆烷-23-O-硫酸钠盐 (IA)

将化合物5加入到无水吡啶 (2mL) 中三氧化硫吡啶络合物 (190mg, 1.2mmol) 的悬浮液, 并在氮气气氛下搅拌所得混合物24小时。除去溶剂, 使残余物溶于甲醇 (5mL), 并用MeOH (7mL) 中NaOH的10% (w/w) 溶液回流过夜。使溶剂蒸发, 所得白色固体溶于5mL H₂O/MeOH (1:1, v:v) 溶液, 通过NaOH活化的Dowex树脂, 首先用H₂O (40mL) 洗脱, 然后用H₂O/MeOH (1:1, v:v) (300mL) 洗脱。使包含化合物的流分蒸发至干, 所得固体通过反相柱RP-18 (Lobar C) 纯化, 用H₂O/MeOH的溶液作为流动相。以55%产率得到化合物IA。

[0149] m.p.: 183-184°C. ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.71 (3H, s, CH₃-18); 0.89-0.95 (6H, m, CH₃-19, CH₃-25); 0.99-1.01 (3H, d, J=6.5Hz, CH₃-21); 3.31 (1H, m, CH-3); 3.65 (1H, m, CH-7); 4.0-4.1 (2H, m, CH₂-23). ¹³C-NMR (CD₃OD) δ : 73.19, 71.15, 67.20, 57.77, 51.64, 46.95, 43.79, 43.12, 41.54, 41.04, 36.77, 36.62, 36.54, 34.49, 34.41, 34.22, 31.24, 29.34, 24.55, 23.75, 23.48, 21.96, 19.15, 12.19, 12.03.

[0150] 等同物

本领域的技术人员将认识到, 或只用常规试验就能够确定, 本文所述的具体实施方案和方法的许多等同物。这样的等同物旨在包括在本发明的范围内。

[0151] 在本文中引用的所有专利、专利申请和文献参考明确通过引用结合到本文中。

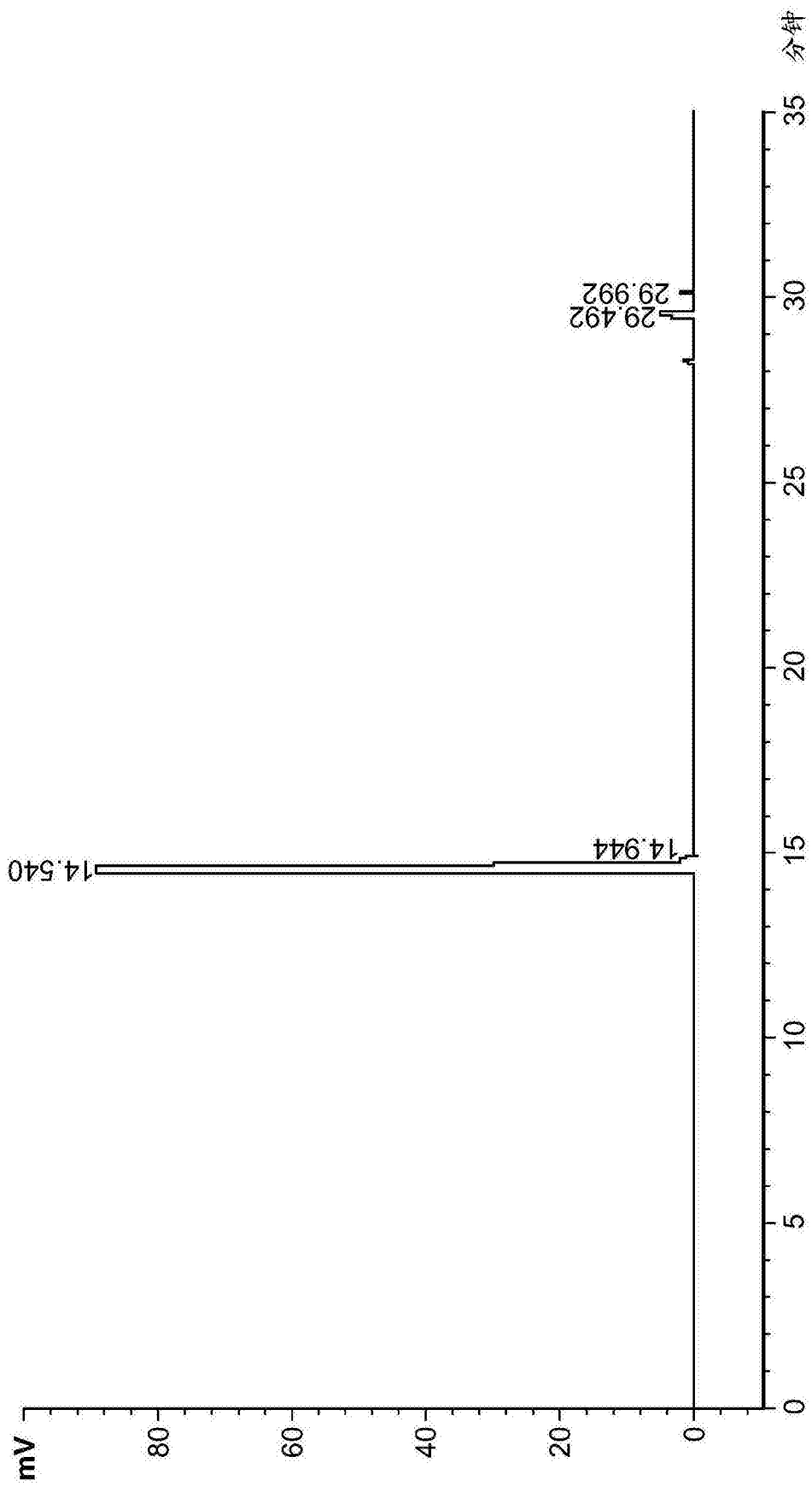


图1

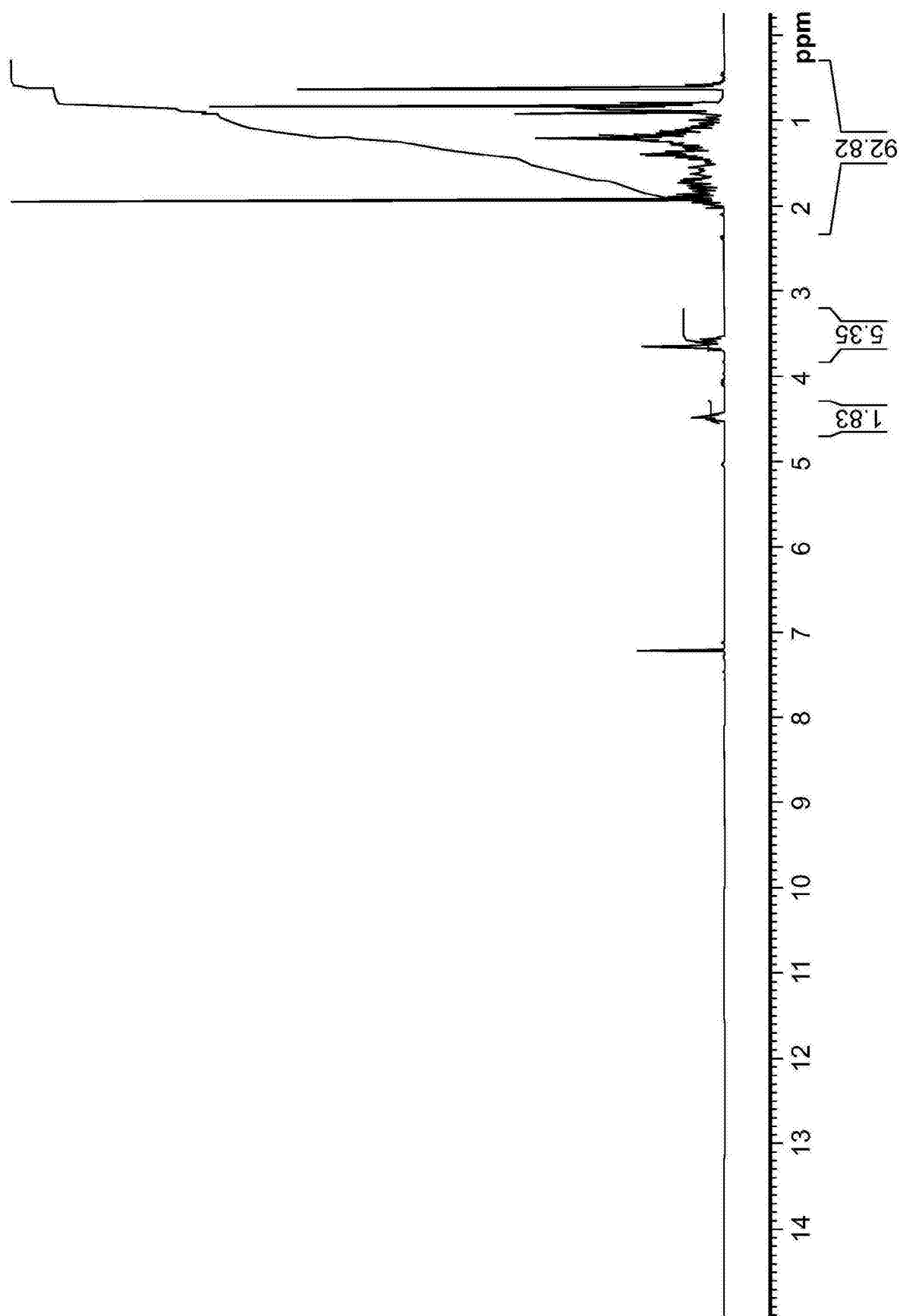


图2