



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115884978 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 31

(21) 申请号 202180051142.9

(22) 申请日 2021.08.11

(30) 优先权数据

63/068,498 2020.08.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/045467 2021.08.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/039983 EN 2022.02.24

(71) 申请人 沙山一号有限责任公司

地址 美国佛罗里达州

(72) 发明人 J·G·里德 J·P·雷迪

B·J·保罗 S·S·侯赛因

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 安佩东 黄革生

(51) Int.Cl.

C07J 43/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书17页

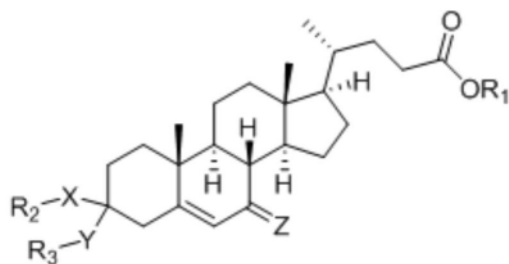
(54) 发明名称

制备胆酸衍生物的方法及其原料

(57) 摘要

制备胆酸衍生物,特别是熊去氧胆酸、牛磺熊去氧胆酸、7-酮基石胆酸、奥贝胆酸、它们的羧酸盐和羧酸酯的方法及其原料和中间体。

1. 式I的化合物：



式 I,

或其羧酸盐,

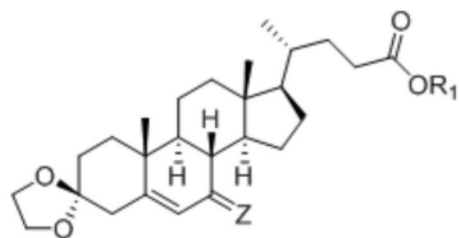
其中:

- a) X为氧基、硫基或N(R₄) ;
- b) Y为氧基或硫基;
- c) Z为氧代;
- d) R₁为氢、当所述化合物为羧酸盐时的抗衡离子、任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基;
- e) R₂和R₃独立地选自任选取代的C₁₋₂₀烷基和任选取代的芳基;
- f) R₂和R₃任选地与X和Y一起在式I的3-位上形成螺并环的杂环;和
- g) R₄为H、任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基。

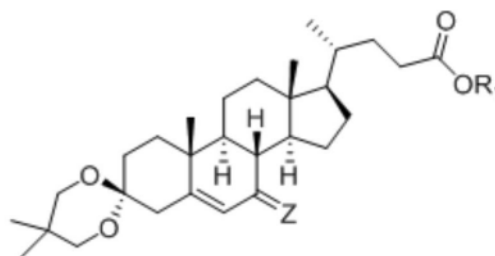
2. 权利要求1的化合物,其中X为氧基,且Y为氧基。

3. 权利要求1的化合物,其中X为氧基,Y为氧基,且R₂和R₃与X和Y一起在式I的3-位上形成螺并环的杂环。

4. 权利要求1的化合物,由式Ia或式Ib表示:



式 Ia, 或



式 Ib,

或其羧酸盐,其中R₁为氢或C₁₋₆烷基或当该化合物为羧酸盐时为抗衡离子。

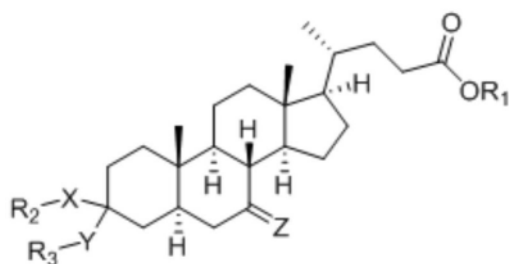
5. 权利要求4的式Ia的化合物,其中R₁为甲基。

6. 权利要求4的式Ia的化合物,其中R₁为乙基。

7. 权利要求4的式Ib的化合物,其中R₁为甲基。

8. 权利要求4的式Ib的化合物,其中R₁为乙基。

9. 式II的化合物:



式 II

或其羧酸盐，

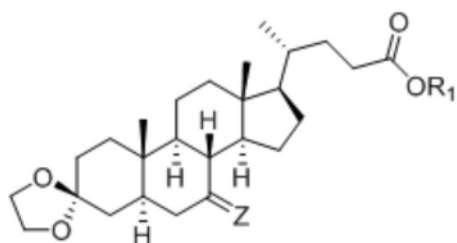
其中：

- a) X为氧基、硫基或N(R₄)；
- b) Y为氧基或硫基；
- c) Z为氧代；
- d) R₁为氢、当所述化合物为羧酸盐时的抗衡离子、任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基；
- e) R₂和R₃独立地选自任选取代的C₁₋₂₀烷基和任选取代的芳基；
- f) R₂和R₃任选地与X和Y一起在式II的3-位上形成螺并环的杂环；和
- g) R₄为H、任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基。

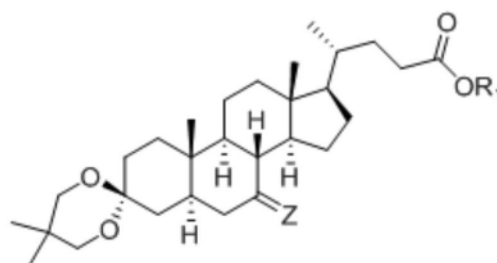
10. 权利要求9的化合物，其中X为氧基，且Y为氧基。

11. 权利要求9的化合物，其中X为氧基，Y为氧基，且R₂和R₃与X和Y一起在式II的3-位上形成螺并环的杂环。

12. 权利要求9化合物，由式IIa或式IIb表示：



式 IIa, 或



式 IIb,

或其羧酸盐，其中R₁为氢或C₁₋₆烷基或当该化合物为羧酸盐时为抗衡离子。

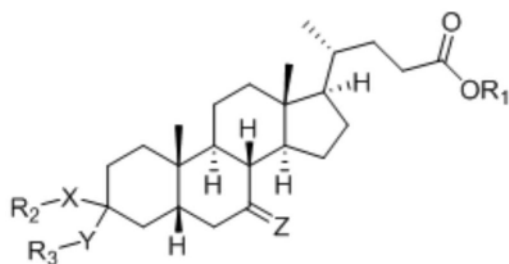
13. 权利要求12的式IIa的化合物，其中R₁为甲基。

14. 权利要求12的式IIa的化合物，其中R₁为乙基。

15. 权利要求12的式IIb的化合物，其中R₁为甲基。

16. 权利要求12的式IIb的化合物，其中R₁为乙基。

17. 式III的化合物：



式 III

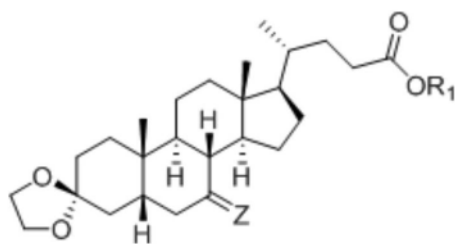
其中：

- a) X为氧基、硫基或N(R₄)；
- b) Y为氧基或硫基；
- c) Z为氧代；
- d) R₁为任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基；
- e) R₂和R₃独立地选自任选取代的C₁₋₂₀烷基和任选取代的芳基；
- f) R₂和R₃任选地与X和Y一起在式III的3-位上形成螺并环的杂环；和
- g) R₄为H、任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基。

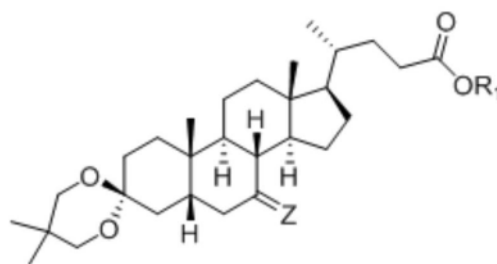
18. 权利要求17的化合物，其中X为氧基，且Y为氧基。

19. 权利要求17的化合物，其中X为氧基，Y为氧基，且R₂和R₃与X和Y一起在式III的3-位上形成螺并环的杂环。

20. 式IIIa或式IIIb的化合物：



式 IIIa, 或



式 IIIb,

或其羧酸盐，

其中：

- a) Z为氧代；和
- b) R₁为氢、当所述化合物为羧酸盐时的抗衡离子、任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基。

21. 权利要求20的式IIIa的化合物，其中R₁为甲基。

22. 权利要求20的式IIIa的化合物，其中R₁为乙基。

23. 权利要求20的式IIIb的化合物，其中R₁为甲基。

24. 权利要求20的式IIIb的化合物，其中R₁为乙基。

25. 将权利要求1、17或20任一项的化合物转化成熊去氧胆酸或其24-位上的羧酸盐的方法，包括：

- a) 当存在5,6-烯双键时，将5,6-烯双键还原成具有5β立体化学的二氢产物；
- b) 水解3-位上的电负性基团，产生3-酮基；

- c) 将3-酮基还原成3 α -羟基;
- d) 将7-酮基还原成7 β -羟基;和
- e) 当R₁为烷基或芳基时,将-CO₂R₁酯水解成羧酸;

其中除步骤(b)必须在步骤(c)之前进行之外,步骤(a)-(e)可以依次、同时或按照任意顺序进行。

26. 权利要求25的方法,还包括将24-羧酸或酯基转化成可以用作酰化剂的衍生物,且使该衍生物与牛磺酸反应,形成TUDCA或其药学上可接受的盐。

27. 将权利要求1、17或20任一项的化合物转化成7-酮基石胆酸或其24-位上的酯或羧酸盐的方法,包括:

- a) 当存在5,6-烯双键时,将5,6-烯双键还原成具有5 β 立体化学的二氢产物;
- b) 水解3-位上的电负性基团以替代3-酮基;
- c) 将3-酮基还原成3 α -羟基;和
- d) 当R₁为烷基或芳基时,任选地将-CO₂R₁酯水解成羧酸;

其中除步骤(b)必须在步骤(c)之前进行之外,步骤(a)-(d)可以依次、同时或按照任意顺序进行。

28. 将权利要求1、17或20任一项的化合物转化成奥贝胆酸或或其24-位上的酯或羧酸盐的方法,包括:

- a) 当存在5,6-烯双键时,将5,6-烯双键还原成具有5 β 立体化学的二氢产物;
- b) 水解3-位上的电负性基团,产生3-酮基;
- c) 将3-酮基还原成3 α -羟基;
- d) 与二异丙基氨基锂和三甲基氯硅烷反应,在6,7-位上形成烯醇硅烷;
- e) 与乙醛和三氟化硼-醚合物反应,在6-位上产生乙亚基;
- f) 当R₁为烷基或芳基时,将-CO₂R₁酯水解成羧酸;
- g) 与氢和披钨碳催化剂反应,产生6 α -乙基;和
- h) 将7-酮基还原成7 α -羟基。

29. 将权利要求1、17或20任一项的化合物转化成牛磺熊去氧胆酸(“TUDCA”)或其药学上可接受的盐的方法,包括:

- a) 当存在5,6-烯双键时,将5,6-烯双键还原成具有5 β 立体化学的二氢产物;
- b) 水解3-位上的电负性基团,产生3-酮基;
- c) 将3-酮基还原成3 α -羟基;
- d) 将7-酮基还原成7 β -羟基;
- e) 将24-羧酸或酯基转化成可以用作酰化剂的衍生物;和
- f) 使该衍生物与牛磺酸反应,形成TUDCA或其药学上可接受的盐;

其中除步骤(b)必须在步骤(c)之前进行和步骤(e)必须在步骤(f)之前进行之外,步骤(a)-(e)可以依次、同时或按照任意顺序进行。

制备胆酸衍生物的方法及其原料

发明领域

[0001] 本发明总体涉及制备胆酸衍生物、特别是熊去氧胆酸、牛磺熊去氧胆酸、7-酮基石胆酸、奥贝胆酸、它们的羧酸盐和羧酸酯的方法及其原料和中间体。

[0002] 发明背景

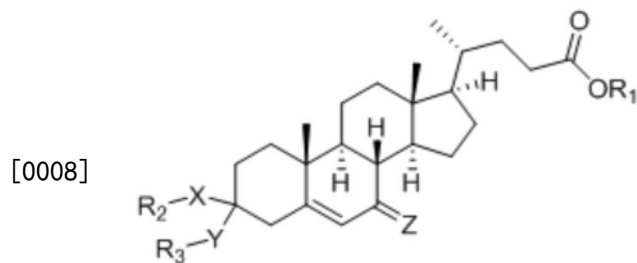
[0003] 胆酸及其衍生物可用于许多医学应用和研究活动。以商品名Cholbam[®]销售的胆酸本身被批准用于治疗因单一酶缺陷而患有胆汁酸合成障碍的儿童和成人,以及用于治疗过氧化物酶体失调(例如Zellweger综合征)。已经测试了7-酮基石胆酸对内源性胆汁酸合成、胆汁胆固醇饱和的影响,以及其作为鹅去氧胆酸和熊去氧胆酸的前体的可能作用。参见Salen等人,Gastroenterology,1982;83:341-7。以商品名URSO 250[®]和URSO Forte[®]片剂销售的熊去氧胆酸(a/k/a UDCA或熊去氧胆酸)被批准用于治疗患有原发性胆汁性肝硬化(PBC)的患者。最近,以商品名Ocaliva[®]销售的奥贝胆酸被批准用于在对UDCA反应不足的成人中与UDCA组合治疗PBC,或者在不能耐受UDCA的成人中作为单一疗法。

[0004] 尽管存在对胆酸衍生物的这种显著的医学关注,但合成所述衍生物的方法仍然是繁琐的低效过程,并且提出了许多方法。Fantin等人,Steroids,1993年11月;58:524-526公开了7 α -、12 α -、12 β -羟基和7 α -、12 α -和7 α -、12 β -二羟基-3-酮基胆烷酸的制备方法,其通过将3-酮基保护为二甲基缩酮,随后用硼氢化钠还原相应的7-和12-氧代官能团来进行。Galvin的W0 2017/079062 A1报道了通过在7-酮基石胆酸(KLCA)的C-6位直接烷基化来制备奥贝胆酸的方法。He等人,Steroids,2018年12月;140:173-178公开了通过多个反应从廉价且容易获得的胆酸生产熊去氧胆酸(UDCA)和奥贝胆酸(OCA)的合成路径。Wang等人,Steroids 157 (2020) 108600类似地报道了通过多个反应从商购的双降醇(BA)生产熊去氧胆酸(UDCA)的合成路径。

[0005] 需要更有效的制备胆酸衍生物的方法,包括其原料和中间体。特别需要更有效的制备熊去氧胆酸、牛磺熊去氧胆酸、7-酮基石胆酸、奥贝胆酸、它们的羧酸盐和羧酸酯的方法及其原料和中间体。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明的第一个方面提供了用作合成或发酵具有5 α 或5 β 立体化学的胆酸衍生物的中间体。因此,在第一个主要的实施方案中,本发明提供了式I的化合物:

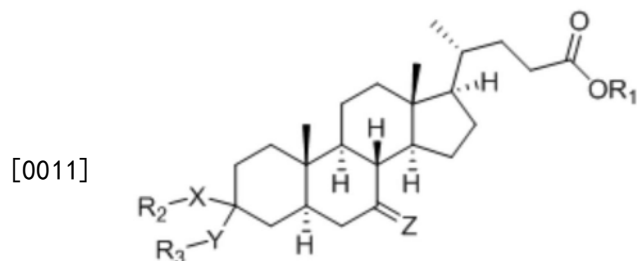


式 I,

[0009] 或其羧酸盐,其中:(a) X为氧基、硫基或N(R₄);(b) Y为氧基或硫基;(c) Z为氧代;

(d) R_1 为氢、当所述化合物为羧酸盐时的抗衡离子、任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基；
 (e) R_2 和 R_3 独立地选自任选取代的 C_{1-20} 烷基和任选取代的芳基；(f) R_2 和 R_3 任选地与 X 和 Y 一起在式 I 的 3-位上形成螺并环的杂环；和 (g) R_4 为 H、任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基。

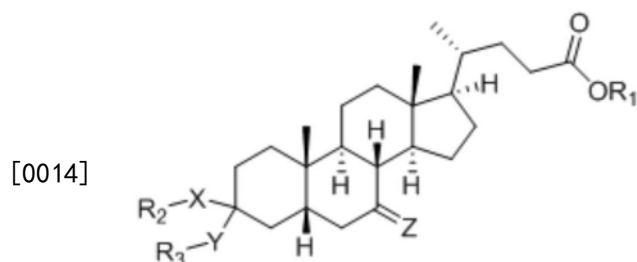
[0010] 在另一个方面，本发明提供了用作合成或发酵具有 5α 立体化学的胆酸衍生物的中间体的化合物。因此在第二个主要的实施方案中，本发明提供了式 II 的化合物：



式 II,

[0012] 或其羧酸盐，其中：(a) X 为氧基、硫基或 N (R_4)；(b) Y 为氧基或硫基；(c) Z 为氧代；
 (d) R_1 为氢、当所述化合物为羧酸盐时的抗衡离子、任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基；
 (e) R_2 和 R_3 独立地选自任选取代的 C_{1-20} 烷基和任选取代的芳基；(f) R_2 和 R_3 任选地与 X 和 Y 一起在式 I 的 3-位上形成螺并环的杂环；和 (g) R_4 为 H、任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基。

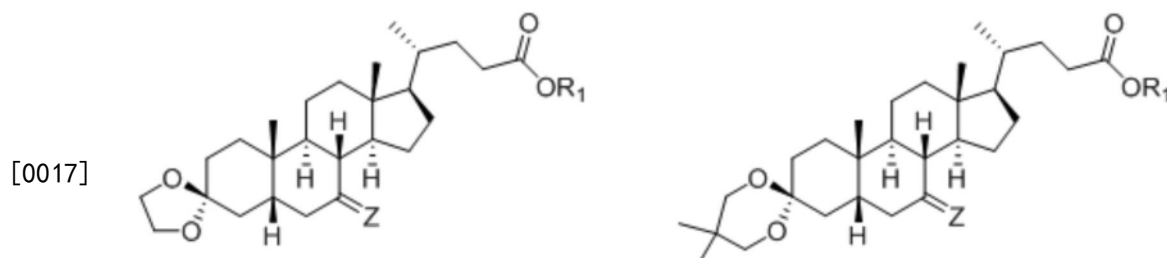
[0013] 仍然在另一个方面，本发明提供了用作合成或发酵具有 5β 立体化学的胆酸衍生物的中间体的化合物。因此，在第三个主要的实施方案中，本发明提供了式 III 的化合物：



式 III

[0015] 其中：(a) X 为氧基、硫基或 N (R_4)；(b) Y 为氧基或硫基；(c) Z 为氧代；(d) R_1 为任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基；(e) R_2 和 R_3 独立地选自任选取代的 C_{1-20} 烷基和任选取代的芳基；(f) R_2 和 R_3 任选地与 X 和 Y 一起在式 I 的 3-位上形成螺并环的杂环；和 (g) R_4 为 H、任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基。

[0016] 在第四个主要的实施方案中，本发明提供了式 IIIa 或式 IIIb 的化合物：



式 IIIa, 或

式 IIIb

[0018] 或其羧酸盐，其中：(a) Z 为氧代；和 (b) R_1 为氢、当所述化合物为羧酸盐时的抗衡离

子、任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基。

[0019] 更进一步的实施方案涉及将本发明的5 β ,7-酮基或5,6-脱氢,7-酮基化合物转化成胆酸衍生物的方法。因此,在第五个主要的实施方案中,本发明提供了将本发明的任何5 β ,7-酮基或5,6-脱氢,7-酮基化合物转化成熊去氧胆酸或其在24-位上的羧酸盐的方法,包括:(a)当存在5,6-烯炔双键时,将5,6-烯炔双键还原成具有5 β 立体化学的二氢产物;(b)水解3-位的电负性基团,得到3-酮基;(c)将3-酮基还原成3 α -羟基;(d)将7-酮基还原成7 β -羟基;和(e)当 R_1 是烷基或芳基时,将 $-CO_2R_1$ 酯水解成羧酸;其中除步骤(b)必须在步骤(c)之前进行之外,步骤(a)-(e)可以依次、同时或按照任意顺序进行。

[0020] 在第六个主要的实施方案中,本发明提供了将本发明的任何5 β ,7-酮基或5,6-脱氢,7-酮基化合物转化成7-酮基石胆酸或其在24-位上的酯或羧酸盐的方法,包括:(a)当存在5,6-烯炔双键时,将5,6-烯炔双键还原成具有5 β 立体化学的二氢产物;(b)水解3-位的电负性基团,得到3-酮基;(c)将3-酮基还原成3 α -羟基;和(d)当 R_1 是烷基或芳基时,任选地将 $-CO_2R_1$ 酯水解成羧酸;其中除步骤(b)必须在步骤(c)之前进行之外,步骤(a)-(d)可以依次、同时或按照任意顺序进行。

[0021] 在第七个主要的实施方案中,本发明提供了将本发明的任何5 β ,7-酮基或5,6-脱氢,7-酮基化合物转化成奥贝胆酸或其在24位上的酯或羧酸盐的方法,包括:(a)当存在5,6-烯炔双键时,将5,6-烯炔双键还原成具有5 β 立体化学的二氢产物;(b)水解3-位的电负性基团,得到3-酮基;(c)将3-酮基还原成3 α -羟基;(d)与二异丙基氨基锂和三甲基氯硅烷反应,在6,7-位形成烯醇硅烷;(e)与乙醛和三氟化硼-醚合物反应,得到6-位上的乙亚基;(f)当 R_1 是烷基或芳基时,将 $-CO_2R_1$ 酯水解成羧酸;(g)与氢和披钨碳催化剂反应生成6 α -乙基;和(h)将7-酮基还原成7 α -羟基,例如通过与硼氢化钠反应。

[0022] 在第八个主要的实施方案中,本发明提供了将本发明的任何5 β ,7-酮基或5,6-脱氢,7-酮基化合物转化成牛磺熊去氧胆酸(“TUDCA”)或其药学上可接受的盐的方法,包括:(a)当存在5,6-烯炔双键时,将5,6-烯炔双键还原成具有5 β 立体化学的二氢产物;(b)水解3-位的电负性基团产生3-酮基;(c)将3-酮基还原成3 α -羟基;(d)将7-酮基还原成7 β -羟基;和(e)将24-羧酸或酯基转化成可用作酰化剂的衍生物,和(f)使该衍生物与牛磺酸反应形成TUDCA或其药学上可接受的盐,其中除步骤(b)必须在步骤(c)之前进行和步骤(e)必须在步骤(f)之前进行之外,步骤(a)-(f)可以依次、同时或以任意顺序进行。

[0023] 本发明的另外的优点部分地在下面的描述中阐述,并且部分地将从该描述中显而易见,或者可以通过实施本发明而习得。本发明的优点将通过所附权利要求中特别指出的要素和组合来实现和获得。应当理解,前述一般性描述和下面的详细描述仅为示例性和解释性的,而不是对所要求保护的本发明的限制。

[0024] 发明详述

[0025] 术语的定义和使用

[0026] 如本说明书和权利要求书中所使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代物,上下文另有明确规定的除外。例如,术语“规范/规格”是指用于本公开的方法和系统的一个或多个规范/规格。“炔”包括两种或更多种此类炔的混合物等。如本文所用的词语“或”或类似术语意指具体列表的任何一个成员,并且还包括该列表的成员的任意组合。

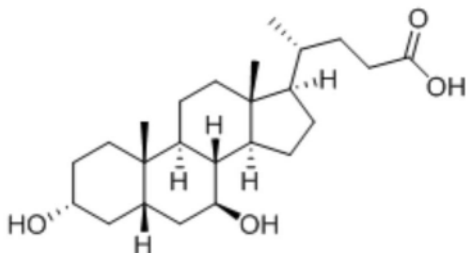
[0027] 如在本说明书和随后的权利要求书中所使用的,词语“包含(comprise)”和该词语

的变化形式,例如“包含(comprising)”和“包含(comprises)”意指“包括、但不限于”,并且不旨在排除例如其他添加物、组分、整数或步骤。当要素被描述为包含一个或多个组分、步骤或条件时,应当理解,该要素也可以被描述为“由该组分、步骤或条件组成”或“基本上由该组分、步骤或条件或多个组分、步骤或条件组成”。

[0028] 当在本文中使用时,术语“约”将补偿制药工业中允许的和药物产品中固有的可变性。在一个实施方案中,该术语允许在所述规格或标准的5%内的任何变化。在一个实施方案中,该术语允许在所述规格或标准的10%内的任何变化。

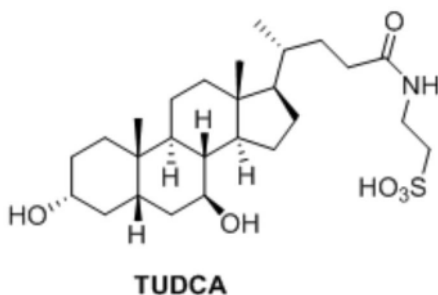
[0029] 熊去氧胆酸,3 α ,7 β -二羟基-5 β -胆烷酸或简称熊去氧胆酸或UDCA是鹅去氧胆酸的差向异构体,其具有如下化学结构:

[0030]



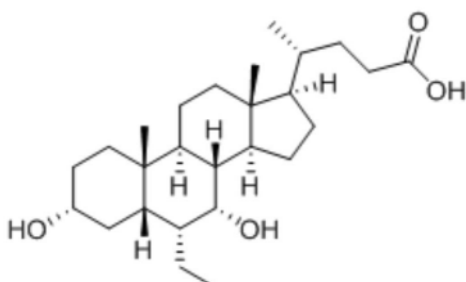
[0031] 牛磺熊去氧胆酸或TUDCA具有如下化学结构:

[0032]



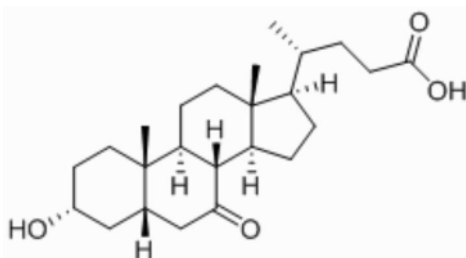
[0033] 奥贝胆酸或3 α ,7 α -二羟基6 α -乙基-5 β -胆烷-24-酸具有如下化学结构:

[0034]



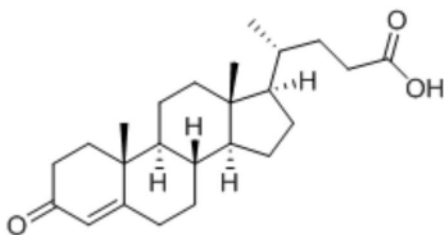
[0035] 7-酮基石胆酸或3 α -羟基-7-酮基-5 β -胆烷酸具有如下化学结构:

[0036]



[0037] KCEA或3-酮基胆-4-烯酸具有如下化学结构:

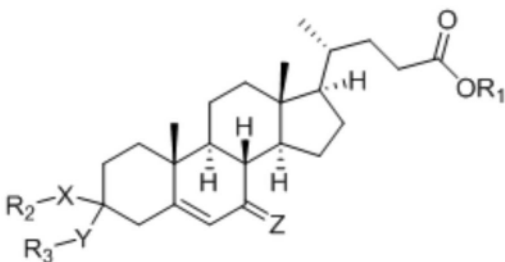
[0038]



[0039] 讨论

[0040] 在第一个主要的实施方案中,本发明提供了式I的化合物:

[0041]



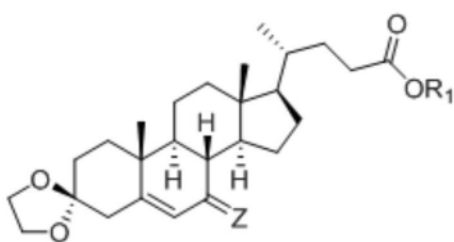
式 I,

[0042] 或其羧酸盐,其中:(a) X为氧基、硫基或N(R₄);(b) Y为氧基或硫基;(c) Z为氧代;(d) R₁为氢、当所述化合物为羧酸盐时的抗衡离子、任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基;(e) R₂和R₃独立地选自任选取代的C₁₋₂₀烷基和任选取代的芳基;(f) R₂和R₃任选地与X和Y一起在式I的3-位上形成螺并环的杂环;和(g) R₄为H、任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基。

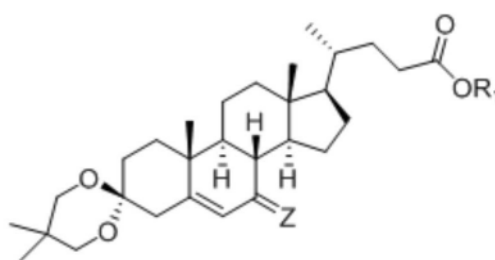
[0043] 在第一个主要实施方案的一个优选的子实施方案中,X为氧基,且Y为氧基(子实施方案1a)。在该第一个主要实施方案的另一个优选子实施方案中,X为氧基,Y为氧基,且R₂和R₃与X和Y一起在式I的3-位上形成螺并环的杂环,优选环状缩酮(取代的或未取代的),其中3-碳是缩酮碳(子实施方案1d)。

[0044] 与第一个主要的实施方案相关的另外的子实施方案由式Ia和式Ib定义,其中R₂和R₃与X和Y一起在式I的3-位上形成螺并环杂环。特别地,它们连接形成在式I的3-位上的环状缩酮,如式Ia和Ib中所示:

[0045]



式 Ia, 或



式 Ib,

[0046] 或其羧酸盐,其中Z为氧代,且R₁为氢或C₁₋₂₀烷基或当所述化合物为羧酸盐时的抗衡离子(子实施方案1g)。

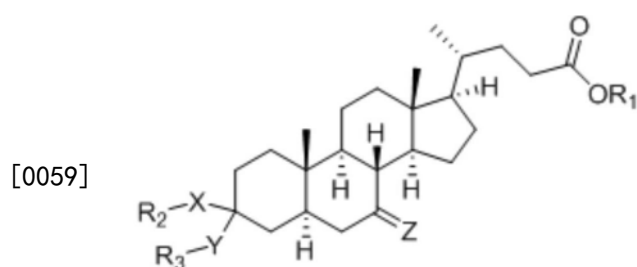
[0047] 当存在如下情况时,定义了优选的子实施方案:

[0048] • 所述化合物由式Ia表示,且R₁为甲基(子实施方案1h)。

[0049] • 所述化合物由式Ia表示,且R₁为乙基(子实施方案1i)。

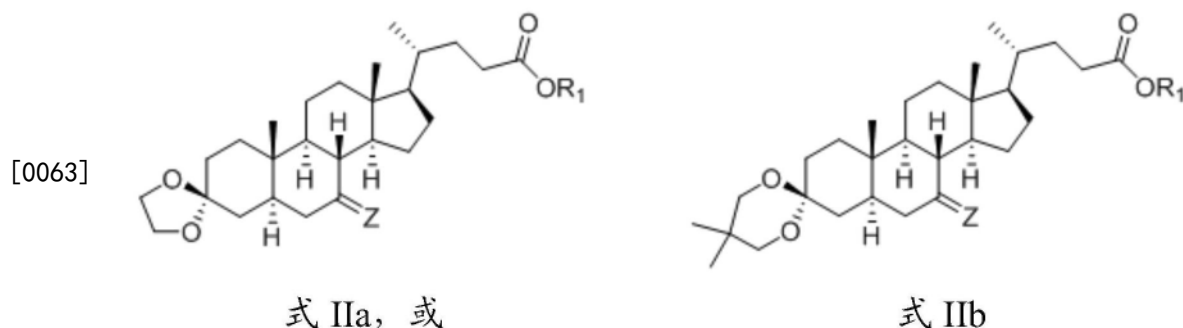
[0050] • 所述化合物由式Ia表示,且R₁为氢(子实施方案1j)。

- [0051] • 所述化合物为式Ia的羧酸盐,且 R_1 为抗衡离子(子实施方案1k)。
- [0052] • 所述化合物由式Ia表示,且 R_1 为任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基(子实施方案1l)。
- [0053] • 所述化合物由式Ib表示,且 R_1 为甲基(子实施方案1m)。
- [0054] • 所述化合物由式Ib表示,且 R_1 为乙基(子实施方案1n)。
- [0055] • 所述化合物由式Ib表示,且 R_1 为氢(子实施方案1o)。
- [0056] • 所述化合物为式Ib的羧酸盐,且 R_1 为抗衡离子(子实施方案1p)。
- [0057] • 所述化合物由式Ib表示,且 R_1 为任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基(子实施方案1q)。
- [0058] 在第二个主要的实施方案中,本发明提供了式II的化合物:



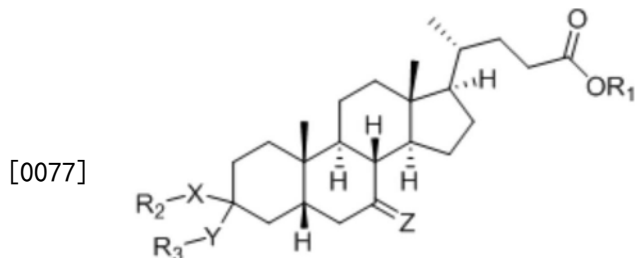
式 II

- [0060] 或其羧酸盐,其中:(a) X为氧基、硫基或 $N(R_4)$; (b) Y为氧基或硫基; (c) Z为氧代; (d) R_1 为氢、当所述化合物为羧酸盐时的抗衡离子、任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基; (e) R_2 和 R_3 独立地选自任选取代的 C_{1-20} 烷基和任选取代的芳基; (f) R_2 和 R_3 任选地与X和Y一起在式I的3-位上形成螺并环的杂环;和(g) R_4 为H、任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基。
- [0061] 在第二个主要实施方案的一个优选的子实施方案中,X为氧基,且Y为氧基(子实施方案2a)。在该第二个主要实施方案的另一个优选的子实施方案中,X为氧基,Y为氧基,且 R_2 和 R_3 与X和Y一起在式I的3-位上形成螺并环的杂环,优选环状缩酮(取代或未取代的),其中3-碳为缩酮碳(子实施方案2b)。
- [0062] 涉及第二个主要实施方案的另外的子实施方案由式IIa和式IIb定义,其中 R_2 和 R_3 与X和Y一起在式II的3-位上形成螺并环的杂环。特别地,它们连接形成在式II的3-位上的环状缩酮,如式IIa和IIb中所示:



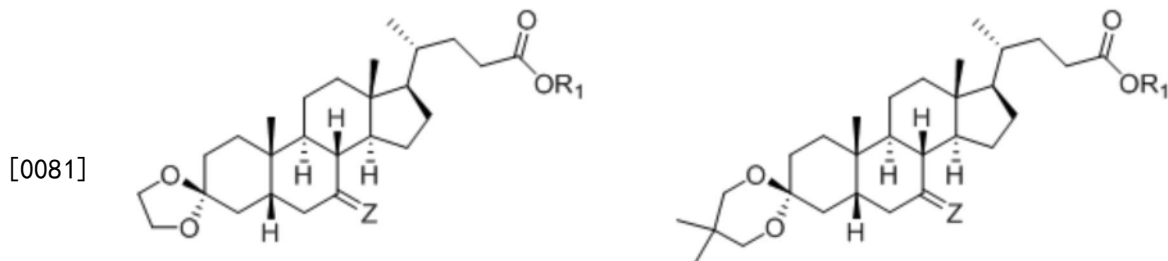
- [0064] 或其羧酸盐,其中 R_1 为氢或 C_{1-20} 烷基或当所述化合物为羧酸盐时的抗衡离子(子实施方案2c)。
- [0065] 当存在如下情况时,定义了优选的子实施方案:

- [0066] • 所述化合物由式IIa表示,且R₁为甲基(子实施方案2d)。
- [0067] • 所述化合物由式IIa表示,且R₁为乙基(子实施方案2e)。
- [0068] • 所述化合物由式IIa表示,且R₁为氢(子实施方案2f)。
- [0069] • 所述化合物为式IIa的羧酸盐,且R₁为抗衡离子(子实施方案2g)。
- [0070] • 所述化合物由式IIa表示,且R₁为任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基(子实施方案2h)。
- [0071] • 所述化合物由式IIb表示,且R₁为甲基(子实施方案2i)。
- [0072] • 所述化合物由式IIb表示,且R₁为乙基(子实施方案2j)。
- [0073] • 所述化合物由式IIb表示,且R₁为氢(子实施方案2k)。
- [0074] • 所述化合物为式IIb的羧酸盐,且R₁为抗衡离子(子实施方案2l)。
- [0075] • 所述化合物由式IIb表示,且R₁为任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基(子实施方案2m)。
- [0076] 本发明的第三个主要的实施方案提供了式III的化合物:



式 III,

- [0078] 其中：(a) X为氧基、硫基或N(R₄)；(b) Y为氧基或硫基；(c) Z为氧代；(d) R₁为任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基；(e) R₂和R₃独立地选自任选取代的C₁₋₂₀烷基和任选取代的芳基；(f) R₂和R₃任选地与X和Y一起在式I的3-位上形成螺并环的杂环；和(g) R₄为H、任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基。
- [0079] 在第三个主要实施方案的一个优选的子实施方案中，X为氧基，且Y为氧基（子实施方案3a）。在第三个主要实施方案的另一个优选的子实施方案中，X为氧基，Y为氧基，且R₂和R₃与X和Y一起在式I的3-位上形成螺并环的杂环，优选缩酮（子实施方案3b）。
- [0080] 本发明的第四个主要的实施方案提供了式IIIa或式IIIb的化合物：



式 IIIa, 或

式 IIIb

- [0082] 或其羧酸盐,其中:(a) Z为氧代;(b) R₁为氢、当所述化合物为羧酸盐时的抗衡离子、任选取代的C₁₋₂₀烷基或任选取代的芳基。
- [0083] 当存在如下情况时,定义了优选的子实施方案:
- [0084] • 所述化合物由式IIIa表示,且R₁为甲基(子实施方案3d)。

- [0085] • 所述化合物由式IIIa表示,且 R_1 为乙基(子实施方案3e)。
- [0086] • 所述化合物由式IIIa表示,且 R_1 为氢(子实施方案3f)。
- [0087] • 所述化合物为式IIIa的羧酸盐,且 R_1 为抗衡离子(子实施方案3g)。
- [0088] • 所述化合物由式IIIa表示,且 R_1 为任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基(子实施方案3h)。
- [0089] • 所述化合物由式IIIb表示,且 R_1 为甲基(子实施方案3i)。
- [0090] • 所述化合物由式IIIb表示,且 R_1 为乙基(子实施方案3j)。
- [0091] • 所述化合物由式IIIb表示,且 R_1 为氢(子实施方案3k)。
- [0092] • 所述化合物为式IIIb的羧酸盐,且 R_1 为抗衡离子(子实施方案3l)。
- [0093] • 所述化合物由式IIIb表示,且 R_1 为任选取代的 C_{1-20} 烷基或任选取代的芳基(子实施方案3m)。
- [0094] 另外的实施方案涉及由本发明的5 β ,7-酮基或5,6-去氢,7-酮基化合物制备有用的胆酸衍生物的方法,包括UDCA、7-酮基石胆酸或奥贝胆酸。该方法可以基于众所周知的化学反应在本领域众所周知的条件下进行,例如,如Michael B.Smith和Jerry March的March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure(Wiley-Interscience,第6版,2007)中所述。
- [0095] 因此,本发明的第五个主要的实施方案提供了将本发明的任何5 β ,7-酮基或5,6-去氢,7-酮基化合物转化成熊去氧胆酸或其24-位上的羧酸盐的方法,包括:(a)当存在5,6-烯双键时,将5,6-烯双键还原成具有5 β 立体化学的二氢产物;(b)将3-位上的电负性基团转化成3-酮基;(c)将3-酮基还原成3 α -羟基;(d)将7-酮基还原成7 β -羟基;和(e)当 R_1 为烷基或芳基时,将 $-CO_2R_1$ 酯水解成羧酸;其中除步骤(b)必须在步骤(c)之前进行之外,步骤(a)-(e)可以依次、同时或按照任意顺序进行。
- [0096] 任选地,可以进一步将UDCA转化成TUDCA。因此,第五个主要的实施方案还可以进一步包括将24-羧酸或酯基转化成可以作为酰化剂的衍生物,并且使该衍生物与牛磺酸反应,形成TUDCA或其药学上可接受的盐。
- [0097] 在第五个主要实施方案的不同实施方案中,用作该第五个主要实施方案中的原料的5 β ,7-酮基或5,6-脱氢,7-酮基化合物由第一个主要实施方案的化合物、子实施方案1a的化合物、子实施方案1d的化合物、子实施方案1g的化合物、子实施方案1h的化合物、子实施方案1i的化合物、子实施方案1j的化合物、子实施方案1k的化合物、子实施方案1l的化合物、子实施方案1m的化合物、子实施方案1n的化合物、子实施方案1o的化合物、子实施方案1p的化合物、子实施方案1q的化合物、第三个主要实施方案的化合物、子实施方案3a的化合物、子实施方案3b的化合物、第四个主要实施方案的化合物、子实施方案3c的化合物、子实施方案3d的化合物、子实施方案3e的化合物、子实施方案3f的化合物、子实施方案3g的化合物、子实施方案3h的化合物、子实施方案3i的化合物、子实施方案3j的化合物、子实施方案3k的化合物、子实施方案3l的化合物、子实施方案3m的化合物或其任意组合表示。
- [0098] 在第六个主要的实施方案中,本发明提供了将本发明的任何5 β ,7-酮基或5,6-脱氢,7-酮基化合物转化成7-酮基石胆酸或其24-位上的酯或羧酸盐的方法,包括:(a)当存在5,6-烯双键时,将5,6-烯双键还原成具有5 β 立体化学的二氢产物;(b)水解3-位上的电负性基团产生3-酮基;(c)将3-酮基还原成3 α -羟基;和(d)当 R_1 是烷基或芳基时,任选地将-

CO₂R₁酯水解成羧酸；其中除步骤(b)必须在步骤(c)之前进行之外，步骤(a) - (d)可以依次、同时或按照任意顺序进行。

[0099] 在第六个主要实施方案的不同实施方案中，用作该第六个主要实施方案中的原料的5β,7-酮基或5,6-脱氢,7-酮基化合物由第一个主要实施方案的化合物、

[0100] 子实施方案1a的化合物、子实施方案1d的化合物、子实施方案1g的化合物、子实施方案1h的化合物、子实施方案1i的化合物、子实施方案1j的化合物、子实施方案1k的化合物、子实施方案1l的化合物、子实施方案1m的化合物、子实施方案1n的化合物、子实施方案1o的化合物、子实施方案1p的化合物、子实施方案1q的化合物、第三个主要实施方案的化合物、子实施方案3a的化合物、子实施方案3b的化合物、第四个主要实施方案的化合物、子实施方案3c的化合物、子实施方案3d的化合物、子实施方案3e的化合物、子实施方案3f的化合物、子实施方案3g的化合物、子实施方案3h的化合物、子实施方案3i的化合物、子实施方案3j的化合物、子实施方案3k的化合物、子实施方案3l的化合物、子实施方案3m的化合物或其任意组合表示。

[0101] 在第七个主要的实施方案中，本发明提供了将本发明的任何5β,7-酮基或5,6-脱氢,7-酮基化合物转化成奥贝胆酸或其24-位上的酯或羧酸盐的方法，包括：(a)当存在5,6-烯炔双键时，将5,6-烯炔双键还原成具有5β立体化学的二氢产物；(b)水解3-位上的电负性基团产生3-酮基；(c)将3-酮基还原成3α-羟基；(d)与二异丙基氨基锂和三甲基氯硅烷反应，在6,7-位上形成烯醇硅烷；(e)与乙醛和三氟化硼-醚合物反应，在6-位上产生乙亚基；(f)当R₁是烷基或芳基时，将-CO₂R₁酯水解成羧酸；(g)与氢和披钨碳催化剂反应，产生6α-乙基；和(h)将7-酮基还原成7α-羟基，例如通过与硼氢化钠反应。

[0102] 在第七个主要实施方案的不同实施方案中，用作该第七个主要实施方案中的原料的5β,7-酮基或5,6-脱氢,7-酮基化合物由第一个主要实施方案的化合物、子实施方案1a的化合物、子实施方案1d的化合物、子实施方案1g的化合物、子实施方案1h的化合物、子实施方案1i的化合物、子实施方案1j的化合物、子实施方案1k的化合物、子实施方案1l的化合物、子实施方案1m的化合物、子实施方案1n的化合物、子实施方案1o的化合物、子实施方案1p的化合物、子实施方案1q的化合物、第三个主要实施方案的化合物、子实施方案3a的化合物、子实施方案3b的化合物、第四个主要实施方案的化合物、子实施方案3c的化合物、子实施方案3d的化合物、子实施方案3e的化合物、子实施方案3f的化合物、子实施方案3g的化合物、子实施方案3h的化合物、子实施方案3i的化合物、子实施方案3j的化合物、子实施方案3k的化合物、子实施方案3l的化合物、子实施方案3m的化合物或其任意组合表示。

[0103] 在第八个主要的实施方案中，本发明提供了将本发明的任何5β,7-酮基或5,6-脱氢,7-酮基化合物转化成牛磺熊去氧胆酸(“TUDCA”)或其药学上可接受的盐的方法，包括：(a)当存在5,6-烯炔双键时，将5,6-烯炔双键还原成具有5β立体化学的二氢产物；(b)水解3-位上的电负性基团产生3-酮基；(c)将3-酮基还原成3α-羟基；(d)将7-酮基还原成7β-羟基；和(e)将24-羧酸或酯基转化成可以用作酰化剂的衍生物；和(f)使该衍生物与牛磺酸反应，形成TUDCA或其药学上可接受的盐，其中除步骤(b)必须在步骤(c)之前进行和步骤(e)必须在步骤(f)之前进行之外，步骤(a) - (f)可以依次、同时或按照任意顺序进行。

[0104] 在第八个主要实施方案的不同实施方案中，用作该第八个主要实施方案中的原料的5β,7-酮基或5,6-脱氢,7-酮基化合物由第一个主要实施方案的化合物、子实施方案1a的

化合物、子实施方案1d的化合物、子实施方案1g的化合物、子实施方案1h的化合物、子实施方案1i的化合物、子实施方案1j的化合物、子实施方案1k的化合物、子实施方案1l的化合物、子实施方案1m的化合物、子实施方案1n的化合物、子实施方案1o的化合物、子实施方案1p的化合物、子实施方案1q的化合物、第三个主要实施方案的化合物、子实施方案3a的化合物、子实施方案3b的化合物、第四个主要实施方案的化合物、子实施方案3c的化合物、子实施方案3d的化合物、子实施方案3e的化合物、子实施方案3f的化合物、子实施方案3g的化合物、子实施方案3h的化合物、子实施方案3i的化合物、子实施方案3j的化合物、子实施方案3k的化合物、子实施方案3l的化合物、子实施方案3m的化合物或其任意组合表示。

[0105] 本领域技术人员将会认识到,当观察某些步骤顺序时,特别是当在第五个主要实施方案至第八个主要实施方案中的任一个中的步骤(a)之前,在5,6双键完全还原之前进行步骤(b)时,5,6-烯炔双键可以转化成4,5-烯炔双键。在这种情况下,应当理解,5,6-烯炔双键被还原成具有5 β 立体化学的二氢产物,但是其通过转化成4,5-烯炔双键和4,5-烯炔双键还原成具有5 β 立体化学的二氢产物而发生。

[0106] 替代结构的子实施方案

[0107] 在本发明的任何实施方案或子实施方案中,任选取代的部分可以可替代地定义为被0、1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤素、OH、胺、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷基、CO(C₁₋₆烷基)、CHO、CO₂H、CO₂(C₁₋₆烷基)和C₁₋₆卤代烷基。

[0108] 任选取代的分子也可以定义为被0、1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素、CN、OH、NO₂、Si(CH₃)₄、CHO和CO₂H或任选取代的CO(C₁₋₆烷基)、CO₂(C₁₋₆烷基)、NR¹⁰R¹¹、NHCONR¹⁰R¹¹、CONR¹⁰R¹¹、CH=NOH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基(任选地被卤素、OH、胺、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷基、CO(C₁₋₆烷基)、CHO、CO₂H、CO₂(C₁₋₆烷基)或C₁₋₆卤代烷基取代)。

[0109] 其中存在R¹⁰或R¹¹的任何实施方案或子实施方案也可以基于R¹⁰和R¹¹的替代马库什基团来定义。因此,R¹⁰和R¹¹可以各自独立地定义为H、C₁₋₆烷基、CO(C₁₋₆烷基)、CO(杂芳基)、杂芳基或环烷基。或者,R¹⁰和R¹¹可以各自独立地定义为H或C₁₋₆烷基。

[0110] 其中存在R₂和R₃的任何实施方案或子实施方案也可以基于R₂和R₃的替代马库什基团来定义。因此,在任何这些实施方案或子实施方案中,R₂和R₃可以定义为独立地选自:(a) H、CN、卤素、CHO或CO₂H,或(b) C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆烷基环烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、CO(C₁₋₆烷基)、CO₂(C₁₋₆烷基)或CONR¹⁰R¹¹,其中任何一个任选地被取代,或(c) R₂和R₃可以与X和Y一起在式I、II或III的3-位上形成螺并环的杂环。

[0111] 其中存在R₄的任何实施方案或子实施方案也可以基于R₄的替代马库什基团来定义。因此,在本发明的任何实施方案或子实施方案中,R₄可以定义为H、C₁₋₆烷基、苯基、OH或C₁₋₆烷氧基,其中所述C₁₋₆烷基、苯基或C₁₋₆烷氧基的任一个任选地被取代。

[0112] 化学定义

[0113] 如果取代基包含与一个或多个氢原子键合的至少一个碳、硫、氧或氮原子,则该取代基是“可取代的”。因此,例如,氢、卤素和氰基不落入该定义内。如果取代基被描述为“取代的”,则非氢取代基替代取代基的碳、氧、硫或氮上的氢取代基。因此,例如,取代的烷基取代基是其中至少一个非氢取代基替代烷基取代基上的氢取代基的烷基取代基。

[0114] 如果取代基被描述为“任选取代的”,则该取代基可以是(1)未取代的,或(2)取代

的。当取代基由多个部分组成时,除非另有说明,否则最终部分被用作与分子其余部分的连接点。例如,在取代基A-B-C中,C部分与分子的其余部分连接。如果取代基被描述为“独立地选自”,则每个取代基彼此独立地选择。因此,每个取代基可以与其他取代基相同或不同。

[0115] 在本说明书的各处,本发明化合物的取代基以组群或范围公开。本发明特别旨在包括这些组群和范围的成员的每个和每一个单独的子组合。例如,术语“C₁₋₆烷基”具体旨在单独地公开甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0116] 对于其中变量出现多于一次的本发明化合物,每个变量可以是选自定义该变量的马库什基团的不同部分。例如,当结构被描述为具有同时存在于同一化合物上的两个R基团时,两个R基团可以表示选自针对R定义的马库什基团的不同部分。

[0117] 还应当理解,为了清楚起见而在单独的实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。相反,为了简洁起见,在单个实施方案的上下文中描述的本发明的不同特征也可以单独提供或以任何合适的子组合提供。

[0118] 如本文所用,术语“烷基”的含义是指直链或支链的饱和烃基。示例性的烷基包括甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)等。在本发明的任何实施方案或子实施方案中,烷基可以包含1至约20、2至约20、1至约10、1至约8、1至约6、1至约4或1至约3个碳原子。

[0119] 如本文所用,“烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的烷基。示例性的烯基包括乙烯基、丙烯基、环己烯基等。

[0120] 如本文所用,“炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的烷基。示例性的炔基包括乙炔基、丙炔基等。

[0121] 如本文所用,“卤代烷基”是指具有一个或多个卤素取代基的烷基。示例性的卤代烷基包括CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅等。

[0122] 如本文所用,“羟基烷基”是指具有一个或多个OH取代基的烷基。示例性的羟基烷基包括CH₂OH、C₂CH₄OH、C₃H₆OH等。

[0123] 如本文所用,“芳基”是指单环或多环(例如,具有2、3或4个稠合环)芳族烃(包括杂芳族烃),例如苯基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基等。在一些实施方案中,芳基具有6至约20个碳原子。

[0124] 如本文所用,“环烷基”是指非芳族碳环,包括环状烷基、烯基和炔基(包括杂环烷基)。环烷基可以包括单环或多环(例如,具有2、3或4个稠合环)环系以及螺环系。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎烷基、降薹烷基、金刚烷基等。环烷基的定义中还包括具有与环烷基环稠合(即,具有与其共同的键)的一个或多个芳环的部分,例如戊烷、戊烯、己烷等的苯并衍生物。在一些实施方案中,环烷基可以具有约3至约10或约3至约7个成环碳原子。

[0125] 如本文所用,“杂环基”或“杂环”是指饱和或不饱和环烃,其中环烃的一个或多个成环碳原子被杂原子如O、S或N替代。杂环基可以是芳族的(例如,“杂芳基”)或非芳族的(例如,“杂环烷基”)。杂环基也可以对应于氢化和部分氢化的杂芳基。杂环基可以包括单环或多环(例如,具有2、3或4个稠合环)环系统。杂环基可以表征为具有3-14或3-7个成环原子。在一些实施方案中,杂环基除至少一个杂原子外还可以包含约1至约13、约2至约10或约2至约7个碳原子,并且可以通过碳原子或杂原子连接。在进一步的实施方案中,杂原子可以被

氧化(例如,具有氧取代基)或氮原子可以被季铵化。杂环基的实例包括吗啉代、硫代吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯、苯并-1,4-二噁烷、哌啶基、吡咯烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、咪唑烷基等,以及以下关于“杂芳基”和“杂环烷基”列出的任何基团。杂环的其他实例包括嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻基(phenoxathiinyl)、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、3,6-二氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡嗪烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、咕吨基、八氢-异噻啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑基、4H-噻嗪基、噻啉基、噻宁环基、吡啶基、辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑烷基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、十氢噻啉基、2H,6H-1,5,2-噻二嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、色满基、色烯基、噌啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异噻啉基、异噻唑基和异噁唑基。杂环的其他实例包括氮杂环丁烷-1-基、2,5-二氢-1H-吡咯-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吡咯烷-1-基、异噻啉-2-基、吡啶-1-基、3,6-二氢吡啶-1-基、2,3-二氢吡啶-1-基、1,3,4,9-四氢吡啶-2-基、噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基、3,4,10,10a-四氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡啶-2-基、1,2,4,4a,5,6-六氢-吡啶并[1,2-a]噻啉-3-基、吡啶并[1,2-a]噻啉-3-基、二氮杂环庚烷-1-基、1,4,5,6-四氢-2H-苯并[f]异噻啉-3-基、1,4,4a,5,6,10b-六氢-2H-苯并[f]异噻啉-3-基、3,3a,8,8a-四氢-1H-2-氮杂-环戊二烯并[a]茛-2-基和2,3,4,7-四氢-1H-吡啶-1-基、氮杂庚环-1-基。

[0126] 如本文所用,“杂芳基”是指具有至少一个杂原子环成员如硫、氧或氮的芳族杂环。杂芳基包括单环和多环(例如,具有2、3或4个稠合环)系统。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻啉基、异噻啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯基(pyrryl)、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、二氢吡啶基等。在一些实施方案中,杂芳基基团具有1至约20个碳原子,并且在进一步的实施方案中具有约3至约20个碳原子。在一些实施方案中,杂芳基包含3至约14、3至约7或5至6个成环原子。在一些实施方案中,杂芳基具有1至约4、1至约3或1至2个杂原子。

[0127] 如本文所用,“杂环烷基”是指包括环化烷基、烯基和炔基的非芳族杂环,其中一个或多个成环碳原子被杂原子如O、N或S原子替代。“杂环烷基”基团的实例包括吗啉代、硫代吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯、苯并-1,4-二噁烷、哌啶基、吡咯烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻

唑烷基、咪唑烷基等。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与非芳族杂环稠合(即,具有与其共同的键)的芳族环的部分,例如邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基和杂环的苯并衍生物,例如吡啶烯和异吡啶烯基团。在一些实施方案中,杂环烷基具有1至约20个碳原子,并且在进一步的实施方案中具有约3至约20个碳原子。在一些实施方案中,杂环烷基含有3至约14、3至约7或5至6个成环原子。在一些实施方案中,杂环烷基具有1至约4、1至约3或1至2个杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基包含0至3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基包含0至2个三键。

[0128] 如本文所用,“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0129] 如本文所用,“烷氧基”是指-O-烷基。示例性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。

[0130] 如本文所用,“硫代烷氧基”是指-S-烷基。

[0131] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基。卤代烷氧基的实例为OCF₃。

[0132] 如本文所用,“环烷氧基”是指-O-环烷基。

[0133] 如本文所用,“芳烷基”是指被芳基取代的烷基。

[0134] 如本文所用,“环烷基烷基”是指被环烷基取代的烷基。

[0135] 如本文所用,“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基部分。杂环基烷基的实例包括“杂芳基烷基”(被杂芳基取代的烷基)和“杂环烷基烷基”(被杂环烷基取代的烷基)。在一些实施方案中,杂环基烷基基团除了至少一个成环杂原子之外还具有3至24个碳原子。

[0136] 如本文所用,“氧代”是指=O。

[0137] 本文所述的化合物可以是不对称的(例如,具有一个或多个立体中心)。在没有指定其立体化学的情况下对化合物的描述旨在包括立体异构体的混合物以及包括在该种类内的各个立体异构体中的每一种。

[0138] 本发明还包括本文所述化合物的盐。如本文所用,“盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中通过将存在的酸或碱部分转化成其盐形式来修饰母体化合物。合适的盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的无机或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱金属盐或有机盐等。本发明的盐包括例如由无毒无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒性盐或季铵盐。本发明的盐可以通过常规化学方法由包含碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这类盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备;通常,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。

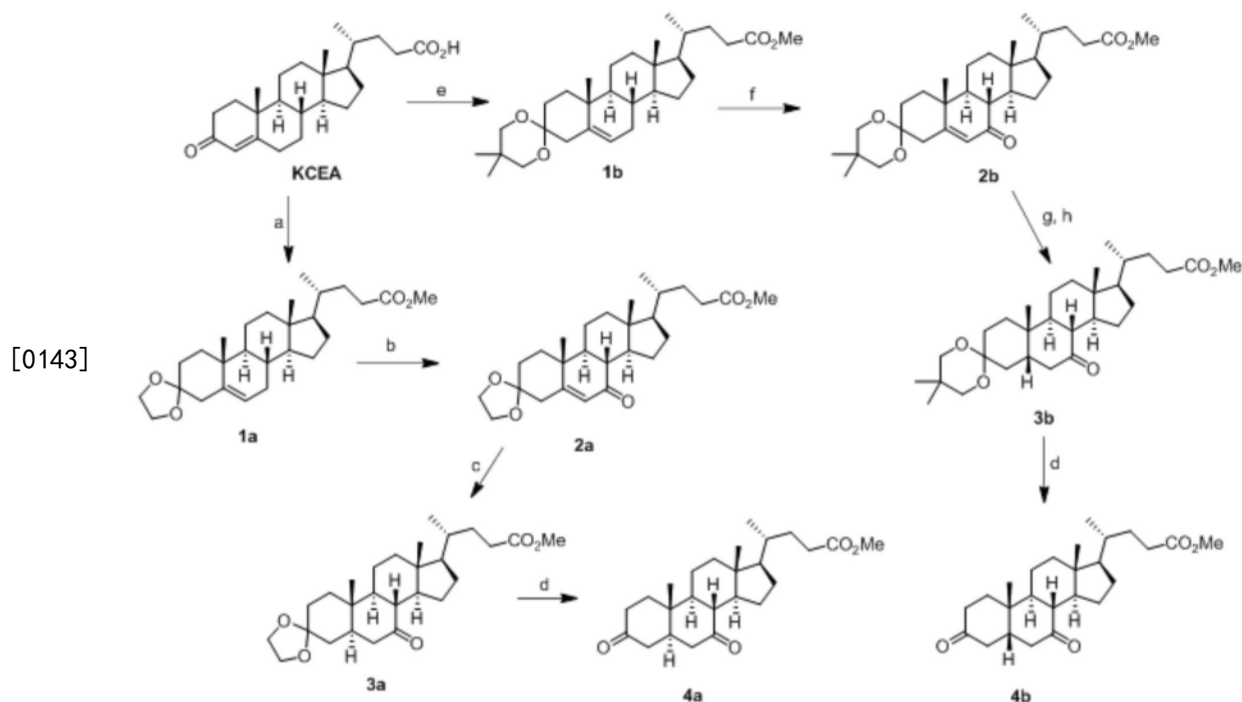
[0139] 最终,应当理解,本发明的任何新化合物(无论是由主要实施方案还是子实施方案或特定种类定义)可以基于其纯度和/或从反应介质中的分离来定义。因此,在某些实施方案中,化合物以大于10%、50%、90%、95%或98%的重量百分比存在于组合物中。

实施例

[0140] 在下列实施例中,已经尝试确保关于数字(例如,量、温度等)的准确性,但应考虑到一些误差和偏差。提出下列实施例以便为本领域普通技术人员提供如何制备和评估本文要求保护的方法的完整公开和描述,并且旨在纯粹地示例本发明,而不是限制本发明人视为是其发明的范围。

[0141] 实施例1.由KCEA合成化合物4a和4b

[0142] 反应方案



[0144] 试剂和条件：(a) 甲醇、原甲酸三甲酯、乙二醇、催化量的对甲苯磺酸、甲苯、50℃；(b) 碘化亚铜、叔丁基过氧化氢、乙腈、50℃；(c) H_2 、Pd/C、二噁烷、50℃；(d) 80% 乙酸水溶液、100℃；(e) 甲醇、原甲酸三甲酯、2,2-二甲基-1,3-丙二醇、催化量的对甲苯磺酸、甲苯、50℃；(f) N-羟基邻苯二甲酰亚胺、重铬酸吡啶鎓、乙腈、25℃；(g) H_2 、PtO₂、异丙醇、50℃；(h) 氯铬酸吡啶鎓、二氯甲烷、25℃。

[0145] 由KCEA合成化合物1a：向配备搅棒和回流冷凝器的250-mL圆底烧瓶中加入甲苯(90mL)、甲醇(10mL)和KCEA(10g, 26.842mmol)。用氮气使得到的溶液惰性化，然后依次加入原甲酸三甲酯(8.8mL, 3当量)和对甲苯磺酸(0.5g, 0.1当量)。将得到的混合物在50-55℃搅拌1小时。然后减压，通过蒸馏除去~20mL溶剂。加入乙二醇(14.9mL, 10当量)和对甲苯磺酸(0.5g, 0.1当量)，使反应再持续3小时。此时用冰浴将该混合物冷却至5℃，用乙酸钠水溶液(30g在150mL水中的溶液)处理。将该混合物在5℃搅拌1小时，过滤得到的混悬液，得到粗产物。通过硅胶色谱法进一步纯化，得到化合物1a，为白色固体(6.24g, 54%收率)。¹H NMR (400MHz₂, DMSO-D₆) δ 5.20 (s, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 2.45-0.95 (m, 25H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (d, J=8Hz, 3H), 0.63 (s, 1H); ESIMS C₂₇H₄₂O₄ m/z 431.8[M+H]⁺。

[0146] 化合物2a的合成：向配备搅棒和回流冷凝器的50-mL圆底烧瓶中加入乙腈(3mL)和化合物1a(0.3g, 0.69mmol)。依次加入碘化亚铜(6.6mg, 0.05当量)和叔丁基过氧化氢(0.71mL, 70%水溶液, 8当量)，将得到的反应混合物在50℃搅拌24小时。将该反应混合物冷却至25℃，用饱和Na₂SO₃溶液淬灭。将产物萃取入EtOAc(2x 10mL)，真空浓缩，得到粗产物，通过硅胶色谱法纯化，得到化合物2a，为黄白色固体(90mg, 29%收率)。¹H NMR (400MHz₂, CDCl₃) δ 5.66 (d, J=2Hz, 1H), 4.0-3.91 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.45-1.05 (m, 22H), 1.30 (s, 3H), 0.93 (d, J=6Hz, 3H), 0.68 (s, 3H); ESIMS C₂₇H₄₀O₅ m/z 445.7[M+H]⁺。

[0147] 化合物3a的合成：给100mL SS高压反应器配备搅棒。在室温加入1,4-二噁烷

(30mL) 和化合物2a (600mg, 1.35mmol)。加入Pd(OH)₂/C催化剂(300mg, 50%水湿润), 将得到的混合物在100psi氢气气氛中在50℃搅拌30小时。此时, TLC分析显示完全转化, 由此通过薄Celite®垫过滤该反应混合物, 将滤液减压浓缩至干。GC分析证实形成94.5%的5α-异构体(化合物3a)和5.5%的5β-异构体。通过硅胶色谱法纯化产物混合物, 得到化合物3a, 为黄白色固体(350mg, 分离收率: 58%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 3.85-3.95 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.43-2.18 (m, 8H), 2.06-0.88 (m, 24H), 0.66 (s, 3H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) : δ 211.2, 174.2, 108.2, 63.8, 63.7, 54.4, 54.2, 50.9, 49.4, 48.4, 45.3, 45.1, 42.1, 38.2, 37.3, 35.4, 34.7, 34.6, 30.6, 30.54, 30.5, 27.8, 24.5, 21.3, 17.9, 11.6, 10.5; ESIMS C₂₇H₄₂O₅ m/z 447.6 [M+H]⁺;

[0148] 化合物4a的合成: 向配备搅棒和回流冷凝器的50mL圆底烧瓶中加入80% AcOH水溶液(7.2mL, 24vol) 和化合物3a (300mg)。将该反应混合物在100℃搅拌1小时, TLC分析显示原料完全转化。完成后, 将该反应混合物冷却至0℃, 用冰冷的水(30mL, 100vol.) 稀释, 再搅拌1小时, 通过过滤收集形成的固体。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 得到化合物4a, 为白色结晶固体。(120mg, 44%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 2.48-0.85 (m, 29H), 0.92 (d, J = 6.3Hz, 3H), 0.68 (s, 3H); ESIMS C₂₅H₃₈O₄ m/z 420.6 [M+18]⁺。

[0149] 由KCEA合成化合物1b: 向配备搅棒和回流冷凝器的250mL圆底烧瓶中加入甲苯(90mL)、甲醇(10mL) 和KCEA (10g, 26.842mmol)。用氮气使得到的溶液惰性化, 然后依次加入原甲酸三甲酯(8.8mL, 3当量) 和对甲苯磺酸(0.5g, 0.1当量)。将得到的混合物在50-55℃搅拌1小时。然后减压, 通过蒸馏除去~20mL溶剂。加入2,2-二甲基丙-1,3-二醇(22.3g, 8当量) 和对甲苯磺酸(0.5g, 0.1当量), 使反应再持续3小时。此时用冰浴将该混合物冷却至5℃, 用乙酸钠水溶液(30g在150mL水中) 处理。将该混合物在5℃搅拌1小时, 过滤得到的混悬液, 得到粗产物。通过硅胶色谱法进一步纯化, 得到化合物1b, 为白色固体。(7.4g, 59%收率)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.38-5.33 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60, 3.50 (ABq, 2H, J_{AB} = 11.2Hz), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.61-0.91 (m, 37H), 0.69 (s, 3H); ESIMS C₃₀H₄₈O₄ m/z 473.6 [M+H]⁺。

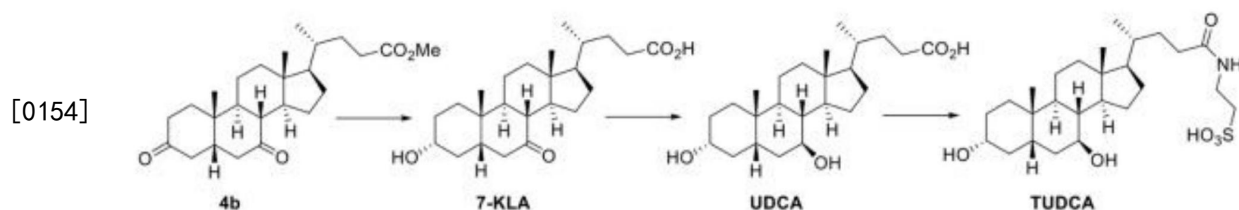
[0150] 化合物2b的合成: 向配备搅棒和回流冷凝器的250mL圆底烧瓶中加入乙腈(140mL, 20vol) 和化合物1b (7.0g, 14.8mmol)。在室温下依次加入N-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI, 2.89g, 1.2当量) 和重铬酸吡啶鎓(PDC, 16.71g, 3.0当量), 将得到的溶液在相同温度搅拌4小时。通过TLC证实反应完成。通过薄Celite®垫过滤该混合物, 减压浓缩滤液。通过硅胶色谱法纯化残余物, 得到化合物2b, 为白色固体(3.8g, 52.7%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.68 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 18.4Hz, 10Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 14.8Hz, 3.2Hz, 1H), 2.48-0.89 (m, 34H), 0.67 (s, 3H); ESIMS C₃₀H₄₆O₅ m/z 487.5 [M+H]⁺。

[0151] 化合物3b的合成: 给100mL圆底烧瓶配备搅棒和回流冷凝器。在室温加入异丙醇(40mL, 40vol.) 和化合物2b (1g, 2.055mmol)。加入PtO₂催化剂(500mg), 将得到的反应混合物在45-50℃在5-10psi的氢气气氛中搅拌3小时。TLC分析显示原料完全转化, 由此将该反应混合物冷却至室温, 通过薄Celite®垫过滤。减压浓缩滤液至干。将残余物(1g) 溶于二氯甲烷(30mL), 在室温用氯铬酸吡啶鎓(PCC, 1.31g) 处理。将得到的混合物在室温搅拌3小时, 此时TLC分析显示两种主要产物。GC分析证实形成55%的5β-异构体(化合物3b) 与45%的5α-异构体。通过薄Celite®垫过滤, 真空浓缩滤液至干。通过硅胶色谱法纯化残余物, 得到化

合物3b,为黄白色结晶固体(90mg)。还得到另外的530mg白色固体,为两种异构体的混合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3.66 (s, 3H), 3.52 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.47 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.83 (dd, J=12.5Hz和5.6Hz, 1H), 2.42-0.78 (m, 37H), 0.68 (s, 3H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ211.7, 174.2, 97.4, 69.5, 69.4, 54.2, 51.0, 49.1, 48.4, 44.7, 43.4, 42.2, 41.9, 38.5, 35.1, 34.7, 33.0, 31.2, 30.6, 30.5, 29.7, 29.2, 27.8, 27.3, 24.3, 22.4, 22.3, 22.1, 21.4, 17.9, 11.6; ESIMS C₃₀H₄₈O₅ m/z 489.8[M+H]⁺。

[0152] 化合物4b的合成:向配备搅棒和回流冷凝器的20mL圆底烧瓶中加入80%AcOH水溶液(4.8mL, 24vol)和化合物3b(200mg)。将该反应混合物在100℃搅拌1小时,TLC分析显示原料完全转化。完成后,将该反应混合物冷却至0℃,用冰冷的水(30mL, 100vol.)稀释,用二氯甲烷(20mL)萃取。然后用水将有机相洗涤2次(2x 10mL),用无水硫酸钠干燥。然后真空除去溶剂,得到化合物4b,为淡黄色固体。(96mg, 58%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3.64 (s, 3H), 2.88 (dd, J=12.8Hz, 4.8Hz, 1H), 2.48 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.4-0.85 (m, 30H), 0.69 (s, 3H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ210.7, 209.8, 174.1, 54.3, 51.0, 49.0, 48.4, 47.3, 44.5, 42.4, 42.3, 42.2, 38.4, 36.3, 34.9, 34.7, 30.6, 30.5, 27.7, 24.3, 21.9, 21.6, 17.9, 11.6; ESIMS C₂₅H₃₈O₄ m/z 420.7[M+18]⁺。

[0153] 实施例2.由化合物4b合成UDCA和TUDCA



[0155] 由化合物4b合成7-KLA:在氮气气氛中向配备搅棒的250mL圆底烧瓶中加入化合物4b(40g, 99.3mmol)和THF(400mL, 10vol.)。将该溶液冷却至-78℃,加入三叔丁氧基氢化铝锂(119.2mL, 1.2当量, 1M的THF溶液),历时15分钟。在-78℃使反应持续5小时,此时TLC分析显示原料完全转化。用氯化铵水溶液使反应淬灭(在-78℃),然后温热至室温,并在该温度下持续搅拌0.5小时。将产物萃取入乙酸乙酯(2x 250mL)。真空浓缩合并的有机级分,得到7-KLA的甲酯(42g粗品),为浅棕色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3.65 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 1H), 2.85 (dd, J=12.4Hz, 5.9Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 3H), 2.02-1.62 (m, 10H), 1.50-1.02 (m, 13H), 1.02-0.76 (m, 4H), 0.65 (s, 3H); ESIMS C₂₅H₄₀O₄ m/z 405.8[M+H]⁺。

[0156] 在室温下将7-KLA甲酯与异丙醇(IPA, 210mL, 5vol.)一起加入到500mL单颈圆底烧瓶中,得到溶液。加入10%氢氧化钠水溶液(210mL, 5vol.),将得到的混合物在60℃搅拌2小时。此时,TLC分析显示原料完全转化。减压蒸发IPA,用乙酸乙酯(2x 50mL)洗涤得到的溶液。通过用2N盐酸溶液(160mL)将水层的pH调节至2-3,过滤得到的固体。用水(100mL)洗涤,真空干燥,得到浅棕色固体(38g)。使该固体从5% MeOH-EtOAc中重结晶,得到7-KLA,为黄白色固体(29g, 两步总收率70%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3.64-3.62 (m, 1H), 2.88 (dd, J=12.3Hz, 5.9Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 3H), 2.06-1.69 (m, 10H), 1.52-1.09 (m, 13H), 1.02-0.87 (m, 4H), 0.68 (s, 3H); ESIMS for C₂₄H₃₈O₄ m/z 390.0[M]⁺。

[0157] 由7-KLA合成UDCA:将7-KLA(12g, 30.72mmol)与IPA(960mL, 80vol)一起加入到2-

升不锈钢高压反应器中。加入叔丁醇钾(5.86g, 1.74当量), 将该溶液在室温搅拌0.5小时。通过在氮气下用IPA重复悬浮阮内镍的水性浆液并通过倾析去除上清液来制备无水阮内镍。将得到的无水阮内镍(20g)加入到7-KLA的溶液中, 将得到的混合物在40℃下在500psi氢气气氛中搅拌5小时。此时, TLC分析显示原料完全转化。通过薄 **Celite®** 垫过滤该溶液, 减压蒸发IPA溶剂, 用水(240mL, 20vol.) 稀释残余物。通过添加6N盐酸将pH调节至1, 将得到的混合物在室温搅拌1小时。过滤固体, 用水(5vol.)、然后用甲基叔丁基醚(MTBE, 2vol)洗涤, 然后真空干燥, 得到UDCA, 为白色固体(9g, 75%收率)。

[0158] 不纯UDCA的纯化: 将UDCA(38g)溶于无水DMF(380mL, 10vol), 加入六甲基二硅氮化物(HMDS, 76mL, 2vol.)。将得到的混合物在55-60℃搅拌2小时, 此时TLC分析显示完全转化(观察到澄清溶液)。此后, 将该反应混合物冷却至0-4℃并在该温度下保持4小时。过滤得到的固体, 用冷的(0-5℃)无水DMF(76mL, 2vol.)洗涤, 真空干燥得到的固体产物。

[0159] 将分离的固体混悬于5% HCl水溶液(pH 1, 190mL, 5vol.), 在50℃搅拌0.5小时。然后用冰水浴将该反应混合物冷却至10℃, 过滤。用冷水(0-5℃, 190mL, 5vol)洗涤固体产物, 然后真空干燥, 得到纯化的UDCA, 为白色固体(28g, 74%回收率)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ3.52-3.42(m, 2H), 2.38-2.28(m, 1H), 2.26-2.14(m, 1H), 2.04(m, 1H), 1.92-1.78(m, 5H), 1.64-0.92(m, 24H), 0.70(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, CD₃OD): δ176.17, 70.19, 70.00, 55.56, 54.62, 42.85, 42.57, 42.11, 39.64, 38.78, 36.68, 36.08, 34.74, 34.18, 33.24, 30.43, 30.08, 29.11, 27.69, 26.00, 22.02, 20.47, 17.01, 10.73; ESIMS C₂₄H₄₀O₄ m/z 391.7 [M-H]⁺。

[0160] 由UDCA合成TUDCA: 将UDCA(5g, 12.736mmol)加入到100mL单颈圆底烧瓶中。加入丙酮(30mL, 6vol)得到溶液。加入三乙胺(TEA, 1.7mL, 0.97当量), 将该溶液冷却至0℃。加入氯甲酸乙酯(1.34g, 0.97当量), 将得到的混合物在室温下在氮气气氛中搅拌4小时。过滤该反应混合物以便除去三乙胺盐酸盐, 在室温下将滤液滴加至牛磺酸钠盐水溶液(通过使1.9g牛磺酸与0.6g NaOH在3.7mL水中反应制备)中, 历时20分钟。使反应在室温再持续1小时, 此时TLC分析显示完全转化。

[0161] 在室温下加入浓HCl(1.5mL)以便将pH调节至~1。搅拌1小时后, 过滤得到的固体(0.9g)。用丙酮稀释滤液, 在室温下搅拌36小时, 过滤得到的固体, 用丙酮(10mL)洗涤, 真空干燥, 得到TUDCA, 为白色固体(5.1g, 80%收率)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ3.62(t, J=6.8Hz, 2H), 3.52-3.42(m, 2H), 2.97(t, J=6.8Hz, 2H), 2.38-2.28(m, 1H), 2.20-2.10(m, 1H), 2.08-2.00(m, 1H), 1.92-1.75(m, 5H), 1.65-0.96(m, 21H), 0.95(s, 3H), 0.70(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, CD₃OD): δ177.97, 72.12, 71.96, 47.45, 56.34, 50.78, 44.79, 44.46, 43.99, 41.52, 40.69, 38.56, 37.96, 37.47, 36.89, 36.07, 35.15, 33.34, 33.18, 30.99, 29.63, 27.91, 23.93, 22.37, 18.96, 12.64; ESIMS C₂₄H₄₀O₄ m/z 499.1 [M-H]⁺。

[0162] 在本申请中引用了各种出版物。这些出版物的公开内容通过引用整体并入本申请, 以便更全面地描述本发明所属领域的状态。对于本领域技术人员显而易见的是, 在不脱离本发明的范围或精神的情况下, 可以在本发明中进行各种变型和改变。通过考虑本文公开的本发明的说明书和实施情况, 本发明的其他实施方案对于本领域技术人员将是显而易见的。本说明书和实施例仅被认为是示例性的, 本发明的真实范围和精神由所附权利要求指示。