



(21)申請案號：106123325

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 12 日

(51)Int. Cl. : C07F9/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/07/13 中國大陸 201610551378.X

(71)申請人：江蘇恆瑞醫藥股份有限公司(中國大陸)JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.
(CN)

中國大陸

(72)發明人：張順吉 ZHANG, SHUNJI (CN)；王生 WANG, SHENG (CN)；劉路 LIU, LU
(CN)；田偉偉 TIAN, WEIWEI (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 23 頁

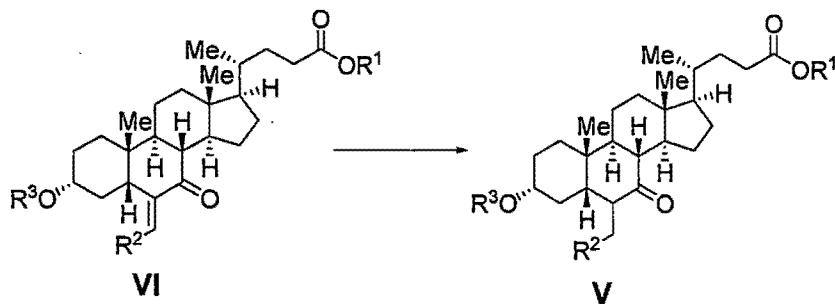
(54)名稱

一種奧貝膽酸及其中間體的製備方法

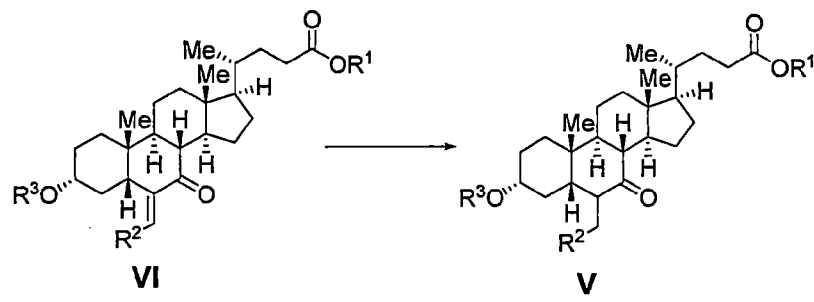
PREPARATION METHOD OF OBETICHOLIC ACID AND INTERMEDIATES THEREOF

(57)摘要

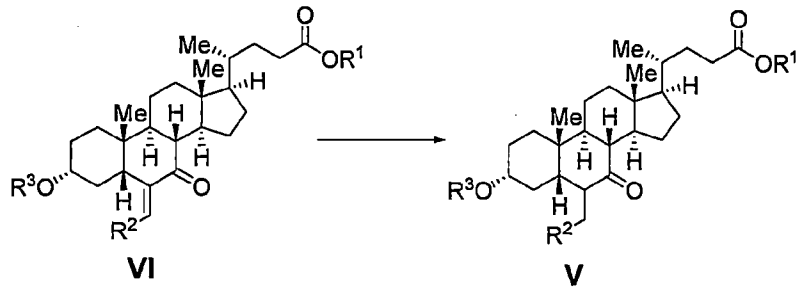
本發明涉及一種奧貝膽酸及其中間體的製備方法。具體而言，本發明涉及一種如式 V 所示的化合物的製備方法，包括藉由如式 VI 所示的化合物在酸性物質和催化劑的存在下加氫反應製得化合物 V，以及藉由化合物 V 製備奧貝膽酸的方法。該方法具有反應條件溫和，產率高，副產物少，操作簡便，適合大規模生產等優點。



The present invention relates a preparation method of obeticholic acid and intermediates thereof. In particular, the present invention relates to a preparation process of compound of formula V, comprising by compound of formula VI in the presence of acidic substances and catalyst by hydrogenation to obtain compound of formula V, preparing obeticholic acid by compound of formula V. The method has the advantages of mild reaction conditions, high yield, less by-products, simple operation and is suitable for large-scale production.



特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：106123325

※ 申請日：106/07/12

※ IPC 分類：C07F 9/00 (2006.01)

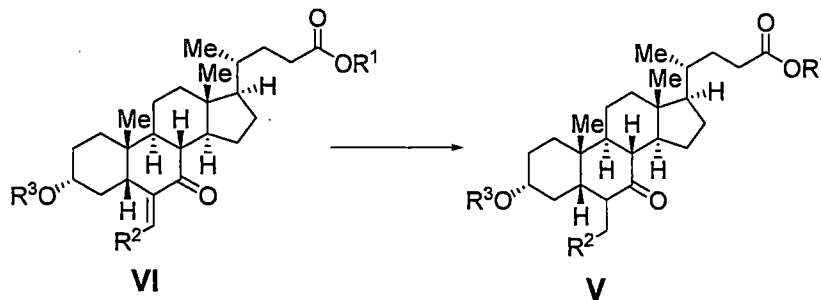
【發明名稱】(中文/英文)

一種奧貝膽酸及其中間體的製備方法

PREPARATION METHOD OF OBETICHOLIC ACID AND
INTERMEDIATES THEREOF

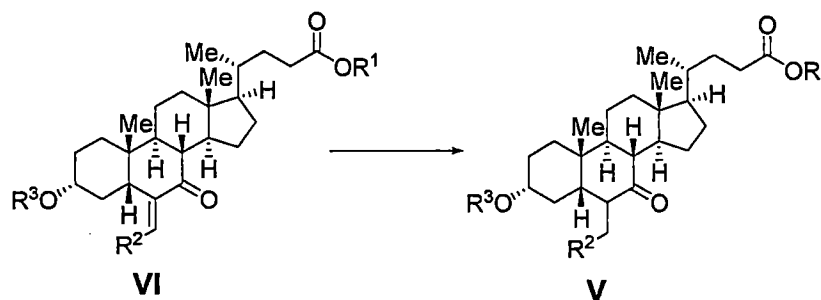
【中文】

本發明涉及一種奧貝膽酸及其中間體的製備方法。具體而言，本發明涉及一種如式 V 所示的化合物的製備方法，包括藉由如式 VI 所示的化合物在酸性物質和催化劑的存在下加氫反應製得化合物 V，以及藉由化合物 V 製備奧貝膽酸的方法。該方法具有反應條件溫和，產率高，副產物少，操作簡便，適合大規模生產等優點。



【英文】

The present invention relates a preparation method of obeticholic acid and intermediates thereof. In particular, the present invention relates to a preparation process of compound of formula V, comprising by compound of formula VI in the presence of acidic substances and catalyst by hydrogenation to obtain compound of formula V, preparing obeticholic acid by compound of formula V. The method has the advantages of mild reaction conditions, high yield, less by-products, simple operation and is suitable for large-scale production.



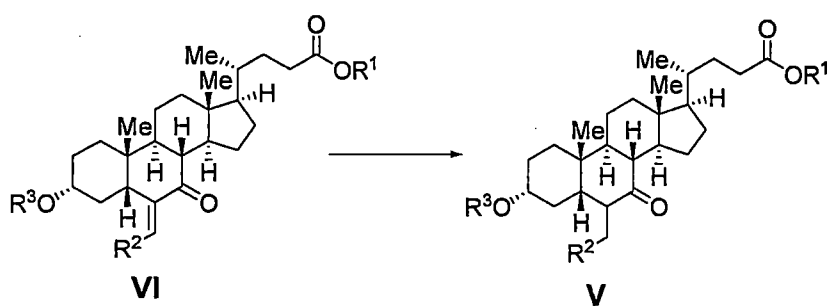
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

一種奧貝膽酸及其中間體的製備方法

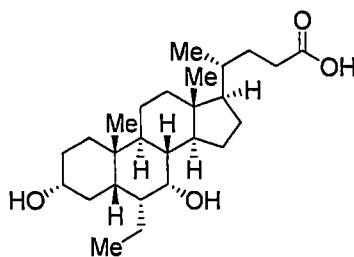
PREPARATION METHOD OF OBETICHOLIC ACID AND
INTERMEDIATES THEREOF

【技術領域】

本發明涉及一種奧貝膽酸及其中間體的製備方法。

【先前技術】

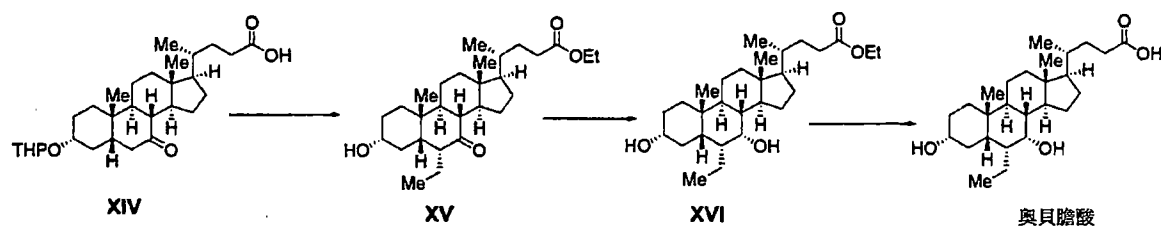
奧貝膽酸(如式 I 所示),化學名為 6 α -乙基-3 α ,7 α -二羥基-5 β -膽烷酸,是一種半合成鵝去氧膽酸衍生物,用於治療門靜脈血壓過高以及肝臟疾病,包括原發性膽汁性肝硬化、膽汁酸腹瀉、非酒精性脂肪性肝炎。奧貝膽酸是藉由啟動 FXR 受體發揮作用,FXR 是一種核受體,主要在肝臟、腸、腎臟中表現,它能夠調節與膽汁酸、脂肪和糖代謝相關基因的表現,還能調節免疫反應。啟動 FXR 能夠抑制膽汁酸合成,預防膽汁酸過度積累導致的毒性反應。



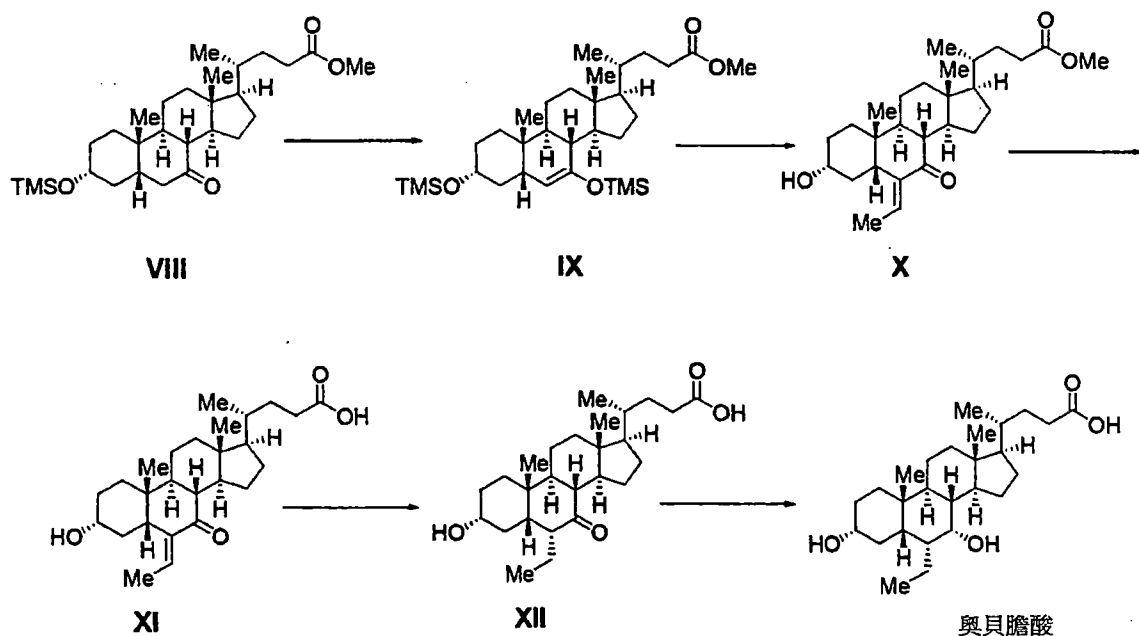
I

WO2002072598 首次公開了奧貝膽酸的製備方法(如下所示),該方法藉由化合物 XIV 在強鹼性條件下用碘乙烷直接烷基化得到化合物 XV,化合物 XV 經過還原和羧基去保

護製得奧貝膽酸。但由於用碘乙烷直接烷基化的選擇性差和產率過低，該合成過程很難實現放大合成。

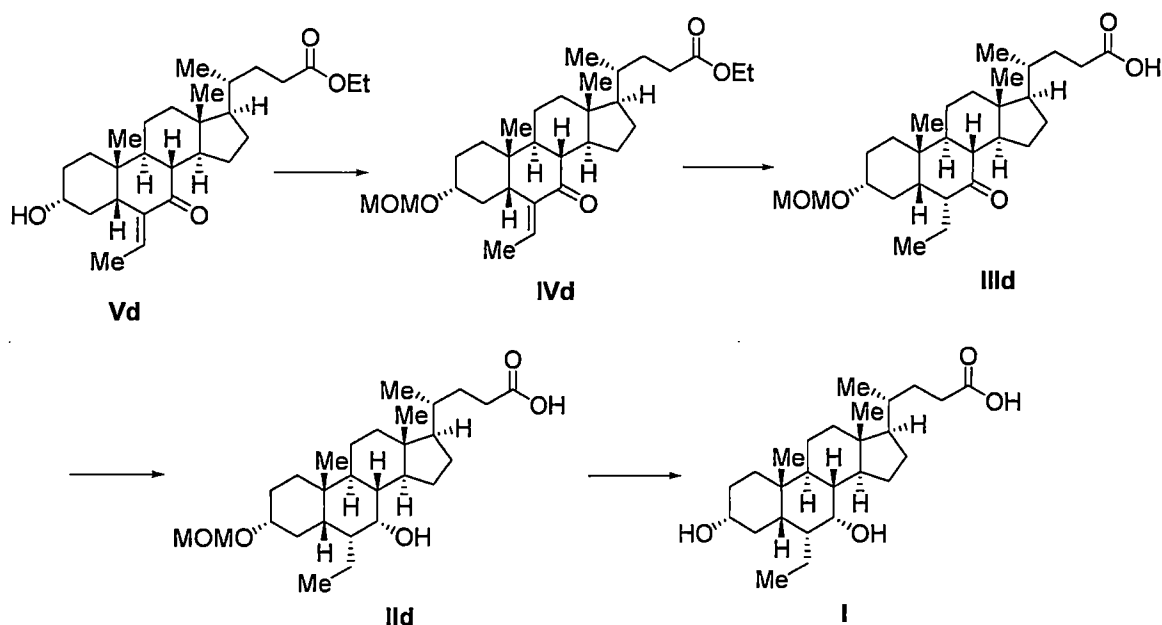


WO2006122977 對以上合成技術進行了改進(如下所示)，該方法藉由把化合物 VIII 轉化為矽基保護的烯醇化合物 IX，化合物 IX 與乙醛縮合脫水後得到化合物 X，化合物 X 先水解得到 XI，再經過在鹼性條件下鈹碳加氫還原得到化合物 XII，化合物 XII 經過羰基還原後製得奧貝膽酸。該合成技術雖然可以實現放大合成，但氫化還原步驟產率偏低，導致最終產物產率偏低。



WO2016045480 公開了一種新的奧貝膽酸的合成方法，藉由對化合物(XIa)的羥基進行保護，再氫化反應，最

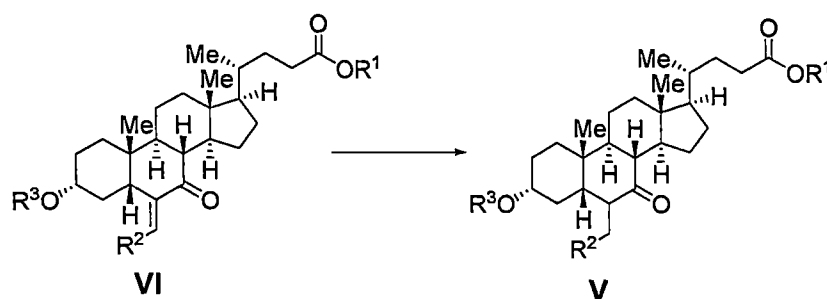
終得到奧貝膽酸。該合成技術雖然產率提高，但反應在放大過程中存在困難，反應產率降低，生成雜質較多，分離純化難度大，導致最終產物奧貝膽酸存在無法除去的部分雜質，純化困難。



因此，急需一種產率高、雜質少且能夠工業化生產的奧貝膽酸的合成技術來克服現有技術的不足。

【發明內容】

本發明一方面提供了一種如式 V 所示的化合物的製備方法，包括藉由如式 VI 所示的化合物在酸性物質和催化劑的存在下加氫反應製得化合物 V，



其中， R^1 為氫或羧基保護基，較佳為氫或 C_{1-10} 烷基，更佳為氫、甲基或乙基； R^2 為 C_{1-5} 烷基，較佳為甲基； R^3 為氫

或羥基保護基，較佳為氫或甲氧基甲基。

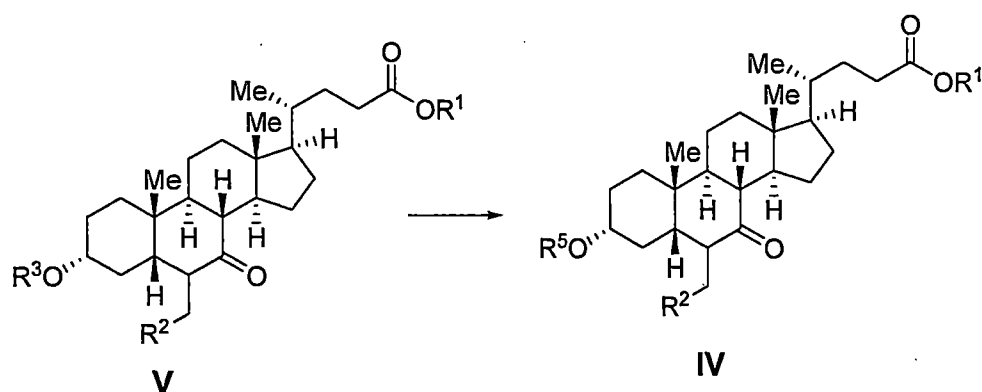
所述酸性物質可以是質子酸或者路易士酸，較佳為有機酸或無機酸，更佳為 C₁₋₅ 烷基酸，最佳為乙酸或甲酸。所述催化劑可以是催化氫化反應常用的催化劑，較佳為鈀碳、PtO₂ 或雷尼鎳。氫化反應較佳在 1 和 3 個大氣壓之間的壓力下進行。

本發明另一方面提供了一種奧貝膽酸的製備方法，包括上述製備如式 V 所示的化合物的步驟，其中 R² 為甲基。

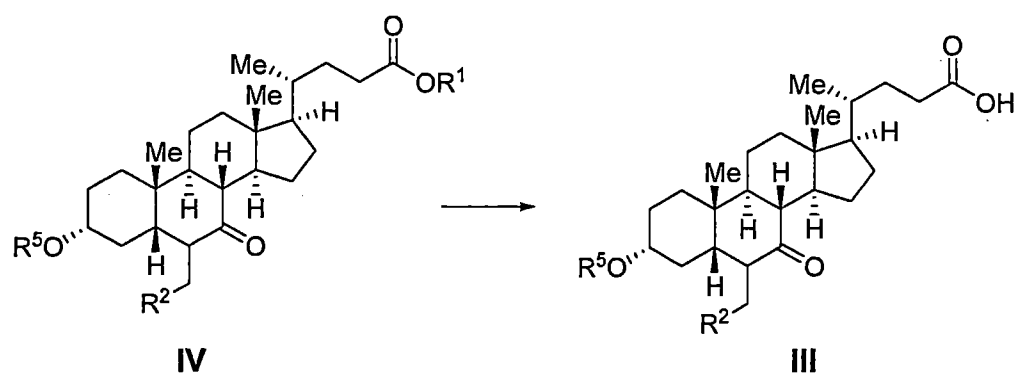
在此步反應中，較佳地，R¹ 為羧基保護基，較佳為甲基或乙基；R³ 為氫；

另一較佳地，R¹ 為氫，R³ 為氫。

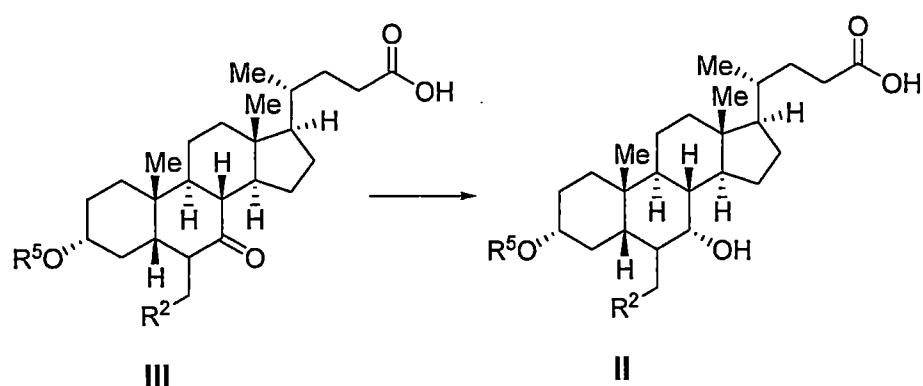
當 R¹ 為羧基保護基，R³ 為氫時，還可進一步將化合物 V 的 3 α-羥基保護得式 IV 化合物，其中，R⁵ 為羥基保護基，較佳為甲氧基甲基。



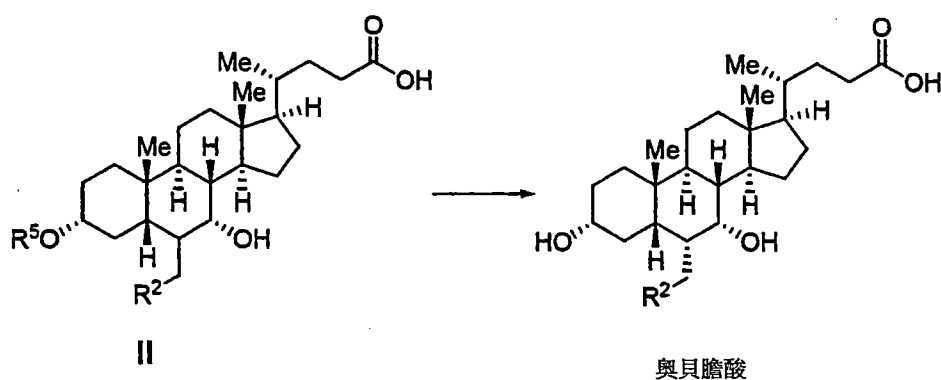
式 IV 化合物可進一步地在鹼性條件下水解得式 III 化合物。



式 III 化合物可進一步地經過還原劑還原得式 II 化合物，其中還原劑較佳為硼氫化物，更佳為硼氫化鈉。



式 II 化合物可進一步地去羥基保護基最終得到奧貝膽酸。

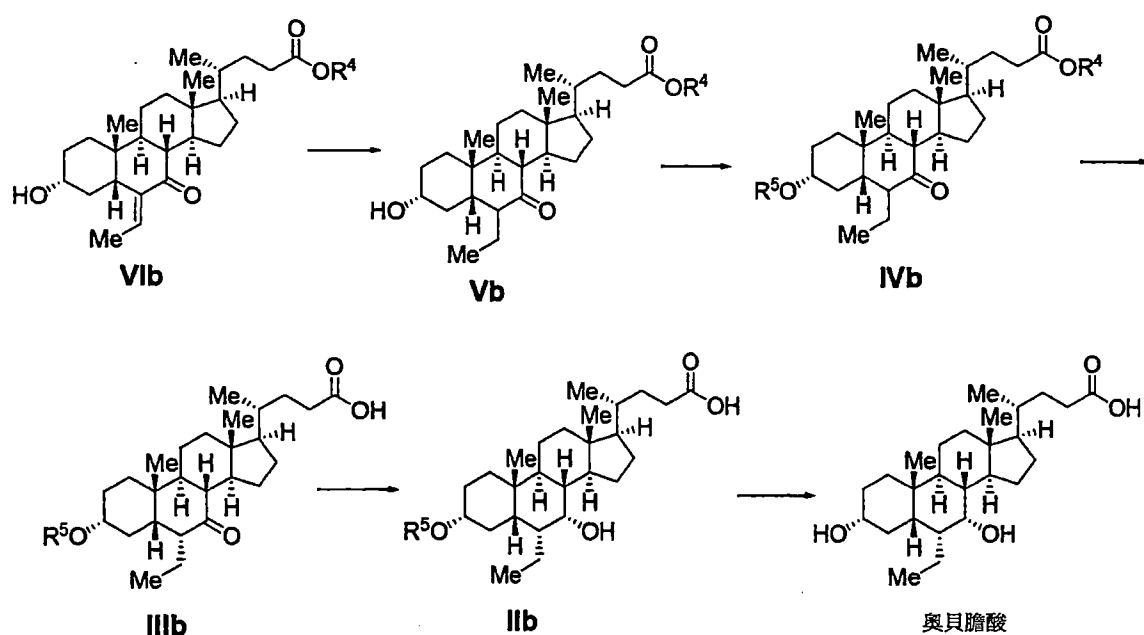


視需要地，製備方法還包括熱處理選自化合物 V、IV、III 的化合物的步驟，所述熱處理包括在鹼性條件下加熱所述化合物，加熱溫度較佳為 95-105°C。所述熱處理步驟可在製備化合物 V、IV 或 III 的步驟中的任意一個步驟後進行，熱處理方法為現有技術中公開的方法，即在鹼性條件

下加熱所述產物，具體的為將反應產物在鹼性條件下以 95-105°C 的溫度加熱體系數小時使得 6- β -乙基差向異構化為 6- α -乙基，該步驟反應穩定，轉化率高，產率基本在 90% 以上。

當 R^1 為氫， R^3 為氫時，式 V 化合物還可進一步經過還原劑還原得奧貝膽酸，視需要地還包括熱處理式 V 化合物的步驟，其中還原劑較佳為硼氫化物，更佳為硼氫化鈉，所述熱處理包括在鹼性條件下加熱所述化合物，加熱溫度較佳為 95-105°C。



本發明另一方面還提供了一種奧貝膽酸的製備方法，包括如下步驟：



1) 式 VIb 化合物在酸性物質和催化劑的存在下加氫反應製得式 Vb 化合物；

2) 將式 Vb 化合物的 3 α -羟基保護得式 IVb 化合物；

3) 式 IVb 化合物在鹼性條件下水解，以及視需要地熱

“” 和 “” 兩種構型。

本發明所述的奧貝膽酸及其中間體的製備方法中，由於催化氫化反應在酸性條件下進行，不僅反應產率提高，產物純度也大幅提高，同時反應在放大後也能保持很好的反應效果。在隨後將中間體的 3 α -羥基進行保護，有效地降低了反應副產物的生成，提高了產物純度，使得最終產物純化難度大大降低，提高了工業生產的效率。

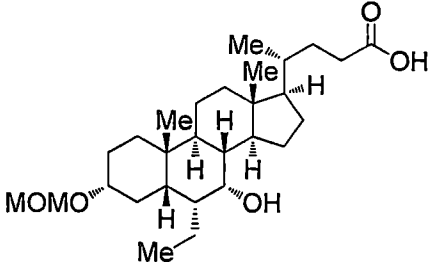
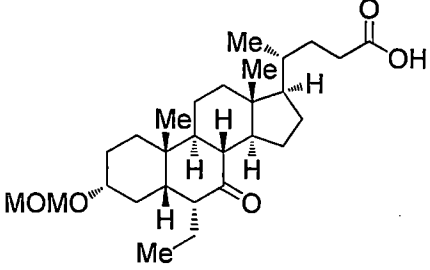
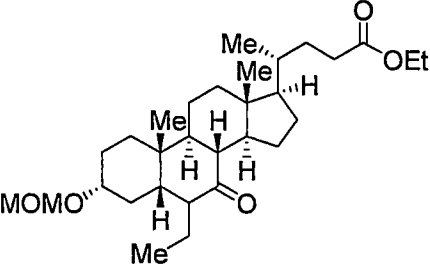
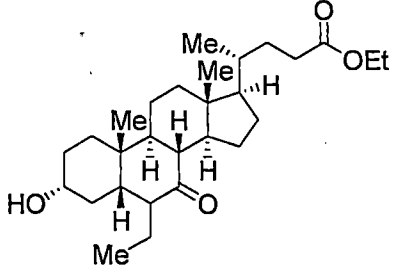
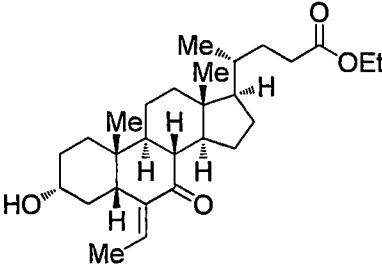
本發明的羥基保護基是本領域已知的適當的用於羥基保護的基團，參見文獻(“Protective Groups in Organic Synthesis”，5th Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts)中的羥基保護基團。作為示例，較佳地，所述的羥基保護基可以是(C₁₋₁₀ 烷基或芳基)₃ 矽烷基，例如：三乙基矽基，三異丙基矽基，第三丁基二甲基矽基，第三丁基二苯基矽基等；可以是 C₁₋₁₀ 烷基或取代烷基，較佳為烷氧基或芳基取代的烷基，更佳為 C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基或苯基取代的 C₁₋₆ 烷基，最佳為 C₁₋₄ 烷氧基取代的 C₁₋₄ 烷基，例如：甲基，第三丁基，烯丙基，苄基，甲氧基甲基(MOM)，乙氧基乙基，2-四氫吡喃基(THP)等；可以是(C₁₋₁₀ 烷基或芳香基)醯基，例如：甲醯基，乙醯基，苯甲醯基等；可以是(C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₀ 芳基)磺醯基；也可以是(C₁₋₆ 烷氧基或 C₆₋₁₀ 芳基氧基)羰基。

“羧酸保護基”是本領域已知的適當的用於羧酸保護的基團，參見文獻(“Protective Groups in Organic Synthesis”，5th Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts)中的羧

酸保護基團，作為示例，較佳地，所述的羧酸保護基可以是取代或非取代的 C_{1-10} 的直鏈或支鏈烷基、取代或非取代的 C_{2-10} 的直鏈或支鏈烯基或炔基、取代或非取代的 C_{3-8} 的環狀烷基、取代或非取代的 C_{5-10} 的芳基或雜芳基、或 $(C_{1-8}$ 烷基或芳基)₃ 矽烷基；較佳為 C_{1-6} 的直鏈或支鏈烷基，更佳為 C_{1-4} 的直鏈或支鏈烷基。

“烷基”指飽和的脂族烴基團，包括 1 至 20 個碳原子的直鏈和支鏈基團。較佳為含有 1 至 10 個碳原子的烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、第三丁基或戊基等。更佳的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、異丁基或第三丁基、戊基、庚基等。烷基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、羰基。

實施例中所涉及的化合物的結構式如下

化合物	結構式
IIa	
IIIa	
IVa	
Va	
VIa	

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

以下將結合具體實例詳細地解釋本發明，使得本專業技術人員更全面地理解本發明明具體實例僅用於說明本發明的技術方案，並不以任何方式限定本發明。

實施例 1：製備化合物 Va

將化合物 VIa(6 千克，根據 WO2006122977 中的方法製得)溶於乙酸(48 升)中，加入鈰碳(0.5 千克，10wt%)在氫氣(1.5 大氣壓)和 20°C 下反應 16 小時，過濾，濃縮後的殘餘液用乙酸乙酯(50 升)稀釋，依次用水、飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗 1 次，無水硫酸鈉乾燥後過濾，濃縮得到 5.8 千克化合物 Va，產率 96%，HPLC 純度為 97.2%。

¹HNMR (400 MHz, MeOD) δ 4.14-4.07 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 1H), 2.71-2.46 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.17-0.78 (m, 36H), 0.74-0.68(m, 3H).

實施例 2：製備化合物 IVa

將化合物 Va(5.8 千克)溶於二氯甲烷(50 升)中，加入二異丙基乙基胺(5.6 升)，滴加溴甲基甲醚 1.4 升，室溫反應 16~20 小時，依次用稀鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗 1 次，無水硫酸鈉乾燥後過濾，濃縮得到 5.8 千克化合物 IVa，產率 91%，HPLC 純度為 95.5%。

¹HNMR (400 MHz, MeOD) δ 4.60-4.54 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.64-2.40 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.10-0.72 (m, 36H),

0.67-0.60(m, 3H).

實施例 3：製備化合物 IIIa

將化合物 IVa(5.8 千克)溶於 40 升甲醇中，冷卻到 0°C，加入 30%氫氧化鈉溶液 10 升，升溫至 90~100°C 反應 15h，加稀鹽酸調節至弱酸性，濃縮後加 50 升乙酸乙酯，飽和食鹽水洗 1 次，乾燥後濃縮得到 5 千克化合物 IIIa，產率 91%，HPLC 純度為 95.8%。

¹HNMR (400 MHz, MeOD) δ 4.64-4.60 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.86-2.80 (dd, 1H), 2.53-2.47 (dd, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.06-0.77(m, 31H), 0.71 (s, 3H).

實施例 4：製備化合物 IIa

將化合物 IIIa(5 千克)溶於 60 升乙醇中，冷卻到 0°C，加入 400 克硼氫化鈉，升溫到 20°C，反應 8 小時，緩慢滴加 1M 鹽酸直至 pH=6，固體析出，過濾，固體用水洗滌，乾燥後得到 4.4 千克化合物 IIa，產率 88%，HPLC 純度為 96%。

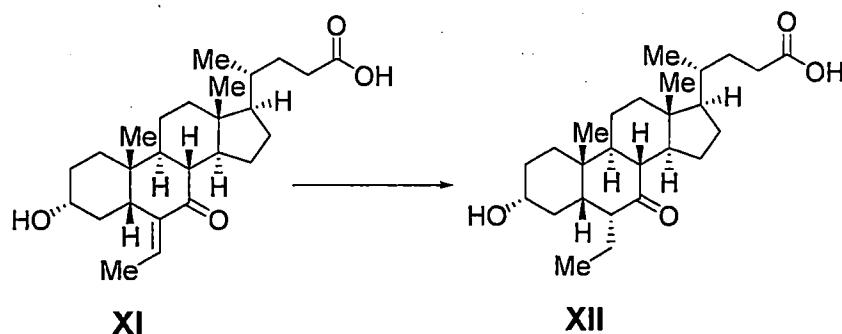
¹HNMR (400 MHz, MeOD) δ 4.65 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.36-2.27 (m, 4H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.03-0.87(m, 34H), 0.70 (s, 3H).

實施例 5：製備奧貝膽酸

將化合物 IIa(4.4 千克)溶於 50 升四氫呋喃中，冷卻到 0°C，加入 40 升 4N 鹽酸水溶液，升溫到 20°C，反應 8 小時，加 40 升乙酸乙酯萃取，萃取液經濃縮後，析晶，過濾，

乾燥得到 3.8 千克奧貝膽酸，產率 95%，HPLC 純度為 98.4%。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ 11.95 (s, 1H), 4.32-4.28 (d, 1H), 4.07-4.02 (d, 1H); 3.52-3.47 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.94-0.79 (m, 34H), 0.61 (s, 3H).

實施例 6：製備化合物 XII



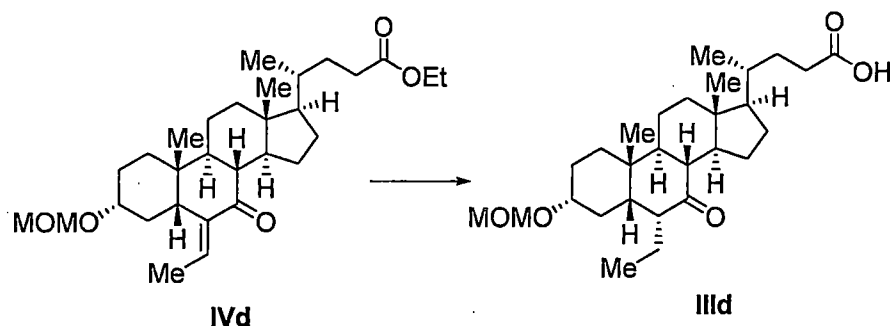
將化合物 XI (1 千克，根據 WO2006122977 中的方法製得) 溶於乙酸 (10 升) 中，加入鈀碳 (100 克, 10wt%) 在氫氣 (1.5 大氣壓) 和 20°C 下反應 16h，過濾，濃縮後的殘餘液用乙酸乙酯 (10 升) 稀釋，依次用水、飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗 1 次，無水硫酸鈉乾燥後過濾，減壓濃縮後溶於 10 升甲醇中，冷卻到 0°C，加入 30% 氫氧化鈉溶液 3 升，升溫至 90~100°C 反應 15h，加稀鹽酸調節至弱酸性，濃縮後加 10 升乙酸乙酯，飽和食鹽水洗 1 次，濃縮後用乙酸丁酯再結晶得到 850 克化合物 XII，產率 85%，HPLC 純度為 98.1%。

實施例 7：製備奧貝膽酸

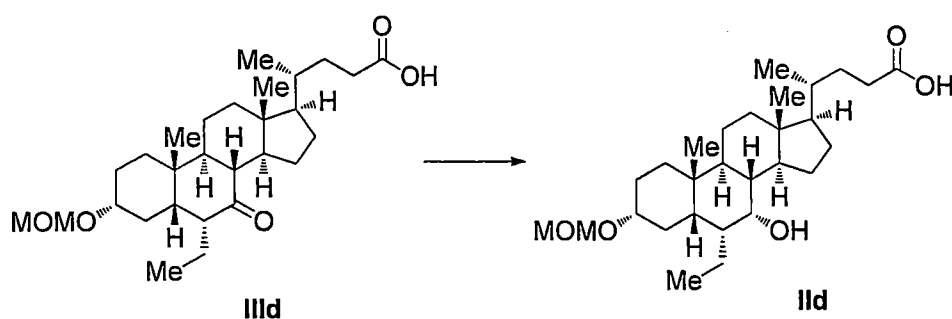
將化合物 XII (850 克) 溶於 10 升乙醇中，冷卻到 0°C，加入 80 克硼氫化鈉，升溫到 20°C，反應 8 小時，緩慢滴

加 1M 鹽酸直至 pH=6，固體析出，過濾，固體用水洗滌，再用乙酸丁酯再結晶，得到 700 克奧貝膽酸，產率 82%，HPLC 純度為 98%。

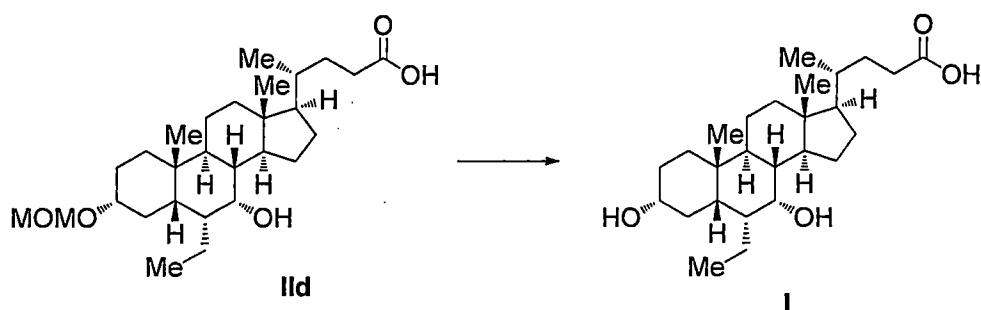
對比例 1



根據 WO2016045480 中實施例 2 的方法，將化合物 IVd (3kg) 溶於乙醇 (25 升) 中，加入鈰碳 (300g, 10wt%)，和 2.2kg 30% 氫氧化鈉水溶液，在氫氣 (1.5 大氣壓) 和 20°C 下反應 20h，過濾，減壓濃縮後母液用 2N 鹽酸中和，乙酸乙酯萃取，減壓濃縮，管柱層析分離 (二氯甲烷：甲醇=30：1) 得到 2.05kg 化合物 IIIId，產率 72%，純度 80.5%。



根據 WO2016045480 中實施例 3 的方法，將化合物 IIIId (2.05kg) 溶於 25L 無水乙醇中，加入 170g 硼氫化鈉，升溫至 20°C 下反應 10h。緩慢滴加磷酸調節 pH=6，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取，濃縮有機相得 1.96kg 化合物 IIId，產率 95%。



根據 WO2016045480 中實施例 3 的方法，將化合物 IIId(1.96kg)溶於 20L 四氫呋喃中，反應液冷卻至 0℃，加入 15 升 4N 鹽酸水溶液，升溫至 20~30℃ 後反應 8 小時，TLC 顯示雜質較多；反應液減壓濃縮，剩餘物乙酸乙酯萃取，再次減壓濃縮，管柱層析分離(二氯甲烷：甲醇：乙酸乙酯 =30：1：1)，得奧貝膽酸 1.25kg，產率 58%，HPLC 純度為 89.6%。

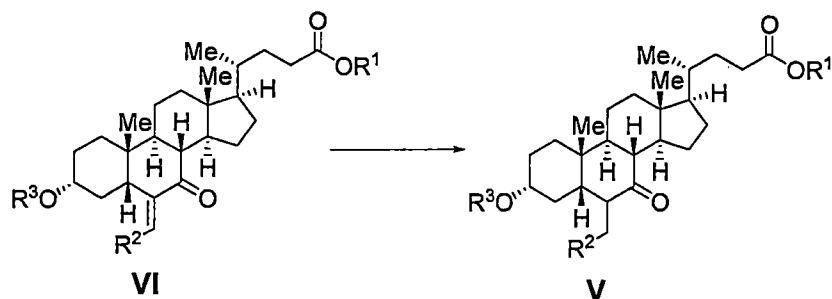
由於已根據其特殊的實施方案描述了本發明，某些修飾和等價變化對於精通本領域的技術人員是顯而易見的且包括在本發明的範圍內。

【符號說明】

無

申請專利範圍

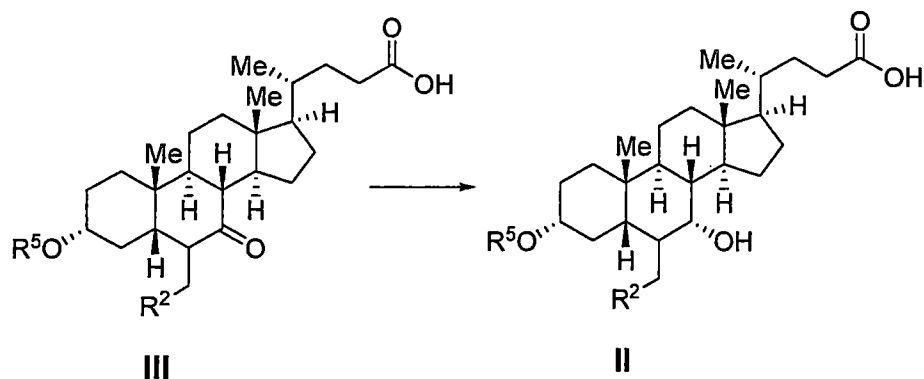
1. 一種如式 V 所示的化合物的製備方法，包括藉由如式 VI 所示的化合物在酸性物質和催化劑的存在下加氫反應製得化合物 V 的步驟，



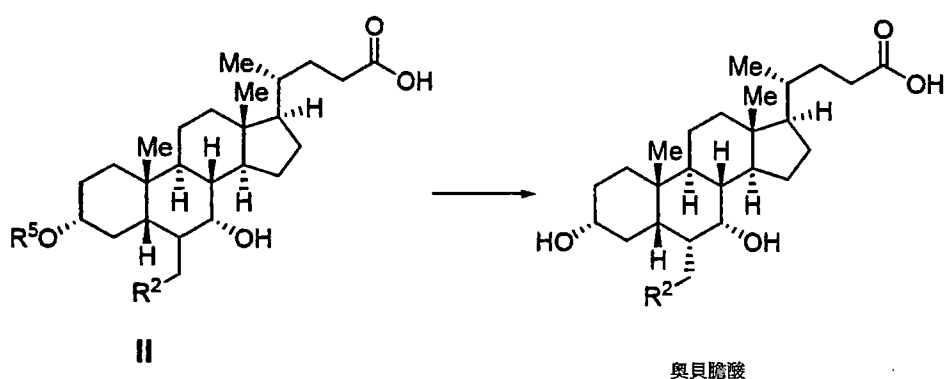
其中， R^1 為氫或羧基保護基； R^2 為 C_{1-5} 烷基； R^3 為氫或羧基保護基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的製備方法，其中， R^1 為氫或 C_{1-10} 烷基。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述的製備方法，其中， R^1 為氫、甲基或乙基。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的製備方法，其中， R^2 為甲基。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述的製備方法，其中， R^3 為氫或甲氧基甲基。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述的製備方法，其中，該酸性物質係選自有機酸或無機酸。
7. 如申請專利範圍第 6 項所述的製備方法，其中，該酸性物質為 C_{1-5} 烷基酸。
8. 如申請專利範圍第 6 項所述的製備方法，其中，該酸性物質為乙酸或甲酸。

還包括式 III 化合物經過還原劑還原得式 II 化合物的步驟，



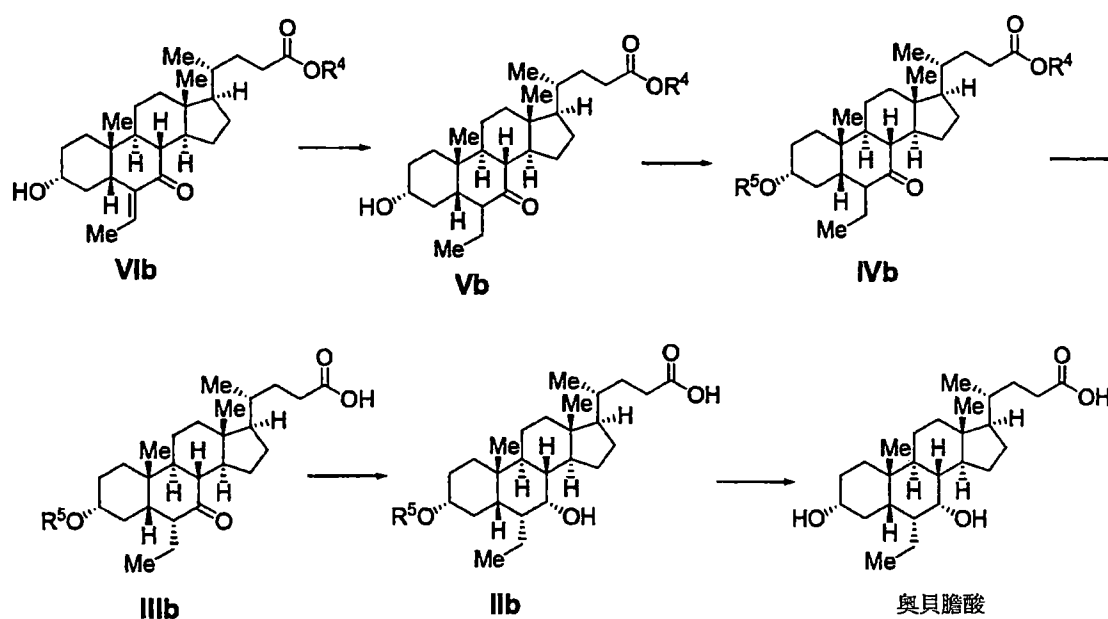
還包括式 II 化合物去羥基保護基得到奧貝膽酸的步驟，



以及，視需要地包括熱處理選自化合物 V、IV、III 的化合物的步驟，該熱處理包括在鹼性條件下加熱該化合物。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述的製備方法，其中， R^5 為甲氧基甲基，該還原劑為硼氫化物，該熱處理的加熱溫度為 95 至 105°C。
15. 如申請專利範圍第 13 項所述的製備方法，其中，該還原劑為硼氫化鈉。
16. 如申請專利範圍第 10 項所述的製備方法，其中， R^1 為氫， R^3 為氫。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述的製備方法，還包括式 V 化合物經過還原劑還原得奧貝膽酸的步驟，還包括視需要地熱處理式 V 化合物的步驟，該熱處理包括在鹼性條件下加熱該化合物。
18. 如申請專利範圍第 17 項所述的製備方法，其中，該還原劑為硼氫化物，該熱處理的加熱溫度為 95 至 105°C。
19. 如申請專利範圍第 17 項所述的製備方法，其中，該還原劑為硼氫化鈉。
20. 一種奧貝膽酸的製備方法，包括如下步驟：



1) 式 VIb 化合物在酸性物質和催化劑的存在下加氫反應製得式 Vb 化合物；

2) 將式 Vb 化合物的 3 α -羟基保護得式 IVb 化合物；

3) 式 IVb 化合物在鹼性條件下水解，以及視需要地熱處理反應產物得式 IIIb 化合物；

4) 式 IIIb 化合物經過硼氫化物還原得式 IIb 化合

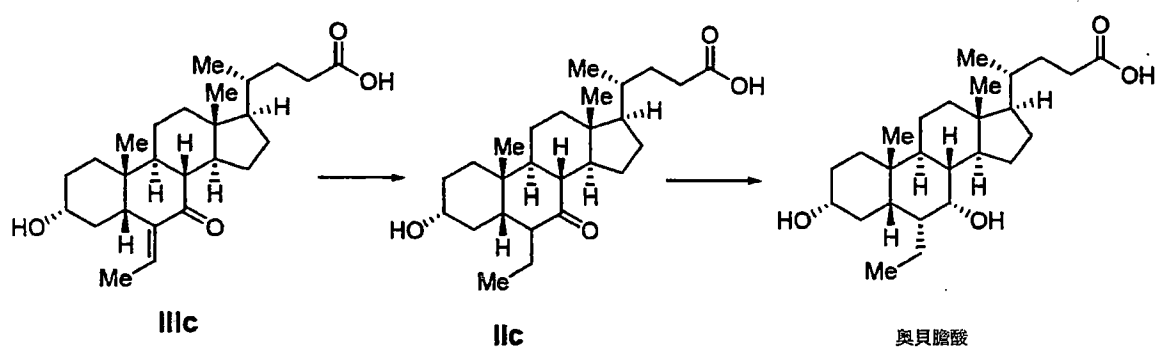
物；

5)式 IIb 化合物去羥基保護基得到奧貝膽酸，

其中， R^4 為羧基保護基； R^5 為羥基保護基；該熱處理包括在鹼性條件下加熱該產物。

21. 如申請專利範圍第 20 項所述的製備方法，其中， R^4 為甲基或乙基； R^5 為甲氧基甲基；該酸性介質為甲酸或乙酸；該催化劑為鈀碳；該硼氫化物為硼氫化鈉；該熱處理的加熱溫度為 95 至 105°C。

22. 一種奧貝膽酸的製備方法，包括如下步驟：



1)式 IIIc 化合物在酸性物質和催化劑的存在下加氫反應得式 IIc 化合物；

2)視需要地熱處理式 IIc 化合物；

3)式 IIc 化合物經過硼氫化物還原得到奧貝膽酸，其中，該熱處理包括在鹼性條件下加熱該式 IIc 化合物。

23. 如申請專利範圍第 22 項所述的製備方法，其中，該酸性介質為甲酸或乙酸；該催化劑為鈀碳；該硼氫化物為硼氫化鈉；該熱處理的加熱溫度為 95 至 105°C。