

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2019年1月31日 (31.01.2019)



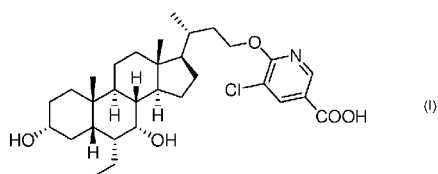
(10) 国际公布号  
**WO 2019/020068 A1**

- (51) 国际专利分类号:  
*C07J 43/00* (2006.01)     *A61P 3/06* (2006.01)  
*A61K 31/58* (2006.01)     *A61P 3/10* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)     *A61P 9/10* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)     *A61P 13/02* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2018/097161
- (22) 国际申请日: 2018年7月26日 (26.07.2018)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201710619423.5     2017年7月26日 (26.07.2017)     CN
- (71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。南京明德新药研发股份有限公司 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市高新开发区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。
- (72) 发明人: 李小林(LI, Xiaolin); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。肖华玲(XIAO, Hualing); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。李鹏(LI, Peng); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。贺海鹰(HE, Haiying); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。李卫东(LI, Weidong); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。
- (74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限公司 (BEIJING SUNHOPE INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市海淀区知春路9号坤讯大厦1106室, Beijing 100191 (CN)。
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: CRYSTALLINE OR AMORPHOUS FORM OF STEROID DERIVATIVE FXR AGONIST, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 甾体类衍生物FXR激动剂的结晶或无定型物、其制备方法和用途



(57) Abstract: Disclosed are a crystalline or amorphous form of steroid derivative FXR agonist (formula I), and a preparation method therefor, and a crystalline composition and pharmaceutical composition comprising the crystalline or amorphous form, and the use of same in the preparation of a drug for treating or preventing various conditions associated with FXR.

(57) 摘要: 甾体类衍生物FXR激动剂(式I)的结晶或无定型物、及其制备方法, 包含该结晶或无定型物的结晶组合物、药物组合物, 以及它们在制备治疗或预防FXR相关各种病症的药物中的用途。



WO 2019/020068 A1

## 甾体类衍生物 FXR 激动剂的结晶或无定型物、其制备方法和用途

## 技术领域

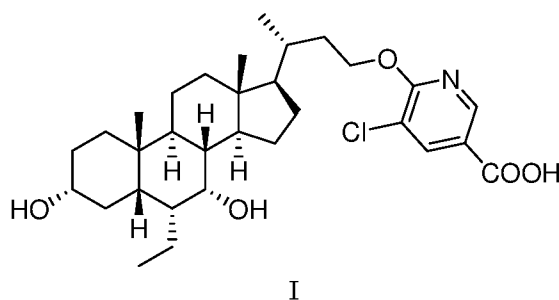
本申请属于药物化学领域，具体而言，本申请涉及甾体类衍生物 FXR 激动剂的结晶或无定型物，包含该结晶或无定型物的结晶组合物、药物组合物、以及它们的医药用途。

## 背景技术

法尼酯 X 受体 (FXR) 是一种最初从大鼠肝 cDNA 文库中鉴定的孤儿核受体 (BM. Forman, et al., Cell 81: 687-693 (1995)), 其与昆虫蜕皮激素受体密切相关。FXR 是包括类固醇、类维生素 A 和甲状腺激素受体的配基-激活转录因子核受体家族的成员 (DJ. Mangelsdorf, et al., Cell 83: 841-850 (1995))。Northern 和原位分析显示 FXR 在肝、肠、肾和肾上腺中大量表达 (BM. Forman, et al., Cell 81: 687-693 (1995) 和 W. Seol, et al., Mol. Endocrinol, 9: 72-85 (1995))。FXR 与 9-顺式维生素 A 酸受体 (RXR) 形成异源二聚体与 DNA 结合。FXR/RXR 异源二聚体优先与由共有 AG(G/T)TCA 的双核受体半位点组成的成分结合，其形成反向重复并被单一核苷分离 (IR-1 模体) (BM. Forman, et al., Cell 81: 687-693 (1995))。然而，这些化合物无法激活小鼠和人类 FXR，使得内源性 FXR 配基的自然性还不确定。一些自然发生的胆酸在生理浓度下结合并激活 FXR (PCTWO 00/37077, 2000 年 6 月 29 日出版)。如此所述，作为 FXR 配基的胆酸包括鹅脱氧胆酸 (CDCA)、脱氧胆酸 (DCA)、石胆酸 (LCA) 和这些胆酸的牛磺酸及氨基乙酸共轭物。

## 发明内容

本申请一方面提供了式 I 所示化合物的结晶 A:



其 X-射线衍射 (XRPD) 图谱具有  $2\theta$  为  $5.95^\circ$ 、 $10.10^\circ$ 、 $15.14^\circ$ 、 $18.83^\circ$ 、 $20.23^\circ$  的衍射峰；典型地具有  $2\theta$  为  $5.95^\circ$ 、 $7.95^\circ$ 、 $10.10^\circ$ 、 $13.32^\circ$ 、 $15.14^\circ$ 、 $15.85^\circ$ 、 $18.83^\circ$ 、 $20.23^\circ$  的衍射峰；更典型地具有  $2\theta$  为  $5.95^\circ$ 、 $7.95^\circ$ 、 $10.10^\circ$ 、 $13.32^\circ$ 、 $14.17^\circ$ 、 $15.14^\circ$ 、 $15.85^\circ$ 、 $18.83^\circ$ 、 $19.18^\circ$ 、 $20.23^\circ$ 、 $24.69^\circ$  的衍射峰；进一步典型地具有  $2\theta$  为  $5.95^\circ$ 、 $7.95^\circ$ 、 $10.10^\circ$ 、 $13.32^\circ$ 、 $14.17^\circ$ 、 $14.58^\circ$ 、 $15.14^\circ$ 、 $15.85^\circ$ 、 $18.25^\circ$ 、 $18.83^\circ$ 、 $19.18^\circ$ 、 $20.23^\circ$ 、 $24.69^\circ$ 、 $25.81^\circ$  的衍射峰，其中  $2\theta$  的误差范围为  $\pm 0.2^\circ$ 。

在本申请的部分实施方式中，结晶 A 的 X-射线衍射 (XRPD) 图谱具有  $2\theta$  为  $5.9^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $20.2^\circ$  的衍射峰；典型地具有  $2\theta$  为  $5.9^\circ$ 、 $7.9^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $20.2^\circ$ ；更典型地具有  $2\theta$  为  $5.9^\circ$ 、 $7.9^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $14.1^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $19.1^\circ$ 、 $20.2^\circ$ 、 $24.6^\circ$  的衍射峰；进一步典型地具有  $2\theta$  为  $5.9^\circ$ 、 $7.9^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $14.1^\circ$ 、 $14.5^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、 $18.2^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $19.1^\circ$ 、 $20.2^\circ$ 、 $24.6^\circ$ 、 $25.8^\circ$  的衍射峰；其中  $2\theta$  的误差范围为  $\pm 0.3^\circ$ ，优选为  $\pm 0.2^\circ$ 。

在本申请的部分实施方式中，本申请的结晶 A 的 X-射线衍射峰具有如下特征：

序号	$2\theta$ ( $^\circ$ )	相对强度 (%)	序号	$2\theta$ ( $^\circ$ )	相对强度 (%)
1	5.95	13.2	11	15.14	17.6
2	7.95	4.7	12	15.85	15.1
3	8.60	3.1	13	18.25	10.8
4	9.42	3.1	14	18.83	100
5	10.10	8.9	15	19.18	26.6
6	11.64	3.2	16	20.23	17.1
7	12.91	5.6	17	23.84	7.8
8	13.32	19.1	18	24.69	11.2
9	14.17	13.1	19	25.81	8.2
10	14.58	13.9	20	----	----

，其中  $2\theta$  的误差范围为 $\pm 0.3^\circ$ ，优选为 $\pm 0.2^\circ$ 。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 A 的 X-射线衍射图谱如图 1 所示。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 A 的 DSC 图谱如图 2 所示。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 A 的 TGA 图谱如图 3 所示。

在本申请的部分实施方式中，本申请的结晶 A 的另一 X-射线衍射峰具有如下特征：

序号	$2\theta$ ( $^\circ$ )	相对强度 (%)	序号	$2\theta$ ( $^\circ$ )	相对强度 (%)
1	5.94	14.6	11	15.17	15.8
2	7.95	7.8	12	15.88	12.8
3	8.65	3.2	13	18.29	5.1
4	9.41	3.0	14	18.85	100
5	10.12	12.4	15	19.26	16.8
6	11.70	2.3	16	20.25	14.3
7	12.96	5.0	17	23.84	6.1
8	13.32	19.9	18	24.69	7.0
9	14.19	14.4	19	25.85	7.3
10	14.62	11.5	20	----	----

，其中  $2\theta$  的误差范围为 $\pm 0.3^\circ$ ，优选为 $\pm 0.2^\circ$ 。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 A 的另一 X-射线衍射图谱如图 4 所示。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 A 的另一 DSC 图谱如图 5 所示。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 A 的另一 TGA 图谱如图 6 所示。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 A 中含有  $H_2O$  分子， $H_2O$  分子相对式 I 化合物的当量比（以摩尔量计算）选自 0.1~2.0eq；在部分实施方式中优选 0.1~1.0eq、0.2~0.8eq、0.3~0.7eq 或 0.4~0.6eq；在部分实施方式中优选 0.1eq、0.2eq、0.3eq、0.4eq、0.5eq、0.6eq、0.7eq、0.8eq、0.9eq、1.0eq、1.1eq、1.2eq、1.3eq、1.4eq、1.5eq、1.6eq、1.7eq、1.8eq、1.9eq 或 2.0eq，或选自前述任意两个数值形成的范围，例如选自 0.2~0.8eq、0.3~0.7eq、0.4~0.6eq、0.6~1.0eq、0.7~0.8eq、0.8~1.2eq、0.9~1.1eq、1.3~1.7eq、1.4~1.6eq、0.4~1.8eq、0.6~1.4eq 或 0.8~1.2eq。

本申请进一步提供了结晶 A 的制备方法，该方法包括以下步骤：

- 1) 使式 I 所示化合物悬浮/溶解于结晶溶剂中，搅拌，所述结晶溶剂选自水或包含水的混合溶剂；以及
- 2) 过滤，和任选地洗涤和/或干燥。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 A 的制备方法中，所述包含水的混合溶剂中的非水溶剂选自与水互溶的有机溶剂；优选地，所述与水互溶的有机溶剂选自  $C_{1-4}$  醇类、四氢呋喃、丙酮、乙腈或 DMF；优选甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或叔丁醇；更优选乙醇。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 A 的制备方法中，包含水的混合溶剂中的与水互溶的有机溶剂和水可以是任何可用的比例。在一些实施方式中，以体积量计算，所述与水互溶的有机溶剂与水的比例选自 0.1:1~10:1，优选 0.2:1~8:1、0.4:1~6:1、0.5:1~5:1、0.6:1~3:1 或 0.8:1~2:1。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 A 的制备方法中，结晶溶剂的使用量可选自较宽的范围。在一些实施方式中，每 1g 式 I 所示化合物对应的结晶溶剂的使用量（以体积单位 mL 计）选自 0.1 mL~100 mL，优选自 1mL~50mL，更优选自 2mL~20mL。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 A 的制备方法中，结晶时反应温度可选自较宽的范围。在一些实施方式中，步骤 1) 在温度选自  $10^\circ\text{C}$ ~ $80^\circ\text{C}$  的范围内进行，优选  $20^\circ\text{C}$ ~ $60^\circ\text{C}$ ，更优选  $25^\circ\text{C}$ ~ $50^\circ\text{C}$ 。

本申请进一步提供了包含式 I 所示化合物的结晶 A 的结晶组合物。在本申请的部分实施方式中，式 I 所示化合物的结晶 A 占结晶组合物重量 50% 以上，较好的是 80% 以上，更好的是 90% 以上，最好的是 95% 以上。

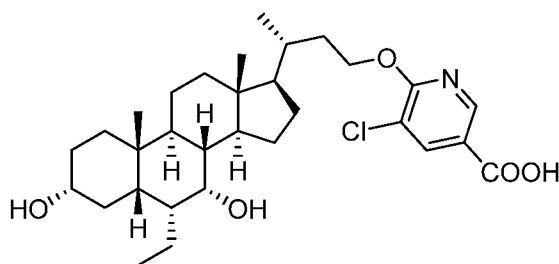
本申请进一步提供了包含式 I 所示化合物的结晶 A 的药物组合物，该药物组合物中包含有效量的式 I 所示化合物的结晶 A、或者包含式 I 所示化合物的结晶 A 的结晶组合物。此外，该药物组合物还可以含有或不含有药学上可接受的载体、赋形剂和/或介质。

本申请进一步提供了式 I 所示化合物的结晶 A、或上述结晶组合物或上述药物组合物在制备治疗或预防法尼酯 X 受体相关各种病症的药物中的用途。

本申请进一步提供了治疗或预防法尼酯 X 受体相关各种病症的方法或用途，其包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的上述式 I 所示化合物的结晶 A、或上述结晶组合物或上述药物组合物。

本申请进一步提供了用于治疗或预防法尼酯 X 受体相关各种病症的上述式 I 所示化合物的结晶 A、或上述结晶组合物、或上述药物组合物。

本申请另一方面提供了式 I 所示化合物的结晶 B：



I

其 X-射线衍射 (XRPD) 图谱具有  $2\theta$  为  $6.21^\circ$ 、 $9.77^\circ$ 、 $10.71^\circ$ 、 $12.33^\circ$ 、 $13.04^\circ$  的衍射峰；典型地具有  $2\theta$  为  $6.21^\circ$ 、 $9.49^\circ$ 、 $9.77^\circ$ 、 $10.71^\circ$ 、 $12.33^\circ$ 、 $13.04^\circ$ 、 $14.29^\circ$ 、 $15.13^\circ$  的衍射峰；更典型地具有  $2\theta$  为  $6.21^\circ$ 、 $9.00^\circ$ 、 $9.77^\circ$ 、 $10.71^\circ$ 、 $12.33^\circ$ 、 $13.04^\circ$ 、 $14.29^\circ$ 、 $14.72^\circ$ 、 $15.13^\circ$ 、 $15.59^\circ$  的衍射峰；进一步典型地具有  $2\theta$  为  $6.21^\circ$ 、 $9.00^\circ$ 、 $9.77^\circ$ 、 $10.71^\circ$ 、 $12.33^\circ$ 、 $13.04^\circ$ 、 $14.29^\circ$ 、 $14.72^\circ$ 、 $15.13^\circ$ 、 $15.59^\circ$ 、 $18.14^\circ$ 、 $20.09^\circ$ 、 $21.41^\circ$  的衍射峰，其中  $2\theta$  的误差范围为  $\pm 0.2^\circ$ 。

在本申请的部分实施方式中，结晶 B 的 X-射线衍射 (XRPD) 图谱具有  $2\theta$  为  $6.2^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $13.0^\circ$  的衍射峰；典型地具有  $2\theta$  为  $6.2^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $13.0^\circ$ 、 $14.2^\circ$ 、 $15.1^\circ$  的衍射峰；更典型地具有  $2\theta$  为  $6.2^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $13.0^\circ$ 、 $14.2^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $15.5^\circ$  的衍射峰；进一步典型地具有  $2\theta$  为  $6.2^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $13.0^\circ$ 、 $14.2^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $15.5^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $21.4^\circ$  的衍射峰；其中  $2\theta$  的误差范围为  $\pm 0.3^\circ$ ，优选为  $\pm 0.2^\circ$ 。

在本申请的部分实施方式中，本申请的结晶 B 的 X-射线衍射峰具有如下特征：

序号	$2\theta$ ( $^\circ$ )	相对强度 (%)	序号	$2\theta$ ( $^\circ$ )	相对强度 (%)
1	6.21	9.9	12	15.59	34.9
2	9.00	9.7	13	16.16	9.5
3	9.49	12.5	14	16.41	9.7
4	9.77	30.1	15	16.83	16.0
5	10.71	44.3	16	17.54	9.5
6	12.33	100.0	17	18.14	22.7
7	13.04	68.4	18	18.65	14.3
8	13.34	11.6	19	20.09	35.0
9	14.29	24.0	20	21.41	22.4
10	14.72	22.7	21	22.30	13.2
11	15.13	44.6	22	22.75	12.2

，其中  $2\theta$  的误差范围为  $\pm 0.3^\circ$ ，优选为  $\pm 0.2^\circ$ 。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 B 的 X-射线衍射图谱如图 7 所示。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 B 的 DSC 图谱如图 8 所示。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 B 的 TGA 图谱如图 9 所示。

在本申请的部分实施方式中，所述结晶 B 中含有乙酸乙酯分子，乙酸乙酯分子相对式 I 化合物的当量比 (以摩尔量计算) 选自  $0.1\sim 0.5\text{eq}$ ，优选自  $0.2\sim 0.4\text{eq}$ ，更优选自  $0.25\sim 0.35\text{eq}$ ；进一步优选自  $0.25\text{eq}$ 、 $0.26\text{eq}$ 、 $0.27\text{eq}$ 、 $0.28\text{eq}$ 、 $0.29\text{eq}$ 、 $0.30\text{eq}$ 、 $0.31\text{eq}$ 、 $0.32\text{eq}$ 、 $0.33\text{eq}$ 、 $0.34\text{eq}$  或  $0.35\text{eq}$ 。

本申请进一步提供了结晶 B 的制备方法，该方法包括以下步骤：

- 1) 使式 I 所示化合物悬浮/溶解于乙酸乙酯; 以及
- 2) 析晶, 和任选地过滤、洗涤和/或干燥。

在本申请的部分实施方式中, 所述结晶 B 的制备方法中, 结晶溶剂的使用量可选自较宽的范围。在一些实施方式中, 每 1g 式 I 所示化合物对应的结晶溶剂的使用量 (以体积单位 mL 计) 选自 0.1mL~100 mL, 优选自 1mL~50mL, 更优选自 2mL~20mL。

本申请进一步提供了包含式 I 所示化合物的结晶 B 的结晶组合物。在本申请的部分实施方式中, 式 I 所示化合物的结晶 B 占结晶组合物重量 50%以上, 较好的是 80%以上, 更好的是 90%以上, 最好的是 95%以上。

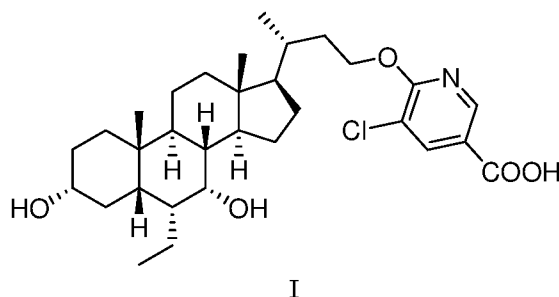
本申请进一步提供了包含式 I 所示化合物的结晶 B 的药物组合物, 该药物组合物中包含有效量的式 I 所示化合物的结晶 B、或者包含式 I 所示化合物的结晶 B 的结晶组合物。此外, 该药物组合物还可以含有或不含有药学上可接受的载体、赋形剂和/或介质。

本申请进一步提供了式 I 所示化合物的结晶 B、或上述结晶组合物或上述药物组合物在制备治疗或预防法尼酯 X 受体相关各种病症的药物中的用途。

本申请进一步提供了治疗或预防法尼酯 X 受体相关各种病症的方法或用途, 其包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的上述式 I 所示化合物的结晶 B, 或上述结晶组合物, 或上述药物组合物。

本申请进一步提供了用于治疗或预防法尼酯 X 受体相关各种病症的上述式 I 所示化合物的结晶 B, 或上述结晶组合物, 或上述药物组合物。

本申请另一方面提供了式 I 所示化合物的固体无定型物:



在本申请的部分实施方式中, 所述式 I 所示化合物的固体无定型物的 XRPD 中没有典型的衍射峰, 可如图 10 所示。

在本申请的部分实施方式中, 所述式 I 所示化合物的固体无定型物的 MDSC 图谱如图 11 所示。

在本申请的部分实施方式中, 所述式 I 所示化合物的固体无定型物的 TGA 图谱如图 12 所示。

在本申请的部分实施方式中, 所述式 I 所示化合物的固体无定型物通过在下述无水溶剂中制备得到: 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、四氢呋喃、丙酮、DMF 或其混合溶剂。在部分实施方式中, 优选地, 所述溶剂选自乙醇或异丙醇。

本申请进一步提供了式 I 所示化合物的固体无定型物的制备方法, 包括:

- 1) 使式 I 所示化合物溶于无水溶剂中, 所述溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、四氢呋喃、丙酮、DMF 或其混合溶剂; 以及
- 2) 降温析出固体或蒸干溶剂, 和任选地过滤、洗涤和/或干燥。

在本申请的部分实施方式中, 所述式 I 所示化合物的固体无定型物的制备方法的步骤 1) 中, 所述溶剂优选乙醇或异丙醇。

在本申请的部分实施方式中, 所述式 I 所示化合物的固体无定型物的制备方法中, 所述溶剂的使用量可选自较宽的范围。在一些实施方式中, 每 1g 式 I 所示化合物对应的所述溶剂的使用量 (以体积单位 mL 计) 选自 0.1mL~100 mL, 优选自 1mL~50mL, 更优选自 2mL~20mL。

本申请进一步提供了包含式 I 所示化合物的固体无定型物的药物组合物, 该药物组合物中包含有效量的式 I 所示化合物的固体无定型物。此外, 该药物组合物还可以含有或不含有药学上可接受的载体、赋形剂和/或介质。

本申请进一步提供了式 I 所示化合物的固体无定型物或上述药物组合物在制备治疗或预防法尼酯 X 受体相关各种病症的药物中的用途。

本申请进一步提供了治疗或预防法尼酯 X 受体相关各种病症的方法或用途, 其包括向有需要的哺乳动

物给予治疗有效量的上述式 I 所示化合物的固体无定型物或上述药物组合物。

本申请中,所述法尼酯 X 受体相关各种病症包括非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、胆汁淤积性肝病、慢性肝病、C 型肝炎感染、酒精性肝病、肝纤维变性、原发性硬化性胆管炎 (PSC)、胆结石、胆管闭锁、下尿路症状与良性前列腺增生 (BPH)、输尿管结石、肥胖、二型糖尿病、动脉粥样硬化、动脉硬化症、高胆固醇血症、高血脂症导致、或者高胆固醇血症和高血脂症导致的肝功能损害。

本申请中, X-射线衍射图谱采用下述方法测定: 仪器: Bruker D8 ADVANCE X-射线衍射仪; 方法: 靶: Cu: K-Alpha; 波长  $\lambda=1.54179\text{\AA}$ ; 管压 Voltage: 40 kV; 发散狭缝: 0.60 mm; 探测器狭缝: 10.50 mm; 防散射狭缝: 7.10 mm; 管流 Current: 40 mA; 扫描范围:  $4^\circ \sim 40^\circ$ ; 扫描速度: 每步 0.12 秒, 每步  $0.02^\circ$ ; 样品盘转速: 15 rpm。

需要说明的是,在 X-射线衍射光谱中,由结晶化合物得到的衍射谱图对于特定的晶型往往是特征性的,其中谱带(尤其是在低角度)的相对强度可能会因为结晶条件、粒径和其它测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此,衍射峰的相对强度对所针对的晶型并非特征性的,判断是否与已知的晶型相同时,更应该注意的是峰的相对位置而不是它们的相对强度。此外,对任何给定的晶型而言,峰的位置可能存在轻微误差,这在晶体学领域中也是公知的。例如,由于分析样品时温度的变化、样品移动、或仪器的标定等,峰的位置可以移动,  $2\theta$  值的测定误差有时约为  $\pm 0.3^\circ$  或  $\pm 0.2^\circ$ 。因此,在确定每种晶型结构时,应该将此误差考虑在内。在 XRPD 图谱中通常用  $2\theta$  角或晶面距  $d$  表示峰位置,两者之间具有简单的换算关系:  $d=\lambda/2\sin\theta$ , 其中  $d$  代表晶面距,  $\lambda$  表示入射 X 射线的波长,  $\theta$  为衍射角。对于同种化合物的同种晶型,其 XRPD 谱的峰位置在整体上具有相似性,相对强度误差可能较大。还应指出的是,在混合物的鉴定中,由于含量下降等因素会造成部分衍射线的缺失,此时,无需依赖高纯试样中观察到的全部谱带,甚至一条谱带也可能对给定的晶体是特征性的。本领域可知,所述峰相对强度 (I%) 可以基于峰高 (Height) 计算,也可以基于峰面积 (Area) 计算。在本申请中,典型地,采用基于峰高 (Height) 计算的方法。

本申请中,差示扫描量热分析 (DSC) 采用下述方法测定: 仪器: TA Q2000 差示扫描量热仪; 方法: 取样品 ( $\sim 1\text{ mg}$ ) 置于 DSC 铝锅内进行测试,在  $50\text{ mL/min N}_2$  条件下,以  $10^\circ\text{C/min}$  (或  $5^\circ\text{C/min}$ ) 的升温速率,加热样品从  $30^\circ\text{C}$  (室温) 到  $300^\circ\text{C}$  (或  $350^\circ\text{C}$ )。

本申请中,调制温度式差示扫描量热分析 (MDSC) 采用下述方法测定: 仪器: TA Q2000 差示扫描量热仪; 方法: 取样品 ( $\sim 2\text{ mg}$ ) 置于 DSC 铝锅内进行测试,在  $50\text{ mL/min N}_2$  条件下,以  $2^\circ\text{C/min}$  的升温速率,振幅  $2^\circ\text{C}$ ,周期 60s,加热样品从  $0^\circ\text{C}$  到  $200^\circ\text{C}$ 。

需要说明的是,DSC 可用于测定晶体由于其晶体结构发生变化或晶体熔融而吸收或释放热时的转变温度。对于同种化合物的同种晶型,在连续的分析中,热转变温度和熔点误差典型地在约  $5^\circ\text{C}$  之内,当我们说一个化合物具有某一给定的 DSC 峰或熔点时,这是指该 DSC 峰或熔点  $\pm 5^\circ\text{C}$ 。DSC 提供一种辨别不同晶型的辅助方法。不同的晶体形态可根据其不同的转变温度特征而加以识别。

本申请中,热重分析 (TGA) 采用下述方法测定: 仪器: TA Q5000 热重分析仪; 取样品 ( $2\sim 5\text{ mg}$ ) 置于 TGA 铂金锅内进行测试,在  $25\text{ mL/min N}_2$  条件下,以  $10^\circ\text{C/min}$  的升温速率,加热样品从室温到  $300^\circ\text{C}$  或失重 20%。

需要说明的是,在制备药物晶型时,药物分子与溶剂分子在接触的过程中,外部条件与内部因素造成溶剂分子与化合物分子形成共晶而残留在固体物质中的情况很难避免,从而形成溶剂合物,具体包括化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。所述的溶剂合物均包括在本发明的范围内。

本申请中,当结晶中包含溶剂分子时,通过溶剂分子相对式 I 化合物的当量比 (以摩尔量计算) 进行表示。例如,当  $\text{H}_2\text{O}$  分子相对式 I 化合物的当量比 (以摩尔量计算) 选自  $0.1\sim 2.0\text{ eq}$  时,指该结晶中,式 I 化合物与  $\text{H}_2\text{O}$  分子的摩尔量之比选自  $1:0.1\sim 2.0$ 。

本申请中,术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物与在本领域中通常接受的用于将生物活性化合物输送至有机体 (例如人) 的载体、赋形剂和/或介质的制剂。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“载体”定义为有利于将化合物引入细胞或组织的化合物。例如二甲亚砜 (DMSO) 通常用作载体,这是因为它易于将某些有机化合物引入生物体的细胞或组织中。

“药物可接受的载体”包括但不限于任何被国家药品管理机构批准为可接受用于人或家畜的佐剂、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等张剂、溶剂或乳化剂。

“治疗有效量”是指本申请化合物的量,当其被给予哺乳动物,优选为人时,足以如下文定义地在哺

乳动物，优选为人中实现对病毒感染的治疗。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量，根据化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及要治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可常规地由本领域一般技术人员根据其自有知识及本公开内容而决定。

本申请所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。反应一般是在惰性氮气下、无水溶剂中进行的。

本申请提供的式 I 所示化合物的结晶 A 和结晶 B 具有纯度高、结晶度高、稳定性好、引湿低等优点；本申请提供的式 I 所示化合物的固体无定型物具有低引湿的优点。另外，本申请提供的式 I 所示化合物结晶 A、结晶 B 和固体无定型物的制备方法简单，溶剂价廉易得，结晶条件温和，适合工业化生产。

#### 附图说明

图 1 是式 I 所示化合物的结晶 A（实施例 2 方法 1）的 XRPD 图谱。

图 2 是式 I 所示化合物的结晶 A（实施例 2 方法 1）的 DSC 图谱。

图 3 是式 I 所示化合物的结晶 A（实施例 2 方法 1）的 TGA 图谱。

图 4 是式 I 所示化合物的结晶 A（实施例 2 方法 2）的 XRPD 图谱。

图 5 是式 I 所示化合物的结晶 A（实施例 2 方法 2）的 DSC 图谱。

图 6 是式 I 所示化合物的结晶 A（实施例 2 方法 2）的 TGA 图谱。

图 7 是式 I 所示化合物的结晶 B 的 XRPD 图谱。

图 8 是式 I 所示化合物的结晶 B 的 DSC 图谱。

图 9 是式 I 所示化合物的结晶 B 的 TGA 图谱。

图 10 是式 I 所示化合物的固体无定型物的 XRPD 图谱。

图 11 是式 I 所示化合物的固体无定型物的 MDSC 图谱。

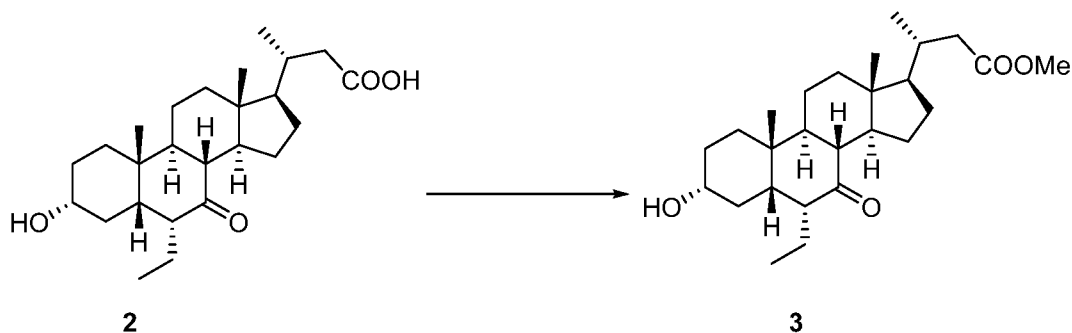
图 12 是式 I 所示化合物的固体无定型物的 TGA 图谱。

#### 具体实施方式

以下实施例对本申请技术方案作进一步非限制性的详细说明。它们不应该被认为是对本发明范围的限制，而只是本发明的示例性说明和典型代表。本申请中使用的溶剂、试剂和原料等均为市售化学纯或分析纯产品。

#### 实施例 1 式 I 化合物的制备

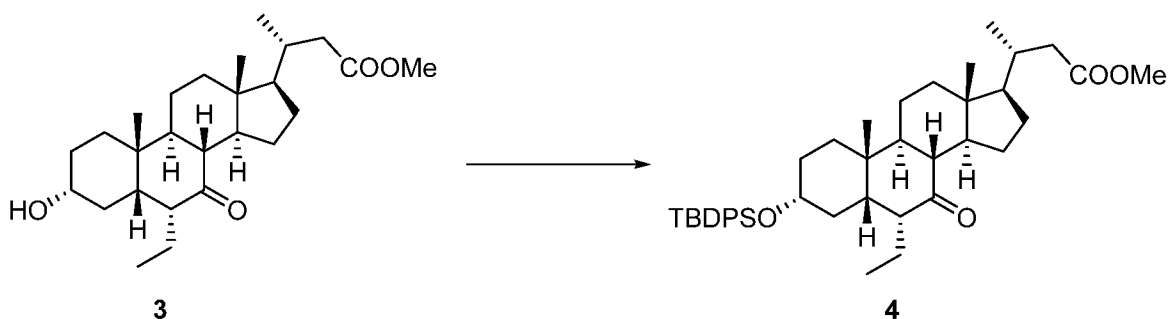
##### 步骤 1-1 式 3 化合物的制备



在 25 摄氏度下，将甲醇（33 L）加到 50 L 反应釜中，将底物 2（3.330 kg，8.23 mol）加到反应釜中，然后加入对甲苯磺酸一水合物（156.6 g，0.823 mol），将反应加热到 60 摄氏度，在该温度下搅拌 12 小时。TLC 监测反应，显示原料消失。HPLC 显示约 100% 产物生成。反应液冷却至室温，然后用饱和的碳酸氢钠溶液调节 pH 值至 9 左右，旋干溶液得到粗品，粗品在用乙酸乙酯（30 L）溶解，依次用饱和碳酸氢钠溶液（9 L），水（9 L），饱和食盐水（9 L）洗涤。有机相旋干得到产品。产物性状为棕色油状液体。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.66 (s, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 1.61 (m, 13H), 1.54 - 1.40 (m, 3H), 1.31 - 1.07 (m, 6H), 1.02 - 0.77 (m, 9H), 0.69 (s, 3H)。

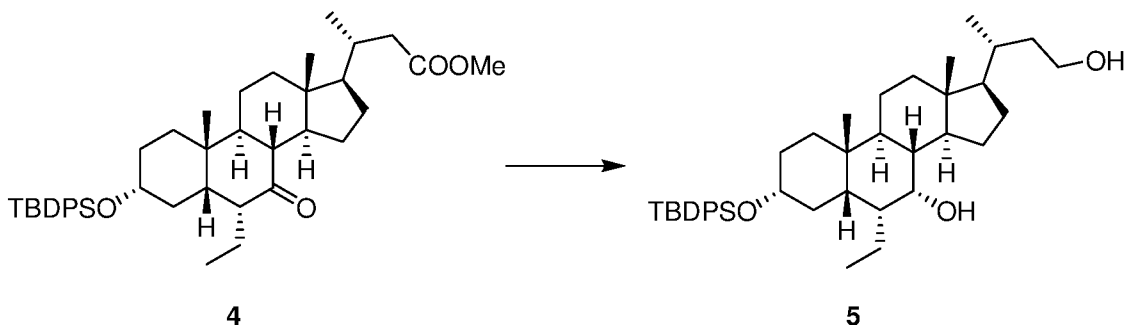
##### 步骤 1-2 式 4 化合物的制备



将式 3 化合物 (3100 g) 用二氯甲烷 (30 L) 溶解, 依次加入咪唑 (529.4 g)、三乙胺 (786.8 g), 在釜中降温 (内温为 5 摄氏度), 在此温度下慢慢滴加 TBDPSCI (2140 g), 滴加过程中温度不超过 10 度, 滴加完毕后反应在室温下搅拌反应 16 小时。TLC 显示原料反应完全, 在反应液中慢慢滴加 15 L 水, 淬灭反应。静置, 反应分层, 分出下层二氯甲烷相, 将二氯甲烷相用饱和食盐水 (10 L) 洗涤, 浓缩有机相至成为产物。产物性状为棕色油状液体。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 - 7.63 (m, 4H), 7.45 - 7.34 (m, 6H), 3.77 (br t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 2.57 (q,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.46 (br dd,  $J = 3.0, 14.6$  Hz, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 1.67 (m, 9H), 1.62 - 1.17 (m, 12H), 1.12 - 0.87 (m, 14H), 0.70 - 0.62 (m, 6H)。

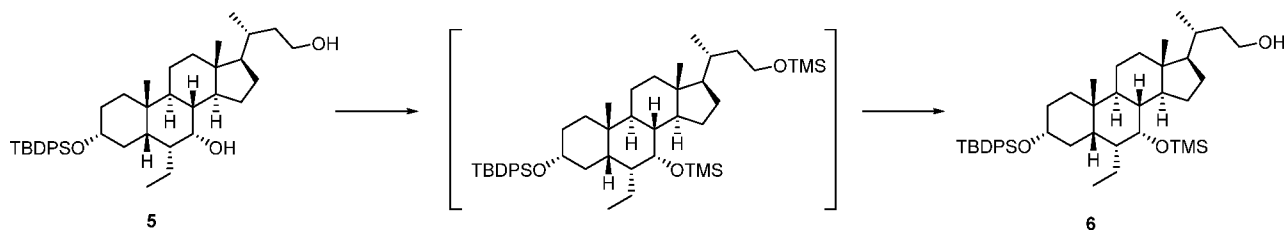
#### 步骤 1-3 式 5 化合物的制备



在 15°C 下, 将四氢呋喃 (10 L) 加到 50 L 反应釜中, 在  $\text{N}_2$  保护下将  $\text{LiAlH}_4$  (235 g, 6.2 mol) 加到反应釜中, 反应降温至内温为 5°C。用四氢呋喃溶解式 4 化合物 (2.04 kg) 后, 将其慢慢滴加到  $\text{LiAlH}_4$  的四氢呋喃溶液中, 大约滴加 2.5 小时。反应在 15°C 搅拌 2 小时, TLC 监测反应, 显示原料消失。用  $\text{H}_2\text{O}$  (235 mL) 慢慢滴加到反应液中淬灭反应, 再加入四氢呋喃溶液 (20 L) 到反应液中, 再将 15%  $\text{NaOH}$  溶液 (235 mL), 慢慢滴加到反应液中, 搅拌 12 小时。将反应液过滤, 二氯甲烷 (3 L) 洗涤滤饼, 滤液旋干, 得到油状物。将油状物用 DCM (15 L) 溶解后, 有机相用水 (5 L) 洗涤一次, 饱和食盐水 (5 L) 洗涤一次, 滤液旋干, 得到白色固体 (1.8 kg), 反应液冷却至室温 (约 16 摄氏度), 然后用饱和的碳酸氢钠溶液调节 pH 值至 9 左右, 旋干溶液 (少量剩余) 得到粗品, 粗品再用乙酸乙酯 (30L) 溶解, 依次用饱和碳酸氢钠溶液 (9 L)、水 (9 L) 和饱和食盐水 (9 L) 洗涤。有机相旋干得到产品。产物性状为棕色油状液体。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 - 7.58 (m, 4H), 7.37 - 7.25 (m, 6H), 3.68 - 3.52 (m, 3H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 1.91 - 1.03 (m, 25H), 1.02 - 0.93 (m, 11H), 0.88 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.72 - 0.64 (m, 6H), 0.57 (s, 3H)。

#### 步骤 1-4 式 6 化合物的制备



向式 5 化合物 (3.52 千克, 5.58 摩尔) 的无水二氯甲烷 (35 升) 溶液中加咪唑 (1.14 千克, 16.73 摩尔)。5°C, 向体系中滴加三甲基氯硅烷 (1770 毫升, 13.95 摩尔), 两小时滴毕。体系于 15°C 搅拌 3 小时。TLC 检测反应几乎完全。15°C 向体系中加入 10 升水, 搅拌, 分液。有机相依次用 10 升水和 10 升饱和食盐水洗一次。

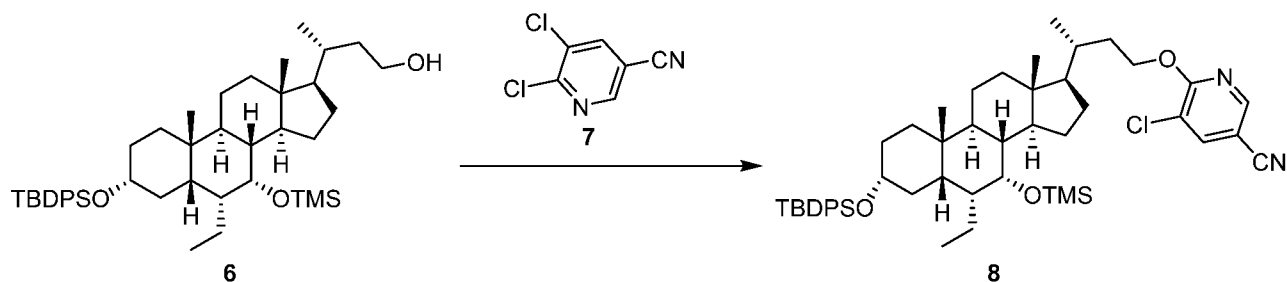
有机相浓缩至约 5 升, 向溶液中加入 30 升乙醇。15°C, 向溶液中加入碳酸钾 (1.93 千克, 13.95 摩尔)。体系于 15°C 搅拌 14 小时。TLC 检测反应几乎完全。反应液过滤。用 3 升二氯甲烷淋洗滤饼。滤液浓缩,



得到油状物。油状物用 20 升二氯甲烷溶解，依次用 10 升水和 10 升饱和食盐水洗一次。有机相用 3 千克无水硫酸钠干燥，过滤。硅胶柱层析（100-200 目，230 毫米×800 毫米）纯化，正庚烷：乙酸乙酯=30:1-20:1 洗脱。得到目标化合物 **6**（3.20 千克，87%纯度）。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 - 7.64 (m, 4H), 7.45 - 7.32 (m, 6H), 3.78 - 3.56 (m, 3H), 3.43 - 3.31 (m, 1H), 1.98 - 1.13 (m, 24H), 1.07 (s, 9H), 0.97 (d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 0.83 - 0.74 (m, 4H), 0.68 - 0.55 (m, 6H), 0.17 - 0.05 (m, 9H)。

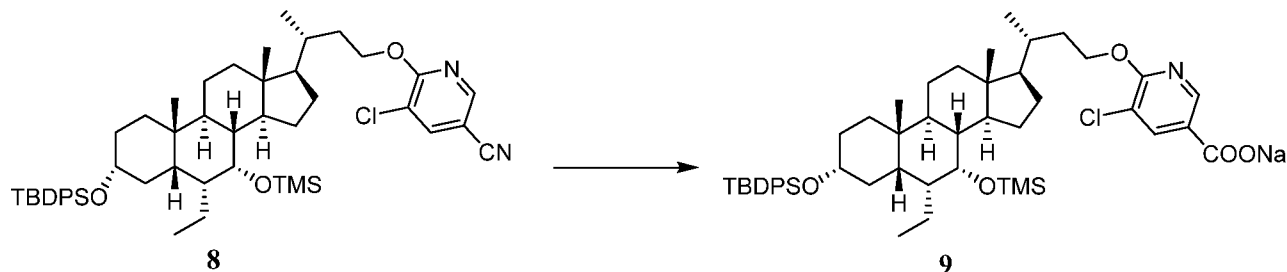
#### 步骤 1-5 式 8 化合物的制备



向反应釜中加入式 **6** 化合物 (2498.0 g, 3.10 mol)，用 THF (12.5 L) 溶解，控制内温  $5^\circ\text{C}$ - $10^\circ\text{C}$ ， $t\text{-BuONa}$  (614.2 g, 6.20 mol) 缓慢加入，约 40min 加完，搅拌 10 min，升温至  $20^\circ\text{C}$ - $23^\circ\text{C}$  下搅拌 1.5h，降温至  $5^\circ\text{C}$ - $10^\circ\text{C}$ 。保持内温，向反应液中滴加式 **7** 化合物的 THF 溶液 (12.5 L, 6.20 mol, 1073.1 g)，升温至  $60^\circ\text{C}$ 。搅拌 1.5h，TLC 和 HPLC 检测，反应完全，降温至  $20^\circ\text{C}$ 。加入 25 L 水淬灭，乙酸乙酯萃取 (25 L×2)，合并有机相，饱和食盐水 (25 L×3) 洗涤 3 次。旋干得油状粗品。粗品溶于 2.5 L 丙酮，三个 10 L 三口瓶中共加入  $6.6\times 3$  L 甲醇。控制内温  $-10^\circ\text{C}$  至  $-15^\circ\text{C}$ ，缓慢滴入粗品溶液，搅拌，析出大量固体。过滤，滤饼用 3.0 L 甲醇洗涤，得到黄色固体（未干燥）黄色固体加入 18.0 L 甲醇，打浆过夜。过滤，滤饼用 3.0 L 甲醇洗涤，得黄色固体（未干燥），黄色固体加入 18.0 L 甲醇，打浆过夜过滤，滤饼用 2.0 L 甲醇洗涤。真空干燥 24 h，得 2522.0 g 黄色固体，即，式 **8** 化合物 (2522.0 g, 90% 产率，纯度 92.9%)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  = 8.25 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 4H), 7.33 - 7.21 (m, 6H), 4.48 - 4.27 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 1H), 1.98 - 1.03 (m, 27H), 0.95 (s, 9H), 0.73 - 0.64 (m, 4H), 0.58 - 0.46 (m, 6H), 0.00 (s, 9H)。

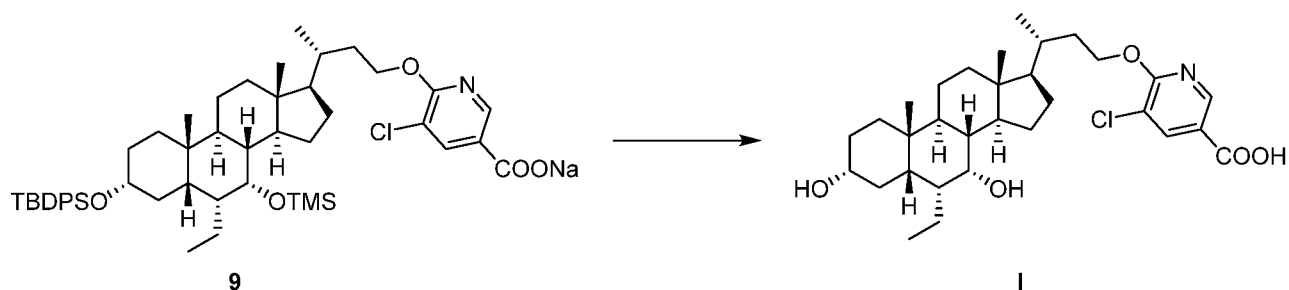
#### 步骤 2-2 式 9 化合物的制备



在反应釜 (20 L) 加入式 **8** 化合物 (2520.0 g, 2.79 mol)，加入 EtOH (13.0 L)，搅拌溶解，控制内温  $\sim 10^\circ\text{C}$ ，加入 NaOH (2232.0 g, 55.8mol) 的水溶液 (13.0 L)，分批加入。升高温度至  $105^\circ\text{C}$ ，搅拌 2.8 小时。TLC 和 HPLC 检测，反应完全。反应液冷却至  $10^\circ\text{C}$ ，静置两小时，瓶底析出固体。将上清液抽去 19.5 L，向反应液中加入 39.0 L 水，控制内温 12 摄氏度，搅拌 36 h。过滤，固体依次用 6.0 L 水洗涤，6.0 L 乙腈洗涤。固体用 10.0 L 乙腈打浆 2 小时，过滤，得固体。用 12.0 L 丙酮打浆 16 小时。过滤，得固体。用 12.0 L 丙酮再次打浆 16 小时。过滤，产品干燥，得到 2332.3 g 白色固体式 **9** 化合物。(2332.3 g, 94.7% 产率，纯度 99.7%)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{METHANOL-d}_4$ )  $\delta$  = 8.48 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.55 (br dd,  $J=6.5$ , 12.5 Hz, 4H), 7.41 - 7.11 (m, 6H), 4.52 - 4.15 (m, 2H), 3.54 (br s, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 2.04 - 1.14 (m, 28H), 0.93 (s, 9H), 0.69 (s, 4H), 0.60 - 0.43 (m, 6H), 0.00 (s, 9H)。

#### 步骤 2-3 式 I 化合物的制备



在反应釜 (50 L) 加入式 9 化合物 (2330.3 g, 2.65 mmol), 加入 THF (24.0 L) 溶解。控制内温 10℃, 缓慢滴加浓 HCl (10.0 L, 120.00 mol) 液体经 2 h, 升温至 13℃ (室温) 下搅拌 90 小时。TLC 检测, 在 8℃-10℃ 下缓慢滴加 75 L 氢氧化钠溶液 (6000 g) 调 pH 至 10, 搅拌半小时用甲基叔丁基醚萃取 (30 L×4), 浓 HCl (3000 mL) 调 pH 至 5, 乙酸乙酯萃取 (30 L×2), 有机相水洗 (30 L×4), 浓缩有机相, 得到产物 1350 g。将所得产物用 2.0 升乙酸乙酯和 5.0 升正庚烷混合溶剂打浆过夜, 过滤, 得到产物 1280 g。用 9.0 升乙酸乙酯溶清后 (80℃), 缓慢冷却至室温 (10℃), 得到式 I 化合物 1222 g。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) δ = 8.69 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.30 (m, 2H), 3.67 (br s, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 2.10 - 1.11 (m, 25H), 1.09 - 0.97 (m, 3H), 0.96 - 0.86 (m, 6H), 0.73 (s, 3H)。

该步骤所得产物为式 I 所示化合物的结晶 B, 其典型的 XRPD 图谱、DSC 图谱、TGA 图谱分别如图 7、图 8 和图 9 所示。

### 实施例 2 式 I 所示化合物的结晶 A

#### 方法 1

取 58 g 的式 I 化合物悬浮于乙醇 (225 mL) 和水 (175 mL) 的混合溶剂中, 于 45℃ 下搅拌 18 小时, 产生大量白色固体, 过滤, 滤饼干燥得到 48 g 产物。

#### 方法 2

取 200 mg 的式 I 化合物加入到水 (2 mL) 中配成悬浊液, 于 40℃ 下搅拌 1.5 天, 之后将温度调至 50℃ 继续搅拌一天, 将样品进行离心后置于 30℃ 真空干燥箱中进行干燥得到产物。

式 I 化合物结晶 A 的典型的 XRPD 图谱、DSC 图谱、TGA 图谱分别如图 1、图 2 和图 3 所示 (实施例 2 方法 1)。

式 I 化合物结晶 A 的另一典型的 XRPD 图谱、DSC 图谱、TGA 图谱如图 4、图 5 和图 6 所示 (实施例 2 方法 2)。

### 实施例 3 式 I 所示化合物的固体无定型物

将式 I 化合物 122 g 溶于无水乙醇 (500 mL) 中, 15℃ 搅拌 30 min, 溶液溶清, 旋干, 用油泵抽干至固体恒重, 得白色固体 119 g。

式 I 所示化合物的固体无定型物的典型的 XRPD 图谱如图 8 所示。

### 实验例 1 结晶 A 的固体稳定性试验

考察结晶 A 在下述条件: 1) 40℃ (敞口), 2) 60℃ (敞口), 3) 室温/92.5%RH (敞口), 4) 室温/75%RH (敞口), 5) 40℃/75%RH (敞口), 6) 60℃/75%RH (敞口) 的固体稳定性。所述室温选自 20℃~30℃。

称取结晶 A 样品适量置于玻璃样品瓶的底部, 摊成薄薄一层。上述所有条件下放置的样品用铝箔纸封瓶口, 并在铝箔纸上扎些小孔, 保证样品能与环境空气充分接触, 第 5、10 天取样进行 XRPD 检测, 检测结果与 0 天的初始检测结果进行比较, 结果样品晶型都未发生变化。

### 实验例 2 结晶 B 的固体稳定性试验

考察结晶 B 在下述条件: 1) 室温/92.5%RH (敞口), 2) 室温/75%RH (敞口), 3) 40℃/75%RH (敞口), 4) 60℃/75%RH (敞口) 的固体稳定性。所述室温选自 20℃~30℃。

称取结晶 B 样品适量置于玻璃样品瓶的底部, 摊成薄薄一层。上述所有条件下放置的样品用铝箔纸封瓶口, 并在铝箔纸上扎些小孔, 保证样品能与环境空气充分接触, 第 5、10 天取样进行 XRPD 检测, 检测结果与 0 天的初始检测结果进行比较, 结果样品晶型都未发生变化。

### 实验例 3 式 I 所示化合物的固体无定型物的固体稳定性试验

考察式 I 所示化合物的固体无定型物在下述条件: 1) 室温/75%RH (敞口), 2) 40℃/75%RH (敞口), 3) 60℃/75%RH (敞口) 的固体稳定性。所述室温选自 20℃~30℃。

称取无定型样品适量分别置于不同玻璃样品瓶的底部，摊成薄薄的一层。上述所有条件下放置的样品用铝箔纸封瓶口，并在铝箔纸上扎些小孔，保证样品能与环境空气充分接触，第 10 天、1 个月取样进行检测，检测结果与 0 天的初始检测结果进行比较。结果 XRPD 检测样品无明显变化。

#### 实验例 4 引湿性实验

以下述方法、条件对结晶A和式I所示化合物的固体无定型物进行动态蒸汽吸附（Dynamic Vapor Sorption, DVS）分析：取样品（10~15 mg）置于样品盘内；仪器型号：SMS DVS Advantage动态蒸汽吸附仪；温度：25℃；平衡：dm/dt=0.01%/min（最短：10 min，最长：180 min）；干燥：0% RH下干燥120 min；RH（%）测试梯级：10%；RH（%）测试梯级范围：0% - 90% - 0%。引湿性评价分类如下：

引湿性分类	引湿增重
潮解	吸收足量水分形成液体
极具引湿性	$\Delta W\% \geq 15\%$
有引湿性	$15\% > \Delta W\% \geq 2\%$
略有引湿性	$2\% > \Delta W\% \geq 0.2\%$
无或几乎无引湿性	$\Delta W\% < 0.2\%$

结果显示，1) 结晶A在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 和 $80 \pm 2\%$  RH下的引湿增重为0.835%，略有引湿性；2) 式I所示化合物的固体无定型物在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 和 $80 \pm 2\%$  RH下的引湿增重为1.775%，略有引湿性。

#### 实验例 5：体外评价

##### FXR 生化实验

##### 实验目的：

通过均相邻近发光放大实验（alphascreen）检测化合物对 FXR 结合反应的激活作用。

##### 实验材料：

1. 蛋白：谷胱甘肽-S-转移酶标记的 FXR 人源蛋白（Invitrogen）
2. 共激活因子：生物素标记的类固醇受体辅活化子（Anaspec）
3. 检测试剂：均相邻近发光放大实验（alphascreen）检测试剂盒（PerkinElmer）

##### 实验方法：

1. 化合物稀释：将待测化合物制备为 40  $\mu\text{M}$  的 DMSO 溶液，随后将化合物 3 倍稀释至 10 个浓度点。参照化合物制备为 400  $\mu\text{M}$  的 DMSO 溶液，随后以 1.5 倍稀释至 10 个浓度点。将稀释好的 DMSO 溶液以每孔 150 nL 的体积加入 384 孔板的微孔中。

2. 将谷胱甘肽-S-转移酶标记的 FXR 人源蛋白和生物素标记的类固醇受体辅活化子配置浓度分别为 0.4 nM 和 30 nM 的混合溶液。以每孔 15  $\mu\text{L}$  的体积加入 384 孔板的微孔中。室温孵育 1 小时。

4. 将均相邻近发光放大实验（alphascreen）检测试剂盒中的受体小球混合液稀释 125 倍，以每孔 7.5  $\mu\text{L}$  体积加入 384 孔板的微孔中。实验过程避光操作。室温孵育 1 小时。

5. 将均相邻近发光放大实验（alphascreen）检测试剂盒中的供体小球混合液稀释 125 倍，以每孔 7.5  $\mu\text{L}$  体积加入 384 孔板的微孔中。实验过程避光操作。室温孵育 1 小时。

6. EC50 测试：采用 Envision 于 680 nm 波长处激发，读取 520-620 nm 处的吸收信号。

7. 分析数据：用 Prism 5.0 来分析数据，计算化合物的激活作用 EC50 值。再将化合物的最高信号值与参照化合物的最高信号值作比值得出化合物的激活效力百分数（Efficacy）。

##### FXR 细胞实验

##### 实验目的：

通过  $\beta$ -内酰胺酶报告基因技术检测化合物对细胞功能活性的影响。

##### 实验材料：

1. 细胞系：FXR HEK 293T DA
2. 细胞培养基：DMEM 培养基添加 10%血清和 Penicillin/Streptomycin (1 $\times$ )
3. 检测试剂：GeneBLAzer®报告基因检测试剂盒（Invitrogen）

##### 实验方法：

1. 化合物稀释：将待测化合物制备为 100  $\mu\text{M}$  的 DMSO 溶液，随后将化合物 3 倍稀释至 10 个浓度点。参照化合物制备为 100  $\mu\text{M}$  的 DMSO 溶液，随后以 1.3 倍稀释至 10 个浓度点。将稀释好的 DMSO 溶液以每孔 200 nL 的体积加入 384 孔板的微孔中。

2. 细胞接种：将 FXR HEK 293T DA 细胞复苏，用培养基重悬，稀释至密度为  $5 \times 10^5$  个/mL，以每孔 40  $\mu\text{L}$  的体积加入 384 孔板的微孔中。

3. 将 384 微孔板于  $37^\circ\text{C}$ ，5%  $\text{CO}_2$  条件下培养 16 小时。

4.将 6  $\mu\text{L}$  的 1mM LiveBLAzer™-FRET B/G (CCF4-AM) 底物与 60 $\mu\text{L}$  的 B 溶液和 934  $\mu\text{L}$  的 C 溶液混合, 以每孔 8  $\mu\text{L}$  的体积加入 384 孔板的微孔中。

5.将 384 微孔板室温避光孵育 2 小时。

6. EC<sub>50</sub> 测试: 采用 Envision 于 409 nm 波长处激发, 读取 460 nm 和 530 nm 处的吸收信号。

7.分析数据: 用 Prism 5.0 来分析数据, 计算化合物的激活作用 EC<sub>50</sub> 值。再将测试化合物的最高信号值与参照化合物 (鹅去氧胆酸, CDCA) 的最高信号值作比值得出化合物的激活效力百分数 (Efficacy)。

表 1 检测生化实验测试结果以及细胞实验测试结果 EC<sub>50</sub>

供试样品	FXR 酶活性		FXR 细胞活性	
	EC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	Efficacy	EC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	Efficacy
鹅去氧胆酸, CDCA	12.14	100%	10.22	100%
式 I 化合物	0.0025	248%	0.003	150%

结论: 本申请化合物对 FXR 受体的激动作用显著, 在细胞水平上对 FXR 受体的激动作用也比较显著。

#### 实验例6: 体内研究

##### 单独给药小鼠药代:

12 只 C57BL/6J 雄性小鼠随机分为两组, 6 只每组。第一组为静脉组, 为尾静脉注射给药 2 mg/kg、2 mL/kg (溶媒为 10% HP $\beta$ CD 水溶液, 药物溶解度不理想时, 则会加入助溶剂); 第二组为口服组, 灌胃给药 10 mg/kg、10 mL/kg (溶媒为 0.5% HPMC 水溶液)。静脉组给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采集血浆 (K<sub>2</sub>-EDTA 为抗凝) 样品; 口服组给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采集血浆样品。每组 6 只动物, 一个时间点采集 3 个动物血样, 第 1 批 3 只动物与第 2 批 3 只动物交错采样。使用 LC-MS/MS 进行血浆样品分析。获得血浆浓度与时间作图, 并使用 Phoenix WinNonlin 6.3 计算 PK 参数。

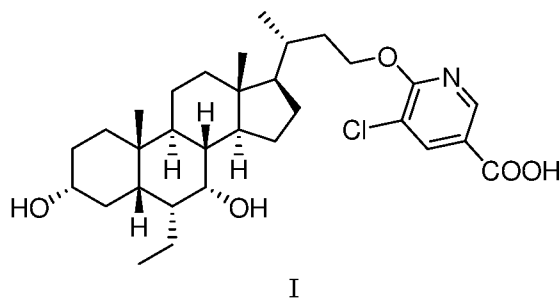
表 2

化合物	obeticholic acid	式 I 化合物
剂量 (mg/kg)	10	10
血浆中 PK 参数	C <sub>max</sub> (nM)	1777
	T <sub>max</sub> (h)	0.5
	AUC (nM.h)	1109
	F%	20%

结论: 如表 2 中所示, 相同剂量口服给药后式 I 化合物的峰值浓度高于对照化合物 obeticholic acid, 药物暴露量也高于对照化合物 obeticholic acid。

## 权利要求书

1. 式 I 所示化合物的结晶 A:

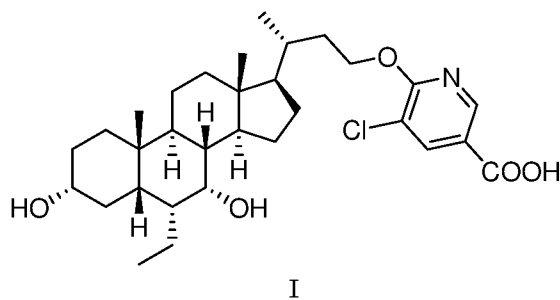


其 X-射线衍射图谱具有  $2\theta$  为  $5.95^\circ$ 、 $10.10^\circ$ 、 $15.14^\circ$ 、 $18.83^\circ$ 、 $20.23^\circ$  的衍射峰; 典型地具有  $2\theta$  为  $5.95^\circ$ 、 $7.95^\circ$ 、 $10.10^\circ$ 、 $13.32^\circ$ 、 $15.14^\circ$ 、 $15.85^\circ$ 、 $18.83^\circ$ 、 $20.23^\circ$  的衍射峰; 更典型地具有  $2\theta$  为  $5.95^\circ$ 、 $7.95^\circ$ 、 $10.10^\circ$ 、 $13.32^\circ$ 、 $14.17^\circ$ 、 $15.14^\circ$ 、 $15.85^\circ$ 、 $18.83^\circ$ 、 $19.18^\circ$ 、 $20.23^\circ$ 、 $24.69^\circ$  的衍射峰; 进一步典型地具有  $2\theta$  为  $5.95^\circ$ 、 $7.95^\circ$ 、 $10.10^\circ$ 、 $13.32^\circ$ 、 $14.17^\circ$ 、 $14.58^\circ$ 、 $15.14^\circ$ 、 $15.85^\circ$ 、 $18.25^\circ$ 、 $18.83^\circ$ 、 $19.18^\circ$ 、 $20.23^\circ$ 、 $24.69^\circ$ 、 $25.81^\circ$  的衍射峰, 其中  $2\theta$  的误差范围为  $\pm 0.2^\circ$ 。

2. 如权利要求 1 所述的结晶 A, 其特征在于, 所述结晶 A 中含有  $H_2O$  分子。

3. 如权利要求 2 所述的结晶 A, 其特征在于, 所述  $H_2O$  分子相对式 I 化合物的当量比选自  $0.1\sim 2.0eq$ , 优选  $0.1\sim 1.0eq$ 、 $0.2\sim 0.8eq$ 、 $0.3\sim 0.7eq$  或  $0.4\sim 0.6eq$ 。

4. 式 I 所示化合物的结晶 A:



其 X-射线衍射图谱具有  $2\theta$  为  $5.9^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $20.2^\circ$  的衍射峰; 典型地具有  $2\theta$  为  $5.9^\circ$ 、 $7.9^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $20.2^\circ$ ; 更典型地具有  $2\theta$  为  $5.9^\circ$ 、 $7.9^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $14.1^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $19.1^\circ$ 、 $20.2^\circ$ 、 $24.6^\circ$  的衍射峰; 进一步典型地具有  $2\theta$  为  $5.9^\circ$ 、 $7.9^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $13.3^\circ$ 、 $14.1^\circ$ 、 $14.5^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、 $18.2^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $19.1^\circ$ 、 $20.2^\circ$ 、 $24.6^\circ$ 、 $25.8^\circ$  的衍射峰; 其中  $2\theta$  的误差范围为  $\pm 0.3^\circ$ 。

5. 如权利要求 4 所述的结晶 A, 其特征在于, 所述结晶 A 中含有  $H_2O$  分子。

6. 如权利要求 5 所述的结晶 A, 其特征在于, 所述  $H_2O$  分子相对式 I 化合物的当量比选自  $0.1\sim 2.0eq$ , 优选  $0.1\sim 1.0eq$ 、 $0.2\sim 0.8eq$ 、 $0.3\sim 0.7eq$  或  $0.4\sim 0.6eq$ 。

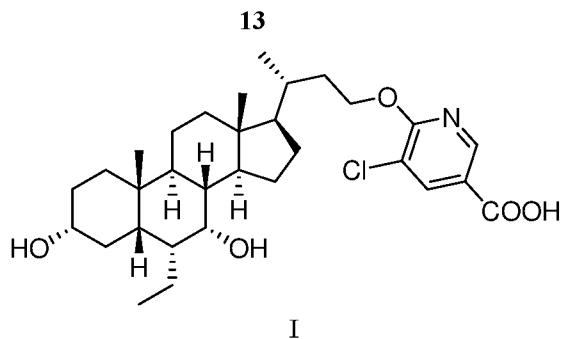
7. 权利要求 1 或 4 所述的式 I 所示化合物的结晶 A 的制备方法, 该方法包括以下步骤:

- 1) 使式 I 所示化合物悬浮/溶解于结晶溶剂中, 搅拌, 所述结晶溶剂选自水或包含水的混合溶剂; 以及
- 2) 过滤, 和任选地洗涤和/或干燥。

8. 如权利要求 7 所述的制备方法, 其特征在于, 所述包含水的混合溶剂中的非水溶剂选自与水互溶的有机溶剂; 优选地, 所述与水互溶的有机溶剂选自  $C_{1-4}$  醇类、四氢呋喃、丙酮、乙腈或 DMF; 优选甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或叔丁醇; 更优选乙醇。

9. 结晶组合物, 其中, 如权利要求 1 或 4 所述的式 I 所示化合物的结晶 A 占结晶组合物重量 50% 以上, 较好的是 80% 以上, 更好的是 90% 以上, 最好的是 95% 以上。

10. 式 I 所示化合物的结晶 B:

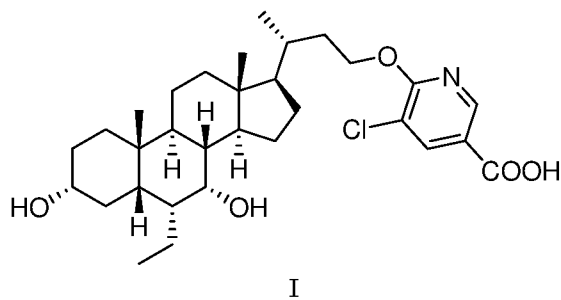


其 X-射线衍射图谱具有  $2\theta$  为  $6.21^\circ$ 、 $9.77^\circ$ 、 $10.71^\circ$ 、 $12.33^\circ$ 、 $13.04^\circ$  的衍射峰；典型地具有  $2\theta$  为  $6.21^\circ$ 、 $9.49^\circ$ 、 $9.77^\circ$ 、 $10.71^\circ$ 、 $12.33^\circ$ 、 $13.04^\circ$ 、 $14.29^\circ$ 、 $15.13^\circ$  的衍射峰；更典型地具有  $2\theta$  为  $6.21^\circ$ 、 $9.00^\circ$ 、 $9.77^\circ$ 、 $10.71^\circ$ 、 $12.33^\circ$ 、 $13.04^\circ$ 、 $14.29^\circ$ 、 $14.72^\circ$ 、 $15.13^\circ$ 、 $15.59^\circ$  的衍射峰；进一步典型地具有  $2\theta$  为  $6.21^\circ$ 、 $9.00^\circ$ 、 $9.77^\circ$ 、 $10.71^\circ$ 、 $12.33^\circ$ 、 $13.04^\circ$ 、 $14.29^\circ$ 、 $14.72^\circ$ 、 $15.13^\circ$ 、 $15.59^\circ$ 、 $18.14^\circ$ 、 $20.09^\circ$ 、 $21.41^\circ$  的衍射峰，其中  $2\theta$  的误差范围为  $\pm 0.2^\circ$ 。

11. 如权利要求 10 所述的结晶 B，其特征在于，所述结晶 B 中含有乙酸乙酯分子。

12. 如权利要求 11 所述的结晶 B，其特征在于，所述乙酸乙酯分子相对式 I 化合物的当量比选自  $0.1\sim 0.5\text{eq}$ ，优选自  $0.2\sim 0.4\text{eq}$ ，更优选自  $0.25\sim 0.35\text{eq}$ 。

13. 式 I 所示化合物的结晶 B：



其 X-射线衍射图谱具有  $2\theta$  为  $6.2^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $13.0^\circ$  的衍射峰；典型地具有  $2\theta$  为  $6.2^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $13.0^\circ$ 、 $14.2^\circ$ 、 $15.1^\circ$  的衍射峰；更典型地具有  $2\theta$  为  $6.2^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $13.0^\circ$ 、 $14.2^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $15.5^\circ$  的衍射峰；进一步典型地具有  $2\theta$  为  $6.2^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $13.0^\circ$ 、 $14.2^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $15.5^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $21.4^\circ$  的衍射峰；其中  $2\theta$  的误差范围为  $\pm 0.3^\circ$ 。

14. 如权利要求 13 所述的结晶 B，其特征在于，所述结晶 B 中含有乙酸乙酯分子。

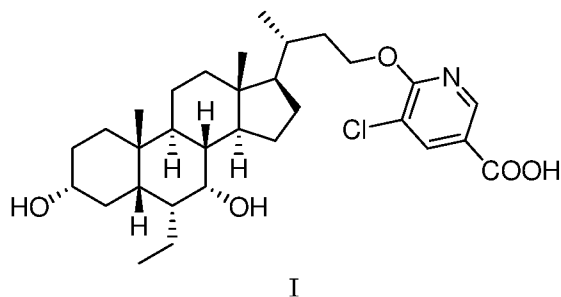
15. 如权利要求 14 所述的结晶 B，其特征在于，所述乙酸乙酯分子相对式 I 化合物的当量比选自  $0.1\sim 0.5\text{eq}$ ，优选自  $0.2\sim 0.4\text{eq}$ ，更优选自  $0.25\sim 0.35\text{eq}$ 。

16. 权利要求 10 或 13 所述的式 I 所示化合物的结晶 B 的制备方法，该方法包括以下步骤：

- 1) 使式 I 所示化合物悬浮/溶解于乙酸乙酯；以及
- 2) 析晶，和任选地过滤、洗涤和/或干燥。

17. 结晶组合物，其中如权利要求 10 或 13 所述的式 I 所示化合物的结晶 B 占结晶组合物重量 50% 以上，较好的是 80% 以上，更好的是 90% 以上，最好的是 95% 以上。

18. 式 I 所示化合物的固体无定型物：



19. 如权利要求 18 所述的固体无定型物，其特征在于，所述固体无定型物在下述无水溶剂中制备得到：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、四氢呋喃、丙酮、DMF 或其混合溶剂；优选地，

所述溶剂选自乙醇或异丙醇。

20. 权利要求 18 所述的式 I 所示化合物的固体无定型物的制备方法，该方法包括以下步骤：

- 1) 使式 I 所示化合物溶于无水溶剂中，所述溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、四氢呋喃、丙酮、DMF 或其混合溶剂；以及
- 2) 降温析出固体或蒸干溶剂，和任选地过滤、洗涤和/或干燥。

21. 如权利要求 20 所述的制备方法，其特征在于，所述溶剂选自乙醇或异丙醇。

22. 一种药物组合物，包含有效量的如权利要求 1-3 中任一项所述的式 I 所示化合物的结晶 A，或者如权利要求 4-6 中任一项所述的式 I 所示化合物的结晶 A，或者如权利要求 9 所述的结晶组合物，或者如权利要求 10-12 中任一项所述的式 I 所示化合物的结晶 B，或者如权利要求 13-15 中任一项所述的式 I 所示化合物的结晶 B，或者如权利要求 17 所述的结晶组合物，或者如权利要求 18-19 中任一项所述的式 I 所示化合物的固体无定型物。

23. 如权利要求 22 所述的药物组合物，其特征在于，用于治疗或预防法尼酯 X 受体相关各种病症。

24. 如权利要求 1-3 中任一项所述的式 I 所示化合物的结晶 A，或者如权利要求 4-6 中任一项所述的式 I 所示化合物的结晶 A，或者如权利要求 9 所述的结晶组合物，或者如权利要求 10-12 中任一项所述的式 I 所示化合物的结晶 B，或者如权利要求 13-15 中任一项所述的式 I 所示化合物的结晶 B，或者如权利要求 17 所述的结晶组合物，或者如权利要求 18-19 中任一项所述的式 I 所示化合物的固体无定型物，或者如权利要求 22 所述的药物组合物在制备治疗或预防法尼酯 X 受体相关各种病症的药物中的用途。

25. 如权利要求 24 所述的用途，其特征在于，所述法尼酯 X 受体相关各种病症包括非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、胆汁淤积性肝病、慢性肝病、C 型肝炎感染、酒精性肝病、肝纤维变性、原发性硬化性胆管炎、胆结石、胆管闭锁、下尿路症状与良性前列腺增生 (BPH)、输尿管结石、肥胖、二型糖尿病、动脉粥样硬化、动脉硬化症、高胆固醇血症、高血脂症导致、或者高胆固醇血症和高血脂症导致的肝功能损害。

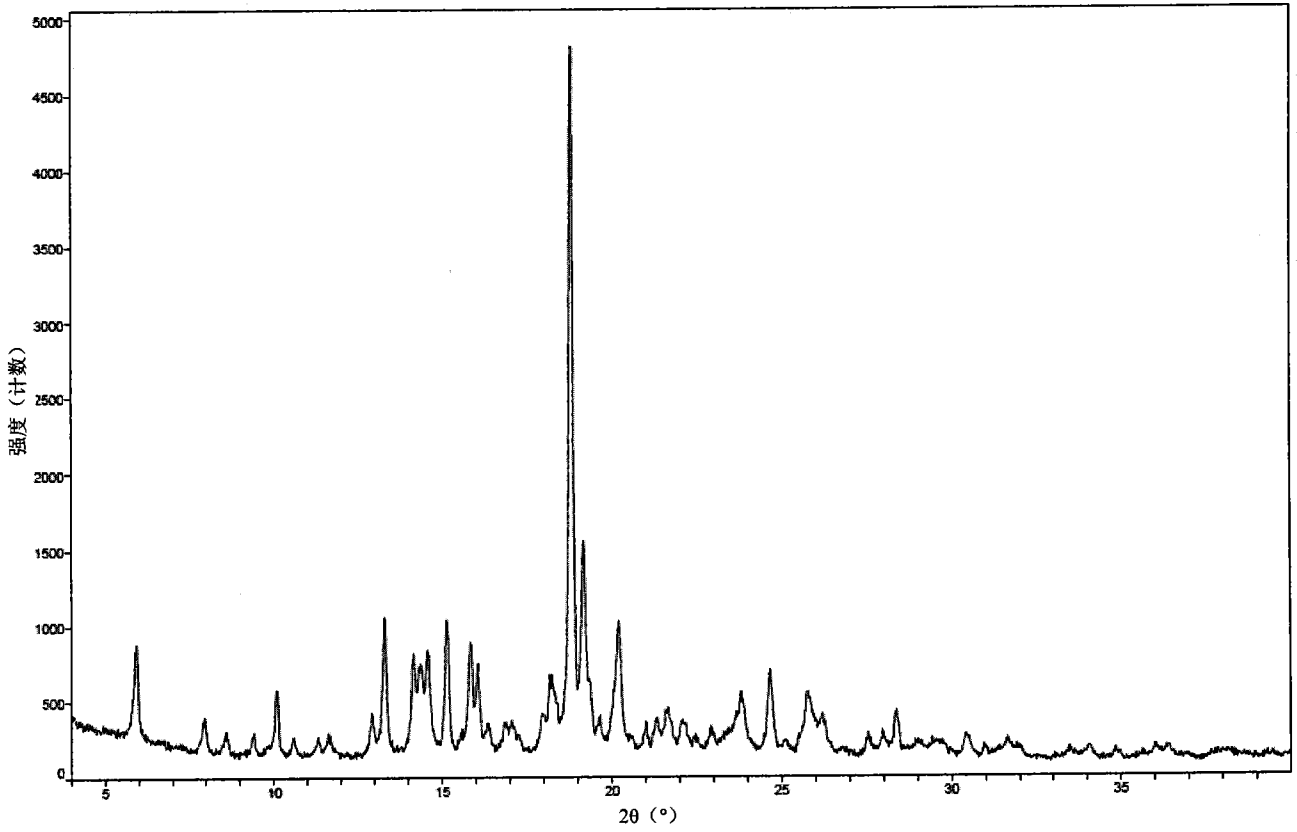


图 1

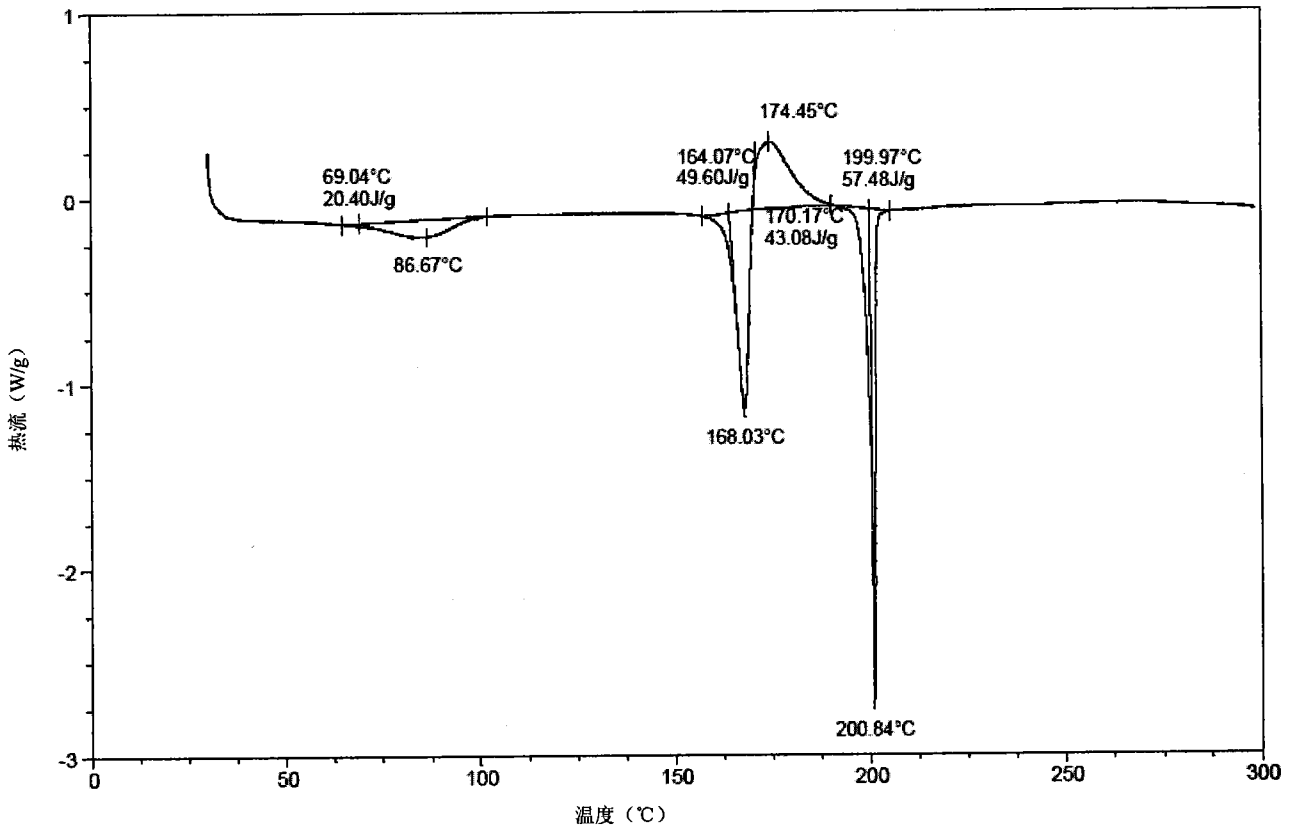


图 2



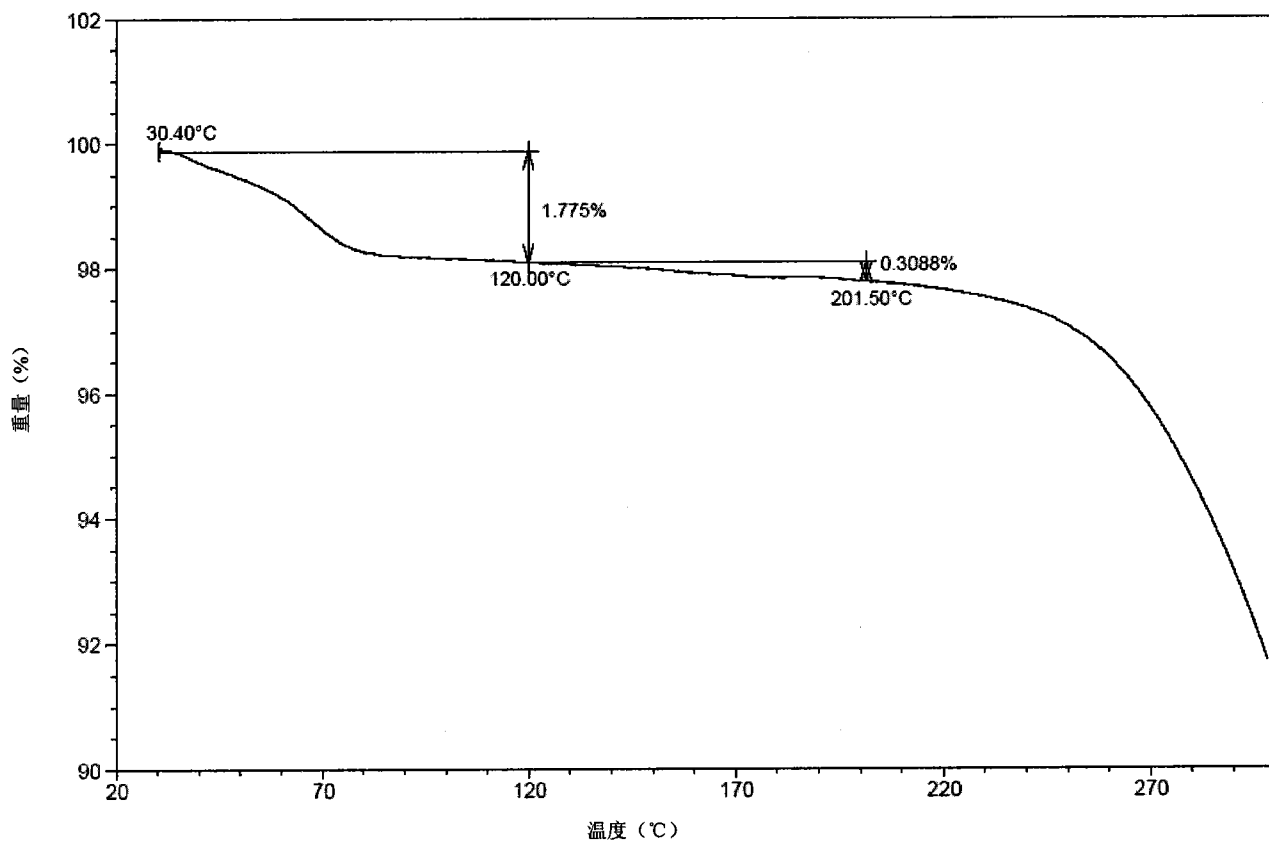


图 3

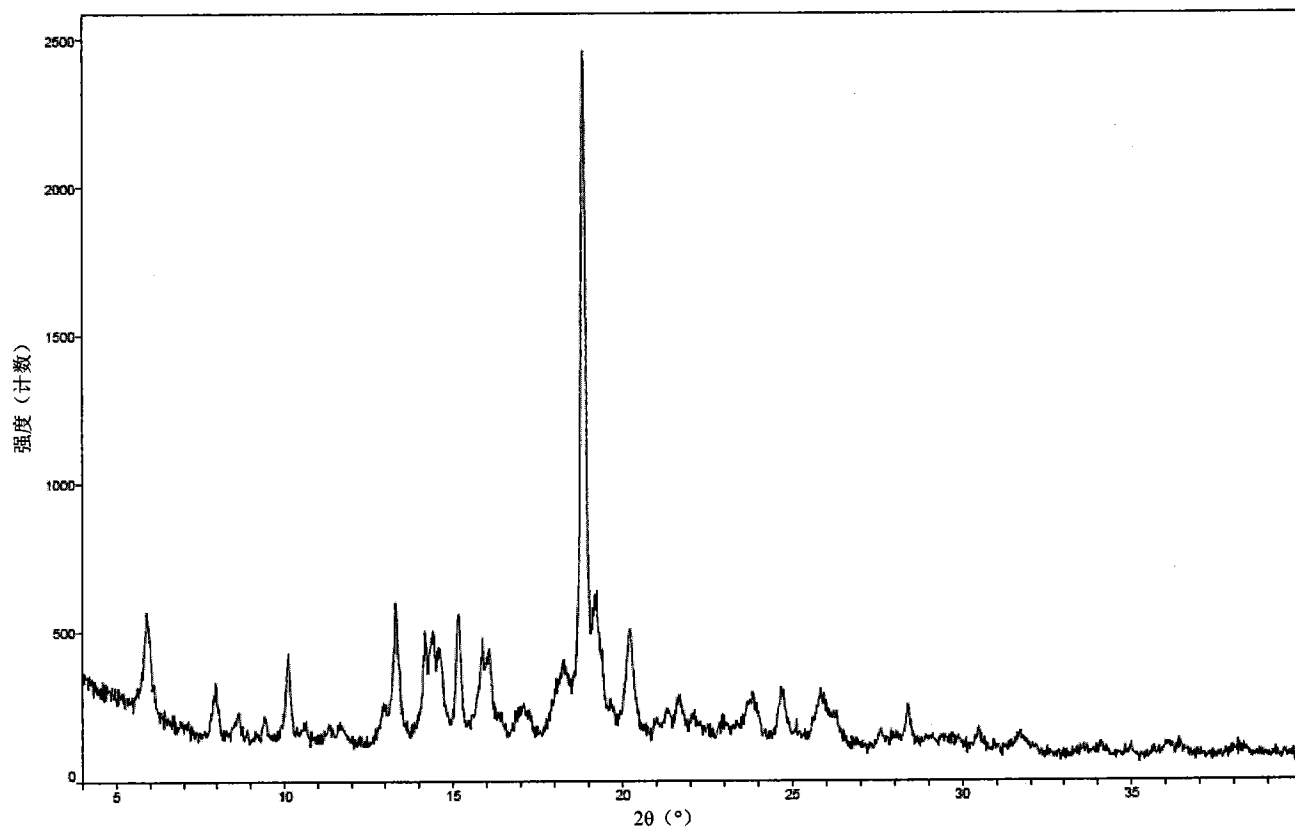


图 4

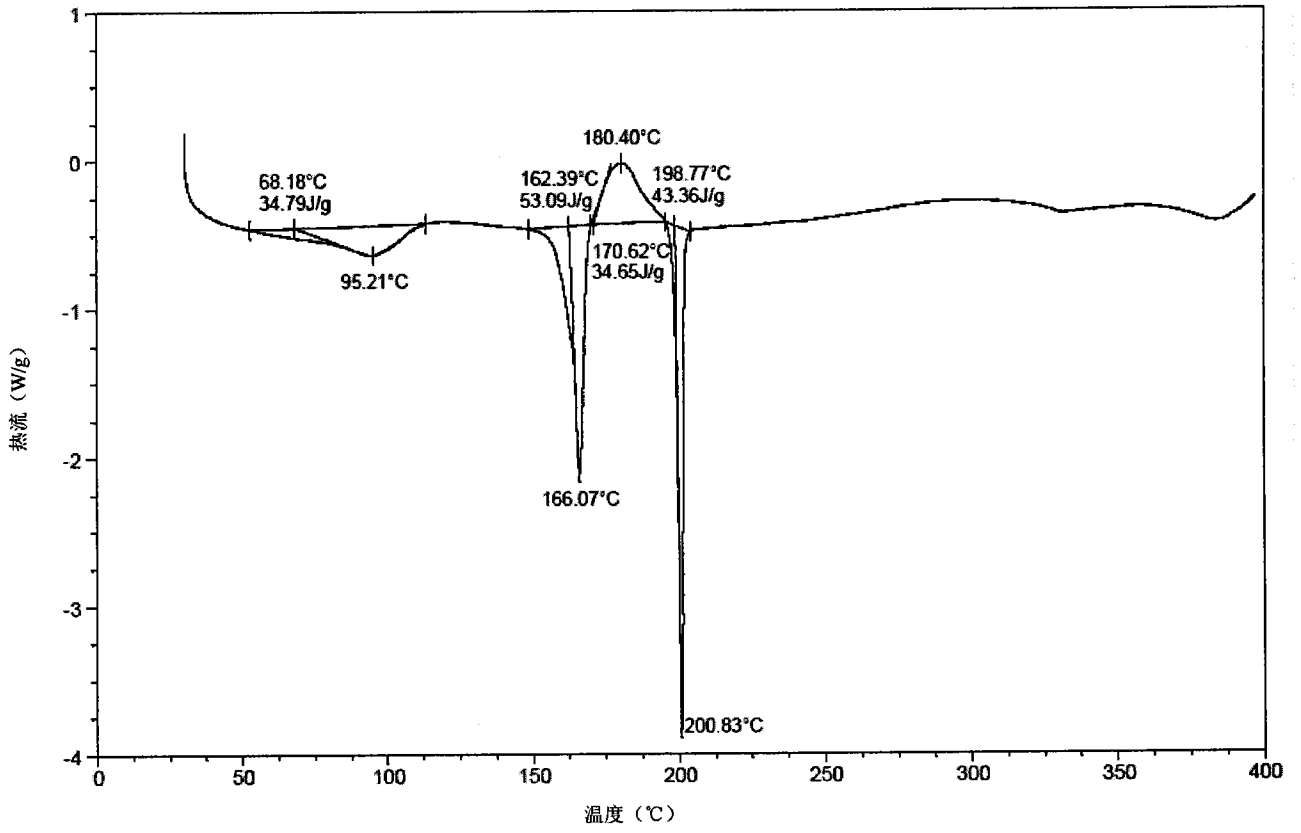


图 5

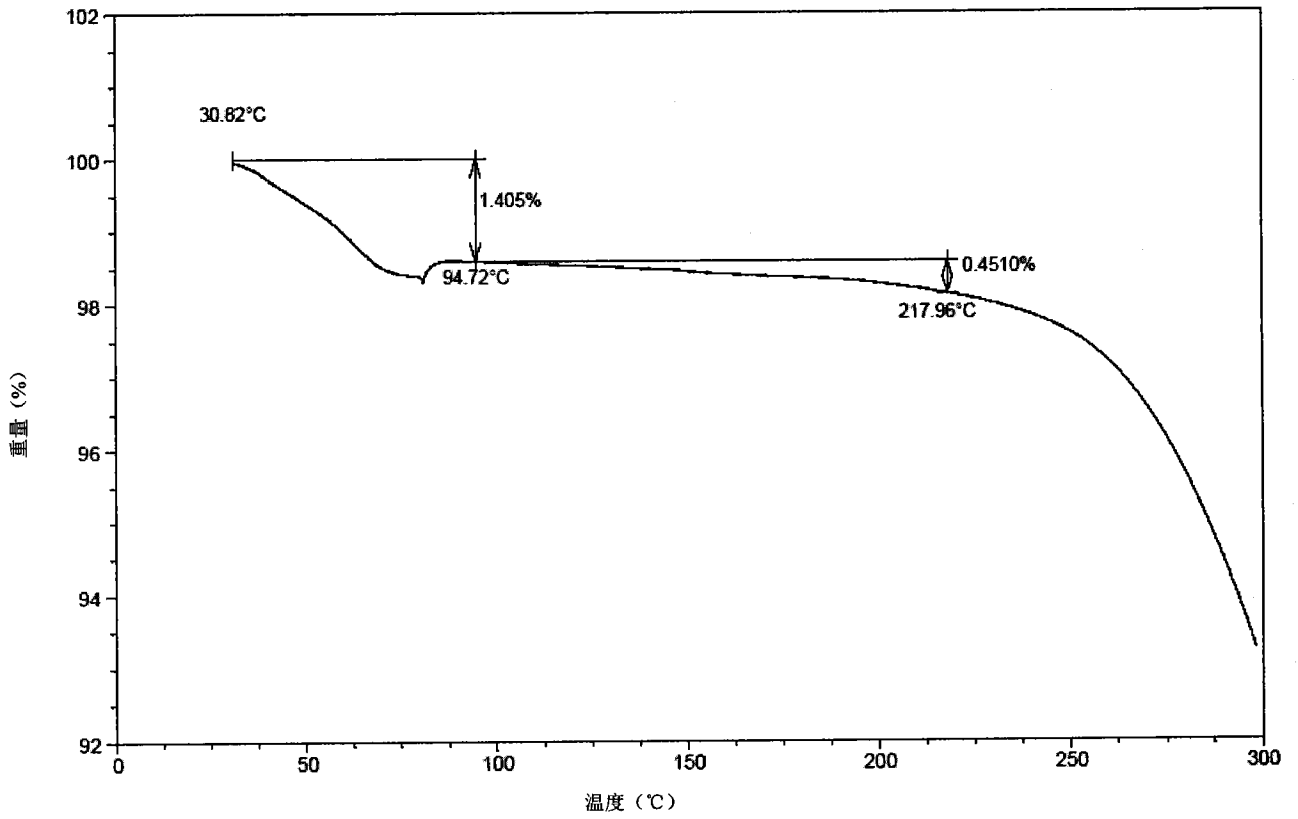


图 6

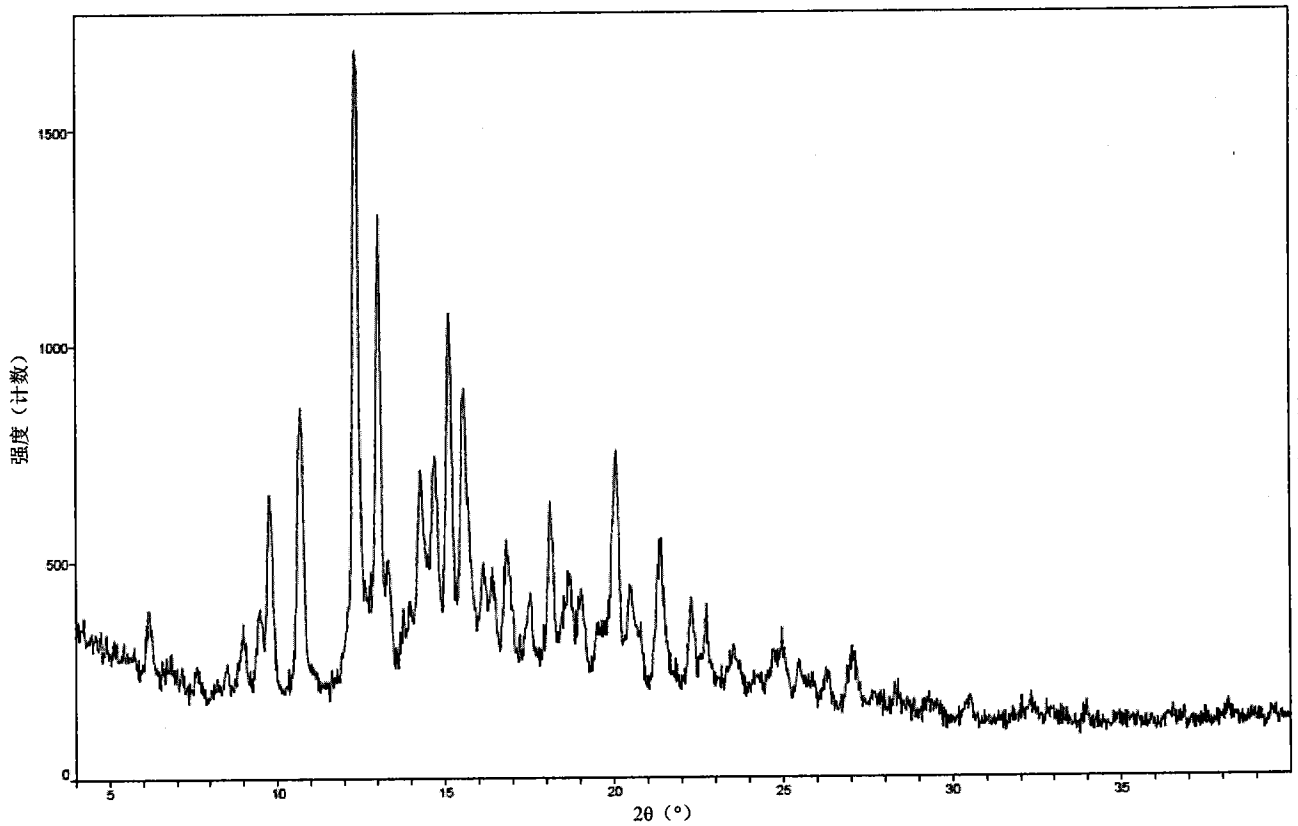


图 7

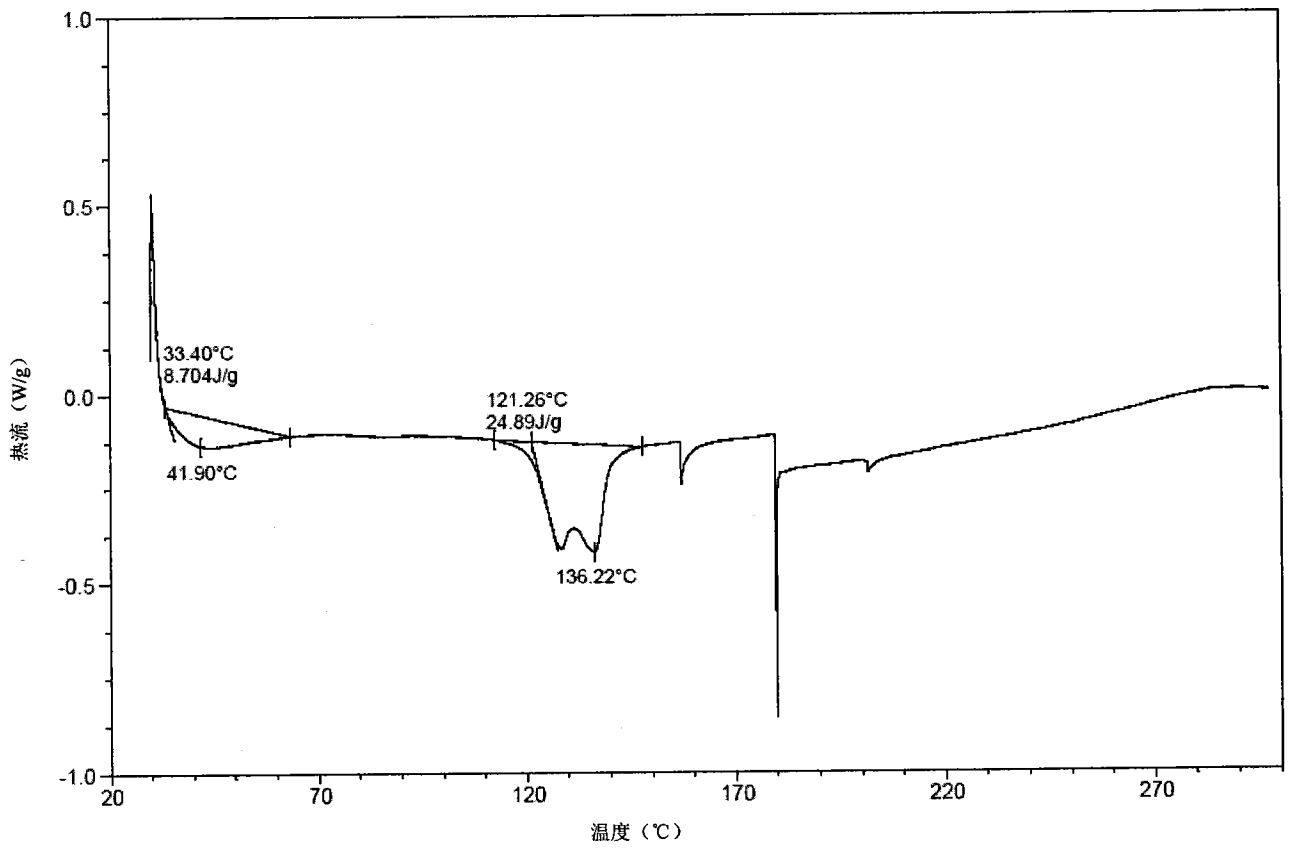


图 8

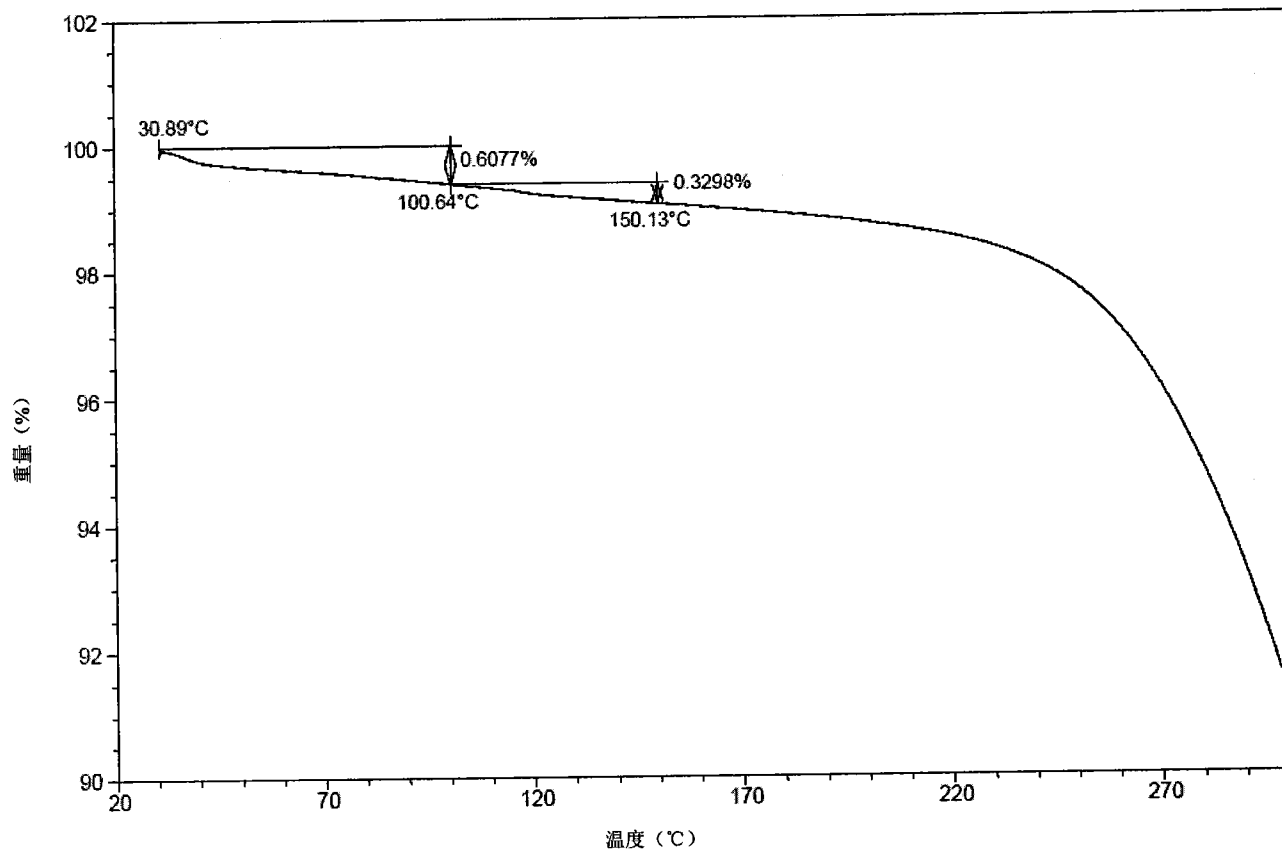


图 9

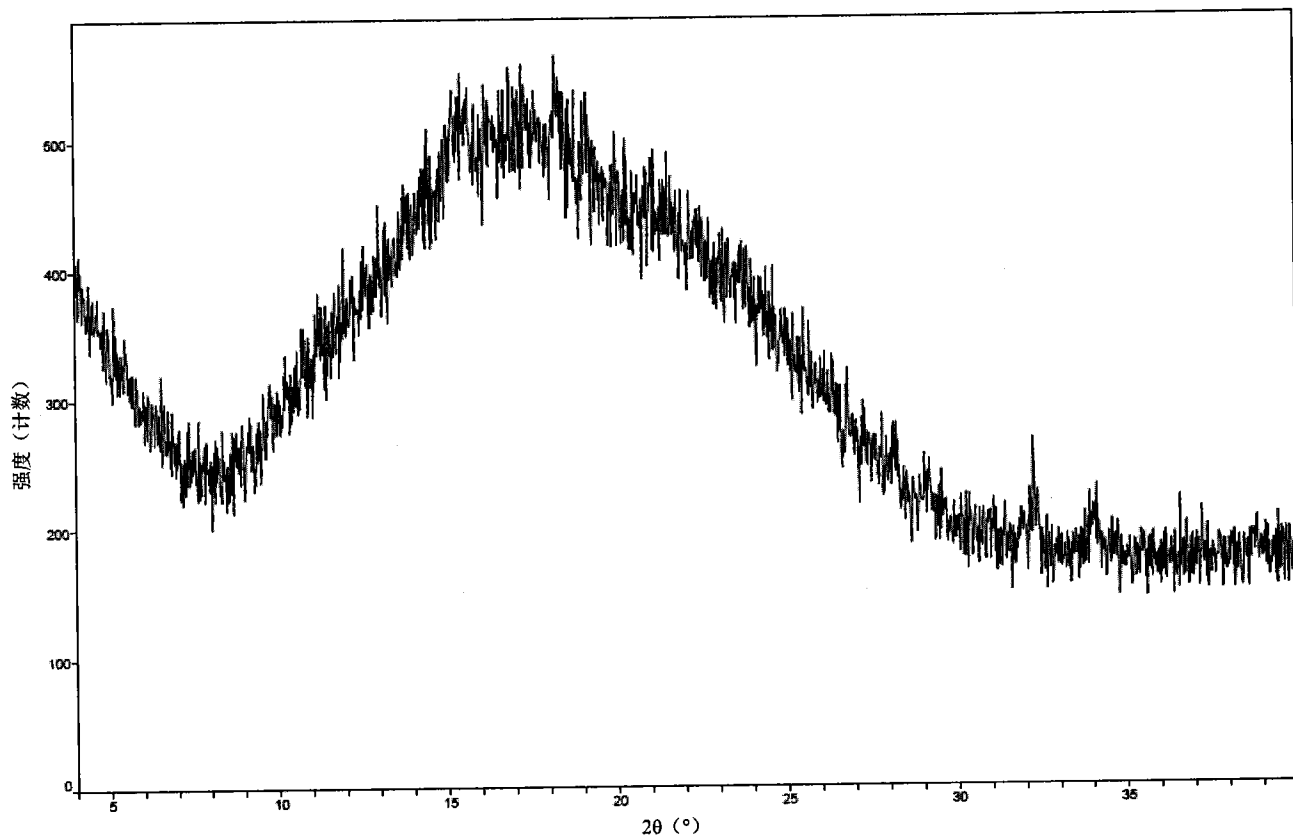


图 10

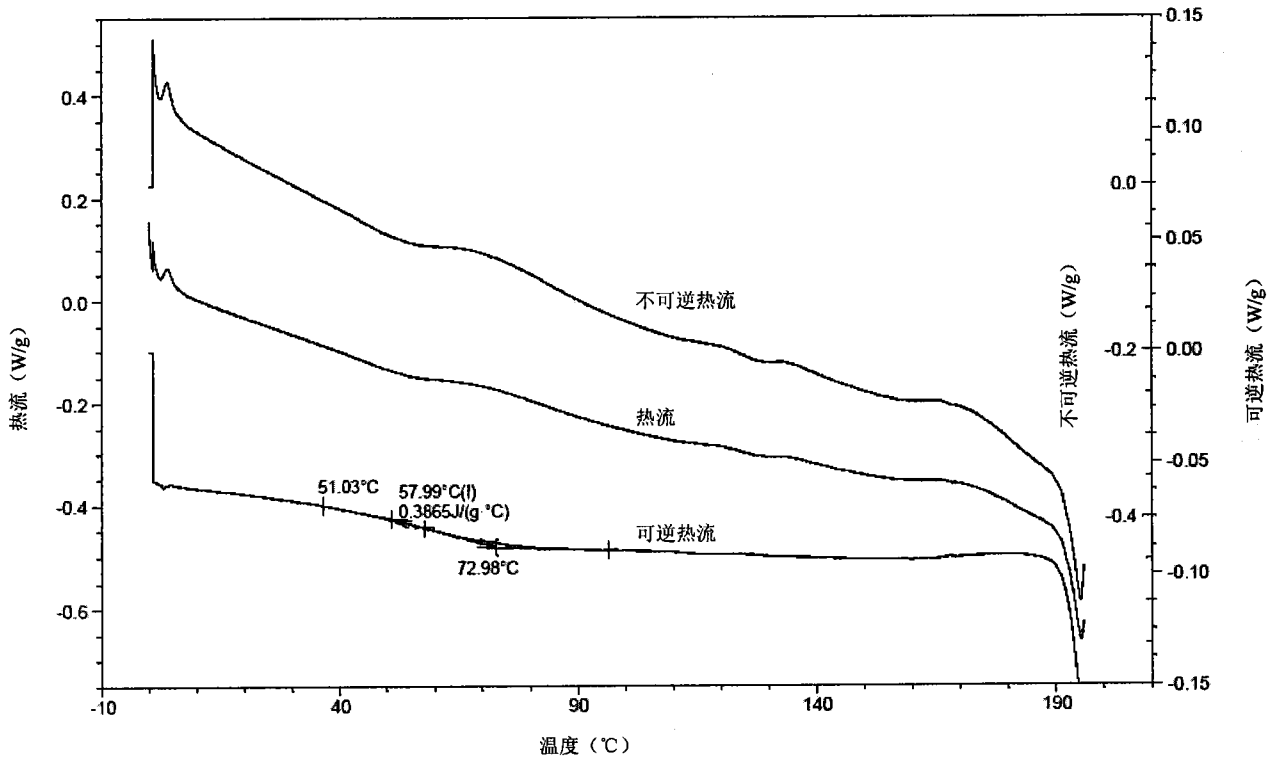


图 11

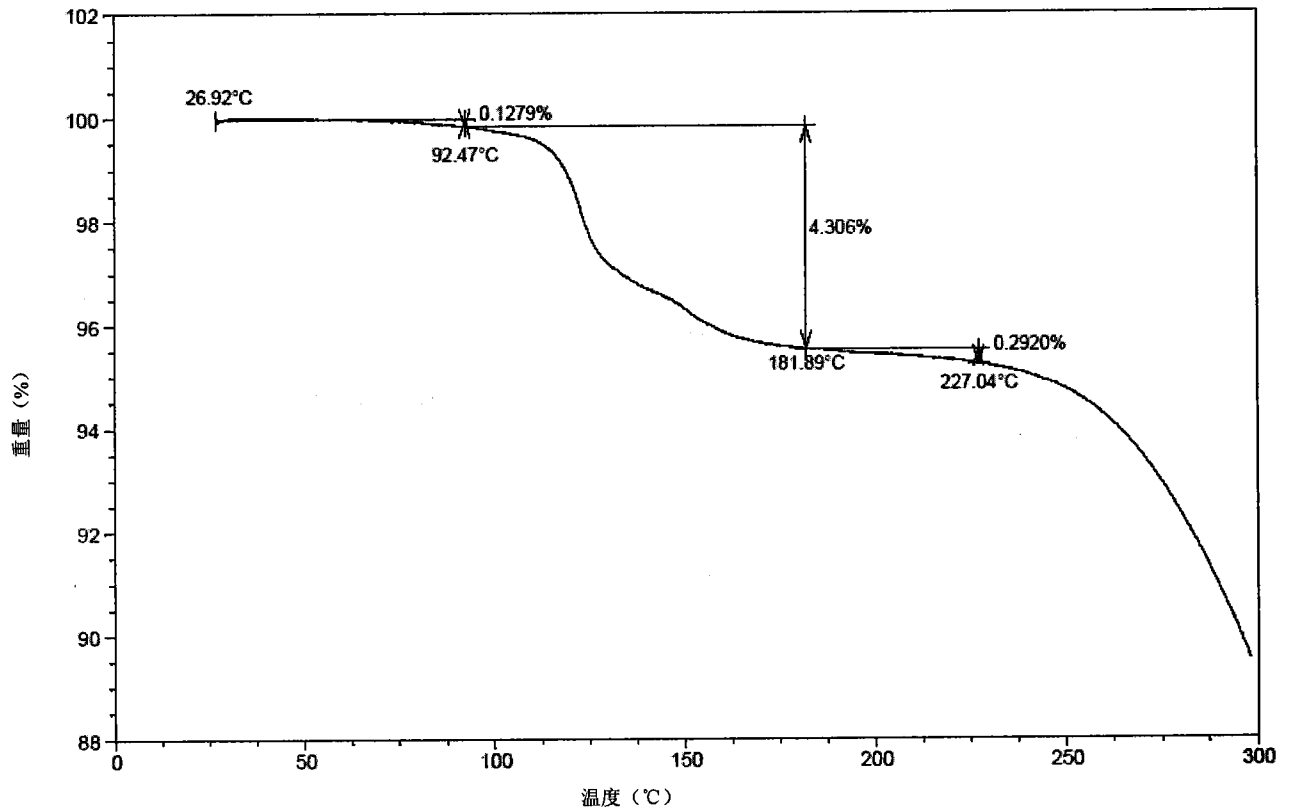


图 12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/097161

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07J 43/00(2006.01)i; A61K 31/58(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 13/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07J, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) 中国药物专利数据库; CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE; CNABS; CPRSABS; DWPI; SIPOABS; JPABS; VEN; CNKI; 万方数据知识服务平台; WANFANG DATA KNOWLEDGE SERVICE PLATFORM; ISI Web of Knowledge; Elsevier Science; Wiley InterScience; ACS; STN: search of structural formula I, 2118937-33-8, 胆酸, 胆汁酸, 胆烷酸, cholic acid, cholalic acid, colalin, bile acid, 甾体, steroid, 法尼酯X受体, 法尼基X受体, 法尼醇X受体, 胆汁酸受体, farnesoid X receptor, FXR, 正大天晴药业集团股份有限公司, 南京明德新药研发股份有限公司		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2017129125 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. ET AL.) 03 August 2017 (2017-08-03) see claims 13-16	1-25
A	WO 2016086169 A1 (ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.) 02 June 2016 (2016-06-02) see claims 5, 8-13 and 15-16	1-25
A	CN 105801653 A (CRYSTAL PHARMATECH CO., LTD.) 27 July 2016 (2016-07-27) see description, paragraph 0002, and claims 1-10	1-25
A	年四昀等 (NIAN, Siyun et al.). "法尼醇X受体激动剂的研究进展 (Advances on Farnesoid X Receptor Agonists)" <i>中国药物化学杂志 (Chinese Journal of Medicinal Chemistry)</i> , Vol. 27, No. (01), 28 February 2017 (2017-02-28), ISSN: 1005-0108, pages 57-66, see section 1.1	1-25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>25 October 2018</b>	Date of mailing of the international search report <b>05 November 2018</b>	
Name and mailing address of the ISA/CN <b>State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b>	Authorized officer	
Facsimile No. (86-10)62019451	Telephone No.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/097161

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	IGUCHI, Y. et al. "Structure-Activity Relationship of Bile Alcohols as Human Farnesoid X Receptor Agonist." <i>Steroids</i> , Vol. 75, No. (01), 31 January 2010 (2010-01-31), ISSN: 0039-128X, pages 95-100, see abstract	1-25
<hr/>		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2018/097161**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017129125	A1	03 August 2017	CA	3012396	A1	03 August 2017
				SG	11201806348P	A	30 August 2018
				AU	2017213032	A1	30 August 2018
-----							
WO	2016086169	A1	02 June 2016	BR	112017010893	A2	06 February 2018
				MX	2017006833	A	13 February 2018
				AU	2015353473	A1	08 June 2017
				US	2016145296	A1	26 May 2016
				SG	11201703997X	A	29 June 2017
				CN	107231795	A	03 October 2017
				PH	12017500914	A1	20 November 2017
				JP	2017535570	A	30 November 2017
				EP	3223823	A1	04 October 2017
				KR	20170099909	A	01 September 2017
				CA	2968404	A1	02 June 2016
				-----			
CN	105801653	A	27 July 2016	EP	3248983	A1	29 November 2017
				CN	105801653	B	17 April 2018
				EP	3248983	A4	13 December 2017
				WO	2016107575	A1	07 July 2016
				US	2018170958	A1	21 June 2018
-----							



国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/097161

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07J 43/00(2006.01)i; A61K 31/58(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 13/02(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07J, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>中国药物专利数据库;CNABS;CPRSABS;DWPI;SIPOABS;JPABS;VEN;CNKI;万方数据知识服务平台;ISI Web of Knowledge; Elsevier Science;Wiley InterScience;ACS;STN:式I的结构式检索, 2118937-33-8, 胆酸, 胆汁酸, 胆烷酸, cholic acid, cholalic acid, colalin, bile acid, 甾体, steroid, 法尼酯X受体, 法尼基X受体, 法尼醇X受体, 胆汁酸受体, farnesoid X receptor, FXR, 正大天晴药业集团股份有限公司, 南京明德新药研发股份有限公司</p>																	
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2017129125 A1 (正大天晴药业集团股份有限公司等) 2017年 8月 3日 (2017 - 08 - 03) 参见权利要求13-16</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016086169 A1 (英安塔制药有限公司) 2016年 6月 2日 (2016 - 06 - 02) 参见权利要求5、8-13、15-16</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105801653 A (苏州晶云药物科技有限公司) 2016年 7月 27日 (2016 - 07 - 27) 参见说明书第0002段, 权利要求1-10</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>年四昀等. "法尼醇X受体激动剂的研究进展" 中国药物化学杂志, 第27卷, 第01期, 2017年 2月 28日 (2017 - 02 - 28), ISSN: 1005-0108, 第57-66页, 参见第1.1节</td> <td>1-25</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2017129125 A1 (正大天晴药业集团股份有限公司等) 2017年 8月 3日 (2017 - 08 - 03) 参见权利要求13-16	1-25	A	WO 2016086169 A1 (英安塔制药有限公司) 2016年 6月 2日 (2016 - 06 - 02) 参见权利要求5、8-13、15-16	1-25	A	CN 105801653 A (苏州晶云药物科技有限公司) 2016年 7月 27日 (2016 - 07 - 27) 参见说明书第0002段, 权利要求1-10	1-25	A	年四昀等. "法尼醇X受体激动剂的研究进展" 中国药物化学杂志, 第27卷, 第01期, 2017年 2月 28日 (2017 - 02 - 28), ISSN: 1005-0108, 第57-66页, 参见第1.1节	1-25
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	WO 2017129125 A1 (正大天晴药业集团股份有限公司等) 2017年 8月 3日 (2017 - 08 - 03) 参见权利要求13-16	1-25															
A	WO 2016086169 A1 (英安塔制药有限公司) 2016年 6月 2日 (2016 - 06 - 02) 参见权利要求5、8-13、15-16	1-25															
A	CN 105801653 A (苏州晶云药物科技有限公司) 2016年 7月 27日 (2016 - 07 - 27) 参见说明书第0002段, 权利要求1-10	1-25															
A	年四昀等. "法尼醇X受体激动剂的研究进展" 中国药物化学杂志, 第27卷, 第01期, 2017年 2月 28日 (2017 - 02 - 28), ISSN: 1005-0108, 第57-66页, 参见第1.1节	1-25															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&amp;" 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 10月 25日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 11月 5日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>江炜</p> <p>电话号码 86-(010)-62411147</p>															

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	IGUCHI, Y. 等. "Structure-activity relationship of bile alcohols as human farnesoid X receptor agonist." Steroids, 第75卷, 第01期, 2010年 1月 31日 (2010 - 01 - 31), ISSN: 0039-128X, 第95-100页, 参见摘要	1-25

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/097161

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2017129125	A1	2017年 8月 3日	CA	3012396	A1	2017年 8月 3日
				SG	11201806348P	A	2018年 8月 30日
				AU	2017213032	A1	2018年 8月 30日
-----							
WO	2016086169	A1	2016年 6月 2日	BR	112017010893	A2	2018年 2月 6日
				MX	2017006833	A	2018年 2月 13日
				AU	2015353473	A1	2017年 6月 8日
				US	2016145296	A1	2016年 5月 26日
				SG	11201703997X	A	2017年 6月 29日
				CN	107231795	A	2017年 10月 3日
				PH	12017500914	A1	2017年 11月 20日
				JP	2017535570	A	2017年 11月 30日
				EP	3223823	A1	2017年 10月 4日
				KR	20170099909	A	2017年 9月 1日
				CA	2968404	A1	2016年 6月 2日
				-----			
CN	105801653	A	2016年 7月 27日	EP	3248983	A1	2017年 11月 29日
				CN	105801653	B	2018年 4月 17日
				EP	3248983	A4	2017年 12月 13日
				WO	2016107575	A1	2016年 7月 7日
				US	2018170958	A1	2018年 6月 21日
-----							

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)