



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105481925 A

(43) 申请公布日 2016.04.13

(21) 申请号 201510954983.7

(22) 申请日 2015.12.17

(71) 申请人 南京济群医药科技有限公司

地址 211112 江苏省南京市江宁区龙眼大道  
568号南京生命科技创新园1号楼5楼

(72) 发明人 杨建楠 李营 赵卿 霍立茹  
李战 周静

(51) Int. Cl.

C07J 9/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书6页

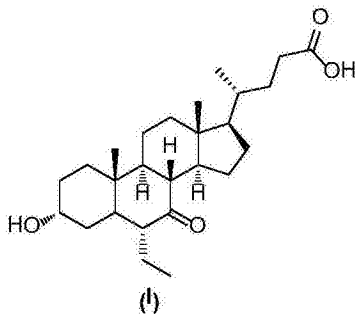
(54) 发明名称

一种奥贝胆酸及其中间体的制备方法

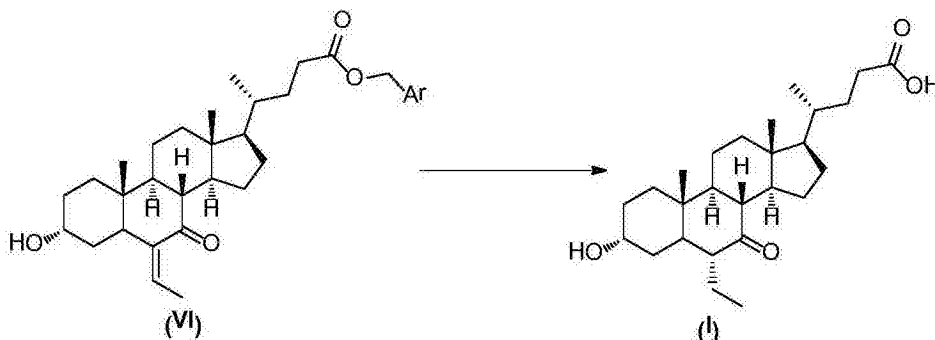
(57) 摘要

本发明涉及一种奥贝胆酸及其中间体的制备方法,3 $\alpha$ -羟基-6 $\alpha$ -乙基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸,通过3 $\alpha$ -羟基-6-亚乙基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸苄酯之类化合物在催化剂和供氢体作用下反应得到;所述催化剂选自Pd/C、PtO<sub>2</sub>或兰尼镍,所述供氢体选自环己烯、环己二烯或者四氢化萘。本方法收率高、立体选择性高、安全性好、反应条件温和,适合于工业化生产。

1. 一种式(I)所示奥贝胆酸中间体的制备方法,其特征在于,



化合物(VI)在催化剂和供氢体作用下反应得到化合物(I);所述催化剂选自Pd/C、PtO<sub>2</sub>或兰尼镍,所述供氢体选自环己烯、环己二烯或者四氢化萘,反应方程式如下:



Ar为苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,溶剂选自甲醇、乙醇、四氢呋喃或者水一种或多种混合体系,反应温度为20~65℃,化合物VI:供氢体摩尔比为1:0.2~1:10,化合物VI:催化剂的摩尔比例为1:0.01~1:0.2。

3. 根据权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,催化剂为5%~20%Pd/C。

4. 根据权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,Ar为苯基。

5. 一种奥贝胆酸的制备方法,其特征在于,金属还原剂还原化合物(I)的羰基得到奥贝胆酸;所述的化合物(I)通过权利要求1-4任一方法制备得到。

6. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述的金属还原剂为硼氢化钾或硼氢化钠,溶剂为甲醇、乙醇、四氢呋喃或者甲醇/水、乙醇/水、四氢呋喃/水的混合溶液。

7. 一种奥贝胆酸的制备方法,其特征在于,

S1. 氧化反应,化合物(II)在氧化剂存在下,发生氧化反应得到化合物(III);

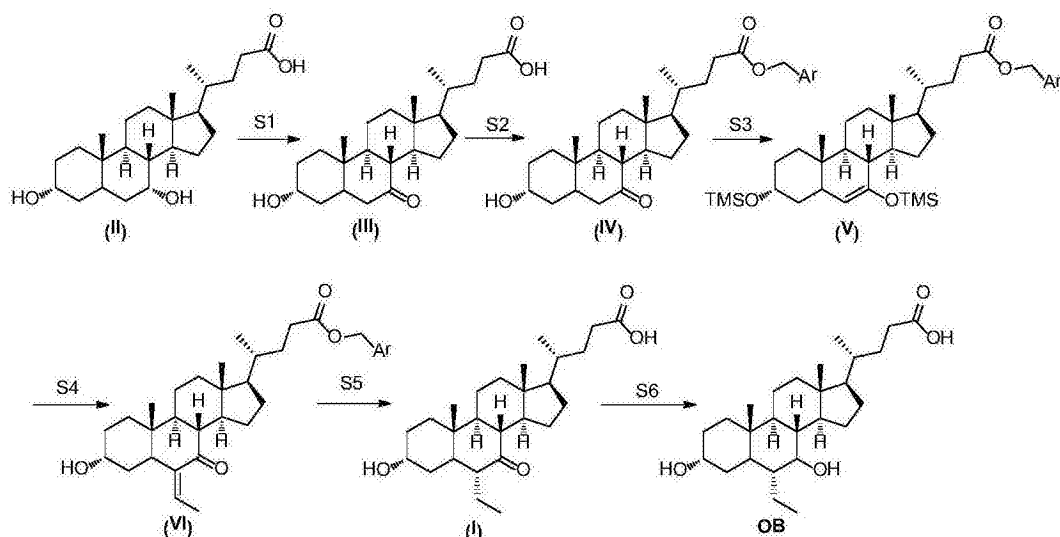
S2. 取代苯基保护,化合物(III)在苯基卤代芳香烃作用下反应得到化合物(IV);

S3. 羟基保护反应,化合物(IV)在亲核性强碱下,与硅烷类保护试剂作用下反应得到烯醇硅醚化合物(V);

S4. 亚乙基化反应,化合物(V)在酸性条件下与乙醛发生aldol反应得到化合物(VI);

S5. 催化转移氢化反应,化合物(VI)使用权利要求1-4任一方法得到化合物(I);

S6. 羰基还原反应,采用硼氢化钠、硼氢化钾等金属还原剂还原羰基得到奥贝胆酸;



Ar为苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基。

8. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,S1.步所述的氧化剂选自次氯酸钠或氯铬酸吡啶盐;S2.步所述的苄基卤代芳香烃为苄溴、对甲基苄溴或对甲氧苄氯,反应体系中还包括碱,所述碱选自碳酸铯、碳酸钾或钠氢,反应溶剂为四氢呋喃、乙腈或二甲基甲酰胺。

9. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,S3.步所述的硅烷类保护试剂选自三甲基氯硅烷、叔丁基二甲基氯硅烷、六甲基二硅氮烷或叔丁基二苯基氯硅烷,碱选自二异丙基氨基锂或正丁基锂。

10. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,S4.步所述的亚乙基化步骤aldol反应中亲电试剂选自乙醛,路易斯酸为三氟化硼乙醚,溶剂为无水二氯甲烷。

## 一种奥贝胆酸及其中间体的制备方法

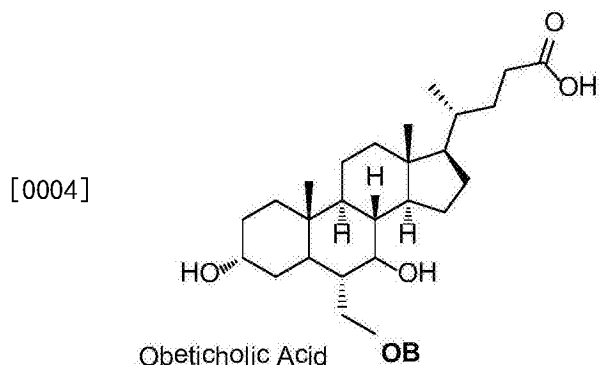
## 技术领域

[0001] 本发明属于药物合成领域,具体涉及一种奥贝胆酸及其中间体的制备方法。

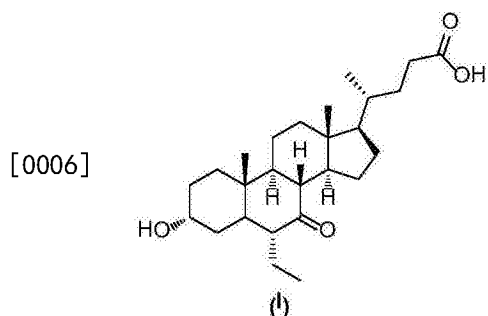
## 背景技术

[0002] 奥贝胆酸(Obeticholic Acid),又名INT-747,由美国Intercept制药公司研制开发,适应症为原发性胆汁性肝硬化(PBC)和非酒精性脂肪性肝病(NASH),目前处在临床III期。奥贝胆酸是一种半合成的鹅去氧胆酸,也是法尼酯衍生物X受体的特异性激动剂,动物试验已证明其改善胰岛素抵抗和减轻肝脏脂肪含量的作用,是二十年来首个研发用于治疗胆汁淤积性肝病的药物,市场潜力巨大。

[0003] 奥贝胆酸,化学名为6 $\alpha$ -乙基-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -二羟基-5 $\beta$ -胆烷酸,其结构式如下:

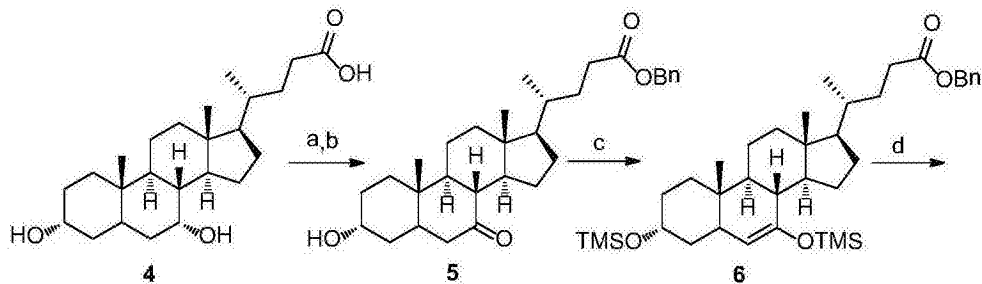


[0005] CN101203526和CN104781272A公开了奥贝胆酸的制备方法,经过甲酯化、羟基保护、亚乙基化(羟醛缩合)、酯水解、催化氢化得到式(I)化合物,再通过羰基还原得到奥贝胆酸,但上述专利路线甲酯水解过程中,如果pH<12时,温度低于49-53℃下,MeOH/NaOH溶液中,酯水解不彻底,但是如果在强碱加热条件下,亚乙基又容易降解,最终形成主要杂质鹅去氧胆酸,同时会降低奥贝胆酸制备工艺的收率。因此开发一种新的奥贝胆酸重要中间体式(I)的合成方法有利于奥贝胆酸的产业化。

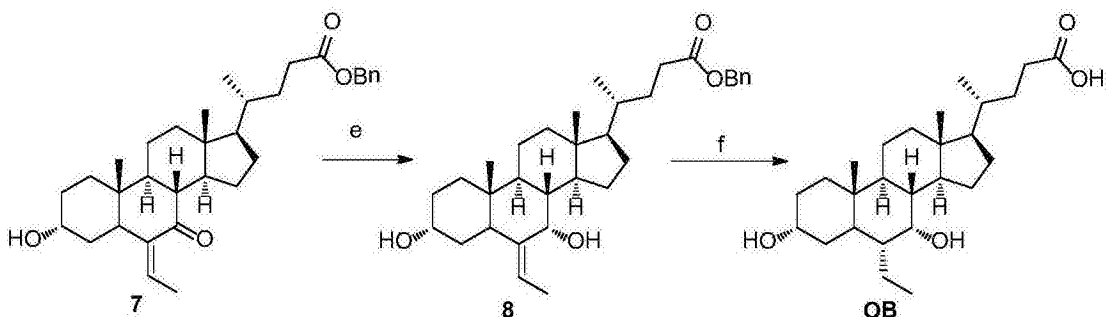


[0007] J.Med.Chem.2012,55,84-93公开了以下反应路线:以鹅去氧胆酸(化合物4)为起始原料,经过氧化、苄基保护、羟基保护、亚乙基化(羟醛缩合)、羰基还原和催化氢化得到奥贝胆酸(即化合物2)。该路线解决了酯水解过程中存在的问题,但是化合物8催化氢化过程中(反应f步骤),虽然可以顺利脱除苄基衍生物的保护,但由于稠环7位羟基富离子化的影响,6位催化加氢困难,得到产物为3,7-二 $\alpha$ -羟基-6-亚乙基-5 $\beta$ -24-胆烷酸,而非文献中的

化合物2,该反应不适合工业生产。



[0008]



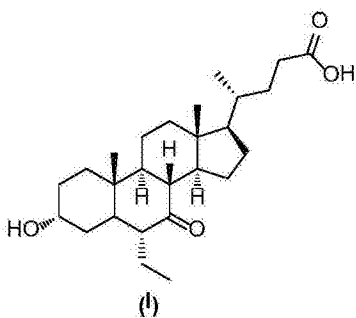
[0009] 为了解决催化氢化反应中羟基的影响,本发明先将化合物7进行催化转移氢化,该步骤催化转移氢化的同时脱掉苄基衍生物保护得到关键中间体化合物(I),再进行羰基还原得到奥贝胆酸。

## 发明内容

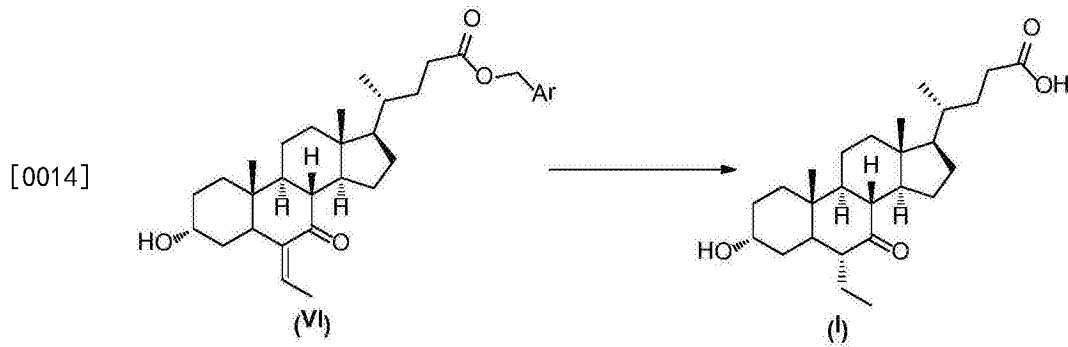
[0010] 为了解决现有奥贝胆酸合成工艺中酯水解不彻底、催化氢化困难等问题,进一步提高奥贝胆酸的产率和品质,本发明提供一种奥贝胆酸中间体3 $\alpha$ -羟基-6-乙基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸式(I)的制备方法,该制备方法避免了催化氢化反应中羟基的影响,不存在酯水解步骤。该中间体式(I)经过羰基还原后得到奥贝胆酸,本发明方法能够提高奥贝胆酸产率,降低生产成本,提高纯度,降低杂质含量。

[0011] 本发明涉及一种式(I)所示奥贝胆酸中间体的制备方法,

[0012]



[0013] 方法如下:催化转移氢化反应,化合物(VI)在催化剂和供氢体作用下反应得到化合物(I);所述催化剂选自Pd/C、PtO<sub>2</sub>或兰尼镍,优选5-20%Pd/C,所述供氢体选自环己烯、环己二烯或者四氢化萘。反应方程式如下:



[0015] 化合物(VI)中Ar为苯基、4-甲基苯基或者4-甲氧基苯基,优选Ar为苯基。上述方法进一步如下:溶剂选自甲醇、乙醇、四氢呋喃或水一种或多种混合体系,反应温度为20~65℃,化合物VI:供氢体摩尔比为1:0.2~1:10,化合物VI:催化剂的摩尔比例为1:0.01~1:0.2。

[0016] 本发明第二个目的提供一种通过式(I)中间体制备奥贝胆酸方法,方法如下:

[0017] 硼氢化钠、硼氢化钾等金属还原剂还原化合物(I)羰基得到奥贝胆酸,所述的化合物(I)通过上述方法或者优选方法制备得到。

[0018] 本发明优选方案,所述的羰基还原反应所述金属还原剂为硼氢化钾或硼氢化钠,相应溶剂为甲醇、乙醇、四氢呋喃或者甲醇/水、乙醇/水、四氢呋喃/水的混合溶液。

[0019] 本发明另一个目的提供一种奥贝胆酸制备方法:

[0020] S1.氧化反应,化合物(II)在氧化剂存在下,发生氧化反应得到化合物(III);

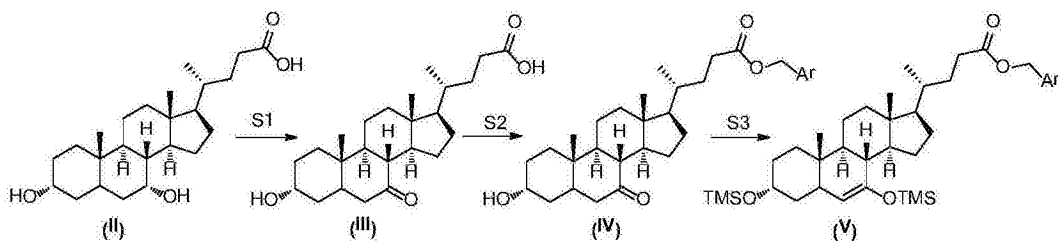
[0021] S2.取代苄基保护,化合物(III)在苄基卤代芳香烃作用下反应得到化合物(IV);

[0022] S3.羟基保护反应,化合物(IV)在强碱如二异丙基氨基锂存在下,与硅烷类保护试剂作用下反应得到化合物(V);

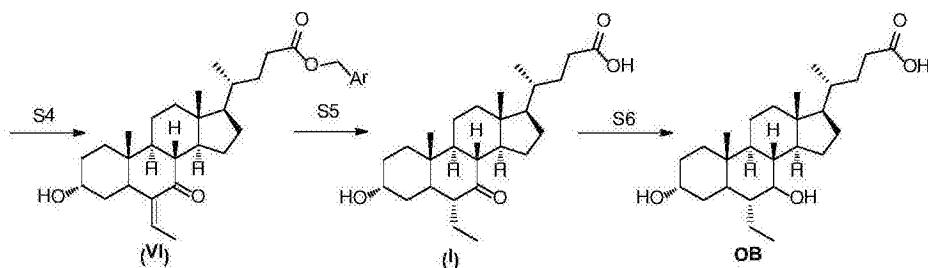
[0023] S4.亚乙基化aldol反应,化合物(V)在酸性条件下与亲电试剂乙醛反应得到化合物(VI);

[0024] S5.催化转移氢化反应,化合物(VI)使用第一个发明目的中方法反应得到化合物(I);

[0025] S6.羰基还原反应,采用硼氢化钠、硼氢化钾等金属还原剂还原羰基得到奥贝胆酸。



[0026]



[0027] Ar为苯基、4-甲基苯基或者4-甲氧基苯基。

[0028] 本发明优选方案,其中第一步所述的氧化剂选自次氯酸钠或氯铬酸吡啶盐,优选次氯酸钠。

[0029] 本发明优选方案,其中第二步所述的酯化反应,苄基卤代芳香烃为苄溴、对甲基苄溴或对甲氧苄氯,优选苄溴,碱为碳酸铯、碳酸钾或钠氢,优选碳酸铯,反应溶剂为四氢呋喃、乙腈或二甲基甲酰胺。

[0030] 本发明优选方案,其中第三步所述的羟基保护反应,硅烷类保护试剂选自三甲基氯硅烷、叔丁基二甲基氯硅烷、六甲基二硅氮烷或叔丁基二苯基氯硅烷,优选三甲基氯硅烷,碱选自二异丙基氨基锂或正丁基锂,优选二异丙基氨基锂。

[0031] 本发明优选方案,其中第四步所述的亚乙基化aldol反应,亲电试剂选自乙醛,路易斯酸为三氟化硼乙醚,溶剂为无水二氯甲烷。

[0032] 本发明优选方案,其中第六步所述的羰基还原反应,还原剂为硼氢化钾或硼氢化钠,相应溶剂为甲醇、乙醇、四氢呋喃或者甲醇/水、乙醇/水、四氢呋喃/水的混合溶液。

[0033] 有益效果:

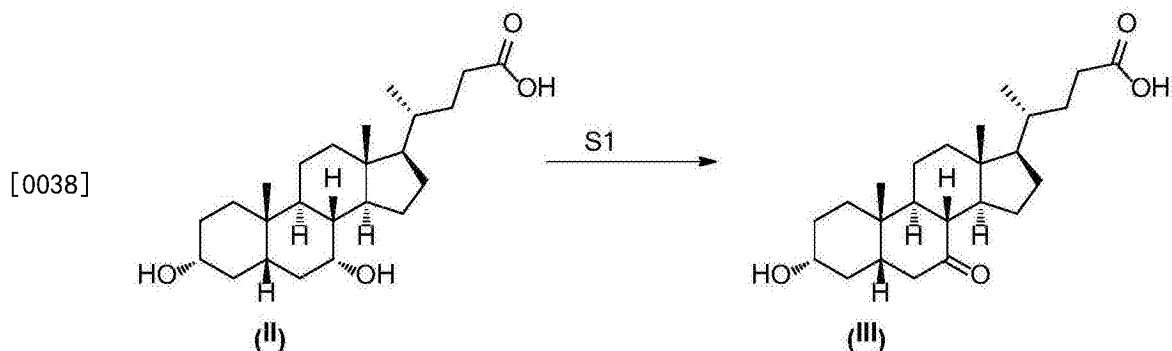
[0034] 本路线中苄酯的保护,可以有限避免现有技术中碱性水解甲酯造成的亚乙基降解,从而将鹅去氧胆酸降低至0.1%以下,远低于专利CN101203526A中的1%。同时可以通过催化转移氢化顺利脱除苄基,合成奥贝胆酸六步反应总收率达到35%~40%、立体选择性强、不使用氢气作为供氢体、安全性好、反应条件温和,摒除了文献报道中的柱纯化步骤,适合于工业化生产。

### 具体实施方式

[0035] 下述实施例是为了举例说明本发明的特定优选的实施方案,并不是为了限制本发明的保护范围。所有实施例中,TLC为硅胶HSGF254板,10%磷钼酸乙醇溶液显色,质谱采用Finnigan LCQ ESI-MS质谱仪,<sup>1</sup>H-NMR采用BRUKER AVANCE AV-500型核磁共振仪,HPLC采用Agilent 1260高效液相色谱仪。

[0036] 原料鹅去氧胆酸(CDCA)的制备可按照专利CN102964416A、CN20060609C、CN102827234B报道等现有技术条件制备,也可直接采购市售高纯度CDCA。

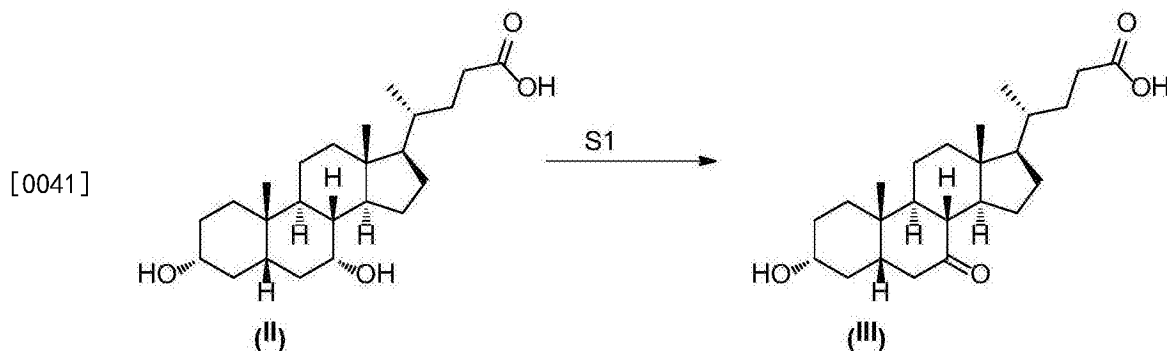
[0037] 实施例1a 3 $\alpha$ -羟基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸(III)的制备



[0039] 向反应瓶中依次加入鹅去氧胆酸(II)(113g,0.288mol)、溴化钠(1.78g,0.0173mol)、乙酸(30mL)和甲醇(600mL),室温搅拌至全部溶解,降温至-10 $^{\circ}$ C $\pm$ 2 $^{\circ}$ C,向反应体系中缓慢滴加13%的次氯酸钠溶液(225mL,0.39mol),控制内温在-10~0 $^{\circ}$ C搅拌反应至

HPLC检测原料鹅去氧胆酸(II)含量低于1%。反应完成后,撤去冰浴,反应液自然升至室温,向反应体系中滴加5%的亚硫酸氢钠溶液(25mL),搅拌30分钟,抽滤、干燥得到3 $\alpha$ -羟基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸(III)粗品(115.83g)。将粗品和甲醇(1L)加入到反应瓶中,加热至65 $^{\circ}$ C,回流反应半小时,趁热过滤,将滤液重新加热回流半小时,反应液自然冷却析晶,抽滤、干燥得到白色粉末状的3 $\alpha$ -羟基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸(III)(91g,收率80.9%,HPLC:99.64%)。

[0040] 实施例1b 3 $\alpha$ -羟基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸(III)的制备



[0042] 向反应瓶中依次加入鹅去氧胆酸(II)(100g,0.255mol)、无水硫酸镁(200g)、氯仿(300mL),室温搅拌,向反应体系滴中加入氯铬酸吡啶盐二氯甲烷溶液(61g氯铬酸吡啶盐溶于2.5L二氯甲烷),反应液室温搅拌30min。过滤固体不溶物,滤液依次用水和饱和食盐水洗涤,有机相无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到3 $\alpha$ -羟基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸(III)(73g,收率73.3%,HPLC检测:97.7%)。

[0043] 实施例2a 3 $\alpha$ -羟基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷-24酸苄酯(IVa)的合成

[0044] 在反应瓶中,加入化合物III(20g,51mmol),无水四氢呋喃(450ml),搅拌,加入碳酸钾(10.5g,76mmol),升温至回流,加入溴化苄(30ml),回流反应,12h监测反应(TLC条件:丙酮:二氯甲烷:乙酸=1:15:1)。反应结束,加入三乙胺(30ml),继续反应以形成季铵盐除去过量溴化苄,冷却至室温,硅藻土辅助过滤固体不溶物,滤液减压浓缩,加入水(200ml),用乙酸乙酯(200ml\*3)萃取,合并有机相,依次纯化水、饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到化合物(IVa)20.3g,收率82.8%。

[0045] 实施例2b 3 $\alpha$ -羟基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷-24酸对甲氧基苄酯(IVb)的合成

[0046] 在反应瓶中,加入化合物III(20g,51mmol),无水乙腈(450ml),搅拌,加入碳酸铯(25g),升温至回流,加入对甲氧基溴化苄(30ml),回流10h监测反应(TLC条件:丙酮:二氯甲烷:乙酸=1:15:1)。反应结束,加入三乙胺(25ml),继续反应以形成季铵盐除去过量溴化苄,冷却至室温,硅藻土辅助过滤固体不溶物,滤液减压浓缩,加入乙酸乙酯(250ml\*3)萃取,合并有机相,依次纯化水、饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到化合物(IVb)21.7g,收率86%。

[0047] 实施例3 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -二-三甲基甲硅烷氧基-6-烯-5 $\beta$ -胆烷酸苄酯(Va)的制备

[0048] 氮气保护下向反应瓶中加入无水四氢呋喃(300mL),干冰乙醇浴冷却至-78 $^{\circ}$ C下滴加二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液(C=2mol/L,140mL,0.28mol),滴加完毕后搅拌30分钟,-65 $^{\circ}$ C下滴加三甲基氯硅烷(63mL,0.5mol),搅拌均匀后,将3 $\alpha$ -羟基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸苄酯(IVa)(18.0g,0.037mol)的四氢呋喃(100mL)溶液滴加至反应溶液中,-75 $^{\circ}$ C下反应1小时。反应结束后,撤去冰浴,升温至-10 $^{\circ}$ C,滴加饱和碳酸氢钠溶液(250mL),控制温度不超过

20°C,静置分液,用乙酸乙酯萃取(200mL×2),合并有机相,依次用饱和碳酸氢钠(200mL)、饱和食盐水(400mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤、减压浓缩得到黄色油状的3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -二-三甲基甲硅烷氧基-6-烯-5 $\beta$ -胆烷酸苄酯(Va)粗品(23.8g),油泵减压蒸馏30min,充氮气保护,直接用于下步反应。

[0049] 实施例4 3 $\alpha$ -羟基-6-亚乙基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸苄酯(VIa)的制备

[0050] 氮气保护下,向反应瓶中加入3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -二-三甲基甲硅烷氧基-6-烯-5 $\beta$ -胆烷酸苄酯(Va)(17g)和二氯甲烷(300mL),干冰/乙醇浴冷却至-65°C下,向反应瓶中加入乙醛(3.3mL),搅拌均匀后向反应液中加入三氟化硼乙醚溶液(37mL),滴加完毕后-60°C下反应5小时,升至室温反应2小时。反应结束后,冰水浴冷却至0-5°C下滴加饱和碳酸氢钠溶液(300mL),静置分液,用二氯甲烷萃取(200mL×3),合并有机相,用饱和食盐水洗涤(250mL),无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到棕黄色油状的3 $\alpha$ -羟基-6-亚乙基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸苄酯(VIa),油泵减压蒸馏30min,充氮气保护,直接用于下步反应。

[0051] 实施例5a 3 $\alpha$ -羟基-6-乙基-7-酮基-5 $\beta$ 胆烷酸(I)的制备

[0052] 将3 $\alpha$ -羟基-6-亚乙基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸苄酯(VIa)(15g)溶于乙醇(300ml),加入乙酸钠4.5g,搅拌溶解,投入反应瓶中,加入环己烯(4.5ml)、10%Pd/C催化剂(0.8g),升温至回流反应。反应结束,过滤催化剂,滤液减压浓缩至120ml,滴加至900ml水中,析出大量固体,过滤得得到白色3 $\alpha$ -羟基-6-乙基-7-酮基-5 $\beta$ 胆烷酸(I)。HPLC检测构型:化学纯度98.5%,异构体比例 $\alpha/\beta=100:1$ 。

[0053] 实施例5b 3 $\alpha$ -羟基-6-乙基-7-酮基-5 $\beta$ 胆烷酸(I)的制备

[0054] 将3 $\alpha$ -羟基-6-亚乙基-7-酮基-5 $\beta$ -胆烷酸苄酯(VIa)(15g)溶于甲醇(300ml),搅拌溶解,加入环己二烯(4.5ml),投入反应瓶中,10%Pd/C催化剂(1.5g),升温至回流反应。反应结束,过滤催化剂,滤液减压浓缩至50ml,滴加至800ml水中,析出大量固体,过滤得得到白色3 $\alpha$ -羟基-6-乙基-7-酮基-5 $\beta$ 胆烷酸(I)。HPLC检测构型:化学纯度98.8%,异构体比例 $\alpha/\beta=98:1$ 。

[0055] 实施例6 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -二羟基-6 $\alpha$ -乙基-5 $\beta$ 胆烷酸(奥贝胆酸)的制备

[0056] 向反应瓶中加入3 $\alpha$ -羟基-6-乙基-7-酮基-5 $\beta$ 胆烷酸(I)(24.0g)、四氢呋喃(480ml)、纯化水(120ml),搅拌溶解,冷却至10°C以下,分批次加入硼氢化钠(6.5g),加完,于20~30°C反应1~2h。反应结束,浓缩溶剂,得到淡黄色油状物。加水(200ml)和乙酸乙酯(240ml),冰浴冷却下,用2M盐酸调节pH至3.0,水相再用乙酸乙酯(240ml)萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩至干得到类白色固体(20.6g),二氯甲烷重结晶得到奥贝胆酸。