



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109069517 A

(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201780029699.6

(22)申请日 2017.04.18

(30)优先权数据

62/324,405 2016.04.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/028130 2017.04.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/184598 EN 2017.10.26

(71)申请人 英特塞普特医药品公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 班杰明·利斯特 钱德拉·德

王青冈

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262

代理人 高瑜 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 31/567(2006.01)

A61K 31/575(2006.01)

C07C 305/12(2006.01)

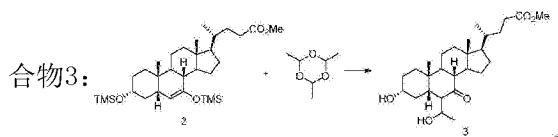
权利要求书5页 说明书27页

(54)发明名称

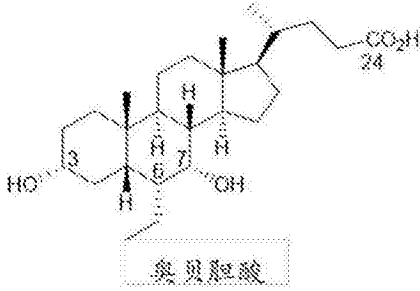
制备奥贝胆酸及其衍生物的方法

(57)摘要

本申请涉及制备胆汁酸衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法，该方法包括使化合物2与三聚乙醛反应以形成化

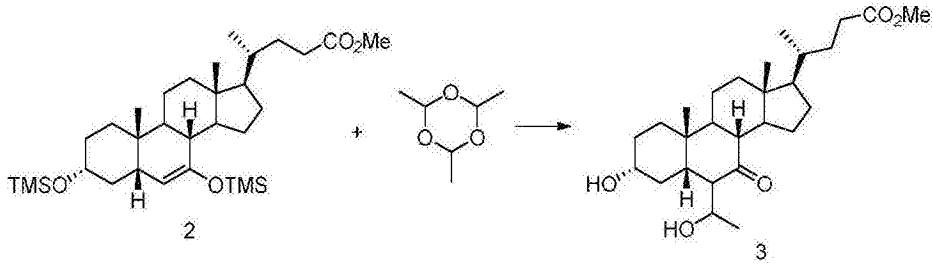


1. 一种制备奥贝胆酸 (OCA) :

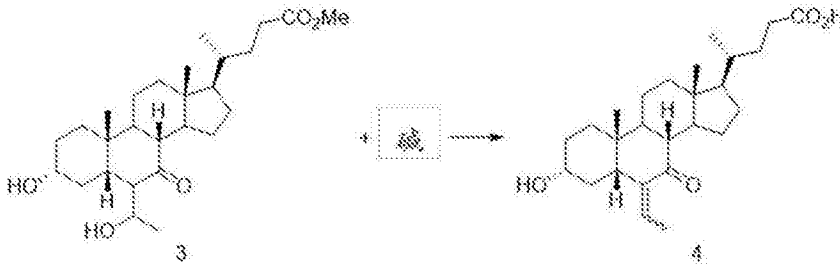


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括:

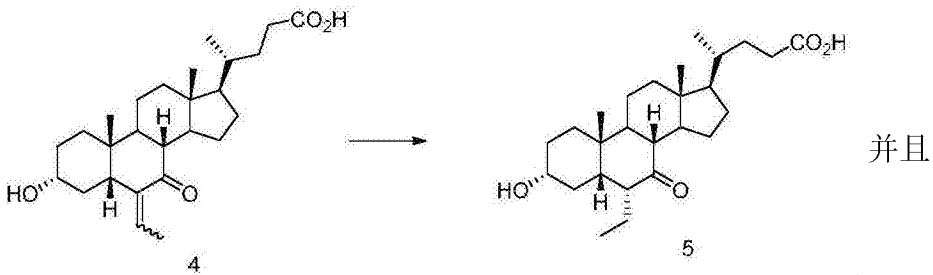
a) 使化合物2与三聚乙醛反应以形成化合物3:



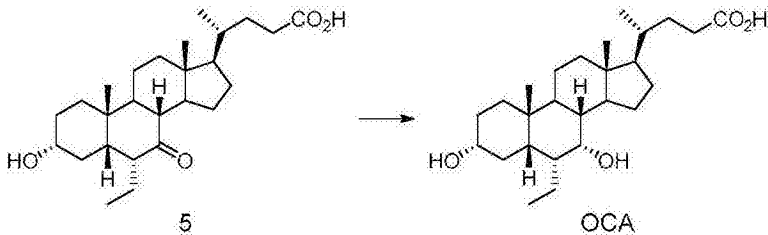
b) 使化合物3与碱反应以形成化合物4:



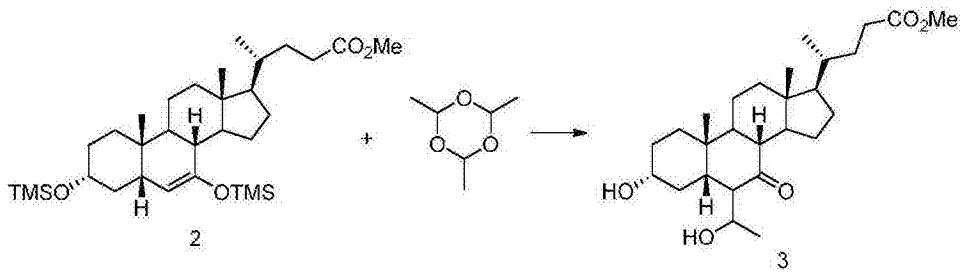
c) 氢化化合物4以形成化合物5:



d) 还原化合物5的C-7位置的酮基基团以形成OCA:



2. 一种制备化合物3的方法,该方法包括使化合物2与三聚乙醛反应以形成化合物3:



3. 如权利要求2所述的方法,其中该反应在三氟甲磺酰亚胺催化剂存在下进行。

4. 如权利要求3所述的方法,其中该三氟甲磺酰亚胺催化剂选自 $(\text{Tf})_2\text{NH}$ 、 $(\text{Tf})_2\text{N}$ - $(\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基)、和 $(\text{Tf})_2\text{N}$ -三- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基甲硅烷基。

5. 如权利要求4所述的方法,其中该三氟甲磺酰亚胺催化剂是 $(\text{Tf})_2\text{N}$ -三甲基甲硅烷基。

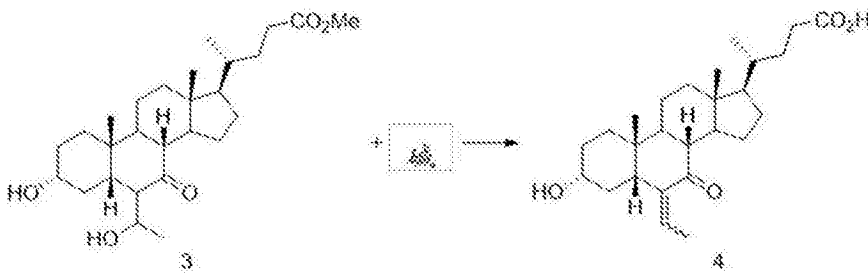
6. 如权利要求2所述的方法,其中该反应在净三聚乙醛中进行。

7. 如权利要求6所述的方法,其中三聚乙醛与化合物2的摩尔比率为约3:1与约6:1之间。

8. 如权利要求2所述的方法,其中该反应在约 10°C 与约 30°C 之间的温度下进行。

9. 如权利要求2所述的方法,其中将该反应进行约10分钟至4小时。

10. 如权利要求2所述的方法,该方法进一步包括使化合物3与碱反应以形成化合物4:



11. 如权利要求10所述的方法,其中该碱选自金属氢氧化物、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醇盐和金属氢化物。

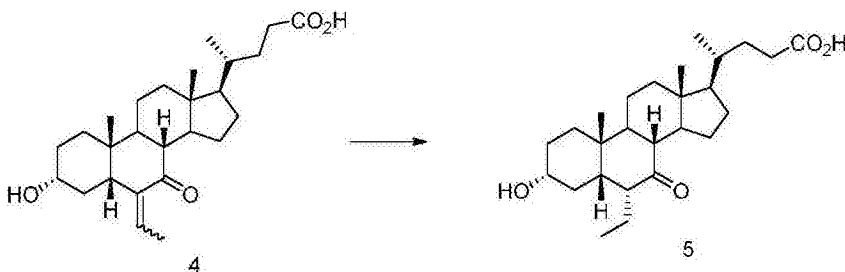
12. 如权利要求11所述的方法,其中该金属氢氧化物是氢氧化钠或氢氧化钾。

13. 如权利要求12所述的方法,其中该金属氢氧化物是氢氧化钾。

14. 如权利要求10所述的方法,其中该反应在选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、水及其混合物的溶剂中进行。

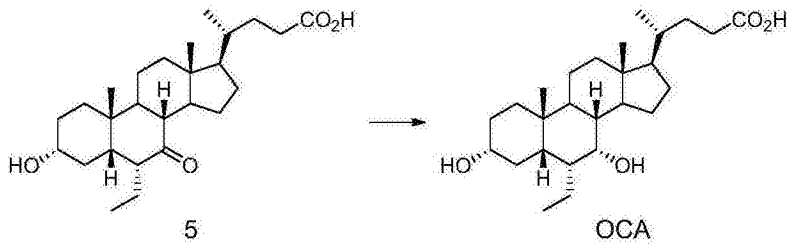
15. 如权利要求14所述的方法,其中该溶剂是乙醇和水的混合物,乙醇/水的比率为1:3至3:1之间、1:2至2:1之间、1:1.5至1.5:1之间、1:1.2至1.2:1之间、或约1:1 (体积/体积)。

16. 如权利要求10所述的方法,该方法进一步包括氢化化合物4以形成化合物5:



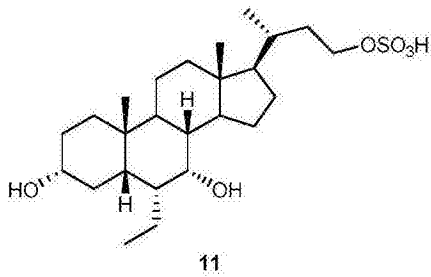
17. 如权利要求16所述的方法,其中该反应在钯催化剂存在下进行。

18. 如权利要求16所述的方法,该方法进一步包括还原化合物5的C-7位置的酮基基团以形成OCA:



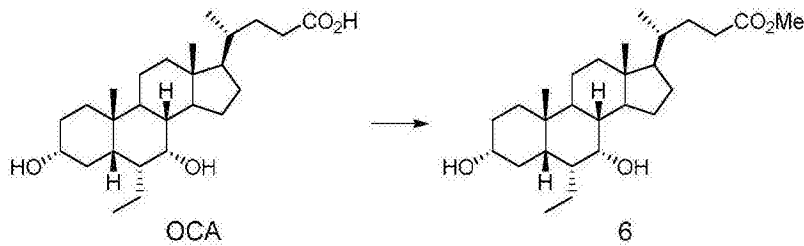
19. 如权利要求18所述的方法,其中将该反应用硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠进行还原。

20. 如权利要求18所述的方法,该方法进一步包括制备6 α -乙基-3 α ,7 α -23-三羟基-24-降-5 β -胆烷-23-硫酸酯(化合物11):

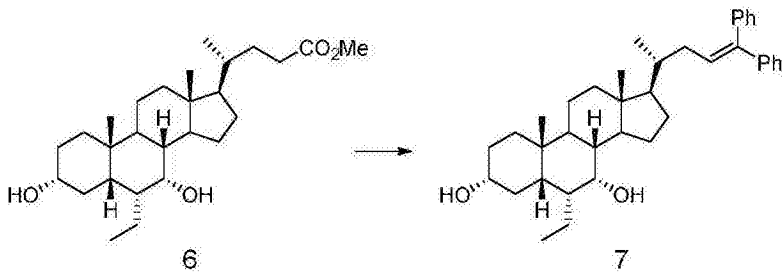


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物,该方法包括:

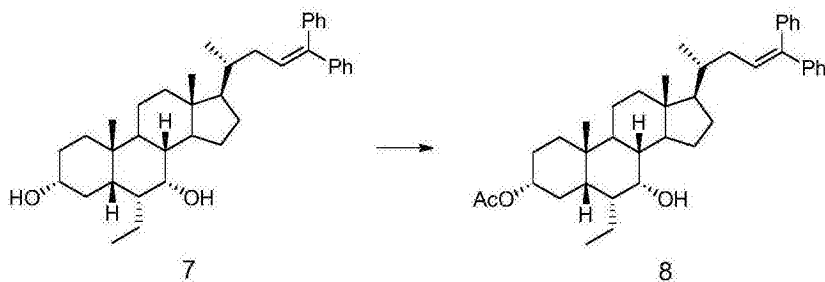
e) 酯化OCA以形成化合物6:



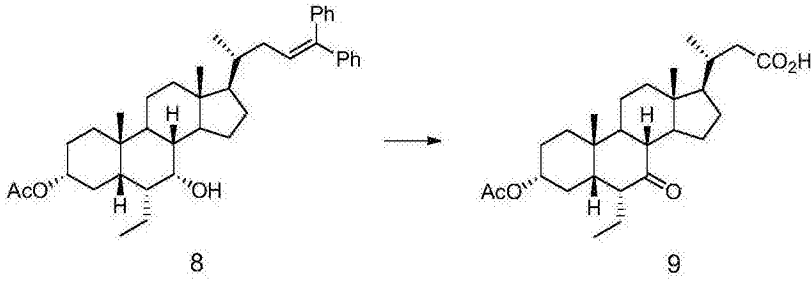
f) 转化化合物6以形成化合物7:



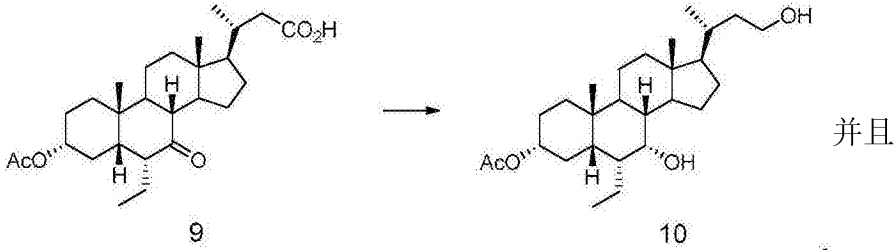
g) 转化化合物7以形成化合物8:



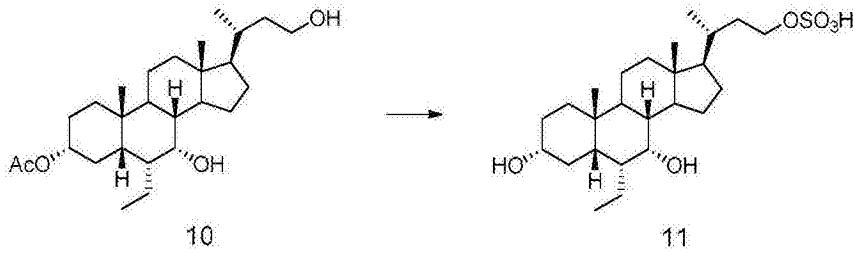
h) 转化化合物8以形成化合物9:



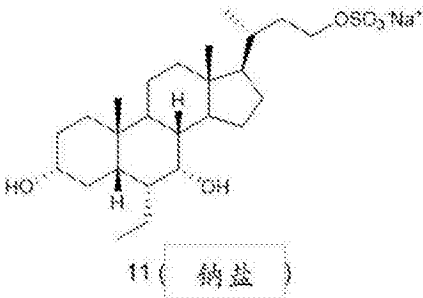
i) 转化化合物9以形成化合物10:



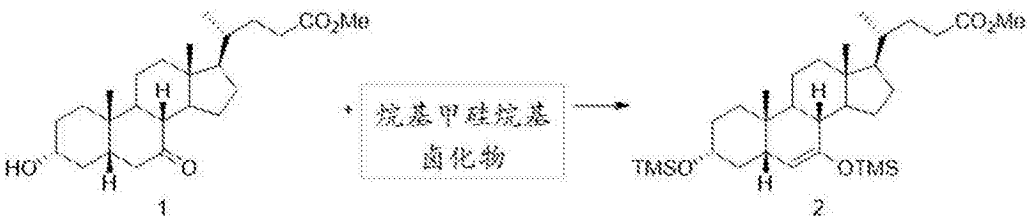
j) 转化化合物10以形成化合物11:



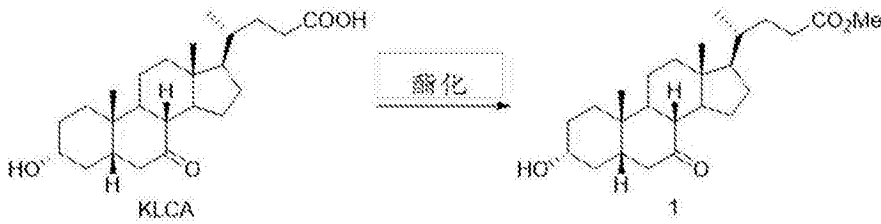
21. 如权利要求20所述的方法,其中化合物11是钠盐:



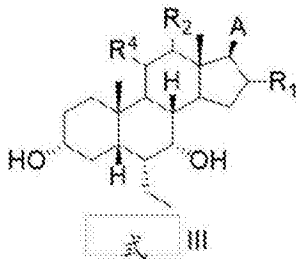
22. 如权利要求1所述的方法,该方法进一步包括使化合物1与烷基甲硅烷基卤化物反应以形成化合物2:



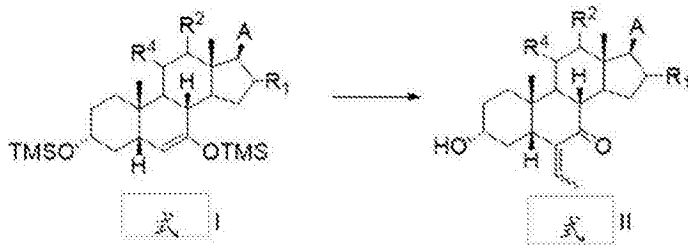
23. 如权利要求22所述的方法,该方法进一步包括酯化7-酮基石胆酸 (KLCA) 以形成化合物1:



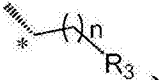
24. 一种制备具有式III的化合物的方法



该方法包括使具有式I的化合物与三聚乙醛反应以形成化合物2



其中：

A是  噁二唑酮基 (oxadiazolonyl)、或异噁唑酮基 (isoxazolonyl)，其中将

用“*”标记的碳原子键合至与A键合的碳原子；

n是0、1、或2；

R¹、R²、和R⁴各自独立地是H或OH；

R³是 (CR⁵R⁶)_pC(O)OH、(CR⁵R⁶)_pOH、(CR⁵R⁶)_pOSO₃H、(CR⁵R⁶)_pSO₃H、C(O)NHR⁷、四唑基、噁二唑基、噁二唑酮基、或任选被NHS(O)₂-(C₁-C₃)烷基取代的噻唑烷-二酮基；

R⁵和R⁶各自独立地是H、卤素、OH、或任选被OH或卤素取代的烷基，

R⁷是OH、(CH₂)_pOH、或(CH₂)_pOSO₃H；

p是1或2；并且

其中R¹、R²和R⁴的羟基基团可以被保护。

制备奥贝胆酸及其衍生物的方法

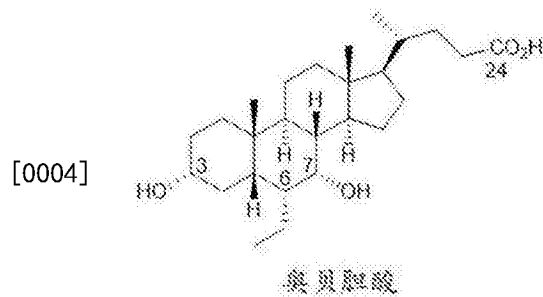
背景技术

[0001] 法尼醇X受体 (FXR) 是作为控制胆汁酸稳态的胆汁酸传感器起作用的核受体。FXR 在各种器官中表达, 并显示参与调节许多疾病和病症 (如肝病、肺部疾病、肾脏疾病、肠道疾病和心脏疾病) 以及生物过程 (包括葡萄糖代谢、胰岛素代谢和脂质代谢)。

[0002] 许多胆汁酸衍生物都是FXR激动剂, 并能够调节FXR介导的疾病和病症。奥贝胆酸 (即OCA, 6-乙基鹅去氧胆酸、或6-ECDCA) 具有有效的FXR激动活性。合成OCA的各种方法已经描述于例如WO 2002/072598、WO 2006/122977, 以及最近的WO 2013/192097中。然而, 仍然需要改进的方法, 这些方法能够以提高了的产率、降低的成本和良好的安全性特征来制备OCA及其衍生物。本申请解决了这类需求。

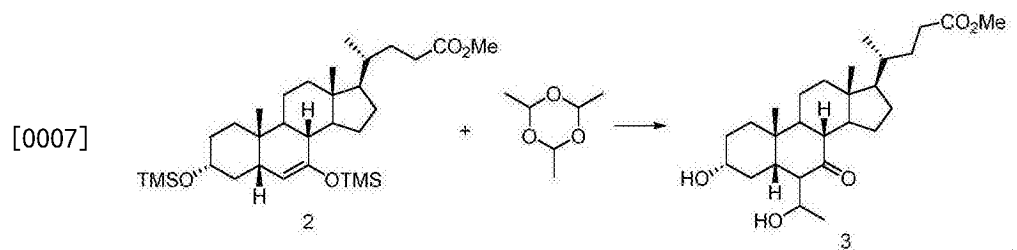
发明内容

[0003] 本申请涉及制备奥贝胆酸 (OCA) 及其衍生物的方法。在一个方面, 本申请涉及制备奥贝胆酸 (OCA):

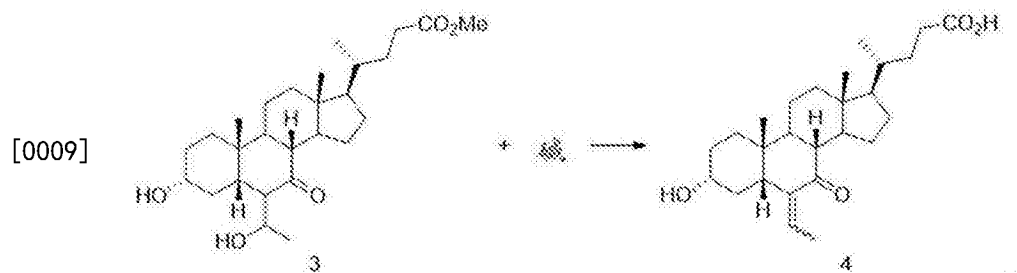


[0005] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法, 该方法包括:

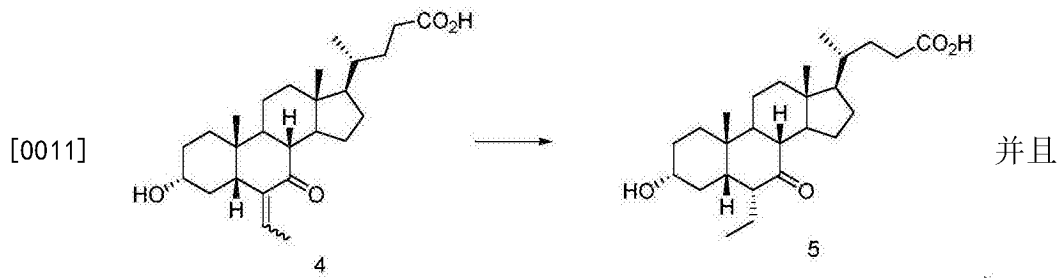
[0006] a) 使化合物2与三聚乙醛反应以形成化合物3:



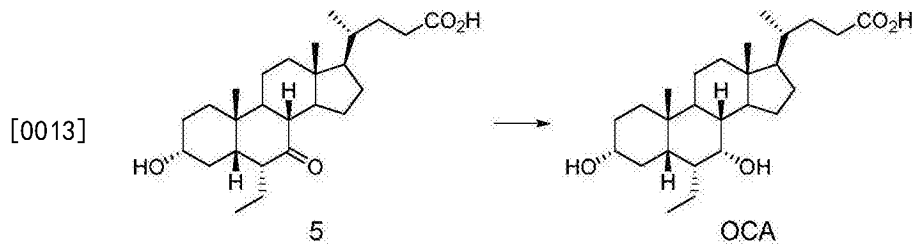
[0008] b) 使化合物3与碱反应以形成化合物4:



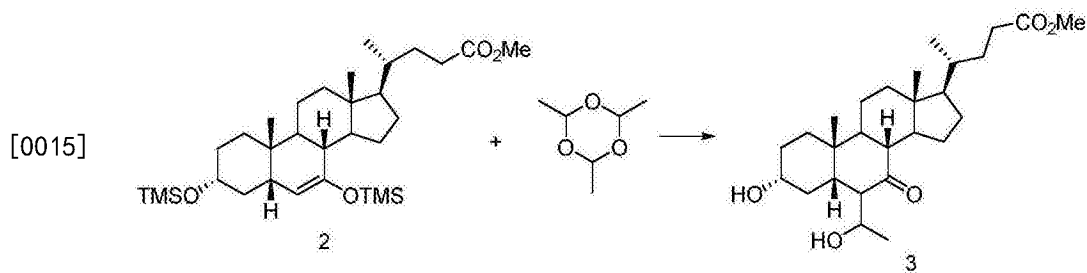
[0010] c) 氢化化合物4以形成化合物5:



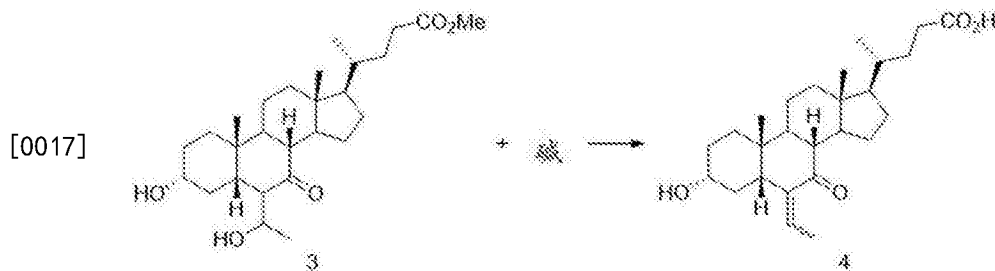
[0012] d) 还原化合物5的C-7位置的酮基基团以形成OCA:



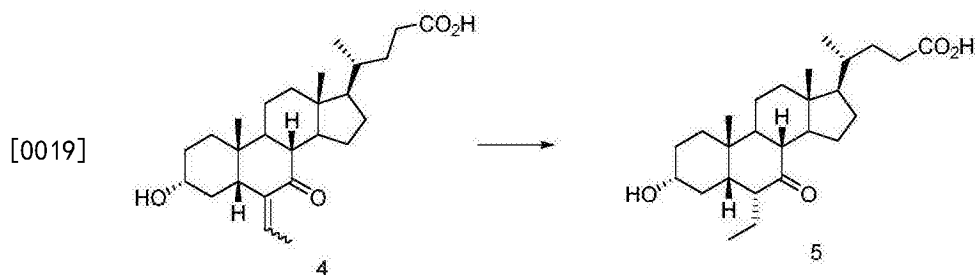
[0014] 本申请进一步涉及制备化合物3的方法,该方法包括使化合物2与三聚乙醛反应以形成化合物3:



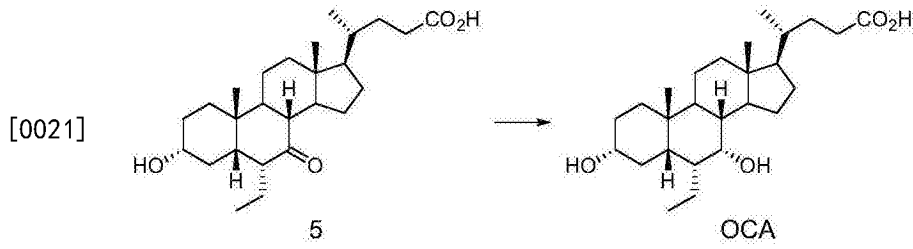
[0016] 本申请还涉及制备化合物4的方法,该方法包括使化合物3与碱反应以形成化合物4:



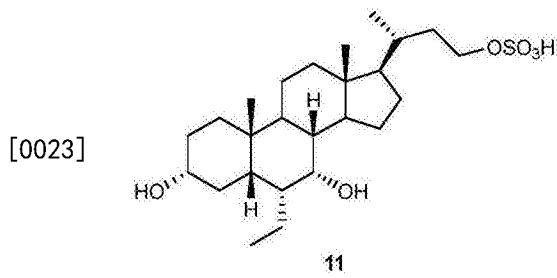
[0018] 本申请还涉及制备化合物5的方法,该方法包括氢化化合物4以形成化合物5:



[0020] 本申请还涉及制备OCA的方法,该方法包括还原化合物5的C-7位置的酮基基团以形成OCA:

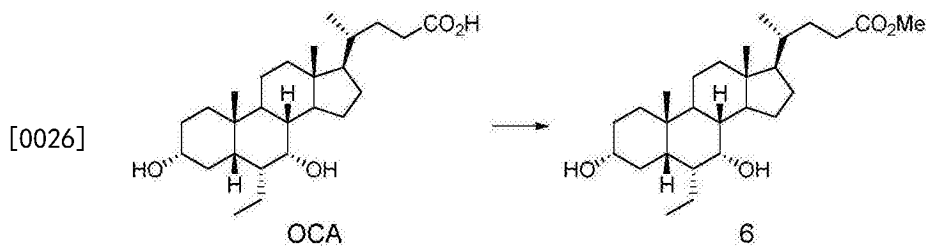


[0022] 本发明还涉及制备6 α -乙基-3 α ,7 α -23-三羟基-24-降-5 β -胆烷-23-硫酸酯(化合物11):

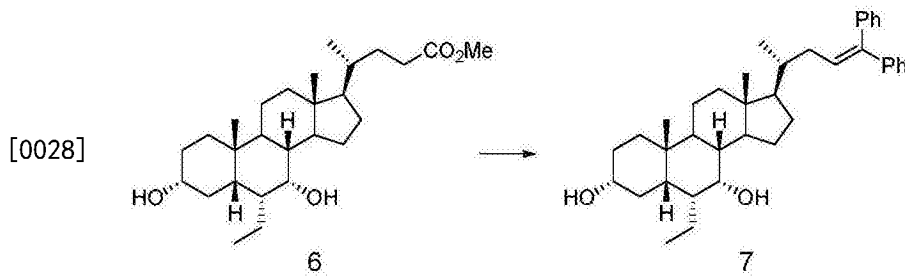


[0024] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括:

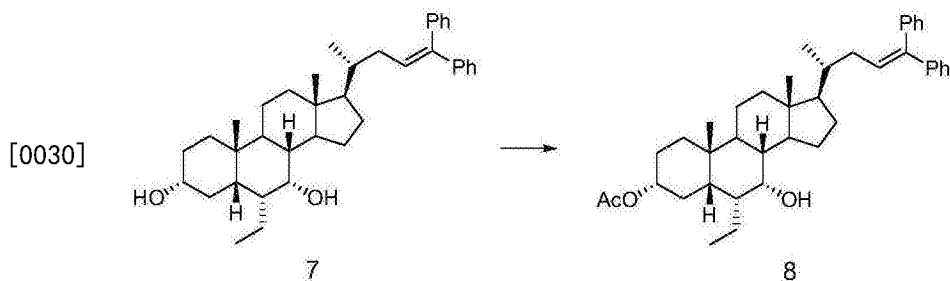
[0025] e) 酯化OCA以形成化合物6:



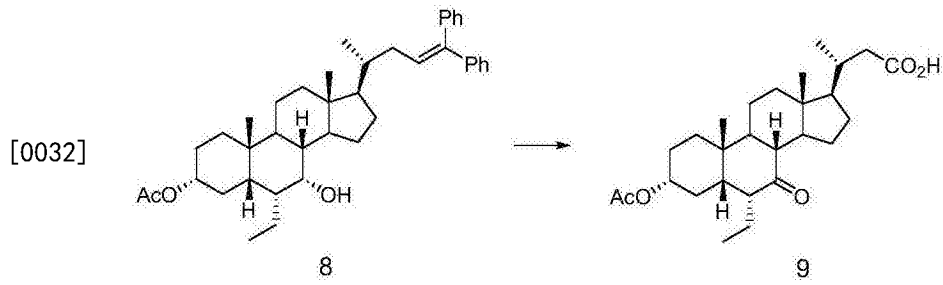
[0027] f) 转化化合物6以形成化合物7:



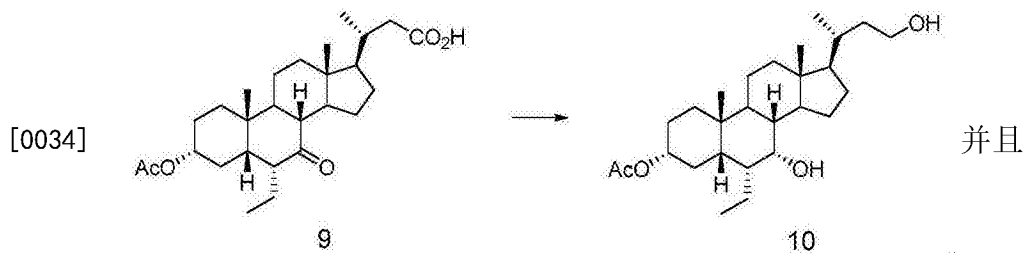
[0029] g) 转化化合物7以形成化合物8:



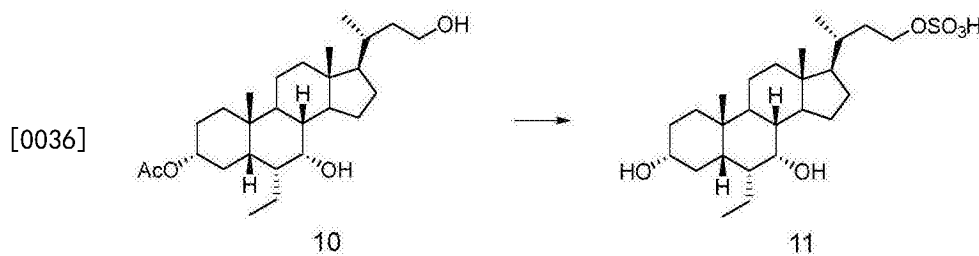
[0031] h) 转化化合物8以形成化合物9:



[0033] i) 转化化合物9以形成化合物10:



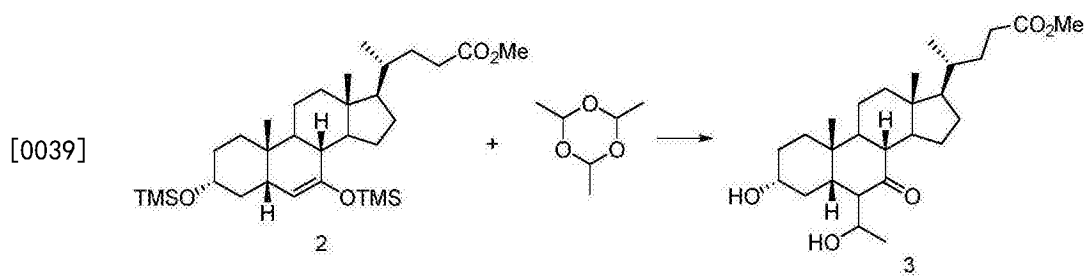
[0035] j) 转化化合物10以形成化合物11:



具体实施方式

[0037] 制备方法

[0038] 本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括使化合物2与三聚乙醛反应以形成化合物3:



[0040] 在一个实施例中,该反应在三氟甲磺酰亚胺(即 $(CF_3SO_2)_2NR$ 或 $(Tf)_2NR$)催化剂存在下进行,其中R是H、 C_1-C_3 烷基或三- C_1-C_3 烷基甲硅烷基。在一个实施例中,该三氟甲磺酰亚胺催化剂选自 $(Tf)_2NH$ 、 $(Tf)_2N-(C_1-C_3$ 烷基)、和 $(Tf)_2N-$ 三- C_1-C_3 烷基甲硅烷基。在一个实施例中,该三氟甲磺酰亚胺催化剂是 $(Tf)_2NH$ 。在一个实施例中,该三氟甲磺酰亚胺催化剂选自 $(Tf)_2NCH_3$ 、 $(Tf)_2NCH_2CH_3$ 、和 $(Tf)_2NCH_2CH_2CH_3$ 。在一个实施例中,该三氟甲磺酰亚胺催化剂选自 $(Tf)_2N-$ 三甲基甲硅烷基、 $(Tf)_2N-$ 三乙基甲硅烷基、和 $(Tf)_2N-$ 三丙基甲硅烷基。在一个实施例中,该三氟甲磺酰亚胺催化剂是 $(Tf)_2N-$ 三甲基甲硅烷基(即 $(Tf)_2NTMS$)。在一个实施例中,该反应在 $TiCl_4$ 存在下进行。在一个实施例中,该反应在 BF_3 存在下进行。在一个实

施例中,该反应在 $Zn(OTf)_2$ 、 $FeCl_3$ 、 $SnCl_4$ 或 $CeCl_3 \cdot NaI$ 存在下进行。

[0041] 在一个实施例中,该反应在惰性气体下进行。在一个实施例中,该惰性气体是Ar。

[0042] 在一个实施例中,该反应在约0°C与约50°C之间、约0°C与约40°C之间、约0°C与约35°C之间、约5°C与约35°C之间、约5°C与约30°C之间、约10°C与约30°C之间、约10°C与约25°C之间、约15°C与约25°C之间、或约20°C与约25°C之间的温度下进行。

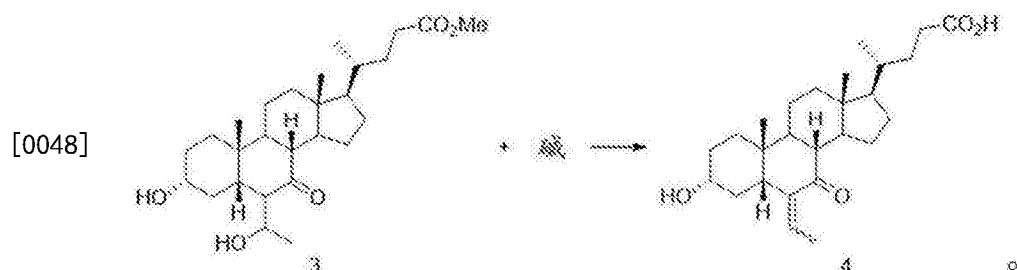
[0043] 在一个实施例中,该反应进行约10分钟至4小时、约10分钟至3小时、约10分钟至2小时、约20分钟至2小时、约20分钟至90分钟、约20分钟至60分钟、约20分钟至40分钟、或约30分钟。

[0044] 在一个实施例中,该反应在净三聚乙醛中进行。在一个实施例中,三聚乙醛与化合物2的摩尔比率为约3:1与约6:1之间。在一个实施例中,三聚乙醛与化合物2的摩尔比率为约3:1与约5:1之间。在一个实施例中,三聚乙醛与化合物2的摩尔比率为约4:1。

[0045] 在一个实施例中,搅拌该反应。

[0046] 在一个实施例中,在该反应完成后过滤化合物3。

[0047] 在一个实施例中,本申请的方法进一步包括使化合物3与碱反应以形成化合物4:



[0049] 在一个实施例中,该碱选自金属氢氧化物、 C_1 - C_6 醇盐和金属氢化物。在一个实施例中,该碱是金属氢氧化物。在一个实施例中,该金属氢氧化物是氢氧化钠或氢氧化钾。在一个实施例中,该碱是醇盐(例如甲醇盐、乙醇盐、丙醇盐、异丙醇盐、丁醇盐、异丁醇盐、叔丁醇盐、戊醇盐、异戊醇盐、叔戊醇盐和己醇盐)。在一个实施例中,该碱是金属氢化物。在一个实施例中,该金属氢化物是氢化钠或氢化钾。

[0050] 在一个实施例中,该反应在选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、水及其混合物的溶剂中进行。在一个实施例中,该反应在乙醇和水的混合物中进行,乙醇/水的比率为1:3至3:1之间、1:2至2:1之间、1:1.5至1.5:1之间、1:1.2至1.2:1、或约1:1(体积/体积)。

[0051] 在一个实施例中,加热该反应混合物。在一个实施例中,将该反应混合物加热到约40°C至约50°C、约50°C至约60°C、约60°C至约70°C、或约70°C至约80°C。在一个实施例中,将该反应混合物加热至约75°C。

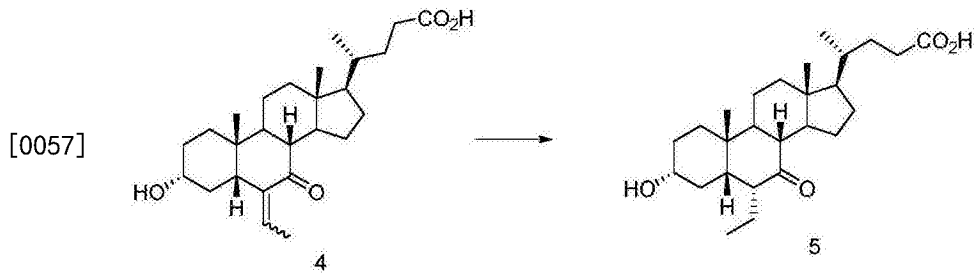
[0052] 在一个实施例中,该反应进行约1小时至8小时、约1小时至6小时、约1小时至4小时、约1小时至3小时、约1.5小时至2.5小时、或约2小时。

[0053] 在一个实施例中,在该反应完成后冷却该反应混合物。在一个实施例中,将该反应冷却到约0°C与约50°C之间,约0°C与约40°C之间、约0°C与约35°C之间、约5°C与约35°C之间、约5°C与约30°C之间、约10°C与约30°C之间、约10°C与约25°C之间、约15°C与约25°C之间、或约20°C与约25°C之间的温度。

[0054] 在一个实施例中,用醚萃取该反应混合物。在一个实施例中,该醚选自二乙醚、甲基乙基醚和甲基叔丁醚(MTBE)。在一个实施例中,该醚是MTBE。

[0055] 在一个实施例中,并且萃取后,用酸(例如HCl)处理该反应混合物。

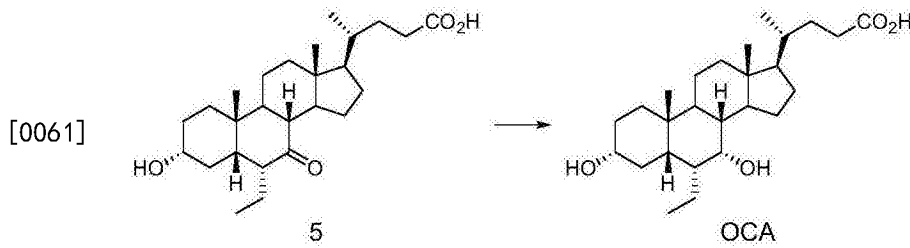
[0056] 在一个实施例中,本申请的方法进一步包括氢化化合物4以形成化合物5:



[0058] 在一个实施例中,在催化剂存在下进行该氢化。在一个实施例中,该催化剂选自镍催化剂(例如雷尼镍和漆原镍)、钯催化剂(例如Pd/C)、和铂催化剂(例如PtO₂)。在一个实施例中,该催化剂是钯催化剂。在一个实施例中,该催化剂是Pd/C。

[0059] 在一个实施例中,加热该反应混合物。在一个实施例中,将该反应混合物加热到约80°C至约120°C、约85°C至约110°C、约90°C至约110°C、或约95°C至约105°C。

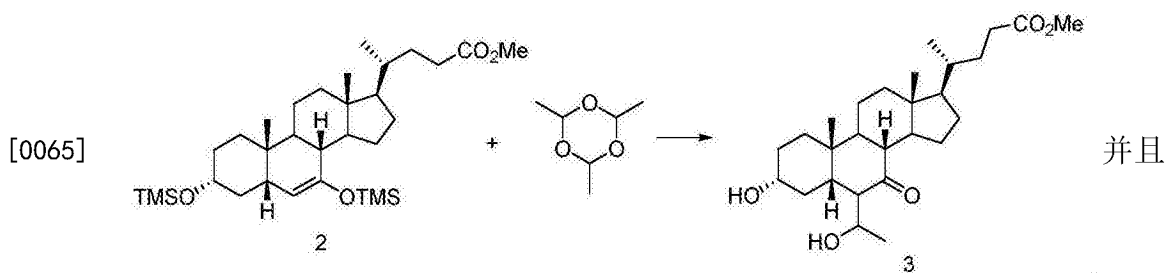
[0060] 在一个实施例中,本申请的方法进一步包括还原化合物5的C-7位置的酮基基团以形成OCA:



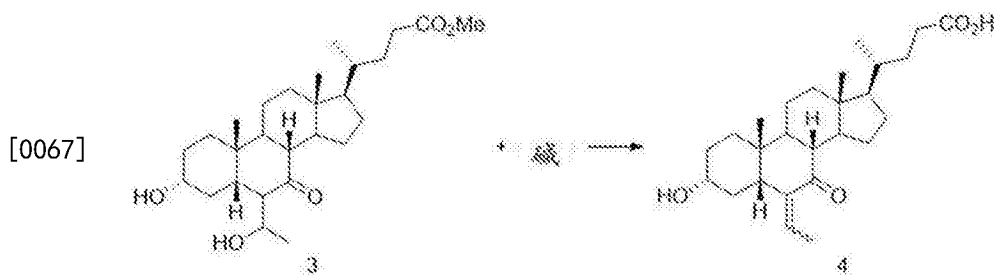
[0062] 在一个实施例中,该还原包含用金属氢化物处理化合物5。在一个实施例中,该金属氢化物是硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠。

[0063] 在一个实施例中,本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括

[0064] a) 使化合物2与三聚乙醛反应以形成化合物3:



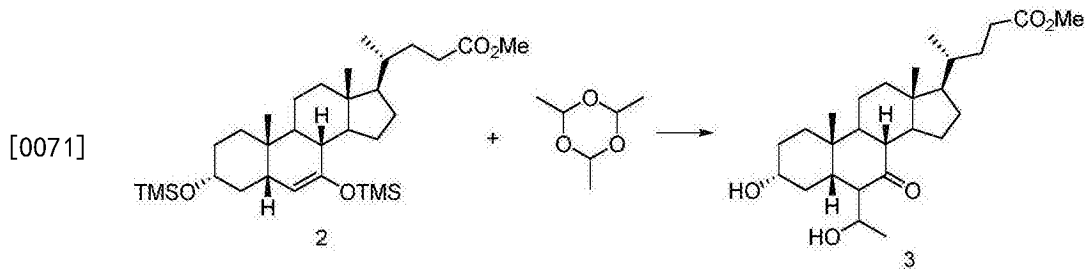
[0066] b) 使化合物3与碱反应以形成化合物4:



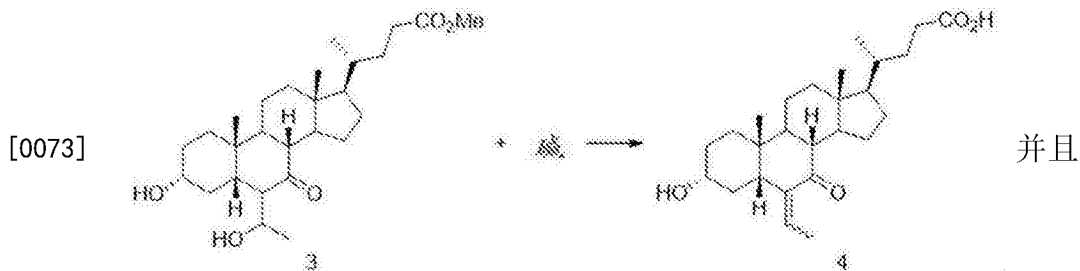
[0068] 在一个实施例中,步骤a)和步骤b)各自是如以上详细描述。

[0069] 在一个实施例中,本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括

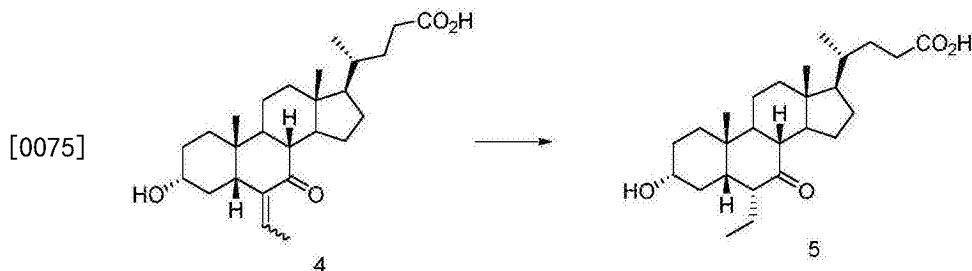
[0070] a) 使化合物2与三聚乙醛反应以形成化合物3:



[0072] b) 使化合物3与碱反应以形成化合物4:



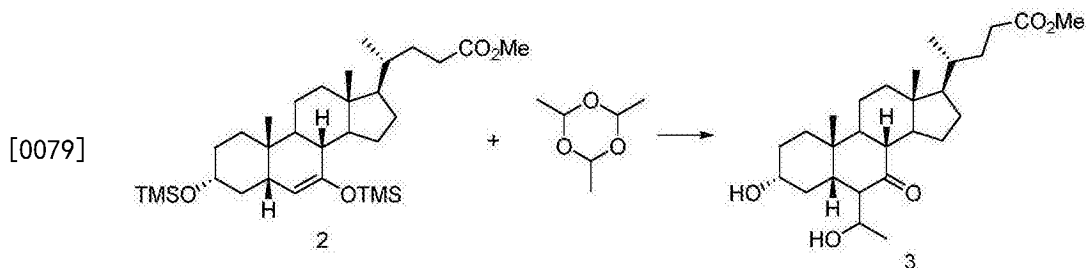
[0074] c) 氢化化合物4以形成化合物5:



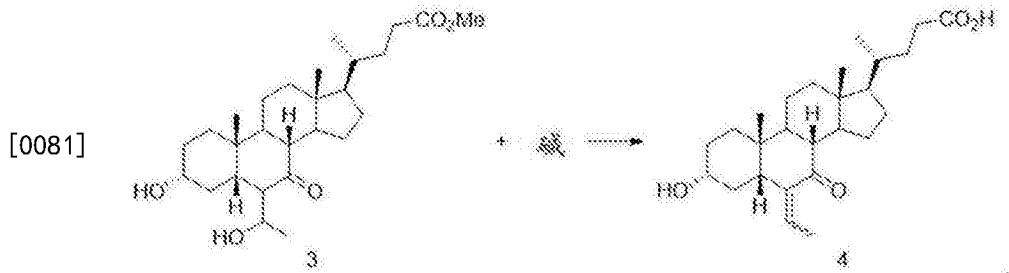
[0076] 在一个实施例中,步骤a)、步骤b)、和步骤c)各自是如以上详细描述。

[0077] 在一个实施例中,本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括

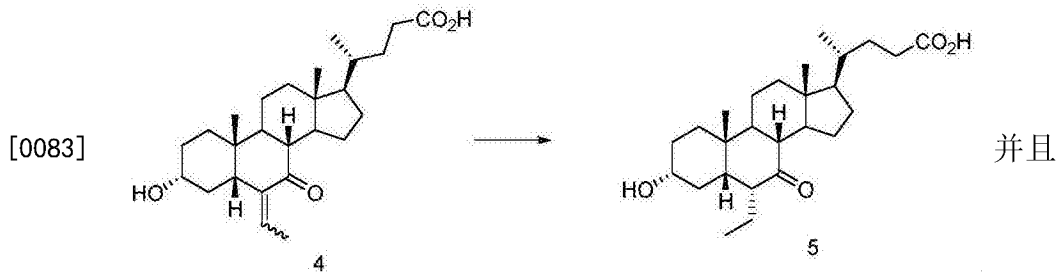
[0078] a) 使化合物2与三聚乙醛反应以形成化合物3:



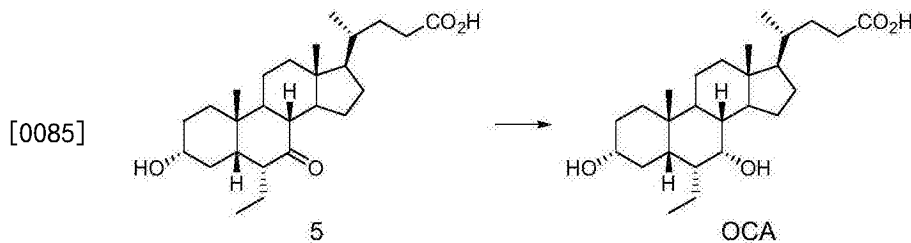
[0080] b) 使化合物3与碱反应以形成化合物4:



[0082] c) 氢化化合物4以形成化合物5:

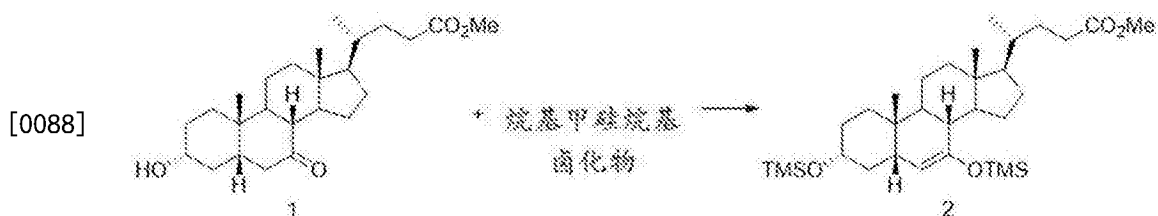


[0084] d) 还原化合物5的C-7位置的酮基基团以形成OCA:



[0086] 在一个实施例中,步骤a)、步骤b)、步骤c)和步骤d)各自是如以上详细描述。

[0087] 在一个实施例中,本申请的方法进一步包括使化合物1与三-C₁-C₃烷基甲硅烷基卤化物反应以形成化合物2:



[0089] 在一个实施例中,该三-C₁-C₃烷基甲硅烷基卤化物(例如三-C₁-C₃烷基甲硅烷基溴化物和三-C₁-C₃烷基甲硅烷基氯化物)选自三甲基甲硅烷基卤化物、三乙基甲硅烷基卤化物、和三丙基甲硅烷基卤化物。在一个实施例中,该三-C₁-C₃烷基甲硅烷基卤化物是三甲基甲硅烷基氯化物。

[0090] 在一个实施例中,该反应在强碱存在下进行。在一个实施例中,该强碱选自二异丙基氨基锂(LDA)、双-(三甲基硅基)胺锂、氨基钠和氢化钠。在一个实施例中,该强碱是LDA。

[0091] 在一个实施例中,该反应在非质子溶剂中进行。在一个实施例中,该非质子溶剂是极性非质子溶剂。在一个实施例中,该极性非质子溶剂选自四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)、和二甲基亚砜(DMSO)。在一个实施例中,该极性非质子溶剂是THF。在一个实施例中,该非质子溶剂是非极性非质子溶剂。在一个实施例中,该非极性非质子溶剂选自甲苯、己烷、庚烷、苯、1,4-二噁烷、氯仿、二氯甲烷(DCM)、二乙醚和甲基叔丁醚(MTBE)。在一个实施例

中,该非极性非质子溶剂是甲苯。

[0092] 在一个实施例中,冷却该反应混合物。在一个实施例中,将该反应混合物冷却到约0°C至约-40°C、约-10°C至约-40°C、约-10°C至约-30°C、约-15°C至约-30°C、约-20°C至约-30°C、或约-20°C至约-25°C。

[0093] 在一个实施例中,本申请的方法进一步包括酯化7-酮基石胆酸(KLCA)以形成化合物1:

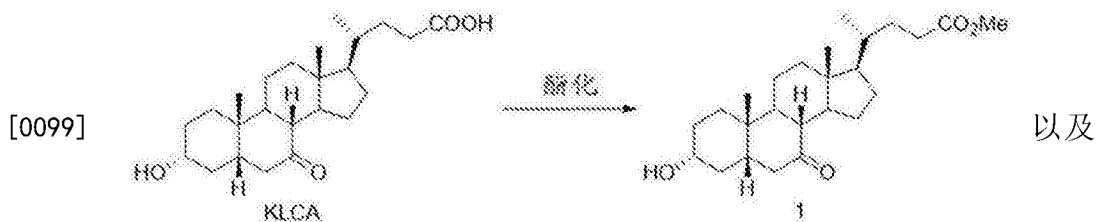


[0095] 在一个实施例中,在约30°C与约60°C之间的温度下进行该酯化。

[0096] 在一个实施例中,在酸存在下进行该酯化。在一个实施例中,该酸是硫酸或甲磺酸。

[0097] 在一个实施例中,本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括:

[0098] a1) 酯化7-酮基石胆酸(KLCA)以形成化合物1:

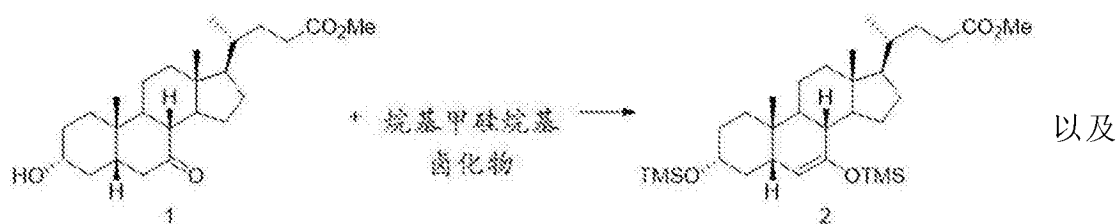


[0100] 步骤a),如以上描述的。

[0101] 在一个实施例中,本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括各自如以上描述的步骤a1)、步骤a)、和步骤b)。在一个实施例中,本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括各自如以上描述的步骤a1)、步骤a)、步骤b)、和步骤c)。在一个实施例中,本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括各自如以上描述的步骤a1)、步骤a)、步骤b)、步骤c)、和步骤d)。

[0102] 在一个实施例中,本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括

[0103] a2) 使化合物1与三-C₁-C₃烷基甲硅烷基卤化物反应以形成化合物2:

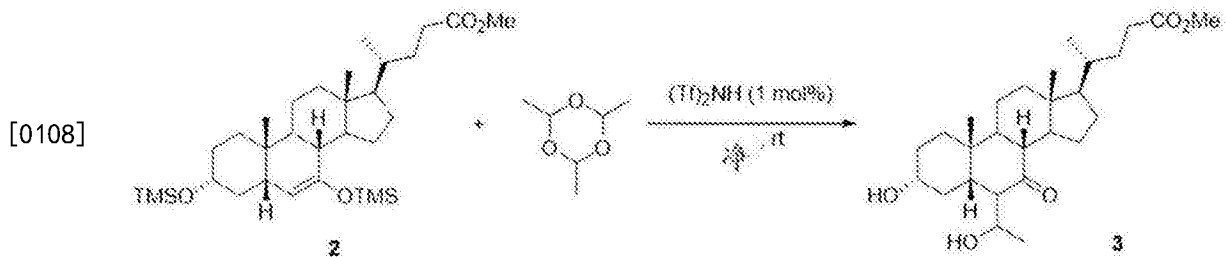


[0104] 步骤a),如以上描述的。

[0105] 在一个实施例中,本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括各自如以上描述的步骤a1)、步骤a2)、和步骤a)。在一个实施例中,本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括各自如以上描述的步骤a1)、步骤a2)、步骤a)、和步骤b)。在一个实施例中,本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括各自如以上描述的步骤a1)、步骤a2)、步骤a)、步骤b)、和步骤c)。在一个实施例中,本申请提供一种制备OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括各自如以上描述的步骤a1)、步骤a2)、步骤a)、步骤b)、步骤c)、和步骤d)。

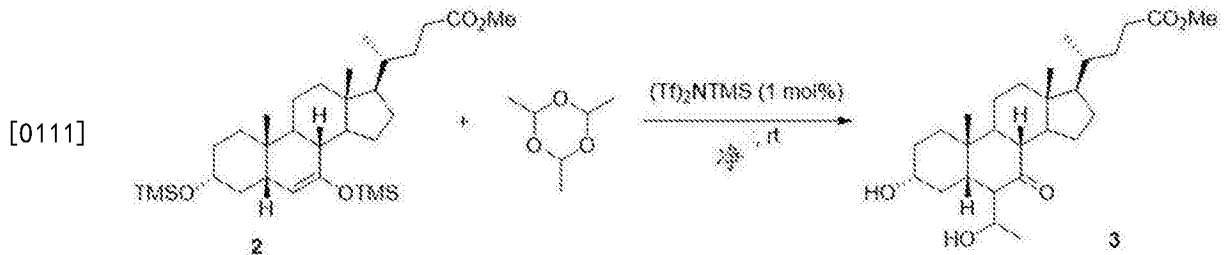
[0106] 在一个实施例中,本申请的方法显示在以下方案中。

[0107] 方案1



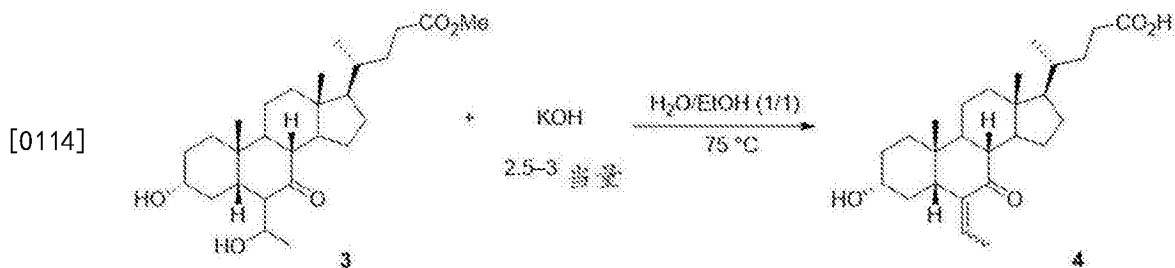
[0109] 根据方案1,化合物2可以溶解在三聚乙醛中,并在惰性气氛(例如Ar)下添加到 $(Tf)_2NH$ (例如催化量)中。能以高产率(例如>85%)分离化合物3。

[0110] 方案2



[0112] 根据方案2,化合物2可以溶解在三聚乙醛中,并且可在惰性气氛(例如Ar)下添加TMS-三氟甲磺酰亚胺(例如催化量)。

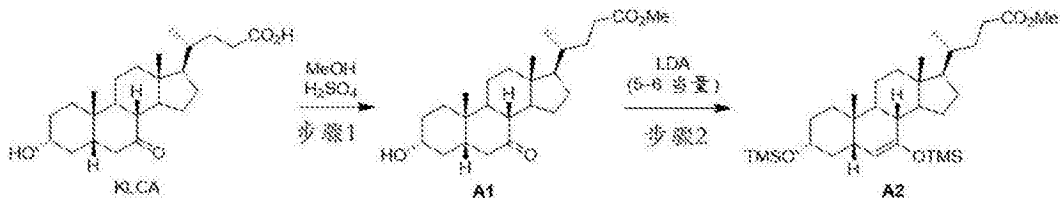
[0113] 方案3



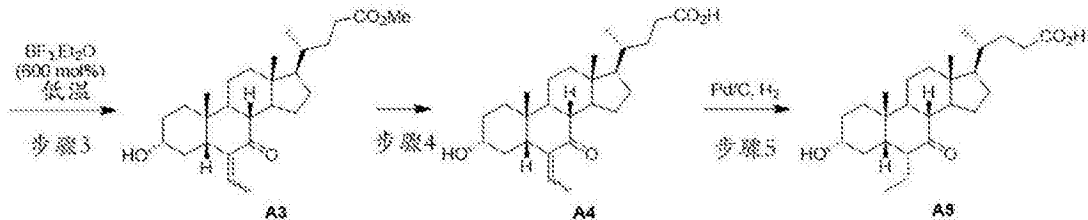
[0115] 根据方案3,化合物3可以溶解在溶剂混合物(例如EtOH和水(例如,1/1v:v))中,并且可以添加碱(例如KOH)。可以将所得反应混合物加热1-10小时(例如2小时)。

[0116] 本申请的过程是对先前例如在WO 2002/072598和WO 2006/122977、以及最近的WO 2013/192097中披露的过程的改进。例如,WO 2013/192097描述了用于制备OCA的过程,该过程包括以下方案A中显示的步骤:

[0117] 方案A



[0118]

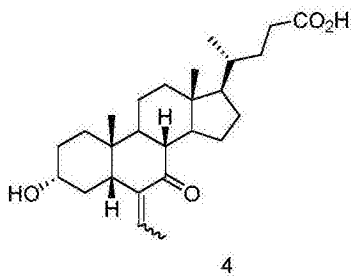


[0119] 在方案A中,用起始材料7-酮基石胆酸(KLCA)通过5-步合成过程制备化合物A5。在步骤1中,通过在甲醇中加热KLCA,用硫酸作为催化试剂,将KLCA酯化以形成甲基酯(化合物A1)。以90%-98%(例如92%)产率分离化合物A1。在步骤2中,在三甲基氯硅烷(TMS-Cl)的存在下用二异丙基氨基锂(LDA)处理化合物A1以生成化合物A2,该化合物A2在C-3位置具有TMS-醚并且在C-7位置具有甲硅烷基烯醇醚。在步骤3中,将化合物A2与乙醛混合并在低温下添加到 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 中以形成化合物A3。在步骤4中,化合物A3经受水解(例如,在水性NaOH中)以生成化合物A4。

[0120] 在方案A中,甲硅烷基烯醇醚A2的合成需要大量过量的LDA,并且在后处理之后,该反应产生大量的二异丙胺作为副产物。另外,需要大量过量的 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 来实现向A3的大量转化,A3从未以纯化形式分离。

[0121] 与先前描述的过程相比,本申请的方法提供了大量改进。出乎意料地,将在向山(Mukaiyama)醇醛(即,方案A中的化合物A3和本申请中的化合物3)形成中的亲电试剂从乙醛(如在方案A中)改变为三聚乙醛(如在本申请中)显著提高了化合物4的纯度和合成的总产率。

[0122] 在一个实施例中,本申请的方法提供了基本上纯的化合物4:



[0123]

[0124] 在一个实施例中,化合物4具有大于约90%的纯度。在一个实施例中,化合物4具有大于约95%的纯度。例如,化合物4的纯度是约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、约99.5%、约99.8%、或约99.9%。在一个实施例中,通过HPLC确定纯度。

[0125] 在一个实施例中,本申请的方法提供了增加的产率。在一个实施例中,本申请的方法以至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、或至少95%的产率产生OCA或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物。在一个实施例中,本申请的方法以至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、或至少95%的产率产生OCA。

[0126] 在一个实施例中,本申请的方法产生基本上纯的奥贝胆酸或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物。如本文使用的术语“纯度”是指基于本领域常用的分析方法(例如HPLC)的奥贝胆酸的量。纯度是基于化合物的“有机”纯度,并且不包括任何量的水、溶剂、金属、无机盐等的量度。在一个实施例中,通过比较HPLC中峰下的面积,将奥贝胆酸的纯度与参考标准品的纯度进行比较。在一个实施例中,纯度的已知标准品是奥贝胆酸参考标准品。在一个实施例中,奥贝胆酸具有大于约96%的纯度。在一个实施例中,奥贝胆酸具有大于约98%的纯度。例如,奥贝胆酸的纯度是96.0%、96.1%、96.2%、96.3%、96.4%、96.5%、96.6%、96.7%、96.8%、96.9%、97.0%、97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98.0%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。例如,奥贝胆酸的纯度是98.0%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。例如,奥贝胆酸的纯度是98.0%、98.5%、99.0%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。例如,奥贝胆酸的纯度是98.5%、99.0%、或99.5%。在一个实施例中,通过HPLC确定纯度。

[0127] 在另一个实施例中,通过本申请的方法制备的奥贝胆酸的纯度具有100%的纯度减去以下的量:水、硫酸灰分、残余溶剂、和其他杂质(如6-乙基熊去氧胆酸、3 α -羟基-6 α -乙基-7-醛酮(cheto)-5 β -胆烷-24-酸、6 β -乙基鹅去氧胆酸、3 α ,7 α -二羟基-6-亚乙基-5 β -胆烷-24-酸、鹅去氧胆酸、和3 α (3 α ,7 α -二羟基-6 α -乙基-5 β -胆烷-24-基氧基)-7 α -羟基-6 α -乙基-5 β -胆烷-24-酸)含量。

[0128] 在另一个实施例中,通过本申请的方法制备的奥贝胆酸的纯度具有100%的纯度减去二异丙胺副产物的量。在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有少于约10%、少于约9%、少于约8%、少于约7%、少于约6%、少于约5%、少于约4%、少于约3%、少于约2%、少于约1%、少于约0.5%、或少于约0.1%的二异丙胺副产物。

[0129] 在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有少于约10%的水、少于约9%的水、少于8%的水、少于7%的水、少于6%的水、少于5%的水、少于4%的水、少于3%的水、少于2%的水、或少于1%的水。

[0130] 在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有不多于0.15%的6-乙基熊去氧胆酸和3 α ,7 α -二羟基-6-亚乙基-5 β -胆烷-24-酸。在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有少于约0.07%、少于约0.06%、或少于约0.05%的6-乙基熊去氧胆酸和3 α ,7 α -二羟基-6-亚乙基-5 β -胆烷-24-酸。

[0131] 在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有不多于(NMT)0.15%的3 α -羟基-6 α -乙基-7-醛酮-5 β -胆烷-24-酸。在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有少于约0.07%、少于约0.06%、或少于约0.05%的3 α -羟基-6 α -乙基-7-醛酮-5 β -胆烷-24-酸。

[0132] 在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有不多于(NMT)0.15%的6 β -乙基鹅去氧胆酸。在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有少于约0.07%、少于约0.06%、或少于约0.05%的6 β -乙基鹅去氧胆酸。

[0133] 在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有不多于(NMT)3%的鹅去

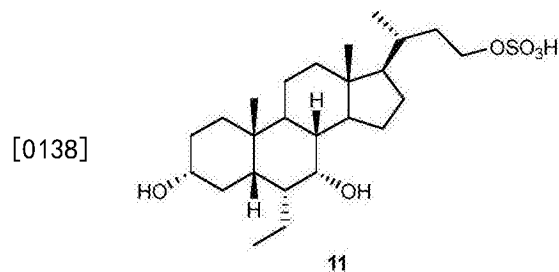
氧胆酸 (CDCA)。在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有少于约1%、少于约0.3%、或少于约0.2%的CDCA。

[0134] 在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有不多于 (NMT) 4%的CDCA和6-乙基熊去氧胆酸。

[0135] 在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有不多于 (NMT) 1.5%的3 α (3 α ,7 α -二羟基-6 α -乙基-5 β -胆烷-24-基氧基)-7 α -羟基-6 α -乙基-5 β -胆烷-24-酸。在一个实施例中,根据本申请的方法制备的奥贝胆酸含有少于约1%、少于约0.07%、少于约0.06%、或少于约0.05%的3 α (3 α ,7 α -二羟基-6 α -乙基-5 β -胆烷-24-基氧基)-7 α -羟基-6 α -乙基-5 β -胆烷-24-酸。

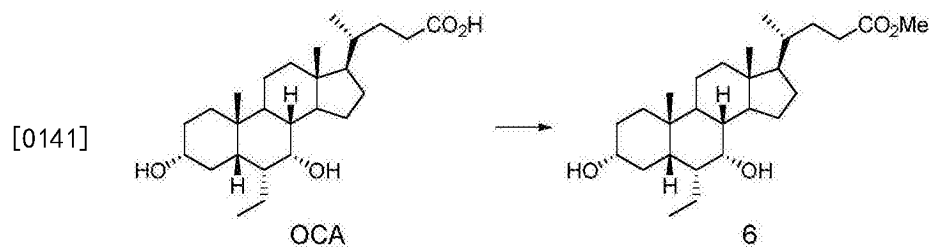
[0136] 本申请提供用于合成高纯度的奥贝胆酸的方法,该方法是安全的并且该方法以大规模产生奥贝胆酸。在一个实施例中,以商业规模过程产生奥贝胆酸。在一个实施例中,本申请的方法以高产率 (>80%) 和有限的杂质产生奥贝胆酸。

[0137] 本发明还涉及制备6 α -乙基-3 α ,7 α -23-三羟基-24-降-5 β -胆烷-23-硫酸酯(化合物11):

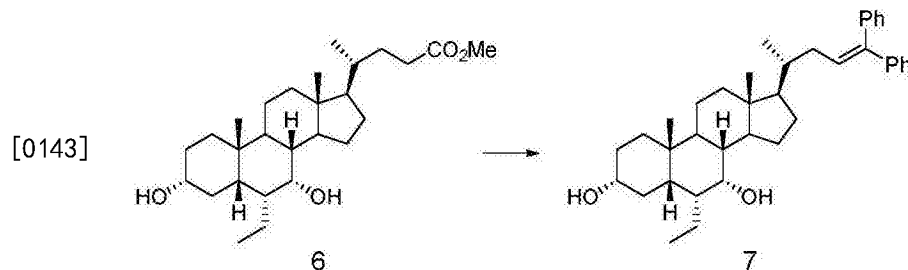


[0139] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的方法,该方法包括:

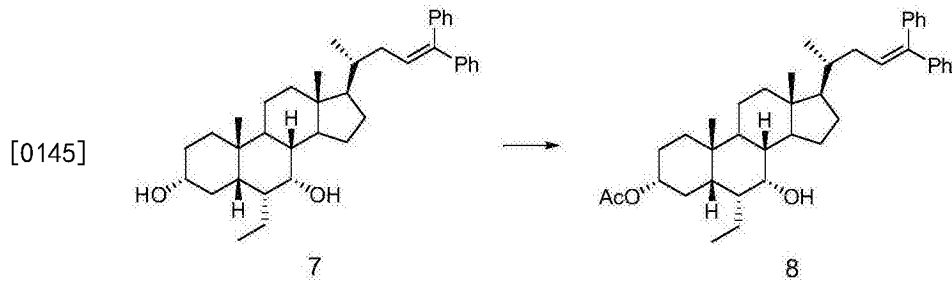
[0140] e) 酯化OCA以形成化合物6:



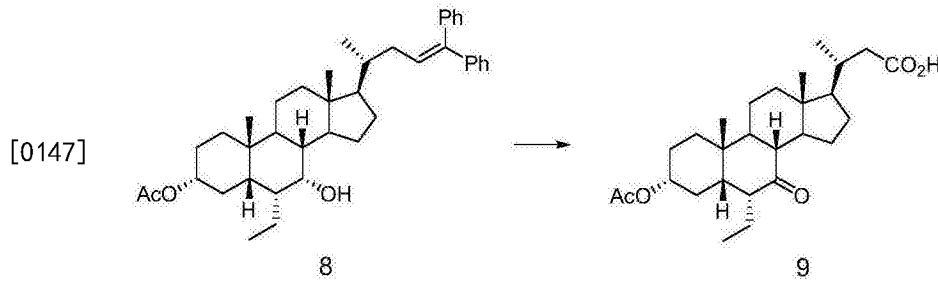
[0142] f) 转化化合物6以形成化合物7:



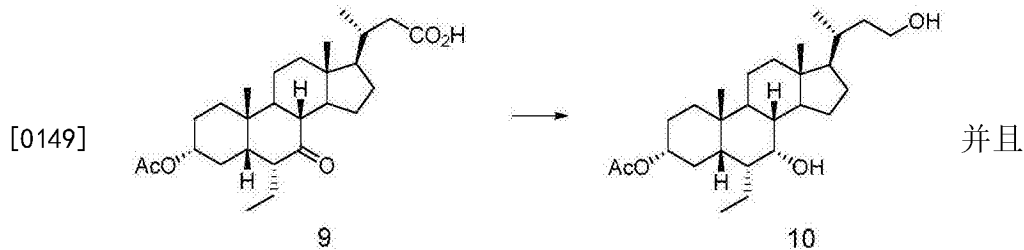
[0144] g) 转化化合物7以形成化合物8:



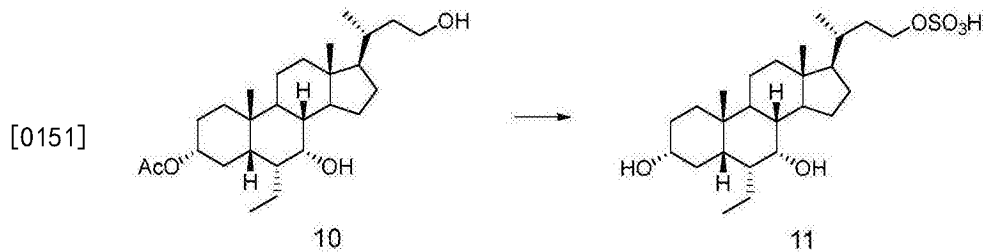
[0146] h) 转化化合物8以形成化合物9:



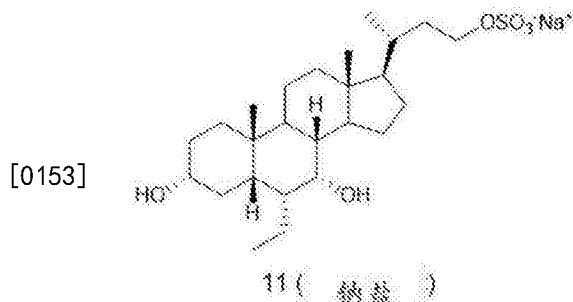
[0148] i) 转化化合物9以形成化合物10:



[0150] j) 转化化合物10以形成化合物11:



[0152] 在一个实施例中,该方法进一步包括制备化合物11的钠盐:



[0154] 步骤e) 涉及酯化OCA以形成化合物6。在一个实施例中,该反应在甲醇中进行。在另一个实施例中,该反应用酸催化。在一个实施例中,该酸是对甲苯磺酸。在一个实施例中,该酸是硫酸或甲磺酸。在一个实施例中,酯化是在从约55°C至约85°C的温度下进行的,例如55

℃、65℃、75℃、和85℃,以及两者之间的任何温度增量。

[0155] 步骤f) 涉及格氏(Grignard)反应,经由形成二苯甲醇中间体以得到化合物7。在一个实施例中,将化合物6首先与苯基溴化镁接触以得到二苯甲醇中间体。在另一个实施例中,苯基溴化镁与化合物6的摩尔比率是约6:1。在另一个实施例中,苯基溴化镁与化合物6的摩尔比率是约5:1。在一个实施例中,该反应在非质子溶剂中进行。在一个实施例中,该非质子溶剂是四氢呋喃。在一个实施例中,在形成二苯甲醇中间体之后,向反应中添加酸。在一个实施例中,该酸是对甲苯磺酸。在一个实施例中,该反应在从约50℃至约90℃的温度进行,例如50℃、60℃、70℃、75℃、80℃、和90℃,以及两者之间的任何温度增量。

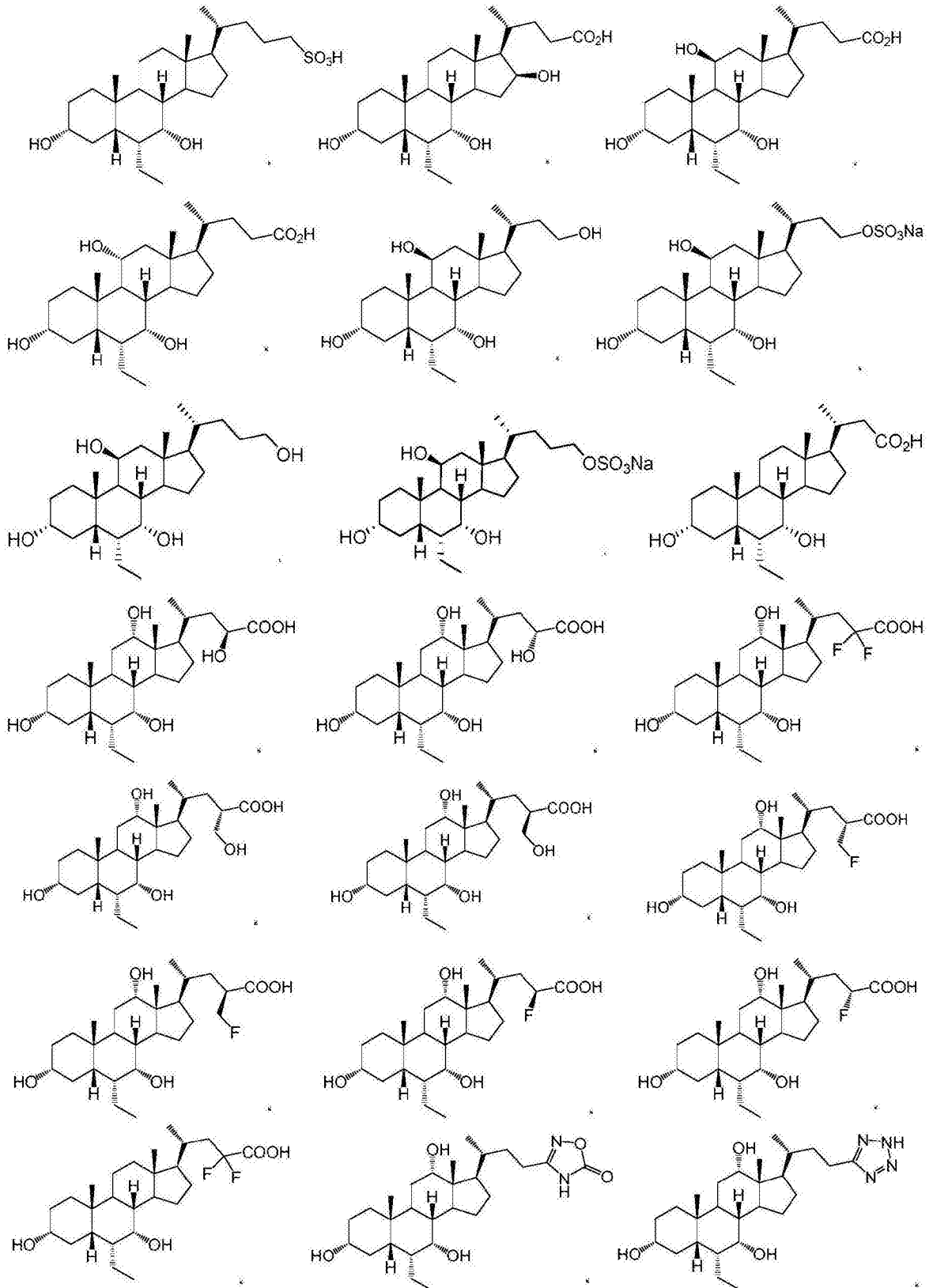
[0156] 步骤g) 涉及保护在化合物7的C-3位置的羟基基团以得到化合物8。在一个实施例中,将化合物7与乙酸酐接触。在一个实施例中,乙酸酐与化合物7的摩尔比率是约2:1。在另一个实施例中,该摩尔比率是约1.66。在一个实施例中,该反应通过4-二甲基氨基吡啶(DMAP)催化。在另一个实施例中,将吡啶添加至该反应中。在另一个实施例中,该反应在二乙醚或四氢呋喃中进行。在一个实施例中,该反应在低于30℃的温度进行。

[0157] 步骤h) 涉及双键的氧化裂解以及氧化在化合物8的C-7位置的羟基基团以得到化合物9。在一个实施例中,将化合物8与RuCl₃、NaIO₄、和酸接触。在一个实施例中,化合物8与RuCl₃的摩尔比率是从约18:1至约22:1。在一个实施例中,化合物8与RuCl₃的摩尔比率是从约19:1至约21:1。在另一个实施例中,化合物8与RuCl₃摩尔比率的是约20:1。在一个实施例中,该酸选自H₂SO₄、HCl、HClO₄、和HI₄。在一个实施例中,该酸是2N H₂SO₄。在另一个实施例中,该酸是2N HCl。在一个实施例中,化合物8与该酸的摩尔比率是从约2:1至约6:1。在一个实施例中,化合物8与该酸的摩尔比率是从约3:1至约5:1。在另一个实施例中,化合物8与该酸的摩尔比率是约4:1。在一个实施例中,该反应在从约-10℃至约10℃的温度下进行。在另一个实施例中,该温度是从约-5℃至约5℃。在另一个实施例中,该温度是约0℃。在一个实施例中,该反应在溶剂的混合物中进行。在一个实施例中,溶剂的混合物包含一种极性质子和两种极性非质子溶剂。在一个实施例中,该极性质子溶剂是H₂O。在一个实施例中,所述极性非质子溶剂是乙腈和乙酸乙酯。在一个实施例中,所述极性非质子溶剂是乙腈和氯仿。在一个实施例中,溶剂的混合物是H₂O/乙酸乙酯/乙腈。在一个实施例中,H₂O与乙酸乙酯与乙腈的比率是按体积计从约1:1:1至约1:3:2。在另一个实施例中,该比率是按体积计约1:1.5:1至约1:2.5:1.5。在另一个实施例中,该比率是按体积计约1:2:1.5。

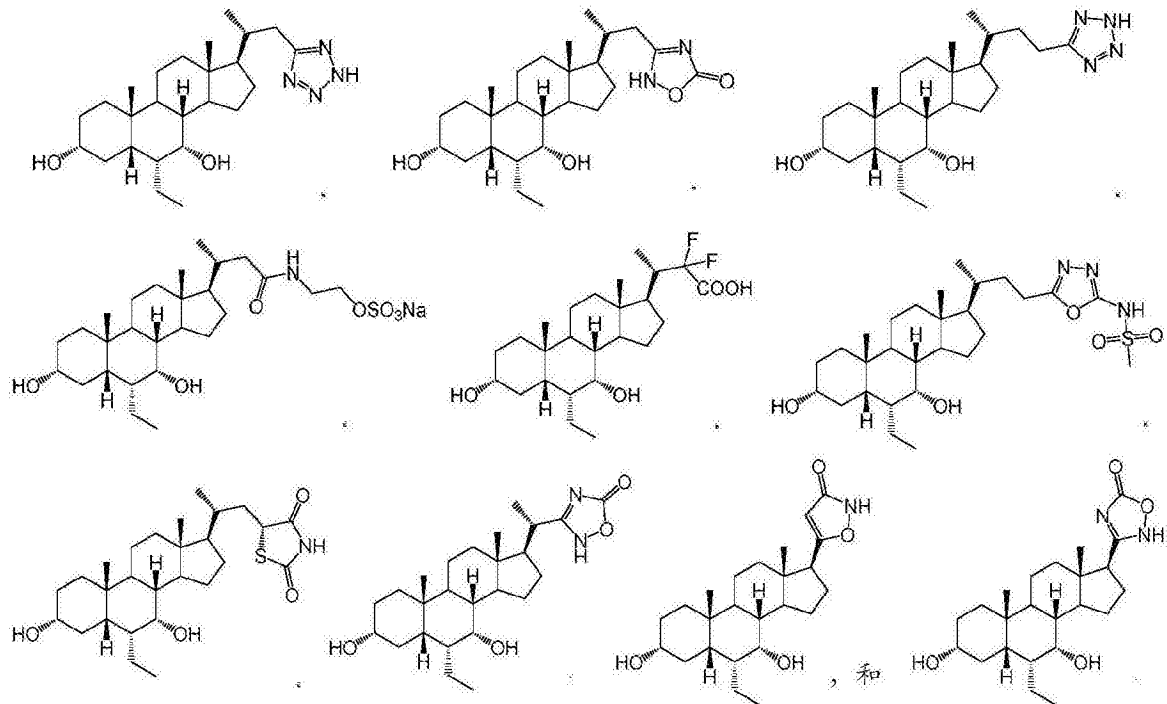
[0158] 步骤i) 涉及还原化合物9的C-23羧酸和C-7羰基基团以得到化合物10。在一个实施例中,将化合物9与氯甲酸酯、碱、和还原剂接触。在一个实施例中,该氯甲酸酯是异丁基氯甲酸酯、乙基氯甲酸酯、异丙基氯甲酸酯、或叔丁基氯甲酸酯。在一个实施例中,该氯甲酸酯是异丁基氯甲酸酯。在一个实施例中,该碱是三乙胺。在一个实施例中,该还原剂是硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠。在一个实施例中,该反应在极性非质子溶剂中进行。在一个实施例中,该极性非质子溶剂是四氢呋喃。在一个实施例中,该反应在从约-10℃至约10℃的温度下进行。在实施例中,该温度是从约-5℃至约5℃。在另一个实施例中,该温度是约0℃。

[0159] 步骤j) 涉及硫酸化在化合物10的C-23位置的羟基基团、并去保护在C-3位置的羟基基团以得到化合物11。在一个实施例中,用三氧化硫、氯磺酸、或氨基磺酸进行硫酸化。在一个实施例中,用三氧化硫复合物进行硫酸化。在一个实施例中,该三氧化硫复合物选自三氧化硫吡啶、三氧化硫二噁烷、和三氧化硫三甲胺。在一个实施例中,该三氧化硫复合物是

[0175]



[0176]

[0177] 口服配制品和给药

[0178] 本申请提供了用于口服给药的本发明的化合物。在一个实施例中，该配制品涉及口服给药用于预防和治疗FXR介导的疾病和病症。

[0179] 适合于口服给药的配制品可以按以下提供：离散单元，如片剂、胶囊、扁囊剂（由药剂师用于提供药物的扁胶囊）、锭剂，各自含有预定量的本发明的化合物；粉末或颗粒；处于水性或非水性液体的溶液或悬浮液；或者水包油或油包水乳液。

[0180] 本申请的配制品可以通过任何合适的方法制备，典型地通过将本发明的化合物与液体或细碎的固体载体或两者以所需的比例一致且均匀地混合，并且然后如果需要，使所得混合物成形为所希望形状。

[0181] 例如，可通过压制包含本发明化合物的粉末或颗粒和一种或多种任选成分（如粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂或表面活性分散剂）的均匀混合物，或通过模塑粉状活性成分和惰性液体稀释剂的均匀混合物来制备片剂。

[0182] 例如，可以给予一种或多种片剂以达到基于受试者体重（例如在约30kg至约70kg之间的人类）的目标剂量水平。

[0183] 除了以上具体提到的成分之外，考虑到所讨论的配制品类型，本申请的口服配制品还可以包括药学领域技术人员已知的其他药剂。口服配制品可以包括合适的调味剂。

[0184] 在一个实施例中，本申请涉及本发明的化合物的药物配制品，其中本发明的化合物由本申请的方法产生。在另一个实施例中，将该配制品口服给予。

[0185] 在一个实施例中，该配制品是片剂形式。在另一个实施例中，该配制品包含本发明化合物和一种或多种选自以下的组分：微晶纤维素、淀粉乙醇酸钠、硬脂酸镁、包衣材料和胶体二氧化硅。在一个实施例中，该包衣材料是Opadry®包衣材料。

[0186] 除非另行说明，本文所用的所有百分比和比率均以重量或摩尔当量计。百分比二聚杂质是基于面积百分比计算的，典型地如通过分析性HPLC所量化的。

[0187] 药物组合物

[0188] 本发明的化合物可用于各种医药目的。本发明的化合物可以用于预防或治疗FXR介导的疾病和病症的方法中。在一个实施例中，该疾病或病症选自胆道闭锁、胆汁淤积性肝病、慢性肝病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、丙型肝炎感染、酒精性肝病、原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、由进行性纤维化引起的肝损伤、肝纤维化以及心血管疾病 (包括动脉粥样硬化、动脉硬化、高胆固醇血症和高脂血症)。在一个实施例中，本发明的化合物可以用于降低甘油三酸酯和/或增加HDL的方法中。本发明的化合物的其他作用包括降低碱性磷酸酶 (ALP)、胆红素、ALT、AST和GGT。在一个实施例中，本申请涉及包含本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物，其中该本发明的化合物由本申请的方法产生。

[0189] 在一个实施例中，将该化合物或药物组合物口服、肠胃外、或局部地给予。在一个实施例中，将该化合物或药物组合物口服给予。

[0190] 在一个实施例中，本申请涉及用于抑制患有胆汁淤积性病症的受试者中的纤维化的方法，该方法包括向该受试者给予有效量的本发明的化合物的步骤，其中本发明的化合物是通过本申请的方法产生的。在一个实施例中，本申请涉及用于抑制不患有胆汁淤积性病症的受试者中的纤维化的方法，该方法包括向该受试者给予有效量的本发明的化合物的步骤，其中本发明的化合物是通过本申请的方法产生的。在一个实施例中，待抑制的纤维化发生在表达FXR的器官中。

[0191] 在一个实施例中，该胆汁淤积性病症被定义为具有异常升高的血清水平的碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT)、和5' 核苷酸酶。在另一个实施例中，该胆汁淤积性病症被进一步定义为呈现至少一种临床症状。在另一个实施例中，该症状是发痒 (瘙痒)。在另一个实施例中，该纤维化选自下组，该组由以下组成：肝纤维化、肾纤维化、和肠纤维化。在另一个实施例中，该胆汁淤积性病症选自下组，该组由以下组成：原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、药物诱导性胆汁淤积、遗传性胆汁淤积以及妊娠肝内胆汁淤积症。在另一个实施例中，该受试者不患有与选自下组的疾病或病症相关的胆汁淤积性病症，该组由以下组成：原发性肝癌和胆管癌、转移性癌症、败血症、慢性全胃肠外营养、囊胞性纤维症、和肉芽肿性肝病。

[0192] 在一个实施例中，受试者患有与选自下组的疾病相关的肝纤维化，该组由以下组成：乙型肝炎；丙型肝炎；寄生性肝病；移植后细菌性、病毒性和真菌性感染；酒精性肝病 (ALD)；非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)；非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)；由甲氨蝶呤 (methotrexate)、异烟肼 (isoniazid)、酚丁 (oxyphenistatin)、甲基多巴 (methyl dopa)、氯丙嗪 (chlorpromazine)、甲苯磺丁脲 (tolbutamide) 或胺碘酮 (amiodarone) 诱发的肝病；自体免疫肝炎；类肉瘤病；威尔逊氏病 (Wilson's disease)；血色素沉着病；高雪氏病 (Gaucher's disease)；III、IV、VI、IX和X型糖原贮积病； α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症；齐薇格综合征 (Zellweger syndrome)；酪氨酸血症；果糖血症；半乳糖血症；与巴德-吉亚利综合征 (Budd-Chiari syndrome)、静脉闭塞疾病或门静脉血栓形成相关的血管紊乱；和先天性肝纤维化。

[0193] 在一个实施例中，受试者患有与选自下组的疾病相关的肠纤维化，该组由以下组成：克罗恩氏病 (Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、放射后结肠炎和显微镜下结肠炎。

[0194] 在一个实施例中，受试者患有与选自下组的疾病相关的肾纤维化，该组由以下组

成：糖尿病性肾病变、高血压性肾硬化、慢性肾小球性肾炎、慢性移植肾小球病变、慢性间质性肾炎和多囊性肾病。

[0195] 定义

[0196] 如本文使用的，“本发明的化合物”是指奥贝胆酸(OCA)、6 α -乙基-3 α ,7 α -23-三羟基-24-降-5 β -胆烷-23-硫酸酯(化合物11)、它们描述的衍生物(例如，如具有式III的化合物)和反应中间体(例如，如化合物3)，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物。

[0197] “治疗”包括引起病症、疾病、障碍等改进的任何作用，例如减轻、减少、调节或消除。疾病状态的“治疗(Treating/treatment)”包括：抑制疾病状态，即阻止疾病状态或其临床症状的发展；或减轻疾病状态，即引起疾病状态或其临床症状的暂时性或永久性消退。

[0198] “预防”疾病状态包括在可能暴露于或易患有疾病状态但还未经历或展示疾病状态的的症状的受试者中使得疾病状态的临床症状不发展。

[0199] “疾病状态”意指任何疾病、障碍、病症、症状或适应症。

[0200] 如本文所使用的，术语“约”或“近似”等当连同数值一起使用时可包括大于或小于所述术语所涉及或相关的数值的一定范围的数值。例如，该范围可以包括比该术语所指或所涉及的数值从少10%到多10%、从少9%到多9%、从少8%到多8%、从少7%到多7%、从少6%到多6%、从少5%到多5%、从少4%到多4%、从少3%到多3%、从少2%到多2%、或从少1%到多1%的数值。例如，“约5”可以包括从4.5至5.5、从4.55至5.45、从4.6至5.4、从4.65至5.35、从4.7至5.3、从4.75至5.25、从4.8至5.2、从4.85至5.15、从4.9至5.1、或从4.95至5.05的数值。

[0201] 如本文使用的术语“有效量”是指当适当的剂量给药时产生急性或慢性治疗效果的本发明的化合物(例如，FXR-激活配体)的量。所述效果包括疾病/病症(例如，肝、肾或肠的纤维化)以及相关并发症的症状、病征和潜在病理的达到任何可检测程度的预防、矫正、抑制、或逆转。

[0202] “治疗有效量”意指当向哺乳动物给予来用于治疗一种疾病时，足以影响该疾病的此类治疗的本发明的化合物的量。“治疗有效量”将根据疾病及其严重性以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0203] 可以将治疗有效量的本发明的化合物与药学上可接受的载体一起配制，用于向人类或动物给药。因此，可以例如经由口服、肠胃外或局部途径给予本发明的化合物或其制品，以提供有效量的该化合物。在替代性实施例中，根据本申请制备的本发明的化合物可以用来涂覆或浸渍医疗装置，例如，支架。

[0204] 本申请还包括同位素标记的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物，其与本申请和以下列举的那些相同，除了以下事实：一个或多个原子被具有与自然中最常见的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代。可以掺入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氟的同位素，如³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C和¹⁸F。

[0205] 氘化的(即³H)、碳-13(即¹³C)和碳-14(即¹⁴C)同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。另外，使用较重同位素诸如氘(即²H)的取代可以提供由较大代谢稳定性产生的某些治疗优点，例如体内半衰期增加或剂量需求降低，并且因此可以在一些情况是优选的。同位素标记的本发明的化合物总体上可以通过执行在本申请的方案和/或实例中披露的程序、通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。在一个实施例

中,本发明的化合物不是同位素标记的。在一个实施例中,氘化的本发明的化合物用于生物分析测定。在另一个实施例中,本发明的化合物是放射性同位素标记的。

[0206] “几何异构体”意指其存在归因于围绕双键的旋转受阻的非对映异构体。这些构型的名称通过前缀顺式和反式、或Z和E加以区分,根据Cahn-Ingold-Prelog规则,所述前缀指示基团在分子中的双键的同侧或对侧。

[0207] “溶剂化物”意指包含化学计量或非化学计量的溶剂的溶剂添加剂形式。本发明的化合物可能倾向于在结晶固态中捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,形成的溶剂化物是水合物。当溶剂是醇时,形成的溶剂化物是醇化物。通过将一个或多个水分子与其中水保持其作为H₂O的分子状态的物质之一组合形成水合物,这样的组合能够形成一种或多种水合物。另外,本申请的化合物(例如,化合物的盐)能以水合或非水合(无水的)形式存在或作为与其他溶剂分子的溶剂化物存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性实例包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[0208] “互变异构体”是指在原子排列上结构明显不同的、但是其以快速平衡存在的化合物。应该理解的是,本发明的化合物可以被描绘为不同互变异构体。应当理解的是,当本发明的化合物和本申请的合成的中间体具有互变异构形式时,所有的互变异构形式旨在本申请的范围之内,并且本发明的化合物的命名并不排除任何互变异构形式。本发明的化合物和本申请的合成的中间体能以若干互变异构形式(包括酮-烯醇)存在。例如,在酮-烯醇互变异构中,电子和氢原子发生同时移动。互变异构体在溶液中作为一组互变异构体的混合物存在。在固体形式下,通常以一种互变异构体为主。即使可能描述的是一种互变异构体,但是本申请包括了所有本发明化合物的互变异构体。

[0209] “药物组合物”是配制品,该配制品含有处于适合给予至受试者的形式的本发明的化合物。在一个实施例中,该药物组合物处于散装形式或单位剂型。以易于给予和实现剂量均匀性的剂量单位形式配制组合物可以是有利的。如本文所使用的,剂量单位形式是指适合作为用于待治疗的受试者的单一剂量的物理上离散单位;每个单位含有预定量的经计算结合所需药物载体可产生所希望治疗作用的活性试剂。本申请的单位剂型的规格由如下决定并且直接依赖于:活性试剂的独特特征和待实现的具体治疗效果,和本领域中配制用于治疗个体的这种活性剂的固有局限性。

[0210] 单位剂型是多种形式中的任一种,包括例如胶囊、IV袋、片剂、气雾剂吸入器上的单个泵、或小瓶。在单位剂量的组合物中的本发明的化合物(例如,本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或氨基酸缀合物的配制品)的量是有效量,并且根据涉及的具体治疗而变化。本领域的技术人员应理解,有时有必要依据患者的年龄和病症对剂量进行常规改变。该剂量也将取决于给予途径。考虑多种途径,包括口服、肺部、直肠、肠胃外、经皮、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、吸入、经颊、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。用于局部或经皮给予本申请的化合物的剂型包括粉末、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴剂以及吸入剂。在一个实施例中,将本发明的化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体和所需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0211] “受试者”包括哺乳动物,例如,人、伴侣动物(例如,狗、猫、鸟等)、农场动物(例如,牛、绵羊、猪、马、家禽等)、以及实验室动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠、鸟等)。在一个实施例中,该受试者是人。在一个实施例中,该受试者是人类儿童(例如,在约30kg到约70kg之间)。

在一个实施例中,该人类儿童已进行了肝门肠吻合术,其中当他们出生时没有胆管或出生时胆管被完全阻断,该肝门肠吻合术有效地给予了他们功能性胆管。

[0212] 如本文所使用的,短语“药学上可接受”是指在正确医学判断的范围内适合于与人类和动物的组织接触而无过多毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物、载体和/或剂型。

[0213] “药学上可接受的赋形剂”意指在制备药物组合物中有用的赋形剂,其通常是安全、无毒的并且不是生物学上或其他方面不希望的,并且包括对于兽医使用以及人类药用中是可接受的赋形剂。如在本说明书和权利要求中使用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种和多于一种这样的赋形剂。

[0214] 虽然可以直接给予本发明的化合物,不需要任何配制品,但是本发明的化合物通常以包含药学上可接受的赋形剂和本发明的化合物的药物配制品的形式给予。这些配制品可以通过多种途径给予,这些途径包括口服、经颊、直肠、鼻内、经皮、皮下、静脉内、肌内和鼻内途径。本发明的化合物的口服配制品在本文标题为“口服配制品和给药”的部分下进行了进一步的描述。

[0215] 在一个实施例中,可以经皮给予本发明的化合物。为了经皮给予,可能需要经皮递送装置(“贴剂”)。此类经皮贴剂可用于以可控量提供本申请的化合物的连续或间断输注。用于药学试剂递送的经皮贴剂的构造和使用是本领域中熟知的。参见,例如美国专利号5,023,252。此类贴剂可以被构造成连续的、脉冲的或按需递送的药学试剂。

[0216] “纤维化”是指在组织或器官中涉及过度纤维结缔组织(例如,瘢痕组织)的发展的病征。瘢痕组织的此类生成可以响应于由疾病、创伤、化学剂毒性等引起的感染、炎症或器官损伤而发生。纤维化可以在多种不同组织和器官中出现,这些组织和器官包括肝、肾、肠、肺、心脏等。

[0217] 如本文所使用的,术语“抑制(inhibiting或inhibition)”是指对疾病或病征的发展或进展的任何可检测的积极效果。这样一种积极效果可以包括所述疾病或病征的至少一种症状或病征的发作的延迟或预防,所述一种或多种症状或一种或多种病征的减轻或逆转,以及所述一种或多种症状或一种或多种病征的进一步恶化的减缓或预防。

[0218] 如本文所使用的,“胆汁淤积性病征”是指来自肝的胆汁排泄受损或被阻断的任何疾病或病征,所述疾病或病征可以在肝或在胆管中发生。肝内胆汁淤积和肝外胆汁淤积是两种类型的胆汁淤积性病征。肝内胆汁淤积(其在肝内部发生)最常见于原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、败血症(全身感染)、急性酒精性肝炎、药物中毒、全胃肠外营养(静脉内供给)、恶性肿瘤、囊性纤维化、以及妊娠中。肝外胆汁淤积(其在肝外部发生)可以由胆管肿瘤、狭窄、囊肿、憩室、胆总管中的结石形成、胰腺炎、胰腺肿瘤或假性囊肿、以及由于附近器官中的团块或肿瘤所致的压缩引起。

[0219] 胆汁淤积性病征的临床症状和体征包括:发痒(瘙痒)、疲劳、黄疸皮肤或眼睛、不能消化某些食物、恶心、呕吐、白便、小便黄赤、以及右上腹疼痛。患有胆汁淤积性病征的患者可以基于一组标准临床实验室测试进行诊断和临床跟踪,这些测试包括患者血清中的碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、5'核苷酸酶、胆红素、胆汁酸、以及胆固醇水平的测量。通常,如果所有三种诊断标志物(碱性磷酸酶、GGT、和5'核苷酸酶)的血清水平都被认为异常升高,则患者被诊断为患有胆汁淤积性病征。这些标志物的正常血清水平可能取决于测

试方案、因不同的实验室和不同的程序在一定程度上变化。因此,医师将能够基于具体的实验室和测试程序确定对于所述标志物中的每一种异常升高的血液水平怎么样。例如,患有胆汁淤积性病症的患者通常在血液中具有大于约125IU/L的碱性磷酸酶、大于约65IU/L的GGT、和大于约17NIL的5'核苷酸酶。由于血清标志物的水平的变化性,除了上述症状中的至少一种(如发痒(瘙痒))之外,胆汁淤积性病症可以基于这三种标志物的异常水平进行诊断。

[0220] 术语“器官”是指由细胞和组织组成且执行生物体的一些特定功能的分化的结构(如在心脏、肺、肾、肝等中)。此术语还涵盖执行功能或在活动中协作的身体部分(例如,构成视觉器官的眼睛和相关结构)。术语“器官”进一步涵盖分化的细胞和组织的能够潜在发育成完整结构的任何部分结构(例如,肝的叶或区段)。

[0221] 在此引用的所有出版物和专利文件均通过引用结合在此,如同每份此出版物或文件均被明确地和单独地指出通过引用结合在此的。公开和专利文献的引用并无意承认任何公开和专利文献是相关的现有技术,也未构成对其内容或日期的任何承认。本申请现在已经通过书面描述方式予以描述,本领域技术人员将认识到,可以在各种实施例中实践本申请,并且前面的描述和下面的实例是出于说明的目的,而不限制所附的权利要求书。

[0222] 在本说明书中,除非上下文另外明确规定,否则单数形式也包括复数。除非另外定义,本文所使用的全部技术术语和科学术语具有与本申请所属领域的普通技术人员通常所理解相同意义。在冲突的情况下,以本说明书为准。

[0223] 实例

[0224] 实例1:化合物2的纯化

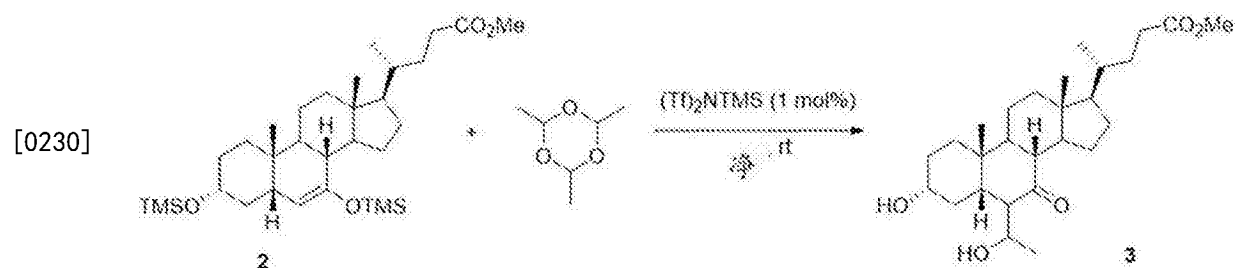
[0225] 使用在己烷中的10%EtOAc,经过短硅胶塞(20.0g)柱色谱纯化粗化合物2(10g)。

[0226] 可替代地,使用在己烷中的10%EtOAc,经过短硅胶塞(80.0g)柱色谱纯化粗化合物2(41.0g)(收集了5份的100ml)。去除所有溶剂后,获得34.3g的呈黄色油状物的化合物2。

[0227] 可替代地,将化合物2溶解在THF中,并且经MgSO₄干燥。去除溶剂并且将化合物在高真空(1x 10⁻²毫巴)下干燥30分钟。

[0228] 可替代地,将化合物2(6.7g)溶解在12ml PhMe中,并且添加MgSO₄(6.7g)。将混合物在室温下搅拌30分钟,过滤去除MgSO₄,并且用PhMe(10ml x 2)洗涤。去除溶剂并且获得5.5g的化合物2。

[0229] 实例2:化合物3的制备



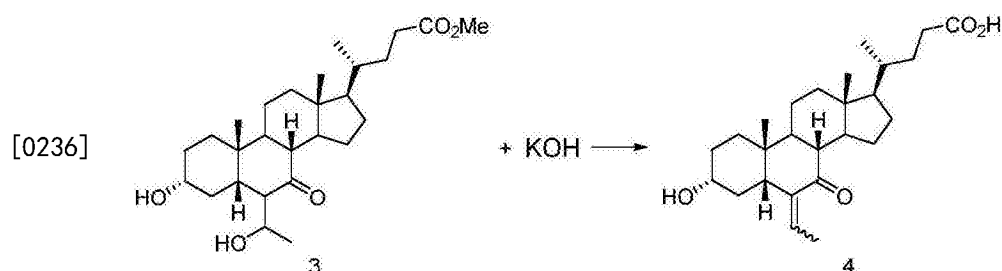
[0231] 将化合物2(4.27g, 8mmol)溶解在三聚乙醛(4当量, 32.0mmol, 4.0mL)中,并且在Ar气氛下添加到含有1mol%的(Tf)₂NH(22.5mg, 0.08mmol)的烧瓶中。搅拌30分钟(在此期间化合物3沉淀为无色固体)后,将该反应混合物用水稀释,过滤并用水洗涤。化合物3以>85%的产率分离。

[0232] 可替代地,将化合物2 (1.376g, 2.57mmol) 溶解在三聚乙醛 (4当量, 10.28mmol, 1.25mL) 中,并且在Ar气氛下添加1mol%的TMS-三氟甲磺酰亚胺 (0.0257mmol, 12 μ L)。搅拌30分钟 (在此期间化合物3沉淀为无色固体) 后,将该反应混合物用己烷稀释,并且通过过滤 (或小规模研磨) 去除溶剂。

[0233] 可替代地,将纯化的化合物2 (34.3g (64.12mmol)) 溶解在31.4mL (4当量, 256.49mmol) 的三聚乙醛中。在室温下添加0.3mL的TMS-三氟甲磺酰亚胺 (1mol%, 0.064mmol) 催化剂。搅拌30分钟后,化合物3沉淀为无色固体,并且将该反应混合物用己烷 (100mL) 稀释。通过过滤去除溶剂,并且用己烷 (10mL x 3) 洗涤化合物3并干燥。将化合物3 (11.31g) 不经进一步纯化而用于下一步中。

[0234] 通过TLC (2/8的EtOAc/己烷) 监测反应进程。还进行了己烷母滤液的TLC分析;在己烷滤液中发现大量的醇醛产物。

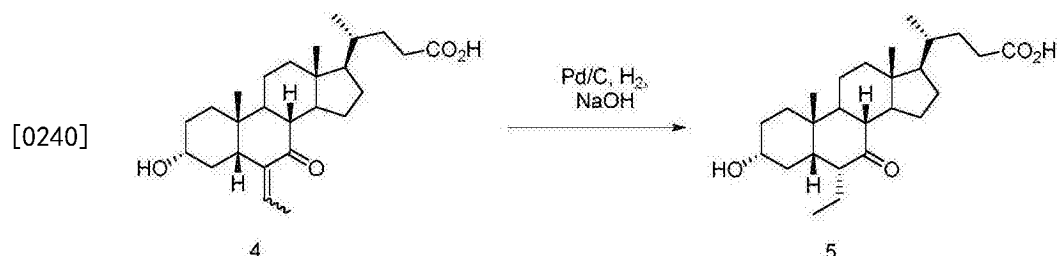
[0235] 实例3: 化合物4的制备



[0237] 在皂化步骤中,将40mL的1:1 (v/v) 水和乙醇添加到10.8g (21.28mmol) 的化合物3中。在室温下将KOH (3.0当量, 3.58g, 63.84mmol) 添加到该反应混合物中。加热该反应混合物。通过TLC监测反应进程。30分钟后,允许该反应混合物冷却至室温并将其转移到分液漏斗中。用MTBE (30mL) 萃取该反应。使用2N水性HCl (40mL) 酸化所得的水相,直至获得低于3的pH。用MTBE (3x 30mL) 萃取,然后经Na₂SO₄ (3g) 干燥有机相,并且去除溶剂以得到化合物4。

[0238] 可替代地,将化合物3 (0.944g, 1.86mmol) 溶解于EtOH和水 (1/1v:v, 4mL) 的混合物中,并且添加KOH (2.5当量, 0.281g, 4.65mmol)。将所得反应混合物加热2小时。完全转化后,通过TLC观察到化合物4。允许该反应混合物冷却至室温并将其转移到分液漏斗中。用水 (3mL) 稀释后,用MTBE (5mL) 萃取该反应。使用10%水性HCl酸化所得的水相,直至获得低于3的pH。在浓缩后,将呈灰白色泡沫的化合物4用MTBE (3x 5mL) 萃取 (0.826g, 77%相对于纯化的甲硅烷基烯醇醚, 67%相对于粗甲硅烷基烯醇醚)。

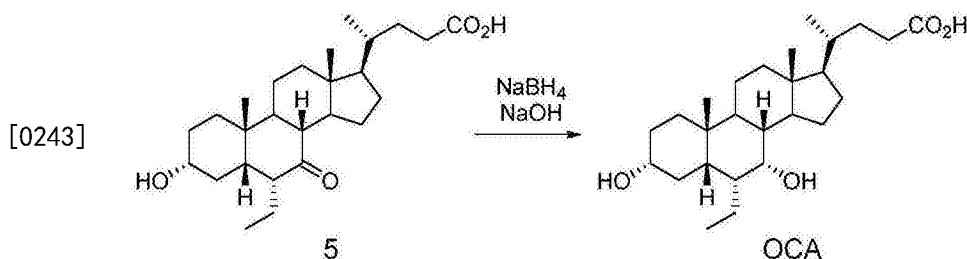
[0239] 实例4: 化合物5的制备



[0241] 将化合物4在水性NaOH中的溶液与钯碳接触并用2巴氢气压力加压。将混合物剧烈搅拌并加热直到吸氢停止。将混合物通过硅藻土过滤,并且在乙酸正丁酯的存在下使水层与稀的水性HCl接触。将有机层分离并部分蒸发以引起结晶。将悬浮液过滤,并将固体用乙

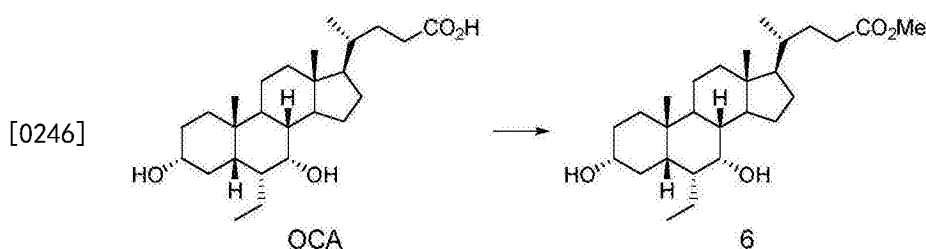
酸正丁酯洗涤以得到化合物5。

[0242] 实例5:OCA的制备



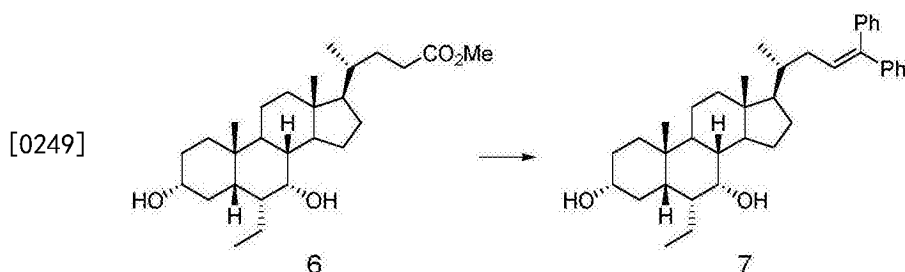
[0244] 将化合物5在水性NaOH中的溶液加热至90℃并与硼氢化钠接触。将混合物冷却,并在乙酸正丁酯的存在下用水性柠檬酸溶液淬灭。将有机层分离并部分蒸发以引起结晶。将悬浮液过滤并将固体用乙酸正丁酯洗涤以得到OCA。

[0245] 实例6:化合物6的制备



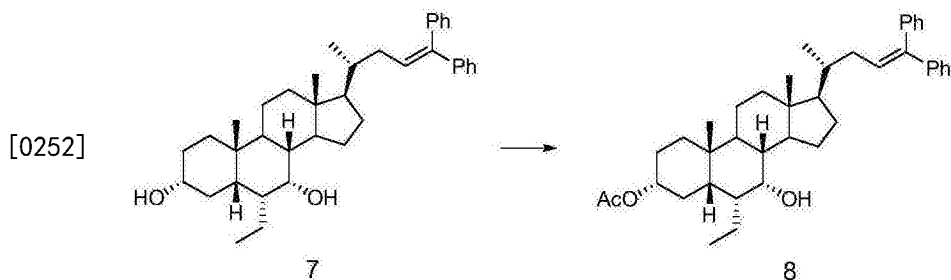
[0247] 将对甲苯磺酸一水合物添加至OCA于甲醇中的搅拌溶液中,并将反应混合物超声处理直至OCA完全消失,这大约需要3hr。将溶剂在真空下蒸发,并将所得残余物溶解于二氯甲烷中,并用饱和的碳酸氢钠水性溶液、水和盐水洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并将溶剂在真空下蒸发以得到化合物6。

[0248] 实例7:化合物7的制备



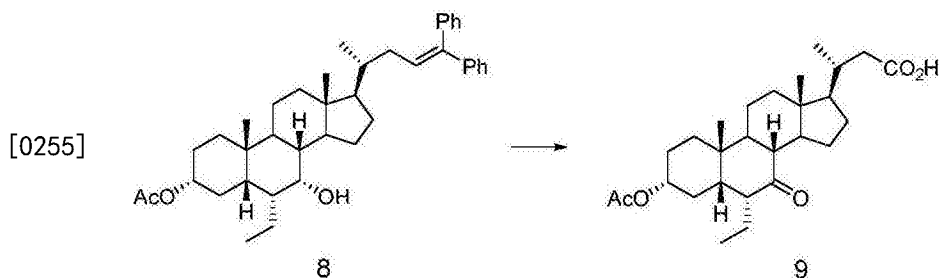
[0250] 将化合物6溶解于新鲜蒸馏的THF中,并在氮气气氛下伴随搅拌将所得混合物温热。逐滴添加1M在THF中的苯基溴化镁,并将所得混合物在相同的温度搅拌过夜。允许反应混合物冷却至室温并添加环己烷。将该反应混合物过滤,并将胶状固体残余物溶解于3N盐酸溶液和DCM的混合物中。将所得混合物搅拌30分钟。将有机相分离,并将水相用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并将溶剂在真空下蒸发。将粗残余物吸收进DCM中,用碳酸氢钠的饱和溶液、水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩以得到化合物7。

[0251] 实例8:化合物8的制备



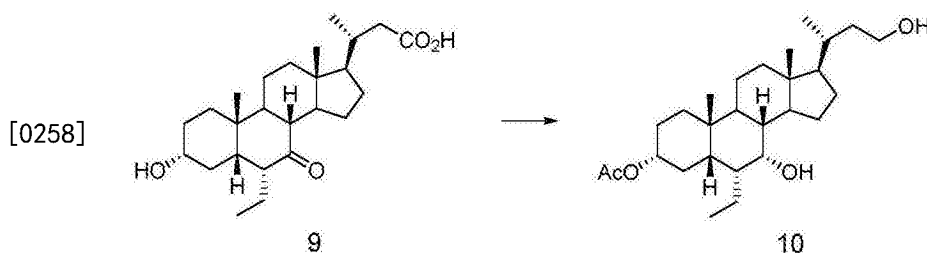
[0253] 将乙酸酐、吡啶、和4-二甲基氨基吡啶添加至化合物7于新鲜蒸馏的THF中的搅拌溶液中。将该反应混合物保持在室温过夜。将该反应混合物用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并将溶剂蒸发以得到化合物8。

[0254] 实例9: 化合物9的制备



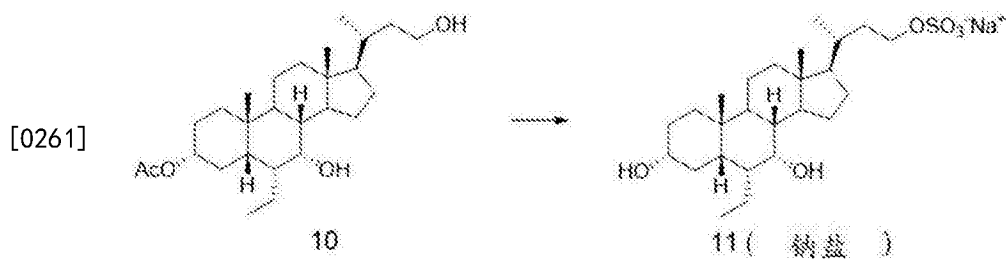
[0256] 将 NaIO_4 在 H_2O 和 $2\text{N H}_2\text{SO}_4$ 中搅拌。在15分钟后，将该反应混合物冷却至 0°C 并添加 RuCl_3 。搅拌该反应混合物直至颜色变成亮黄色。添加乙酸乙酯和乙腈，并将所得反应混合物搅拌5分钟。在 0°C ，将化合物8添加至反应混合物中，并搅拌直至化合物8消耗。将反应混合物过滤，倾倒进 H_2O 中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 的饱和溶液洗涤，经无水 Na_2SO_4 干燥，并在真空下浓缩。将所得残余物通过快速色谱法进行纯化以得到呈白色固体的化合物9。

[0257] 实例10: 化合物10的制备



[0259] 将三乙胺添加至化合物9和氯甲酸异丁酯于THF中的搅拌的冰冷溶液中。在1小时之后，将该反应混合物在氩气氛下在真空下过滤。在 0°C ，将所得溶液用硼氢化钠(将其分批添加)处理1小时。将该反应混合物用 H_2O 淬灭，在室温下再搅拌2小时，用 3N 盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤，经无水 Na_2SO_4 干燥，并在真空下浓缩以得到化合物10。

[0260] 实例11: 化合物11 (钠盐) 的制备



[0262] 将化合物10添加至三氧化硫吡啶复合物于干吡啶中的悬浮液 (60mL) 中,并允许在室温在氮气氛下反应24小时。将溶剂蒸发,并将所得残余物溶解于甲醇中并用NaOH于MeOH中的10% (w/w) 溶液处理。将反应混合物回流过夜。将溶剂蒸发,并将所得白色固体溶解于H₂O/MeOH溶液中并穿过NaOH激活的Dowex树脂,用H₂O第一次洗脱并然后用H₂O/MeOH的溶液洗脱。将含有化合物11的钠盐的级分蒸发至干燥,并将所得固体使用H₂O/MeOH混合物作为流动相经由反相柱RP-18 (Lobar C) 进行纯化。

[0263] 等效物

[0264] 本领域的技术人员仅仅使用常规实验就将认识到或能够确认本文具体地描述的具体实施例的许多等效物。此类等效物旨在涵盖在以下权利要求书的范围内。