



(21)申請案號：106112531

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 14 日

(51)Int. Cl. : *C07J9/00 (2006.01)* *A61K31/575 (2006.01)*
A61K47/50 (2017.01)

(30)優先權：2016/04/19 美國 62/324,405

(71)申請人：英特賽普醫藥品公司 (美國) INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：利斯特 班傑明 LIST, BENJAMIN (DE)；康塔·德 錢德拉 KANTA DE,
CHANDRA (DE)；王青岡 WANG, QINGGANG (CN)

(74)代理人：蔡清福；蔡馭理

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 49 頁

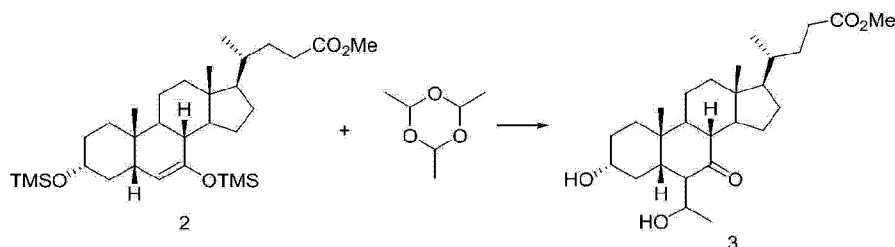
(54)名稱

奧貝膽酸及其衍生物之製備方法

METHODS FOR THE PREPARATION OF OBETICHOLIC ACID AND DERIVATIVES THEREOF

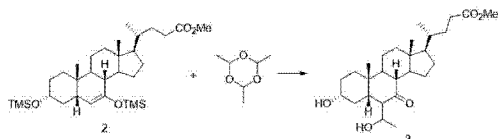
(57)摘要

本案係有關一種膽酸衍生物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物，或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含化合物 2 與三聚乙醛反應而生成化合物 3：

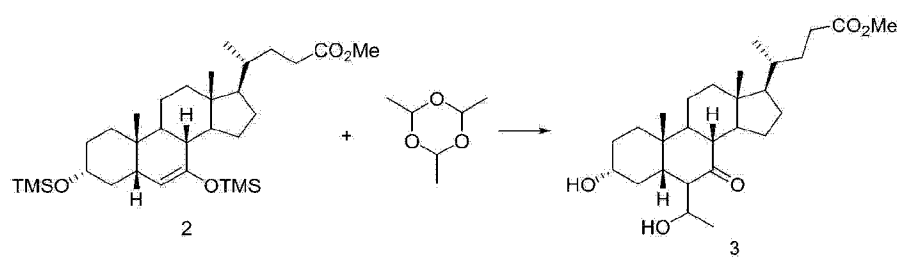


。

The present application relates to a method of preparing a bile acid derivative, or a pharmaceutical acceptable salt, solvate, or amino acid conjugate thereof, comprising reacting Compound 2 with paraldehyde to form Compound 3:



特徵化學式：



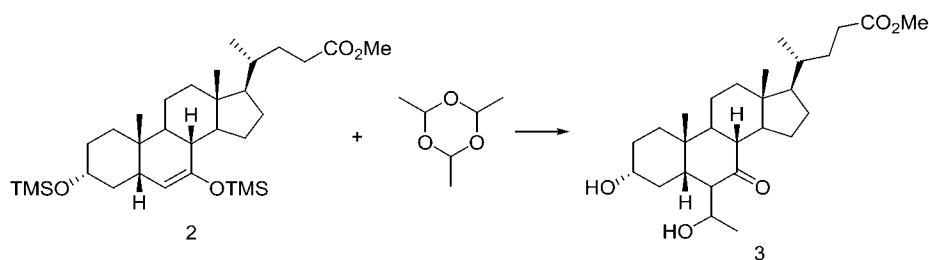
【發明摘要】

【中文發明名稱】 奧貝膽酸及其衍生物之製備方法

【英文發明名稱】 Methods For The Preparation Of Obeticholic Acid And
Derivatives Thereof

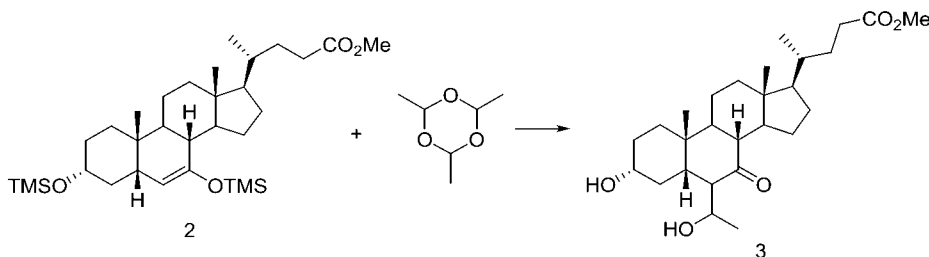
【中文】

本案係有關一種膽酸衍生物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物，或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含化合物 2 與三聚乙醛反應而生成化合物 3：

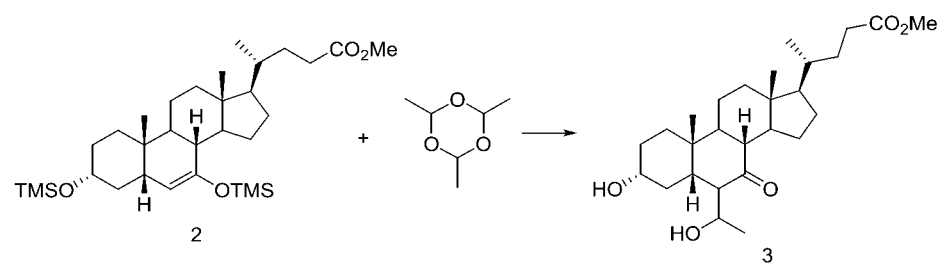


【英文】

The present application relates to a method of preparing a bile acid derivative, or a pharmaceutical acceptable salt, solvate, or amino acid conjugate thereof, comprising reacting Compound 2 with paraldehyde to form Compound 3:



【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 奧貝膽酸及其衍生物之製備方法

【英文發明名稱】 Methods For The Preparation Of Obeticholic Acid And
Derivatives Thereof

【技術領域】

【0001】 本發明為關於奧貝膽酸及其衍生物之製備方法。

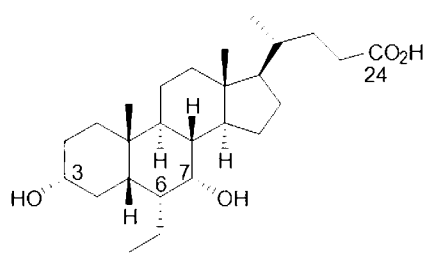
【先前技術】

【0002】 法尼醇 X 受體(FXR)乃作為控制膽酸恆定作用之膽酸感測器的一種核受體。FXR 係在各種器官表現，顯示為涉及許多疾病及病況的調節，諸如肝病、肺病、腎病、腸病及心臟病的調節，及涉及生物程序的調節，包括葡萄糖代謝、胰島素代謝，及脂質代謝的調節。

【0003】 多種膽酸衍生物乃 FXR 促效劑，能夠調節 FXR 媒介的疾病及病況。奧貝膽酸(Obeticholic acid) (亦即，OCA，6-乙基鵝去氧膽酸，或 6-ECDCA) 具有強力 FXR 促效活性。合成 OCA 之各種方法已被描述於，例如，WO2002/072598、WO2006/122977，及更近為 WO2013/192097。但仍需要有能夠以提高的良率、減低的成本、及良好安全性特性來製備 OCA 及其衍生物的改良方法。本案滿足了此等需要。

【發明內容】

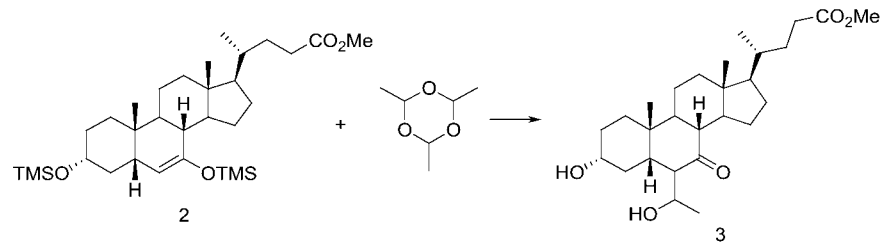
【0004】 本案係有關於奧貝膽酸(OCA)及其衍生物之製備方法。於一個態樣中，本案係有關於奧貝膽酸(OCA)：



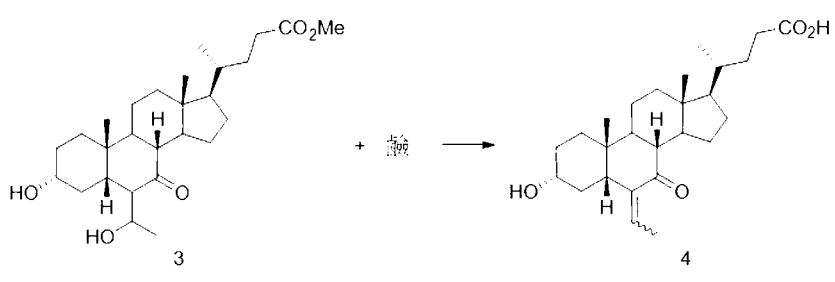
奧貝膽酸

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物，或胺基酸氈合物之製備方法，該方法包含下列步驟：

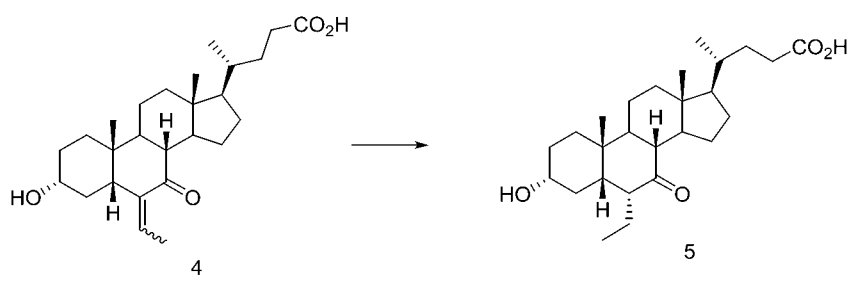
a) 化合物 2 與三聚乙醛反應而生成化合物 3：



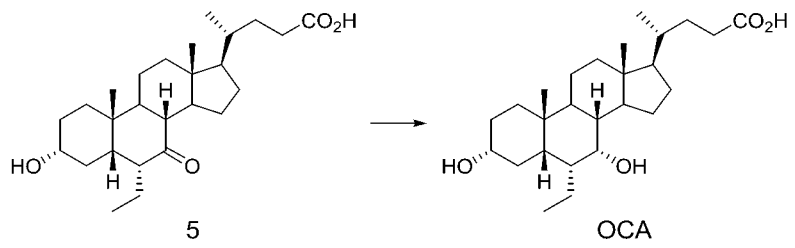
b) 化合物 3 與鹼反應而生成化合物 4：



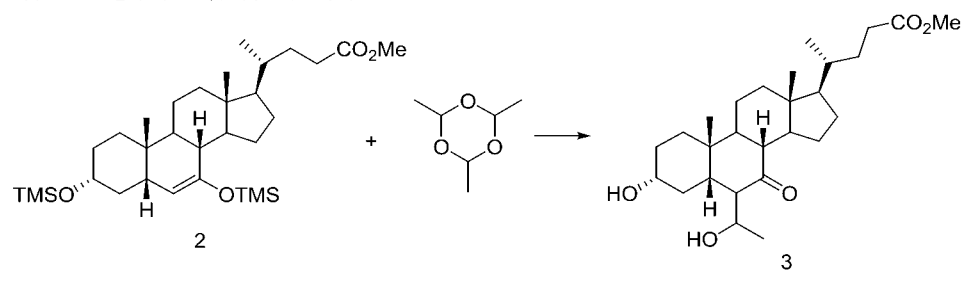
c) 氫化化合物 4 而生成化合物 5：



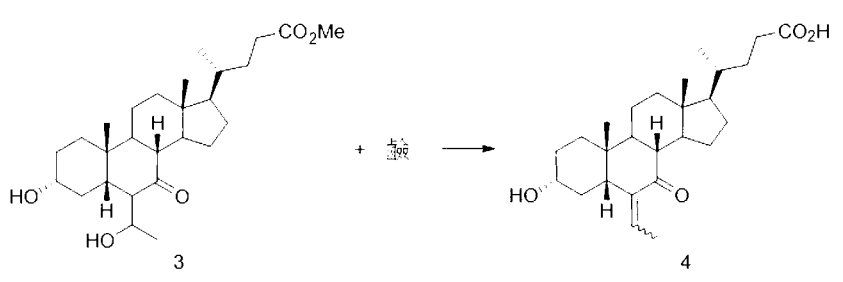
d) 還原在化合物 5 之 C-7 位置的酮基而生成 OCA：



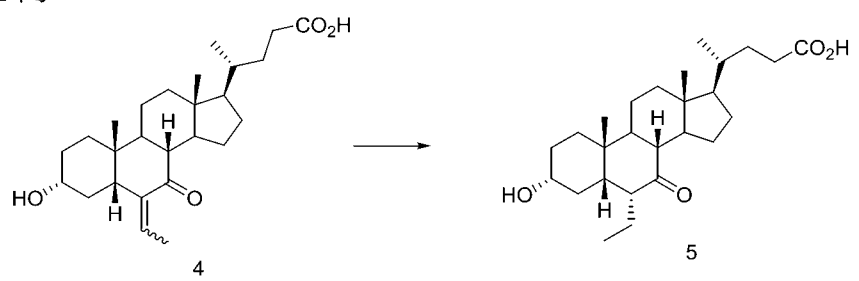
【0005】 本案進一步係有關於製備化合物 3 之方法，該方法包含化合物 2 與三聚乙醛反應而生成化合物 3：



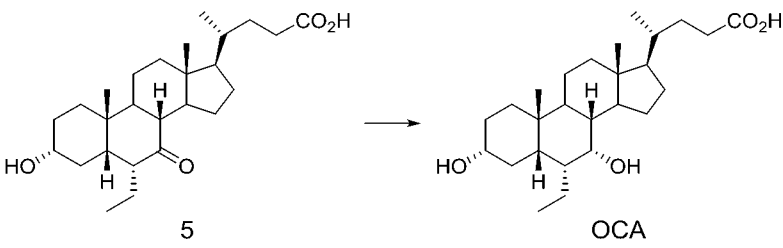
【0006】 本案也係有關於製備化合物 4 之方法，該方法包含化合物 3 與鹼反應而生成化合物 4：



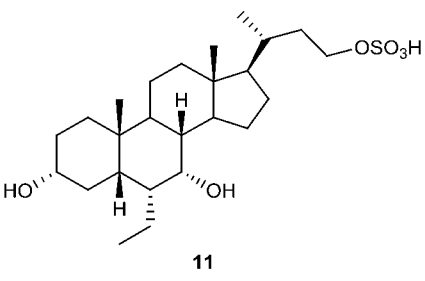
【0007】 本案也係有關於製備化合物 5 之方法，該方法包含氫化化合物 4 而生成化合物 5：



【0008】 本案也係有關於製備 OCA 之方法，該方法包含還原在化合物 5 之 C-7 位置的酮基而生成 OCA：

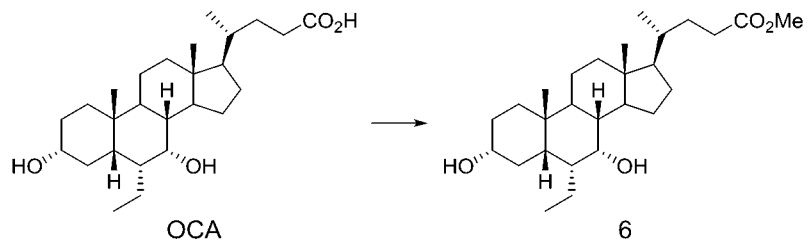


【0009】 本案也係有關於 6 α -乙基-3 α ,7 α -23-三羥基-24-新-5 β -膽固烷-23-硫酸酯(化合物 11)：

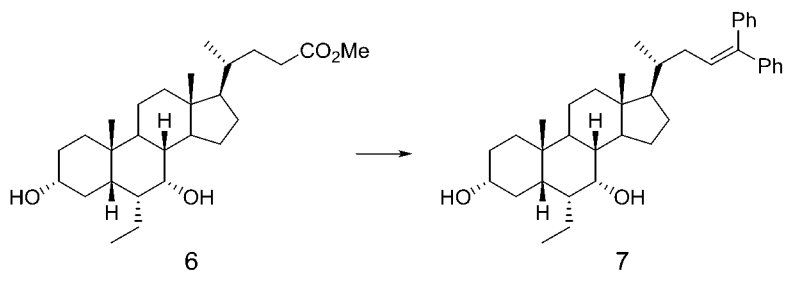


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物，或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含下列步驟：

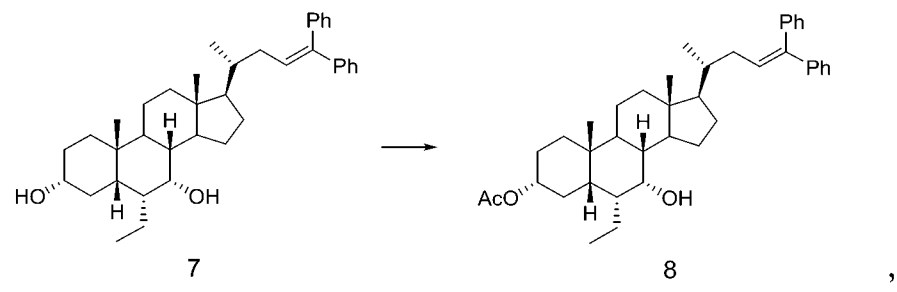
e) 酯化 OCA 以生成化合物 6：



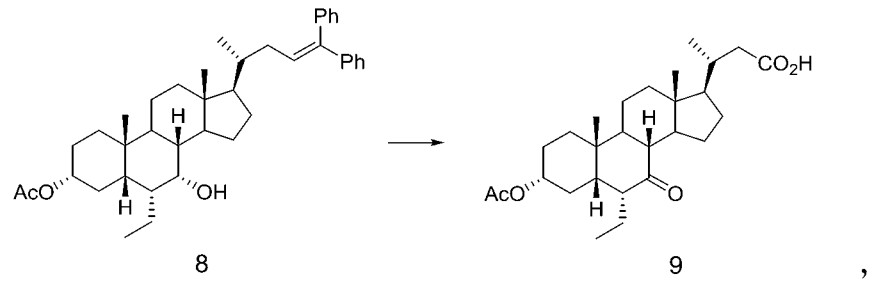
f) 轉換化合物 6 以生成化合物 7：



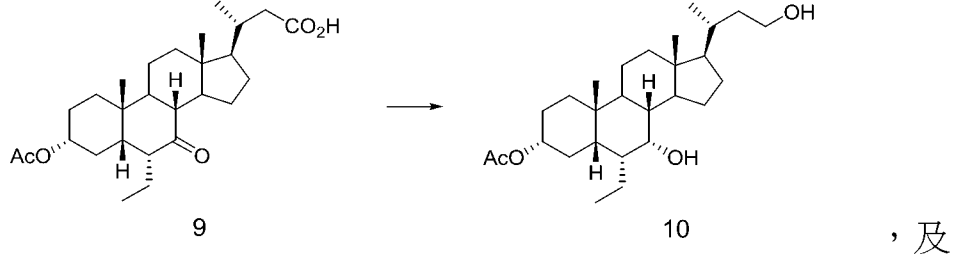
g) 轉換化合物 7 以生成化合物 8：



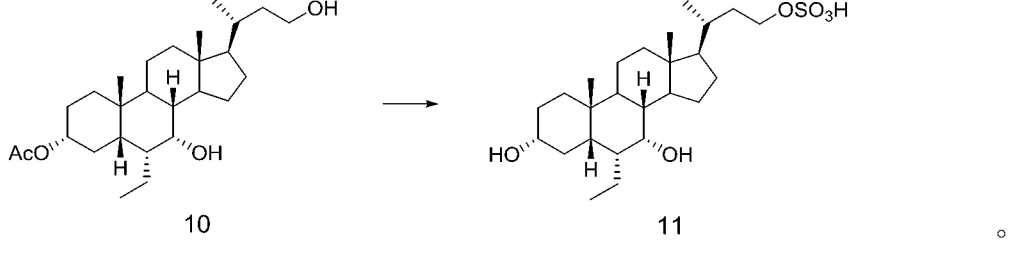
h) 轉換化合物 8 以生成化合物 9 :



i) 轉換化合物 9 以生成化合物 10 :



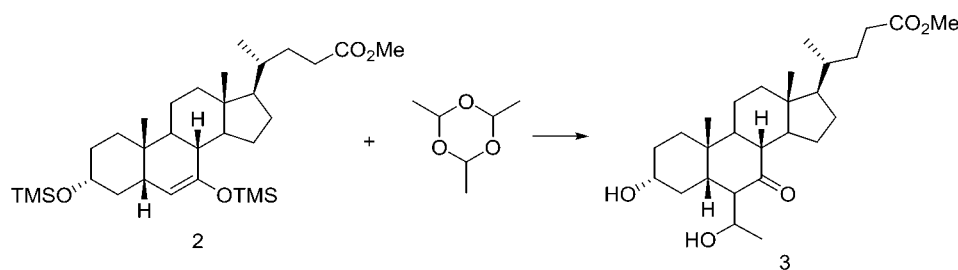
j) 轉換化合物 10 以生成化合物 11 :



【實施方式】

【0010】製備方法

本案提供 OCA、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物，或胺基酸軀合物之製備方法，該方法包含化合物 2 與三聚乙醛反應而生成化合物 3 :



【0011】於一個實施例中，反應係於三氟甲磺酸鹽亞胺(亦即， $(\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2)_2\text{NR}$ 或 $(\text{Tf})_2\text{NR}$)催化劑之存在下進行，其中 R 為 H、C₁-C₃ 烷基、或三-C₁-C₃ 烷基矽基。於一個實施例中，三氟甲磺酸鹽亞胺催化劑係選自 $(\text{Tf})_2\text{NH}$ 、 $(\text{Tf})_2\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ 烷基})$ 、及 $(\text{Tf})_2\text{N}$ -三-C₁-C₃ 烷基矽基。於一個實施例中，三氟甲磺酸鹽亞胺催化劑為 $(\text{Tf})_2\text{NH}$ 。於一個實施例中，三氟甲磺酸鹽亞胺催化劑係選自 $(\text{Tf})_2\text{NCH}_3$ 、 $(\text{Tf})_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ，及 $(\text{Tf})_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。於一個實施例中，三氟甲磺酸鹽亞胺催化劑係選自 $(\text{Tf})_2\text{N}$ -三甲基矽烷基、 $(\text{Tf})_2\text{N}$ -三乙基矽烷基、及 $(\text{Tf})_2\text{N}$ -三丙基矽基。於一個實施例中，三氟甲磺酸鹽亞胺催化劑為 $(\text{Tf})_2\text{N}$ -三甲基矽基(亦即， $(\text{Tf})_2\text{NTMS}$)。於一個實施例中，反應係於 TiCl_4 之存在下進行。於一個實施例中，反應係於 BF_3 之存在下進行。於一個實施例中，反應經進行該反應係於 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 、 FeCl_3 、 SnCl_4 、或 $\text{CeCl}_3 \cdot \text{NaI}$ 之存在下進行。

【0012】於一個實施例中，反應係於惰性氣體下進行。於一個實施例中，惰性氣體為氬氣。

【0013】於一個實施例中，反應係於約 0 °C 至約 50 °C 間、約 0 °C 至約 40 °C 間、約 0 °C 至約 35 °C 間、約 5 °C 至約 35 °C 間、約 5 °C 至約 30 °C 間、約 10 °C 至約 30 °C 間、約 10 °C 至約 25 °C 間、約 15 °C 至約 25 °C、或約 20 °C 至約 25 °C 間之溫度進行。

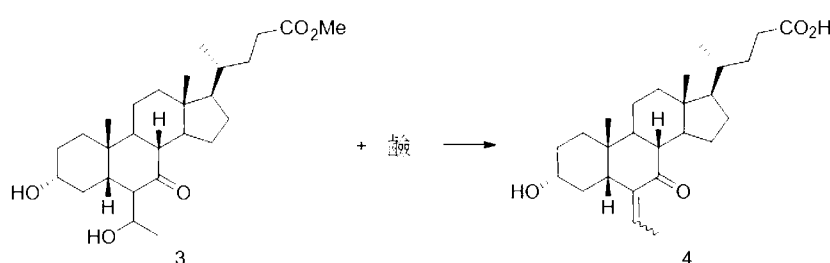
【0014】於一個實施例中，反應係進行歷時約 10 分鐘至 4 小時、約 10 分鐘至 3 小時、約 10 分鐘至 2 小時、約 20 分鐘至 2 小時、約 20 分鐘至 90 分鐘、約 20 分鐘至 60 分鐘、約 20 分鐘至 40 分鐘，或約 30 分鐘。

【0015】於一個實施例中，反應係於淨三聚乙醛中進行。於一個實施例中，三聚乙醛對化合物 2 之莫耳比為約 3:1 至約 6:1。於一個實施例中，三聚乙醛對化合物 2 之莫耳比為約 3:1 至約 5:1。於一個實施例中，三聚乙醛對化合物 2 之莫耳比為約 4:1。

【0016】於一個實施例中，反應經攪拌。

【0017】於一個實施例中，反應完成之後，化合物 3 係經過濾。

【0018】於一個實施例中，本案方法進一步包含化合物 3 與鹼反應而生成化合物 4：



【0019】於一個實施例中，鹼係選自金屬氫氧化物、C₁-C₆烷氧化物、及金屬氫化物。於一個實施例中，該鹼為金屬氫氧化物。於一個實施例中，金屬氫氧化物為氫氧化鈉或氫氧化鉀。於一個實施例中，鹼為烷氧化物(例如，甲氧化物、乙氧化物、丙氧化物、異-丙氧化物、丁氧化物、異-丁氧化物、第三-丁氧化物、戊氧化物、異-戊氧化物、第三-戊氧化物及己氧化物)。於一個實施例中，該鹼為金屬氫化物。於一個實施例中，金屬氫化物為氫化鈉或氫化鉀。

【0020】於一個實施例中，反應係於選自甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、水、及其混合物中之溶劑內進行。於一個實施例中，反應係於 1:3 至 3:1 間、1:2 至 2:1 間、1:1.5 至 1.5:1 間、1:1.2 至 1.2:1 間，或約 1:1(vol/vol)之乙醇/水比的乙醇與水之混合物中進行。

【0021】於一個實施例中，反應混合物係經加熱。於一個實施例中，反應混合物係加熱至約 40 °C 至約 50 °C、約 50 °C 至約 60 °C、約 60 °C 至約 70 °C、或約 70 °C 至約 80 °C。於一個實施例中，反應混合物係加熱至約 75 °C。

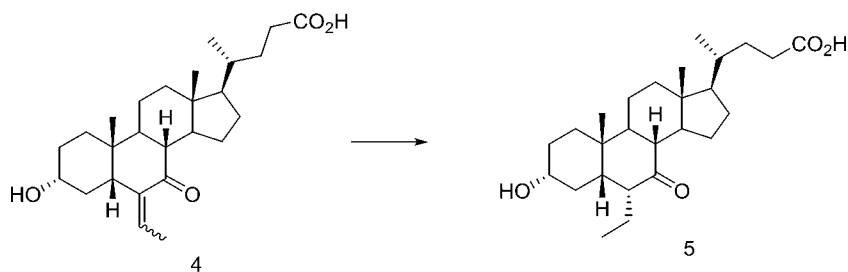
【0022】於一個實施例中，反應係進行歷時約 1 小時至 8 小時、約 1 小時至 6 小時、約 1 小時至 4 小時、約 1 小時至 3 小時、約 1.5 小時至 2.5 小時、或約 2 小時。

【0023】於一個實施例中，反應完成後反應混合物係經冷卻。於一個實施例中，反應係冷卻至約 0°C 至約 50°C、約 0°C 至約 40°C、約 0°C 至約 35°C、約 5°C 至約 35°C、約 5°C 至約 30°C、約 10°C 至約 30°C、約 10°C 至約 25°C、約 15°C 至約 25°C，或約 20°C 至約 25°C 間之溫度。

【0024】於一個實施例中，反應混合物係以醚萃取。於一個實施例中，醚係選自乙醚、甲基乙基醚、及甲基第三-丁基醚(MTBE)。於一個實施例中，醚為 MTBE。

【0025】於一個實施例中，及於萃取之後，反應混合物以酸(例如，HCl)處理。

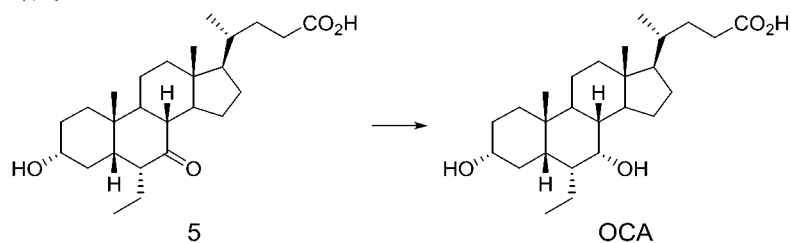
【0026】於一個實施例中，本案方法進一步包含將化合物 4 轉換成化合物 5：



【0027】於一個實施例中，氫化係於催化劑之存在下進行。於一個實施例中，催化劑係選自鎳催化劑(例如，阮尼(Raney)鎳及漆原(Urushibara)鎳)、鈀催化劑(例如，Pd/C)，及鉑催化劑(例如，PtO₂)。於一個實施例中，催化劑為鈀催化劑。於一個實施例中，催化劑為 Pd/C。

【0028】於一個實施例中，反應混合物係經加熱。於一個實施例中，反應混合物係加熱至約 80 °C 至約 120 °C、約 85 °C 至約 110 °C、約 90 °C 至約 110 °C，或約 95 °C 至約 105 °C。

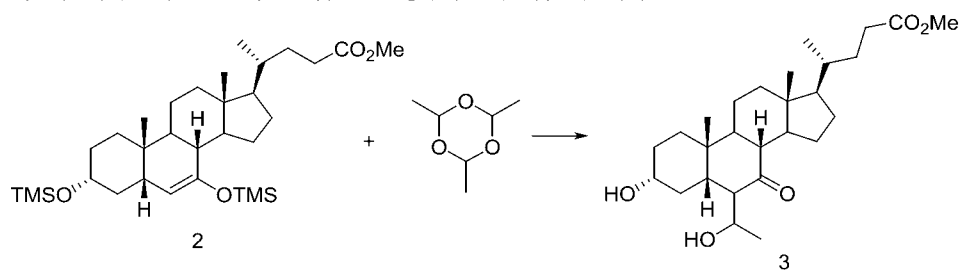
【0029】於一個實施例中，本案方法進一步包含還原於化合物 5 之 C-7 位置的酮基而生成 OCA：



【0030】於一個實施例中，還原包含以金屬氫化物處理化合物 5。於一個實施例中，金屬氫化物為硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉。

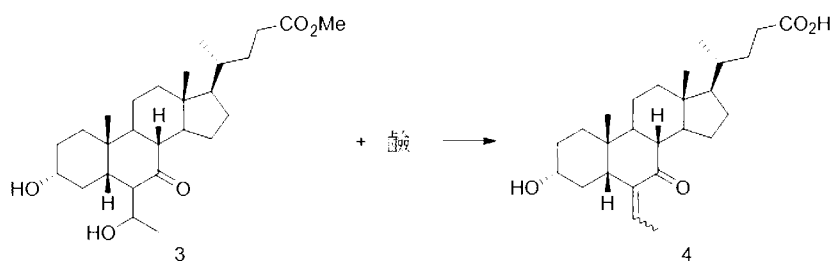
【0031】於一個實施例中，本案提供 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含

a) 化合物 2 與三聚乙醛反應而生成化合物 3：



，及

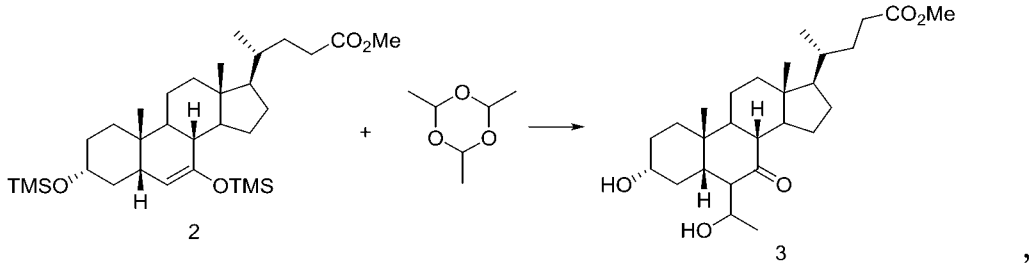
b) 化合物 3 與鹼反應而生成化合物 4：



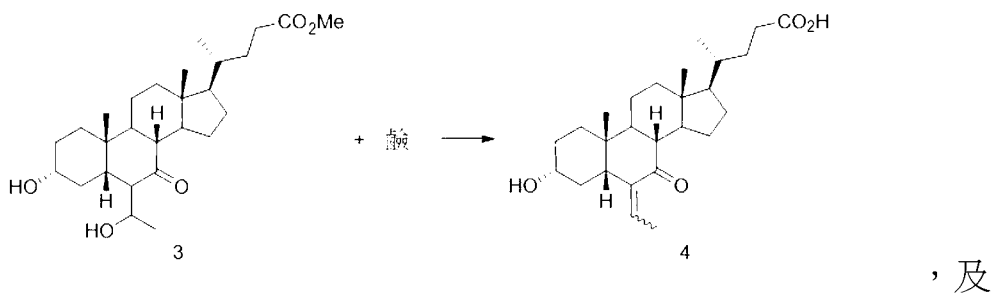
【0032】於一個實施例中，步驟 a) 及步驟 b) 各自詳述如前。

【0033】於一個實施例中，本案提供 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑
合物，或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含

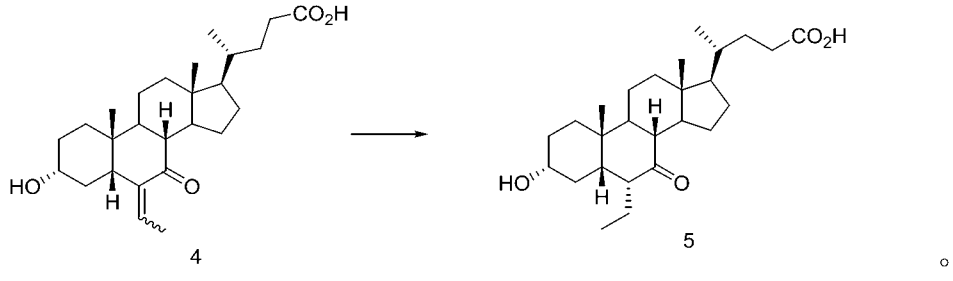
a) 化合物 2 與三聚乙醛反應而生成化合物 3：



b) 化合物 3 與鹼反應而生成化合物 4：



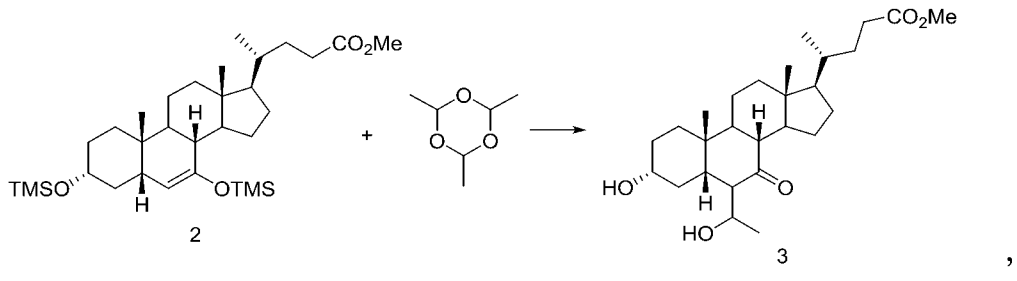
c) 氫化化合物 4 而生成化合物 5：



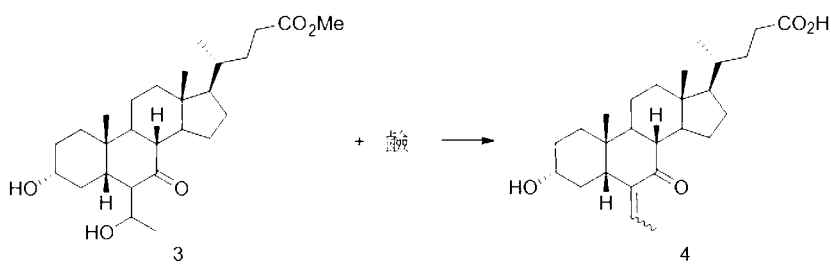
【0034】於一個實施例中，步驟 a)、步驟 b)，及步驟 c)各自係如前文詳述。

【0035】於一個實施例中，本案提供 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑
合物、或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含

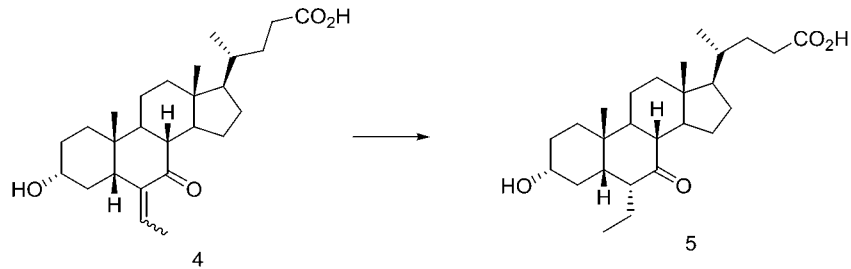
a) 化合物 2 與三聚乙醛反應而生成化合物 3：



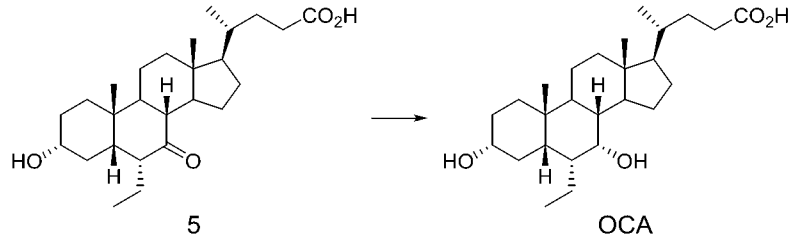
b) 化合物 3 與鹼反應而生成化合物 4：



c) 氫化化合物 4 而生成化合物 5：

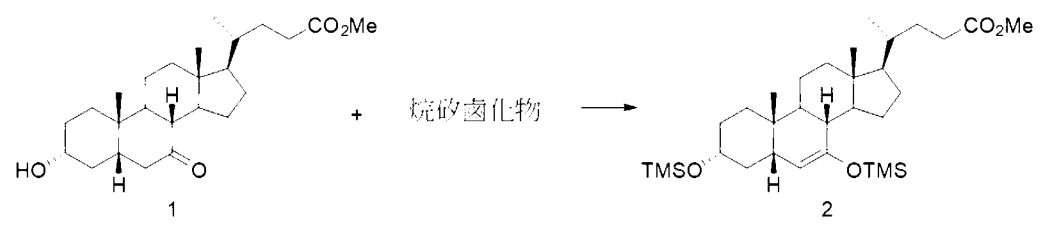


d) 還原在化合物 5 之 C-7 位置的酮基而生成 OCA：



【0036】於一個實施例中，步驟 a)、步驟 b)、步驟 c)，及步驟 d)各自係如前文敘述。

【0037】於一個實施例中，本案方法進一步包含化合物 1 與三-C₁-C₃ 烷矽鹵化物反應而生成化合物 2：



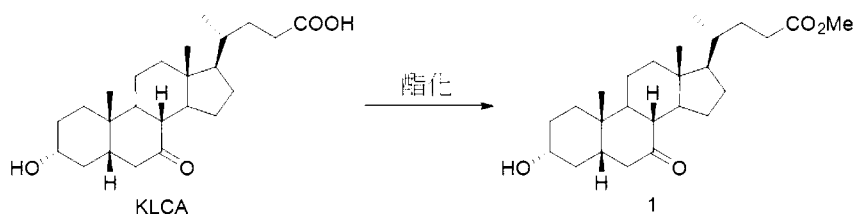
【0038】於一個實施例中，三-C₁-C₃ 烷矽鹵化物(例如，三-C₁-C₃ 烷矽溴化物及三-C₁-C₃ 烷矽氯化物)係選自三甲基烷矽鹵化物、三乙基烷矽鹵化物，及三丙基烷矽鹵化物。於一個實施例中，三-C₁-C₃ 烷矽鹵化物為三甲基氯矽烷。

【0039】於一個實施例中，反應係於強鹼之存在下進行。於一個實施例中，強鹼係選自二異丙基胺化鋰(LDA)、貳(三甲基矽基)胺化鋰、胺化鈉、及氫化鈉。於一個實施例中，強鹼為 LDA。

【0040】於一個實施例中，反應係於質子惰性溶劑中進行。於一個實施例中，質子惰性溶劑為極性質子惰性溶劑。於一個實施例中，極性質子性溶劑係選自四氫呋喃(THF)、二甲基甲醯胺(DMF)、及二甲亞砜(DMSO)。於一個實施例中，極性質子性溶劑為 THF。於一個實施例中，質子惰性溶劑為非極性質子惰性溶劑。於一個實施例中，非極性質子惰性溶劑係選自甲苯、己烷、庚烷、苯、1,4-二噁烷、氯仿、二氯甲烷(DCM)、乙醚、及甲基第三-丁基醚(MTBE)。於一個實施例中，非極性質子惰性溶劑為甲苯。

【0041】於一個實施例中，反應混合物係經冷卻。於一個實施例中，反應混合物係冷卻至約 0°C 至約 -40°C、約 -10°C 至約 -40°C、約 -10°C 至約 -30°C、約 -15°C 至約 -30°C、約 -20°C 至約 -30°C，或約 -20°C 至約 -25°C。

【0042】於一個實施例中，本案方法進一步包含酯化 7-酮基石膽酸(KLCA)而生成化合物 1：

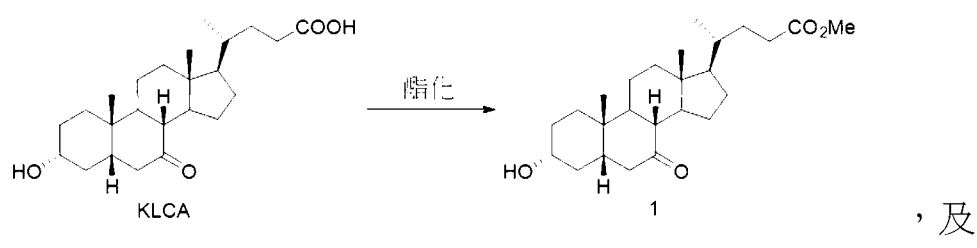


【0043】於一個實施例中，酯化係於約 30°C 至約 60°C 間之溫度進行。

【0044】於一個實施例中，酯化係於酸之存在下進行。於一個實施例中，酸為硫酸或甲烷磺酸。

【0045】於一個實施例中，本案提供 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含

a1) 酯化 7-酮基石膽酸(KLCA)而生成化合物 1：

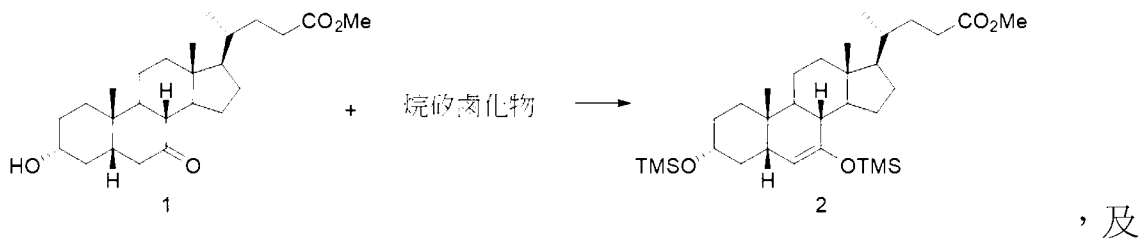


步驟 a)，如前文敘述。

【0046】於一個實施例中，本案提供 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含步驟 a1)、步驟 a)及步驟 b)，各自係如前文敘述。於一個實施例中，本案提供 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含步驟 a1)、步驟 a)、步驟 b)及步驟 c)，各自係如前文敘述。於一個實施例中，本案提供 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含步驟 a1)、步驟 a)、步驟 b)、步驟 c)及步驟 d)，各自係如前文敘述。

【0047】於一個實施例中，本案提供 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含

a2) 化合物 1 與三-C₁-C₃ 烷矽鹵化物反應而生成化合物 2：



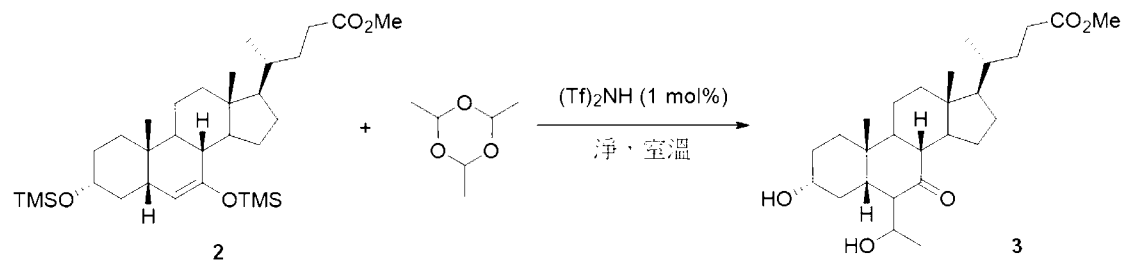
步驟 a)，如前文敘述。

【0048】於一個實施例中，本案提供 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含步驟 a1)、步驟 a2)、及步驟 a)，各自係如前文敘述。於一個實施例中，本案提供 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含步驟 a1)、步驟 a2)、步驟 a)及步驟 b)，各自係如前文敘述。於一個實施例中，本案提供 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物，或胺基酸軛合物之製備方法，該方法包含步驟 a1)、

步驟 a2)、步驟 a)、步驟 b)及步驟 c)，各自係如前文敘述。於一個實施例中，本案提供 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軀合物之製備方法，該方法包含步驟 a1)、步驟 a2)、步驟 a)、步驟 b)、步驟 c)及步驟 d)，各自係如前文敘述。

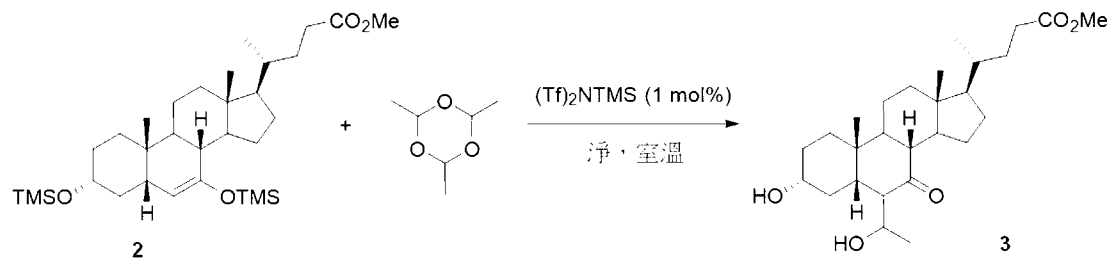
【0049】於一個實施例中，本案方法係顯示於如下反應式：

反應式 1



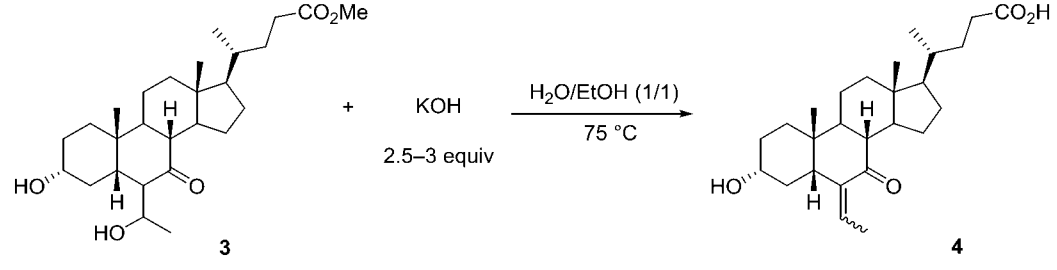
【0050】根據反應式 1，化合物 2 可溶解於三聚乙醛及於惰性氣氛(例如，氬氣)下添加至(Tf)₂NH(例如，催化量)。化合物 3 可以高產率分離(例如，>85%)。

反應式 2



【0051】根據反應式 2，化合物 2 可溶解於三聚乙醛及於惰性氣氛(例如，氬氣)下可添加 TMS-三氟甲烷磺醯亞胺(例如，催化量)。

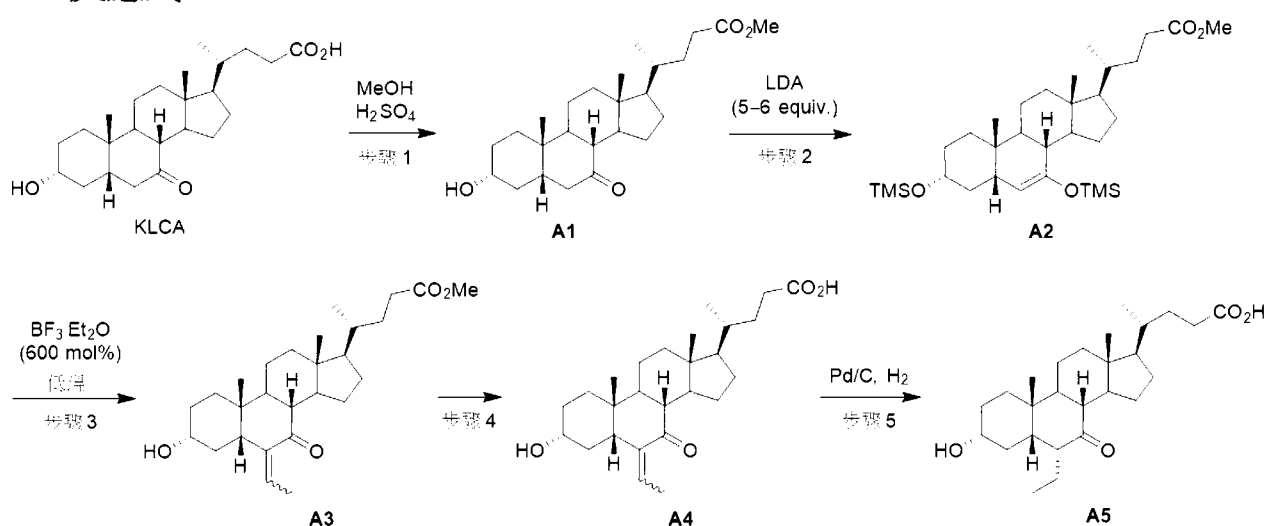
反應式 3



【0052】根據反應式 3，化合物 3 可溶解於溶劑之混合物(例如，EtOH 及水(例如，1/1 v:v))中，及可添加鹼(例如，KOH)。所得反應混合物可加熱歷時 1-10 小時(例如，2 小時)時間。

【0053】本案方法為先前揭示於，例如，WO2002/072598 及 WO2006/122977，及更近為 WO2013/192097 的方法之改良。例如，WO2013/192097 描述一種 OCA 之製法，包含如下反應式 A 中所示的步驟：

反應式 A

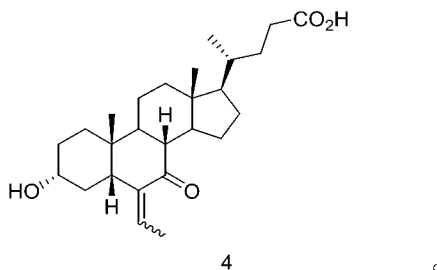


【0054】於反應式 A 中，化合物 A5 係使用起始物料 7-酮基石膽酸(KLCA)透過 5-步驟式合成方法製備。於步驟 1 中，藉著使用硫酸作為催化劑加熱 KLCA 於甲醇，KLCA 被酯化而生成甲基酯，化合物 A1。化合物 A1 係以 90-98%(例如，92%)產率分離。於步驟 2 中，化合物 A1 係於三甲基氯矽烷(TMS-Cl)之存在下，以二異丙基胺化鋰(LDA)處理而生成具有在 C-3 位置的 TMS-醚及在 C-7 位置的烯醇矽醚兩者的化合物 A2。於步驟 3 中，化合物 A2 與乙醛混合及於低溫添加至 BF₃-Et₂O 而生成化合物 A3。於步驟 4 中，化合物 A3 接受水解(例如，於 NaOH aq.)而生成化合物 A4。

【0055】於反應式 A 中，烯醇矽醚 A2 之合成要求大為過量的 LDA，及於後續處理後，反應產生大量二異丙基胺為副產物。此外，要求大為過量的 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 以達成顯著轉化至 A3，其未曾以純質形式分離。

【0056】比較先前描述的方法，本案方法提供眾多改良。出乎意外地，於向山(Mukaiyama)羥基醛(亦即，反應式 A 中之化合物 A3 及本申請案中之化合物 3)之生成中將親電子試劑從乙醛(如同於反應式 A 中)改變成三聚乙醛(如同於本申請案中)顯著地改良了化合物 4 之純度及合成的總產率。

【0057】於一個實施例中，本案方法提供實質上純質的化合物 4：



【0058】於一個實施例中，化合物 4 具有大於約 90%之純度。於一個實施例中，化合物 4 具有大於約 95%之純度。例如，化合物 4 之純度為約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 99.5%、約 99.8%或約 99.9%。於一個實施例中，純度係藉 HPLC 測定。

【0059】於一個實施例中，本案方法提供增高的產率。於一個實施例中，本案方法生產 OCA，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軛合物，產率為至少 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%。於一個實施例中，本案方法生產 OCA，產率為至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%，或至少 95%。

【0060】於一個實施例中，本案方法生產實質上純質奧貝膽酸，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或胺基酸軛合物。如於本文中使用的術語「純度」係

指基於業界常用的分析方法(例如，HPLC)之奧貝膽酸的含量。純度係基於化合物的「有機」純度，而不包括水、溶劑、金屬、無機鹽等之任何量的度量。於一個實施例中，奧貝膽酸之純度係藉比較 HPLC 的峰積而與參考標準的純度作比較。於一個實施例中，純度的已知標準為奧貝膽酸的參考標準。於一個實施例中，奧貝膽酸具有大於約 96%的純度。於一個實施例中，奧貝膽酸具有大於約 98%的純度。舉例言之，奧貝膽酸之純度為 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%。舉例言之，奧貝膽酸之純度為 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%。舉例言之，奧貝膽酸之純度為 98.0%、98.5%、99.0%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或 99.9%。舉例言之，奧貝膽酸之純度為 98.5%、99.0%或 99.5%。於一個實施例中，純度係藉 HPLC 測定。

【0061】於另一個實施例中，藉由本案方法所製備的奧貝膽酸之純度，其具有之純度為 100%減掉水量、硫酸化灰分、殘餘溶劑、及其它雜質含量，諸如 6-乙基熊去氧膽酸、3 α -羥基-6 α -乙基-7-酮基-5 β -膽固烷-24-酸、6 β -乙基鵝去氧膽酸、3 α ,7 α -二羥基-6-亞乙-5 β -膽固烷-24-酸、鵝去氧膽酸，及 3 α (3 α ,7 α -二羥基-6 α -乙基-5 β -膽固烷-24-醯基氧基)-7 α -羥基-6 α -乙基-5 β -膽固烷-24-酸。

【0062】於另一個實施例中，藉由本案方法所製備的奧貝膽酸之純度，其具有之純度為 100%減掉二異丙基胺副產物之量。於一個實施例中，根據本案方法所製備的奧貝膽酸含有少於約 10%、少於約 9%、少於約 8%、少於約 7%、少

於約 6%、少於約 5%、少於約 4%、少於約 3%、少於約 2%、少於約 1%、少於約 0.5%、少於約 0.1% 二異丙基胺副產物。

【0063】於一個實施例中，根據本案方法製備的奧貝膽酸含有少於約 10% 水、少於約 9% 水、少於約 8% 水、少於約 7% 水、少於約 6% 水、少於約 5% 水、少於約 4% 水、少於約 3% 水、少於約 2% 水，或少於約 1% 水。

【0064】於一個實施例中，根據本案方法製備的奧貝膽酸含有不多於 0.15% 6-乙基熊去氧膽酸及 $3\alpha,7\alpha$ -二羥基-6-亞乙- 5β -膽固烷-24-酸。於一個實施例中，根據本案方法製備的奧貝膽酸含有少於約 0.07%、少於約 0.06%，或少於約 0.05% 6-乙基熊去氧膽酸及 $3\alpha,7\alpha$ -二羥基-6-亞乙- 5β -膽固烷-24-酸。

【0065】於一個實施例中，根據本案方法製備的奧貝膽酸含有不多於(NMT) 0.15% 3α -羥基- 6α -乙基-7-酮基- 5β -膽固烷-24-酸。於一個實施例中，根據本案方法製備的奧貝膽酸含有少於約 0.07%、少於約 0.06%，或少於約 0.05% 3α -羥基- 6α -乙基-7-酮基- 5β -膽固烷-24-酸。

【0066】於一個實施例中，根據本案方法製備的奧貝膽酸含有不多於(NMT) 0.15% 6β -乙基鵝去氧膽酸。於一個實施例中，根據本案方法製備的奧貝膽酸含有少於約 0.07%、少於約 0.06%，或少於約 0.05% 6β -乙基鵝去氧膽酸。

【0067】於一個實施例中，根據本案方法製備的奧貝膽酸含有不多於(NMT) 3% 鵝去氧膽酸(CDCA)。於一個實施例中，根據本案方法製備的奧貝膽酸含有少於約 1%、少於約 0.3%，或少於約 0.2% CDCA。

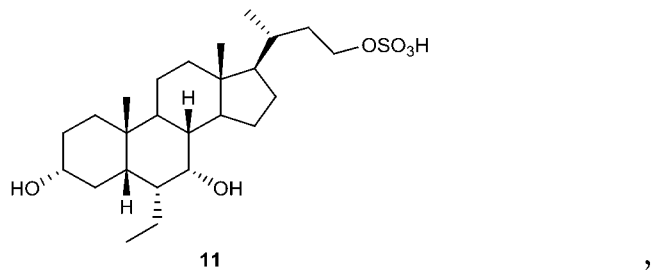
【0068】於一個實施例中，根據本案方法製備的奧貝膽酸含有不多於(NMT) 4% CDCA 及 6-乙基熊去氧膽酸。

【0069】於一個實施例中，根據本案方法製備的奧貝膽酸含有不多於(NMT) 1.5% $3\alpha(3\alpha,7\alpha$ -二羥基- 6α -乙基- 5β -膽固烷-24-醯基氧基)- 7α -羥基- 6α -乙基- 5β -膽固烷-24-酸。於一個實施例中，根據本案方法製備的奧貝膽酸含有少於約 0.07%，

少於約 0.06%，或少於約 0.05% 3 α -(3 α ,7 α -二羥基-6 α -乙基-5 β -膽固烷-24-醯基氧基)-7 α -羥基-6 α -乙基-5 β -膽固烷-24-酸。

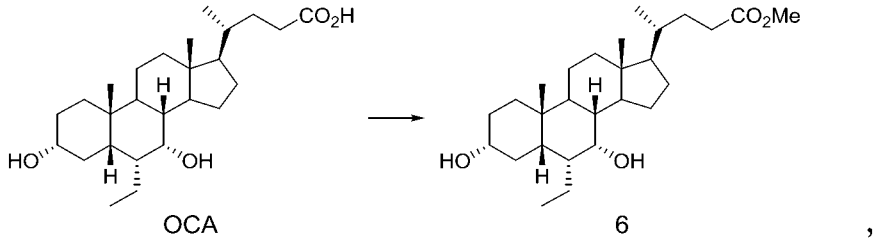
【0070】 本案提供安全的且以大規模生產奧貝膽酸的高度純質奧貝膽酸之合成方法。於一個實施例中，奧貝膽酸係以商業規模方法生產。於一個實施例中，本案方法以高產率(>80%)製造奧貝膽酸且其含有限的雜質。

【0071】 本案也係有關於製備 6 α -乙基-3 α ,7 α -23-三羥基-24-新-5 β -膽固烷-23-硫酸酯(化合物 11)：

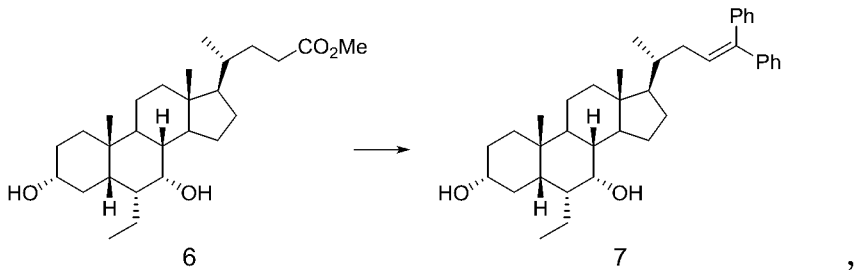


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物，或胺基酸軀合物，該方法包含下列步驟：

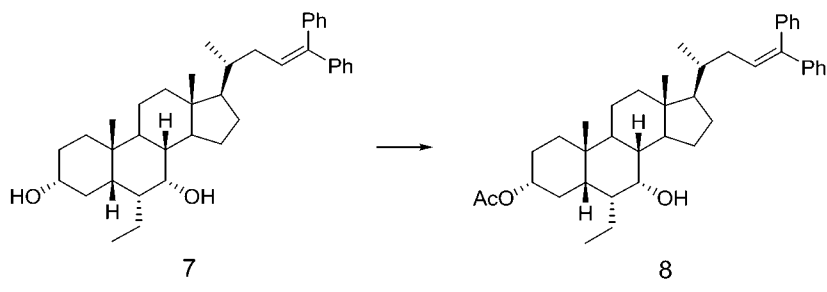
e) 酯化 OCA 以生成化合物 6：



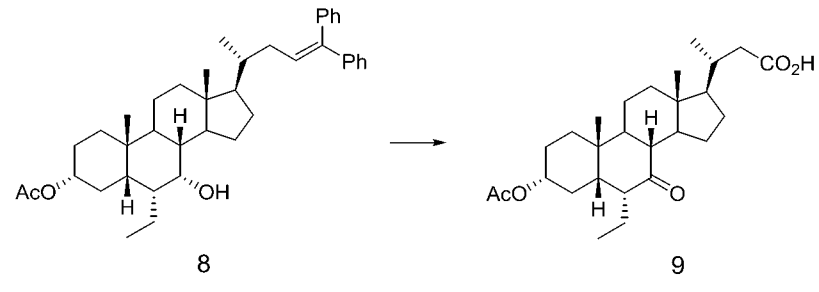
f) 轉換化合物 6 以生成化合物 7：



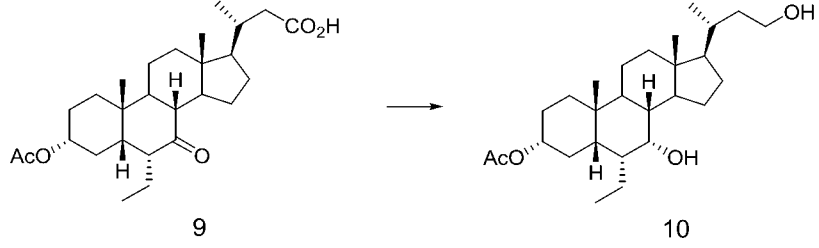
g) 轉換化合物 7 以生成化合物 8：



h) 轉換化合物 8 以生成化合物 9：

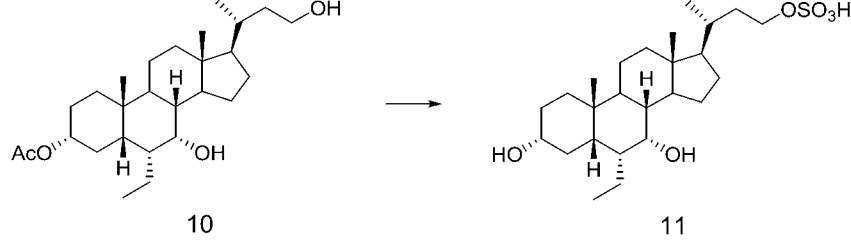


i) 轉換化合物 9 以生成化合物 10：



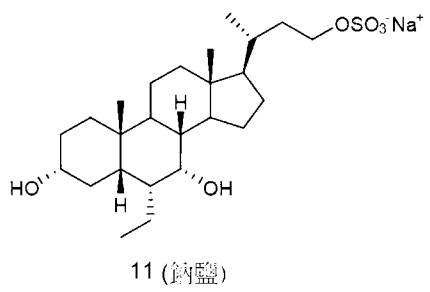
，及

j) 轉換化合物 10 以生成化合物 11：



。

【0072】於一個實施例中，該方法進一步包含製備化合物 11 之鈉鹽：



。

【0073】步驟 e) 涉及 OCA 之酯化而生成化合物 6。於一個實施例中，反應係於甲醇中進行。於另一個實施例中，反應係使用酸催化。於一個實施例中，

酸為 p-甲苯磺酸。於一個實施例中，酸為硫酸或甲烷磺酸。於一個實施例中，酯化係於約 55°C 至約 85°C 之溫度，例如，55°C、65°C、75°C 及 85°C，以及介於其間之任何溫度增量而進行。

【0074】步驟 f) 涉及格利雅反應(Grignard reaction)透過二苯基卡畢醇中間產物之生成而獲得化合物 7。於一個實施例中，化合物 6 首先接觸苯基溴化鎂而獲得二苯基卡畢醇中間產物。於另一個實施例中，苯基溴化鎂對化合物 6 之莫耳比為約 6:1。於另一個實施例中，苯基溴化鎂對化合物 6 之莫耳比為約 5:1。於一個實施例中，反應係於質子惰性溶劑內進行。於一個實施例中，該質子惰性溶劑為四氫呋喃。於一個實施例中，二苯基卡畢醇中間產物之生成之後，添加酸至反應。於一個實施例中，酸為 p-甲苯磺酸。於一個實施例中，反應係於約 50°C 至約 90°C 之溫度，例如，50°C、60°C、70°C、75°C、80°C 及 90°C，以及介於其間之任何溫度增量進行。

【0075】步驟 g) 涉及在化合物 7 的 C-3 位置之羥基的保護而獲得化合物 8。於一個實施例中，化合物 7 接觸乙酐。於一個實施例中，乙酐對化合物 7 的莫耳比為約 2:1。於另一個實施例中，該莫耳比為約 1.66。於一個實施例中，反應係藉 4-二甲基胺基吡啶(DMAP)催化。於另一個實施例中，吡啶係添加至反應。於另一個實施例中，反應係於乙醚或四氫呋喃進行。於一個實施例中，反應係於低於 30°C 之溫度進行。

【0076】步驟 h) 涉及雙鍵的氧化裂解及在化合物 8 的 C-7 位置之羥基的氧化而獲得化合物 9。於一個實施例中，化合物 8 係與 RuCl_3 、 NaIO_4 、及酸接觸。於一個實施例中，化合物 8 對 RuCl_3 之莫耳比為約 18:1 至約 22:1。於一個實施例中，化合物 8 對 RuCl_3 之莫耳比為約 19:1 至約 21:1。於另一個實施例中，化合物 8 對 RuCl_3 之莫耳比為約 20:1。於一個實施例中，酸係選自 H_2SO_4 、 HCl 、 HClO_4 及 HIO_4 。於一個實施例中，酸為 2N H_2SO_4 。於另一個實施例中，酸為 2N

HCl。於一個實施例中，化合物 8 對酸之莫耳比為約 2:1 至約 6:1。於一個實施例中，化合物 8 對酸之莫耳比為約 3:1 至約 5:1。於另一個實施例中，化合物 8 對酸之莫耳比為約 4:1。於一個實施例中，反應係於約-10 °C至約 10 °C之溫度進行。於另一個實施例中，溫度為約-5 °C至約 5 °C。於另一個實施例中，溫度為約 0 °C。於一個實施例中，反應係於溶劑混合物中進行。於一個實施例中，溶劑混合物包含一種極性質子性溶劑及兩種極性質子惰性溶劑。於一個實施例中，極性質子性溶劑為 H₂O。於一個實施例中，極性質子惰性溶劑為乙腈及乙酸乙酯。於一個實施例中，極性質子惰性溶劑為乙腈及氯仿。於一個實施例中，溶劑混合物為 H₂O/乙酸乙酯/乙腈。於一個實施例中，H₂O 對乙酸乙酯對乙腈之比為約 1:1:1 至約 1:3:2 體積比。於另一個實施例中，該比值為約 1:1.5:1 至約 1:2.5:1.5 體積比。於另一個實施例中，該比值為約 1:2:1.5 體積比。

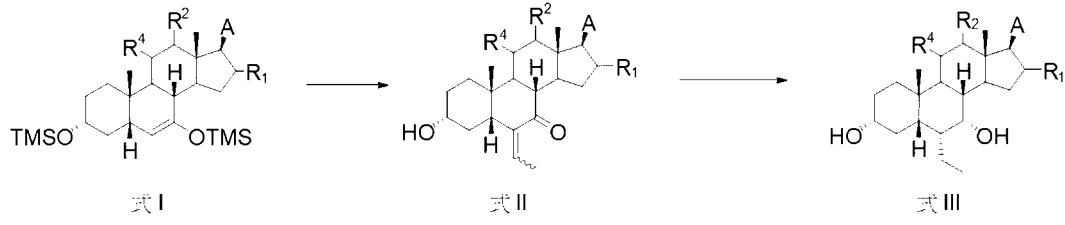
【0077】步驟 i)涉及化合物 9 的 C-23 羧酸之還原及 C-7 甲醯基的還原而獲得化合物 10。於一個實施例中，化合物 9 接觸氯甲酸酯、鹼及還原劑。於一個實施例中，氯甲酸酯為氯甲酸異丁酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸異丙酯或氯甲酸 t-丁酯。於一個實施例中，氯甲酸酯為氯甲酸異丁酯。於一個實施例中，該鹼為三乙基胺。於一個實施例中，還原劑為硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉。於一個實施例中，反應係於極性質子惰性溶劑中進行。於一個實施例中，極性質子惰性溶劑為四氫呋喃。於一個實施例中，反應係於約-10 °C至約 10 °C之溫度進行。於實施例中，溫度為約-5 °C至約 5 °C。於另一實施例中，溫度為約 0 °C。

【0078】步驟 j)涉及在化合物 10 的 C-23 位置之羥基的硫酸化及在 C-3 位置羥基的脫保護而獲得化合物 11。於一個實施例中，硫酸化係使用三氧化硫、氯磺酸或胺基磺酸進行。於一個實施例中，硫酸化係使用三氧化硫錯合物進行。於一個實施例中，三氧化硫錯合物係選自三氧化硫吡啶、三氧化硫二噁烷，及三氧化硫三甲基胺。於一個實施例中，三氧化硫錯合物為三氧化硫吡啶。

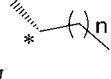
【0079】於一個實施例中，反應混合物以鹼及極性質子性溶劑處理而生成化合物 11 之鈉鹽。於一個實施例中，極性質子性溶劑為 CH_3OH 。於一個實施例中，鹼為 NaOH 。於一個實施例中，鹼為 NaOH 於 CH_3OH 之 10% (w/w) 溶液。

【0080】本案進一步係有關於一種製備式 III 化合物之方法，如於反應式 4 中敘述。

反應式 4



其中：

A 為 、噁二唑酮基，或異噁唑酮基，其中標誌「*」的碳原子係鍵結至 A 所鍵結的碳原子；

R^1 、 R^2 ，及 R^4 各自獨立地為 H 或 OH；

R^3 為 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{OH}$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{OSO}_3\text{H}$ ； $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{SO}_3\text{H}$ ； $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$ 、四唑基、噁二唑基、噁二唑酮基，任選地經以 $\text{NHS}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基取代的噻唑啉-二酮基；

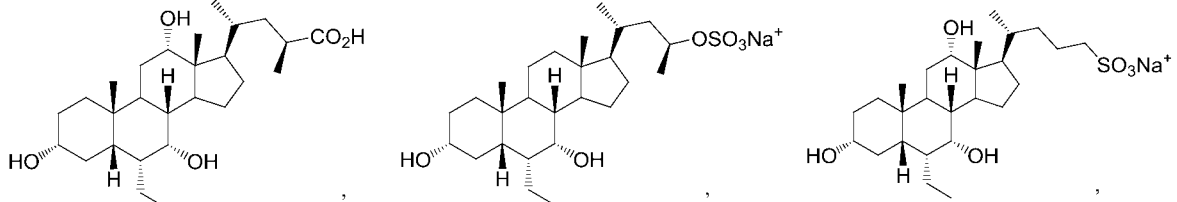
R^5 及 R^6 各自獨立地為 H、鹵素、OH、或任選地經以 OH 或鹵素取代的烷基，

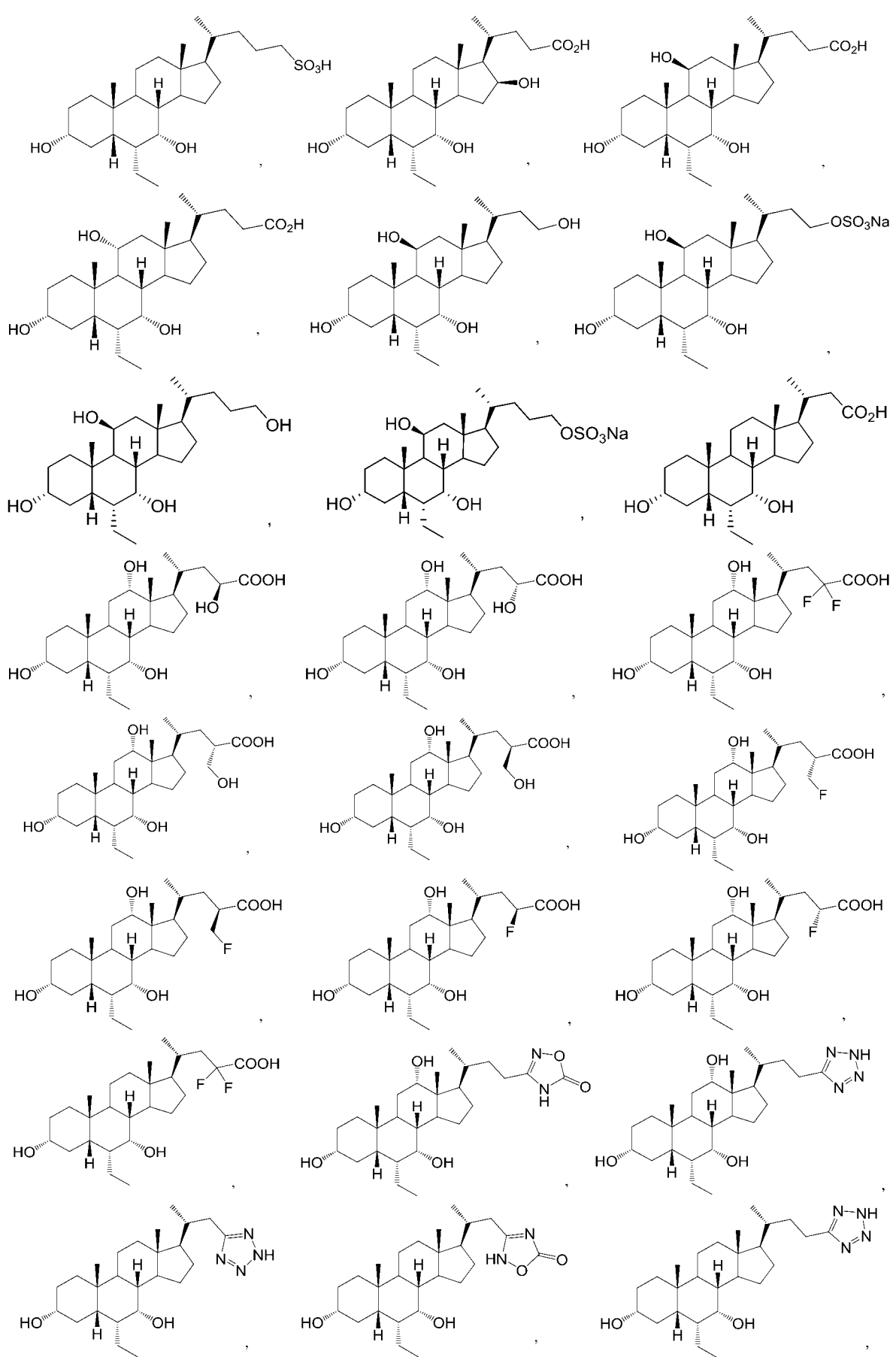
R^7 為 OH、 $(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ ，或 $(\text{CH}_2)_p\text{OSO}_3\text{H}$ ；

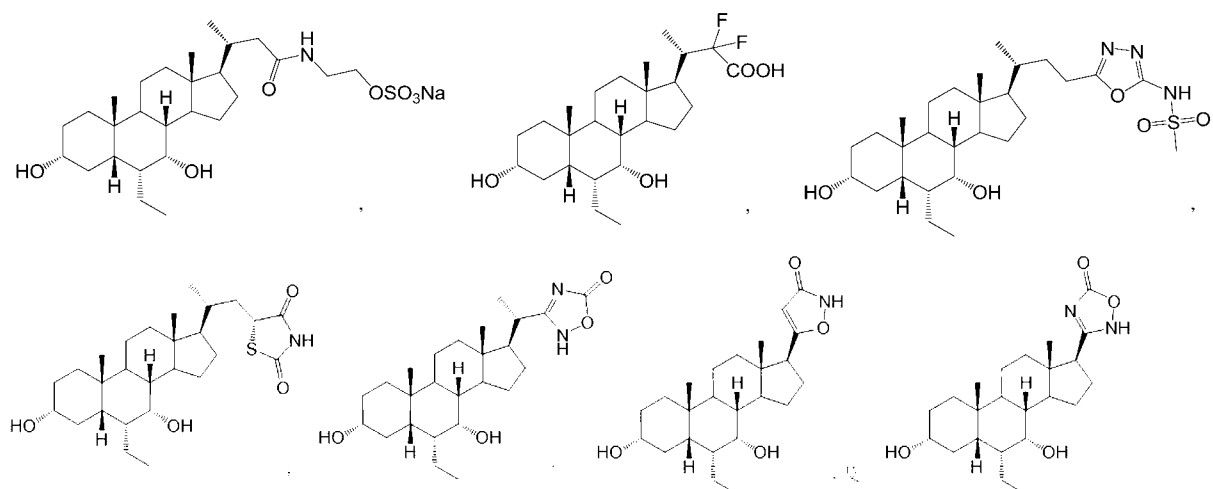
p 為 1 或 2；及

其中 R^1 、 R^2 ，及 R^4 之羥基可經保護。

【0081】於一個實施例中，式 III 化合物係選自於由下列所組成的組群：







口服配方及投藥

【0082】 本案提供用於經口服的本發明化合物。於一個實施例中，配方係有關於經口服用於 **FXR** 媒介的疾病及病況的預防與治療。

【0083】 適用於經口服的配方可呈離散單元提供，諸如錠劑、膠囊劑、扁囊劑(由藥師使用來遞交藥物的糯米膠囊)、口含片，各自含有預定量之本發明化合物；呈散劑或粒劑；呈於水性液體或非水性液體的溶液劑或懸浮液劑；或呈水中油型乳液劑或油中水型乳液劑。

【0084】 本案之配方可藉任何合宜方法製備，典型地係以要求的比例藉由均勻地緻密地混合本發明化合物與液體或精細分割的固體載劑或兩者，及然後，若有所需，將所得混合物成形為期望的形狀。

【0085】 例如錠劑可藉將包含本發明化合物及一或多種選擇性成分，諸如黏結劑、潤滑劑、惰性稀釋劑，或界面活性分散劑之粉末或顆粒的緻密混合物壓縮製備，或藉將粉狀活性成分與惰性液體稀釋劑的緻密混合物模壓成型製備。

【0086】 舉例言之，基於個體的體重，例如，體重約 30 kg 至約 70 kg 的人類，可服用一錠或多錠來達到目標劑量濃度。

【0087】除了前文特別敘述的成分之外，本案之口服配方可包括熟諳藥學業界人士經考量有關該關注配方類型而已知的其它化學劑。口服配方可包括適當的矯味劑。

【0088】於一個實施例中，本案係有關於一種本發明化合物之醫藥配方，其中本發明化合物係藉由本案之方法而製造。於另一個實施例中，配方係經口服。

【0089】於一個實施例中，配方係呈錠劑劑型。於另一個實施例中，配方包含本發明化合物及選自於微晶纖維素、乙醇酸澱粉鈉、硬脂酸鎂、塗覆材料，及膠體二氧化矽中之一或多種組成分。於一個實施例中，塗覆材料為歐帕利 (Opadry®)塗覆材料。

【0090】除非另行指示，否則本文中使用的全部百分比及比值係以重量或莫耳當量計。二元體雜質的百分比係以面積百分比為基準，典型地係藉分析性 HPLC 而定量。

醫藥組成物

【0091】本發明化合物為有效於使用在多種醫療目的。本發明化合物可使用在 FXR 媒介的疾病及病況的預防或治療方法。於一個實施例中，疾病或病況係選自膽道閉鎖、膽汁鬱積性肝病、慢性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、C 型肝炎、酒精性肝病、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、進行性纖維化所致之肝損傷、肝纖維化，及心血管病包括動脈粥腫硬化、動脈硬化、高膽固醇血症、及高脂血症。於一個實施例中，本發明化合物可用於降低三酸甘油酯及/或提高高密度脂蛋白(HDL)之方法。本發明化合物的其它功效包括降低鹼性磷酸酶 (ALP)、膽紅素、ALT、AST 及 GGT。於一個實施例中，本案係有關於一種包含本發明化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物，其中本發明化合物係藉由本案之方法而製造。

【0092】於一個實施例中，化合物或醫藥組成物係經口、經腸道外、或經局部服用。於一個實施例中，化合物或醫藥組成物係經口服。

【0093】於一個實施例中，本案係有關於一種於患有膽汁鬱積病況的個體抑制纖維化的方法，該方法包含對該個體服用有效量之本發明化合物，其中本發明化合物係藉本案之方法製造。於一個實施例中，本案係有關於一種於非患有膽汁鬱積病況的個體抑制纖維化的方法，該方法包含對該個體服用有效量之本發明化合物，其中本發明化合物係藉本案之方法製造。於一個實施例中，欲被抑制的纖維化係出現在其中表現 FXR 的器官。

【0094】於一個實施例中，膽汁鬱積病況係定義為鹼性磷酸酶、7-麩胺醯基轉胺酶(GGT)，及 5'核苷酸酶的血清濃度異常升高。於另一個實施例中，膽汁鬱積病況係進一步定義為呈現至少一種臨床症狀。於另一個實施例中，症狀為搔癢(搔癢病)。於另一個實施例中，纖維化係選自於由肝纖維化、腎纖維化、及腸纖維化所組成的組群。於另一個實施例中，膽汁鬱積病況係選自於由原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、藥物誘發膽汁鬱積、遺傳性膽汁鬱積、及妊娠之肝內膽汁鬱積所組成的組群。於另一個實施例中，個體係未患有與選自於由下列所組成的組群之疾病或病況關聯的膽汁鬱積病況：原發性肝及膽管癌、轉移癌、敗血病、慢性全腸道外營養、囊性纖維化及肉芽腫性肝病。

【0095】於一個實施例中，個體係患有與選自於由下列所組成的組群之疾病關聯的肝纖維化：B 型肝炎；C 型肝炎；寄生蟲性肝病；移植後細菌性、病毒性與真菌性感染；酒精性肝病(ALD)；非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)；非酒精性脂肪性肝炎(NASH)；由胺甲喋呤、異菸酸酐、酚丁、甲基多巴、氯丙嗪、甲苯磺丁脲或胺碘酮誘發的肝病；自體免疫性肝炎；肉樣瘤病；威爾森氏病(Wilson's disease)；血色素沈著病；古屈氏病(Gaucher's disease)；III、IV、VI、IX 及 X 型肝醣儲存病； α_1 -抗胰蛋白酶缺陷；齊威吉症候群(Zellweger syndrome)；酪胺酸

血症；果糖血症；半乳糖血症；巴奇症候群(Budd-Chiari syndrome)關聯的血管紊亂、靜脈阻塞病、或門脈血栓；及先天性肝纖維化。

【0096】於一個實施例中，個體患有與選自於由克隆氏病、潰瘍性大腸炎、放射線照射後大腸炎、及顯微性大腸炎所組成的組群中之疾病相關聯的腸纖維化。

【0097】於一個實施例中，個體患有與選自於由糖尿病性腎病變、高血壓性腎硬化、慢性腎小球腎炎、慢性移植性腎小球病變、慢性間質性腎炎、及多囊性腎病所組成的組群中之疾病相關聯的腎纖維化。

定義

【0098】如於本文中使用的，「本發明化合物」係指奧貝膽酸(OCA)， 6α -乙基- $3\alpha,7\alpha$ -23-三氫基-24-新- 5β -膽固烷-23-硫酸酯(化合物 11)、其等所述之衍生物，諸如例如式 III 化合物、及反應中間產物，諸如例如化合物 3，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或胺基酸軛合物。

【0099】「治療」包括導致病況、疾病、病症等的改善的任何效果，例如，減輕、減少、調控或消弭。疾病狀態的「治療」或「處理」包括抑制疾病狀態，亦即，中止疾病狀態或其臨床症狀的發展；或緩解疾病狀態，亦即，造成疾病狀態或其臨床症狀的暫時性或永久性退行。

【0100】「預防」疾病狀態包括於可能已暴露於疾病狀態或好發疾病狀態但尚未經驗或顯示疾病狀態的症狀的個體，使得不會發展疾病狀態的臨床症狀。

【0101】「疾病狀態」表示任何疾病、病症、病況、症狀或適應症。

【0102】如於本文中使用的，術語「大約」或「近於」，或其類似者，當連同一個數值使用時，可包括大於或小於該術語指稱的或相關的數值之一定範圍的數值。舉例言之，該範圍可包括落入於該術語指稱的或相關的數值之小於 10% 至大於 10%，小於 9% 至大於 9%，小於 8% 至大於 8%，小於 7% 至大於 7%，小

於 6%至大於 6%，小於 5%至大於 5%，小於 4%至大於 4%，小於 3%至大於 3%，小於 2%至大於 2%，小於 1%至大於 1%的數值。舉例言之，「約 5」可包括 4.5 至 5.5、4.55 至 5.45、4.6 至 5.4、4.65 至 5.35、4.7 至 5.3、4.75 至 5.25、4.8 至 5.2、4.85 至 5.15、4.9 至 5.1，或 4.95 至 5.05 的數值。

【0103】如於本文中使用，術語「有效量」係指當以適當劑量投藥時產生急性治療效果或慢性治療效果的本發明化合物(例如，FXR 活化配合基)之用量。效果包括疾病/病況(例如，肝、腎或腸的纖維化)及相關併發症的症狀、病癥、及潛在病理的預防、矯正、抑制，或逆轉直到任何可檢測的程度。

【0104】「治療有效量」表示當服用哺乳動物用於治療疾病時，足夠執行此種疾病之治療的本發明化合物的用量。「治療有效量」將根據疾病及其嚴重度及欲治療的哺乳動物之年齡、體重等而改變。

【0105】治療有效量之本發明化合物可與醫藥上可接受之載劑配方用來服用人類或動物。因此，本發明化合物或其配方例如可經由口服、腸道外、或局部途徑投藥來提供有效量之化合物。於替代實施例中，依據本案製備的本發明化合物可使用來塗覆或浸漬醫療裝置，例如支架。

【0106】本案也涵蓋經同位素標記的本發明化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軛合物，其係與本文中及後文中引述者相同，但實際上一或多個原子係由具有與自然界最常見的原子量或質量數不同的原子量或質量數的原子所置換。可摻混入本發明化合物的同位素之實例包括氫、碳、氮、氟之同位素，諸如 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 及 ^{18}F 。

【0107】由於製備容易及可檢測性，以氘化亦即 ^3H 、碳-13 亦即 ^{13}C ，及碳-14 亦即 ^{14}C 同位素為特佳。又復，以較重的同位素諸如氙，亦即 ^2H 取代，可提供自較高代謝穩定性所得的某些治療優點，例如，活體內半生期延長或劑量需求減少，及因而於某些情況下為較佳。經同位素標記的本發明化合物通常係經

由，使用方便易得的經同位素標記的反應劑取代非經同位素標記的反應劑，進行本案反應式中及/或本案實例中揭示的程序製備。於一個實施例中，本發明化合物係非經同位素標記。於一個實施例中，氘化本發明化合物用在生物分析試驗是有用的。於另一個實施例中，本發明化合物係經放射性標記。

【0108】「幾何異構物」表示因以雙鍵為中心的旋轉受阻礙而存在的非對映異構物。此等組態係以字首順及反，或 *Z* 及 *E* 的名稱加以區別，其指示根據 Cahn-Ingold-Prelog 規則該等基團係位在雙鍵的同側上或反側上。

【0109】「溶劑合物」表示含有化學計算量或非化學計算量的溶劑之溶劑加成形式。本發明化合物具有將固定莫耳比的溶劑分子捕捉於結晶固態的傾向，因而形成溶劑合物。若溶劑為水，則所形成的溶劑合物為水合物。若溶劑為醇，則所形成的溶劑合物為醇合物。水合物係經由一或多個分子的水組合下述物質中之一者生成，於該物質中水可保持其分子態呈 H_2O ，此種組合能生成一或多種水合物。此外，本案化合物例如化合物之鹽類可呈水合或未水合(無水)形式存在，或呈與其它溶劑分子的溶劑合物存在。水合物之非限制性實例包括一水合物、二水合物等。溶劑合物之非限制性實例包括乙醇溶劑合物、丙酮溶劑合物等。

【0110】「互變異構物」表示於原子排列中的結構有顯著差異，但其以快速平衡而存在的化合物。須瞭解本發明化合物可被描述為不同的互變異構物。也須瞭解當本發明化合物及本案之合成中間產物具有互變異構型時，全部互變異構型皆意圖涵括於本案之範圍內，及本發明化合物之命名並不排除任何互變異構型。本發明化合物及本案之合成中間產物可呈數種互變異構型存在，包括酮-烯醇。例如，於酮-烯醇互變異構現象中，出現電子及氫原子的同時移位。互變異構物係呈互變異構組之混合物而存在於溶液中。於固體形式中，通常主要

為一種互變異構物。即便描述一種互變異構物，但本案包括本化合物的全部互變異構物。

【0111】「醫藥組成物」為呈適合服用個體之形式的含有本發明化合物的配方。於一個實施例中，醫藥組成物為散裝或單位劑型。優異地將組成物調配成容易投藥且劑量一致的劑量單位劑型。如本文中使用，劑量單位劑型係指適合用於欲治療個體作為單位劑量的實體分開單位；各個單位含有經計算可產生期望療效的預定量之活性劑聯合需要的醫藥載劑。本案之劑量單位劑型的規格係由活性劑的獨特特性及欲達成的特定療效決定，且直接取決於該等特性及療效，及將此種活性劑混料用於個體的治疗業界所特有的限制。

【0112】單位劑型為多種形式中之任一者，例如，膠囊劑、IV 袋、錠劑、噴霧劑吸入器上的單一泵浦，或小瓶。於單位劑量之組成物中的本發明化合物(例如，本發明化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軀合物之配方)的數量為有效量且依據涉及的特定治療處理而改變。熟諳技藝人士將瞭解取決於病人的年齡及病況，偶爾需要對劑量作例行性變更。劑量也將取決於服用途徑。預期可有多種途徑，包括口服、經肺、經直腸、經腸道外、經皮、皮下、靜脈、肌肉、腹內、吸入、經頰、舌下、胸膜內、髓鞘內、鼻內等。本案化合物之局部或經皮服用之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏劑、糊膏劑、乳膏劑、洗劑、膠漿劑、溶液劑、貼片及吸入劑。於一個實施例中，本發明化合物於無菌條件下混合醫藥上可接受之載劑，及混合需要的任何保藏劑、緩衝劑或推進劑。

【0113】一個「個體」包括哺乳動物，例如，人類、伴侶動物(例如，狗、貓、鳥等)、農場動物(例如，牛、羊、豬、馬、禽鳥等)及實驗動物(例如，大鼠、小鼠、天竺鼠、鳥等)。於一個實施例中，個體為人類。於一個實施例中，個體為人類兒童(例如，約 30 千克至約 70 千克)。於一個實施例中，人類兒童已經接

受葛西(Kasai)手術，其中當兒童先天沒有膽道或出生時膽道完全閉鎖時，葛西(Kasai)手術有效地提供該等兒童功能性膽道。

【0114】如本文中使用的，用語「醫藥上可接受的」係指該等化合物、材料、組成物、載劑、及/或劑型，其於明智合理的醫療判斷範圍內，係適合用來與人類及動物的組織接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應、或其它問題或併發症，且有相稱的合理的效益/風險比。

【0115】「醫藥上可接受之賦形劑」表示用於製備醫藥組成物為有用的，通常為安全、無毒且既非生物上不合所需也非其它方面不合所需的賦形劑，及包括獸醫使用上以及人類醫藥使用上為可接受的賦形劑。如於本說明書及申請專利範圍中使用「醫藥上可接受之賦形劑」包括一種及多於一種此種賦形劑兩者。

【0116】雖然可能未經任何配方而直接服用本發明化合物，但本發明化合物通常係呈包含醫藥上可接受之賦形劑及本發明化合物的醫藥配方劑之形式而服用。此等配方可藉多種途徑服用，包括口服、頰用、經直腸、鼻內、經皮、皮下、靜脈、肌肉及鼻內。本發明化合物的口服配方於本文中在標題「口服配方與服用」章節下作進一步描述。

【0117】於一個實施例中，本發明化合物可經皮服用。為了經皮投藥，需要經皮輸送裝置(「貼片」)。此等經皮貼片可用來以受控用量連續地或不連續地輸注本案化合物。用於藥劑輸送的經皮貼片的組成及使用乃業界眾所周知。參考例如，美國專利案第 5,023,252 號。此等貼片可經建構用於藥劑的連續輸送、脈衝輸送或應需輸送。

【0118】「纖維化」係指涉及組織內或器官內過量纖維結締組織，例如，瘢痕組織發展的病況。此種瘢痕組織的生成可能回應於因疾病、外傷、化學中

毒等造成器官感染、發炎、或受傷而出現。纖維化可能發生於多種不同的組織及器官，包括肝、腎、腸、肺、心等。

【0119】如本文中使用的術語「抑制」或「抑制作用」係指在疾病或病況的發展或進行上的任何可檢測的正面效果。此種正面效果可包括疾病或病況的至少一個症狀或病癥出現的延遲或防止，症狀或病癥的緩和或逆轉，及症狀或病癥進一步惡化的減慢或阻止。

【0120】如本文中使用的「膽汁鬱積病況」係指其中從肝臟分泌膽汁受妨礙或受阻的任何疾病或病況，可能出現在肝臟或出現在膽管。肝內膽汁鬱積及肝外膽汁鬱積乃兩型膽汁鬱積病況。肝內膽汁鬱積(出現在肝臟內部)最常見於原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、敗血病(全身性感染)、急性酒精性肝炎、藥物中毒、全腸道外營養(經靜脈餵食)、惡性腫瘤、囊性纖維化及妊娠。肝外膽汁鬱積(出現在肝臟外部)可能因膽管腫瘤、狹窄、囊腫、憩室、總膽管內結石生成、胰炎、胰腫瘤或假性囊腫，及附近器官因團塊或腫瘤所致之壓迫所引起。

【0121】膽汁鬱積病況的臨床症狀及病癥包括：搔癢(搔癢病)、倦怠、皮膚黃疸或眼睛黃疸、無法消化某些食物、噁心、嘔吐、灰白糞便、深色尿、及右上象限腹痛。患有膽汁鬱積病況的病人可根據一組標準臨床實驗室試驗加以診斷及臨床追蹤，包括病人的血液血清內的鹼性磷酸酶、 γ -羧胺醯基轉胺酶(GGT)、5'核苷酸酶、膽紅素、膽酸類，及膽固醇之濃度的度量值。一般而言，若全部三種診斷標記-鹼性磷酸酶、GGT，及5'核苷酸酶的血清濃度考慮為異常升高，則病人被診斷為患有膽汁鬱積病況。取決於測試方案，此等標記的正常血清濃度可依不同實驗室及不同程序而變化至某個程度。因此，基於特定實驗室及測試程序，醫生將能確定針對各個標記何者為異常升高的血中濃度。舉例言之，患有膽汁鬱積病況的病人通常具有血液中大於約 125 IU/L 鹼性磷酸酶，大於約 65 IU/L GGT，及大於約 17 NIL 5'核苷酸酶。因血清標記濃度的變異性，

故除了前述症狀中之至少一者，諸如搔癢(搔癢病)之外，膽汁鬱積病況可基於此等三個標記的異常濃度加以診斷。

【0122】術語「器官」係指在生物體內由細胞與組織組成的且進行某種特定功能的已分化結構(如同心臟、肺臟、腎臟、肝臟等)。本術語也涵蓋發揮功能或於某個活動協同合作的身體部分(例如，組成視覺器官的眼睛及相關結構)。術語「器官」進一步涵蓋潛在地能夠發育成完整結構(例如，肝臟的一葉或一區塊)的已分化之的細胞及組織的任何部分結構。

【0123】本文中引用的全部公開文獻及專利文件皆係援引於此並融入本說明書之揭示，如各個此等公開文獻或文件係特別地及個別地指示用來援引於此並融入本說明書之揭示。公開文獻及專利文件的引文並非意圖為承認任一者為相關先前技術，也非承認有關其內容或日期。現在已經藉由書面說明描述本案，熟諳技藝人士將瞭解本案可於多種實施例實施，及前文詳細說明部分及後文實施例係用於例示性目的而非限制如下申請專利範圍。

【0124】除非上下文另行明白指示，否則於本說明書中，單數形也包括複數。除非另行界定，否則本文中使用的全部技術及科學術語具有如本案所屬業界的熟諳技藝人士通常瞭解的相同定義。一旦有矛盾爭議時，以本說明書為主。

實施例

實施例 1：化合物 2 之純化

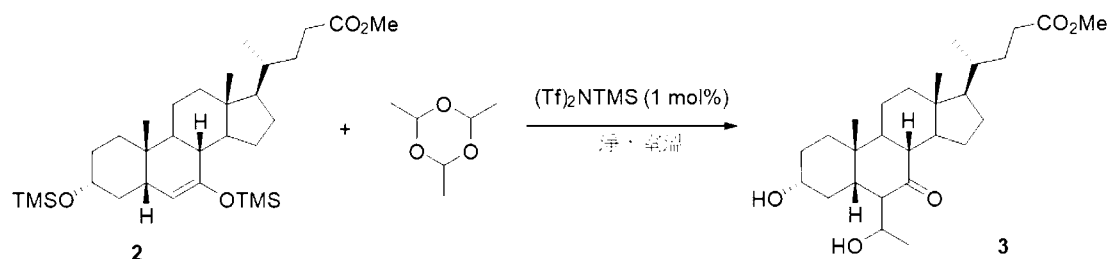
【0125】粗產物化合物 2 (10 g)係透過短柱塞二氧化矽凝膠(20.0 g)管柱層析術使用 10% EtOAc 於己烷類純化。

【0126】另外，化合物 2 (41.0 g)係透過短柱塞二氧化矽凝膠(80.0 g)管柱層析術使用 10% EtOAc 於己烷類純化(收集 5 個 100 ml 之洗提分)。全部溶劑皆被去除之後，獲得 34.3 g 化合物 2 呈黃色油。

【0127】另外，化合物 2 溶解於 THF 中及以 MgSO_4 脫水。溶劑經去除及化合物於高度真空(1×10^{-2} mbar)下乾燥 30 分鐘。

【0128】另外，化合物 2 (6.7 g)溶解於 12 ml PhMe 中，及加入 MgSO_4 (6.7 g)。混合物於室溫攪拌 30 分鐘，過濾去除 MgSO_4 ，及以 PhMe (10 ml x 2)洗滌。溶劑經去除及獲得 5.5 g 化合物 2。

實施例 2：化合物 3 之製備



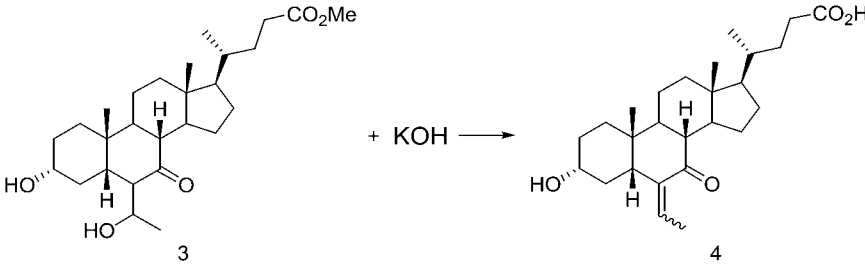
【0129】化合物 2 (4.27 g, 8 mmol)溶解於三聚乙醛(4 equiv, 32.0 mmol, 4.0 mL)及添加至於氬氣氣氛下含有 1 mol % (Tf)₂NH (22.5 mg, 0.08 mmol)之燒瓶。經 30 分鐘之攪拌時間之後，於其間化合物 3 呈無色固體沈澱，反應混合物以水稀釋，過濾及以水洗滌。化合物 3 係以>85%產率分離。

【0130】另外，化合物 2 (1.376 g, 2.57 mmol)溶解於三聚乙醛(4 equiv, 10.28 mmol, 1.25 mL)，及於氬氣氣氛下添加 1 mol % TMS-三氟甲烷磺醯亞胺(0.0257 mmol, 12 μ L)。經 30 分鐘之攪拌時間之後，於其間化合物 3 呈無色固體沈澱，反應混合物以己烷稀釋，及藉過濾去除溶劑(或以小規模濕磨)。

【0131】另外，經純化之化合物 2 (34.3 g (64.12 mmol))溶解於 31.4 ml (4 equiv, 256.49 mmol)三聚乙醛中。於室溫添加 0.3 ml TMS-三氟甲烷磺醯亞胺(1 mol%, 0.064 mmol)催化劑。經 30 分鐘之攪拌時間之後，化合物 3 呈無色固體沈澱，及反應混合物以己烷(100 ml)稀釋。藉過濾去除溶劑，及化合物 3 以己烷(10 ml x 3)洗滌及乾燥。化合物 3 (11.31 g)未經進一步純化即用於次一步驟。

【0132】反應之進展係藉 TLC (2/8 之 EtOAc/己烷類) 監控。也進行己烷母濾液之 TLC 分析，於該己烷濾液中發現顯著量的羥基醛產物。

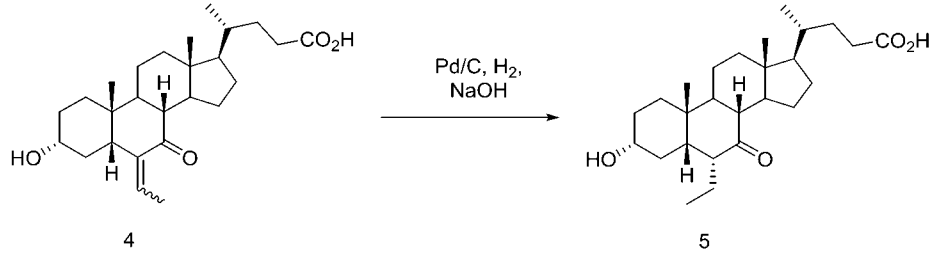
實施例 3：化合物 4 之製備



【0133】於皂化步驟中，40 ml 1:1 (v/v) 水及乙醇添加至 10.8 g (21.28 mmol) 化合物 3。於室溫添加 KOH (3.0 equiv, 3.58 g, 63.84 mmol) 至反應混合物。反應混合物經加熱。反應之進展係藉 TLC 監控。30 分鐘後，反應混合物冷卻至室溫及轉移入分液漏斗內。反應係以 MTBE (30 mL) 萃取。所得水相使用 2 N aq. HCl (40 ml) 酸化直到獲得低於 3 之 pH。以 MTBE (3 x 30 mL) 萃取，接著以 Na₂SO₄ (3 g) 將有機相脫水，及去除溶劑獲得化合物 4。

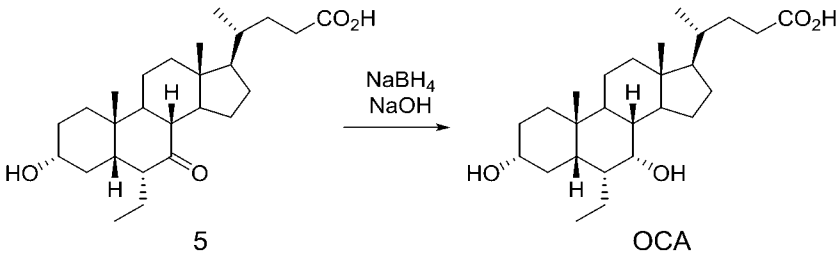
【0134】另外，化合物 3 (0.944 g, 1.86 mmol) 溶解於 EtOH 與水之混合物 (1/1 v:v, 4 mL)，及加入 KOH (2.5 equiv, 0.281 g, 4.65 mmol)。所得反應混合物加熱歷時 2 小時時間。完全轉化之後，化合物 4 藉 TLC 觀察。反應混合物冷卻至室溫及轉移入分液漏斗內。以水 (3 mL) 稀釋後，反應係以 MTBE (5 mL) 萃取。所得水相使用 10 % aq. HCl 酸化直到獲得低於 3 之 pH。濃縮之後化合物 4 以 MTBE (3 x 5 mL) 萃取呈灰白色泡沫體 (0.826 g, 77 % 相對於經純化之烯醇矽醚，67 % 相對於粗產物烯醇矽醚)。

實施例 4：化合物 5 之製備



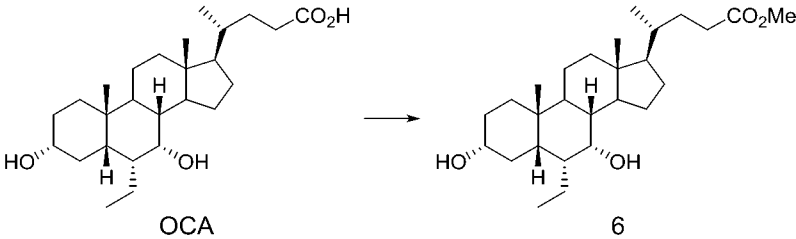
【0135】化合物 4 於水性 NaOH 之溶液係與碳上鈀接觸及以 2-巴氫壓加壓。混合物經激烈攪拌及加熱直到氫之攝取停止為止。混合物通過矽藻土過濾，及水層於乙酸正丁酯存在下與稀水性 HCl 接觸。有機層經分離及部分蒸發而誘生結晶化。懸浮液經過濾及固體以乙酸正丁酯洗滌而獲得化合物 5。

實施例 5：OCA 之製備



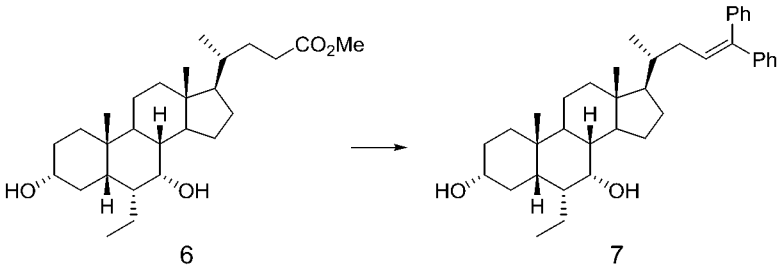
【0136】化合物 5 於水性 NaOH 之溶液加熱至 90 °C 及與硼氫化鈉接觸。混合物經冷卻及於乙酸 n-丁酯存在下以水性檸檬酸溶液淬熄。有機層經分離及部分蒸發而誘生結晶化。懸浮液經過濾及固體以乙酸 n-丁酯洗滌而獲得 OCA。

實施例 6：化合物 6 之製備



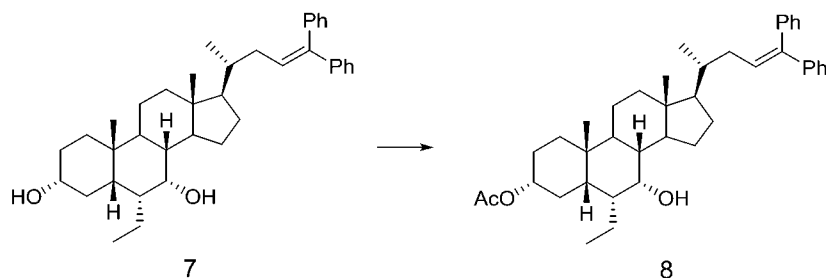
【0137】p-甲苯磺酸一水合物添加至攪拌中之 OCA 於甲醇的溶液，及反應混合物經音振處理直到 OCA 完全消失為止，費時近於 3 小時。於真空下去除溶劑及所得殘餘物溶解於二氯甲烷，及以碳酸氫鈉之飽和水性溶液、水、及鹽水洗滌。組合有機層以無水硫酸鈉脫水，及於真空下去除溶劑而獲得化合物 6。

實施例 7：化合物 7 之製備



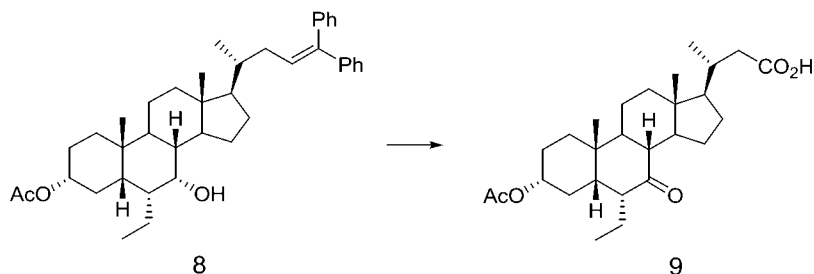
【0138】化合物 6 溶解於新餽 THF 中及所得混合物於氮氣氣氛下以攪拌溫熱。逐滴添加苯基溴化鎂 1M 於 THF，及所得混合物於同溫攪拌隔夜。允許反應混合物冷卻至室溫及加入環己烷。反應混合物經過濾及膠狀-固體殘餘物溶解於 3 N 鹽酸溶液及 DCM 之混合物。所得混合物經攪拌 30 分鐘。有機相經分離，及水相以 DCM 萃取。組合有機層以鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水，及於真空下蒸發去除溶劑。粗產物殘餘物攝取於 DCM，以碳酸氫鈉之飽和溶液、水、鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，及於真空下濃縮而獲得化合物 7。

實施例 8：化合物 8 之製備



【0139】乙酐、吡啶、及 4-二甲基氨基吡啶添加至攪拌中之化合物 7 於新餽 THF 的溶液。反應混合物於室溫維持隔夜。反應混合物以水稀釋及以 DCM 萃取。組合有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，及蒸發去除溶劑而獲得化合物 8。

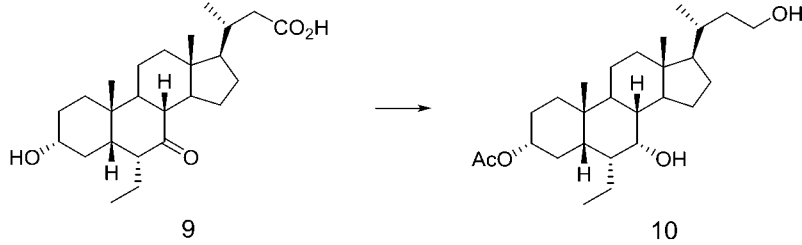
實施例 9：化合物 9 之製備



【0140】 NaIO_4 於 H_2O 及 2N H_2SO_4 中攪拌。15 分鐘後，反應混合物冷卻至 0 °C 及加入 RuCl_3 。反應混合物經攪拌直到顏色轉成鮮黃色為止。加入乙酸乙酯及乙腈，及所得反應混合物攪拌 5 分鐘。於 0 °C 化合物 8 添加至反應混合物，及攪拌直到化合物 8 被耗用為止。反應混合物經過濾，傾倒入 H_2O 內及以乙酸

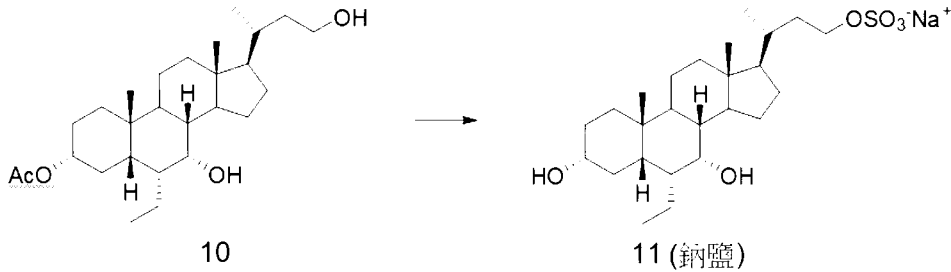
乙酯萃取。組合有機層以 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和溶液洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水及於真空下濃縮。所得殘餘物藉急速層析術純化而獲得化合物 9 呈白色固體。

實施例 10：化合物 10 之製備



【0141】三乙基胺添加至化合物 9 及氯甲酸異丁酯於 THF 的攪拌中之以冰冷卻的溶液。1 小時後，反應混合物於氬氣氣氛下於真空下過濾。所得溶液以逐份添加硼氫化鈉於 0°C 處理 1 小時。反應混合物以 H_2O 淬熄，於室溫又攪拌 2 小時，以 3N 鹽酸酸化及以乙酸乙酯萃取。組合有機萃取物以鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水，及於真空下濃縮而獲得化合物 10。

實施例 11：化合物 11(鈉鹽)之製備



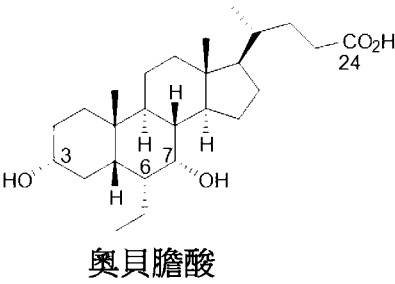
【0142】化合物 10 添加至三氧化硫吡啶錯合物於無水吡啶(60 mL)之懸浮液及允許其於氬氣氣氛下於室溫反應 24 小時。溶劑經蒸發去除，及所得殘餘物溶解於甲醇及以 10% (w/w) NaOH 於 MeOH 之溶液處理。反應混合物經回流隔夜。溶劑經蒸發去除，及所得白色固體溶解於 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 溶液及通過經 NaOH 活化的 Dowex 樹脂，首先以 H_2O 洗提及然後以 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 之溶液洗提。含化合物 11 之鈉鹽的洗提分經蒸發至乾，及使用 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 混合物作為動相，所得固體透過反相管柱 RP-18 (Lobar C) 純化。

相當例

【0143】熟諳技藝人士僅只使用例行性實驗即將瞭解或能夠確定本文中特別描述的特定實施例的眾多相當例。此等相當例意圖涵蓋於如下申請專利範圍之範疇。

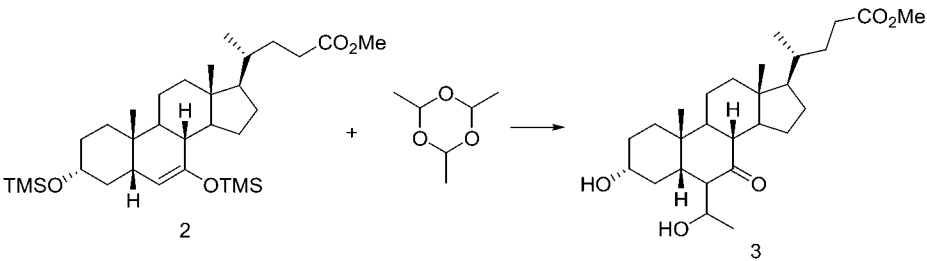
【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種製備奧貝膽酸(OCA)：

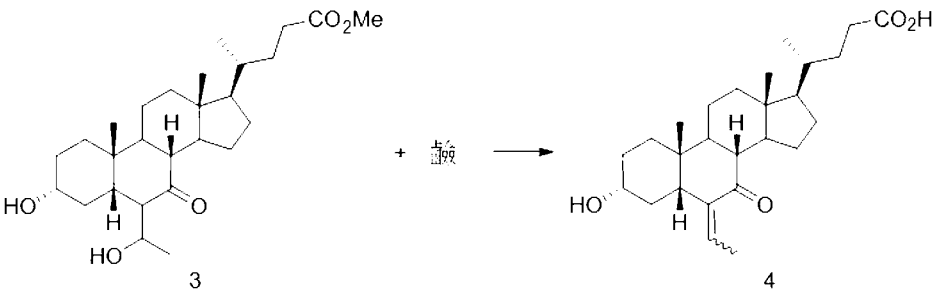


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物，或胺基酸軛合物之方法，該方法包含下列步驟：

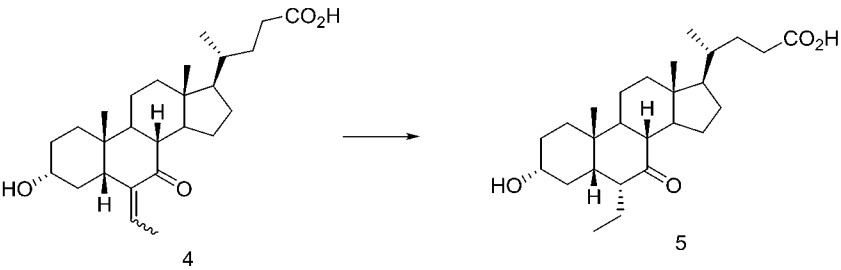
a) 化合物 2 與三聚乙醛反應而生成化合物 3：



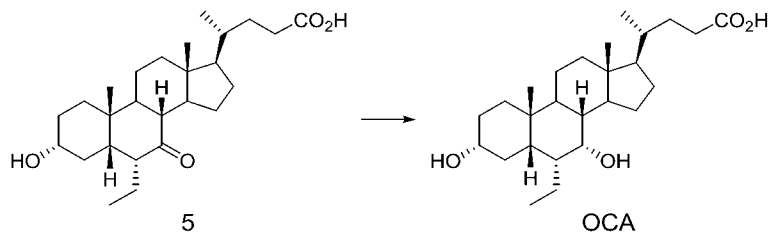
b) 化合物 3 與鹼反應而生成化合物 4：



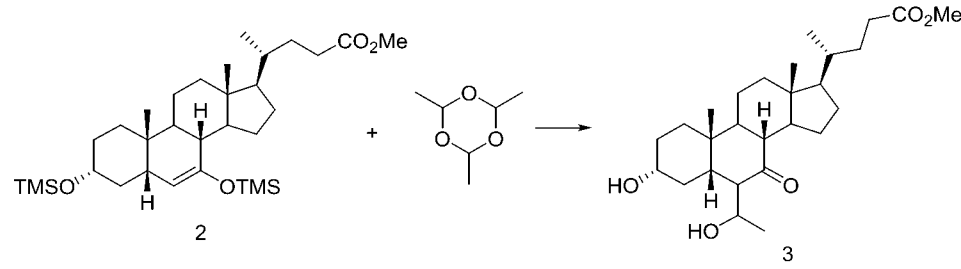
c) 氫化化合物 4 而生成化合物 5：



d) 還原在化合物 5 之 C-7 位置的酮基而生成 OCA：



【第2項】 一種製備化合物 3 之方法，該方法包含化合物 2 與三聚乙醛反應而生成化合物 3：



【第3項】 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中，該反應係於三氟甲烷磺醯亞胺催化劑之存在下進行。

【第4項】 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中，該三氟甲烷磺醯亞胺催化劑係選自(Tf)₂NH、(Tf)₂N-(C₁-C₃ 烷基)，及(Tf)₂N-三-C₁-C₃ 烷基矽基。

【第5項】 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中，該三氟甲烷磺醯亞胺催化劑為(Tf)₂N-三甲基矽基。

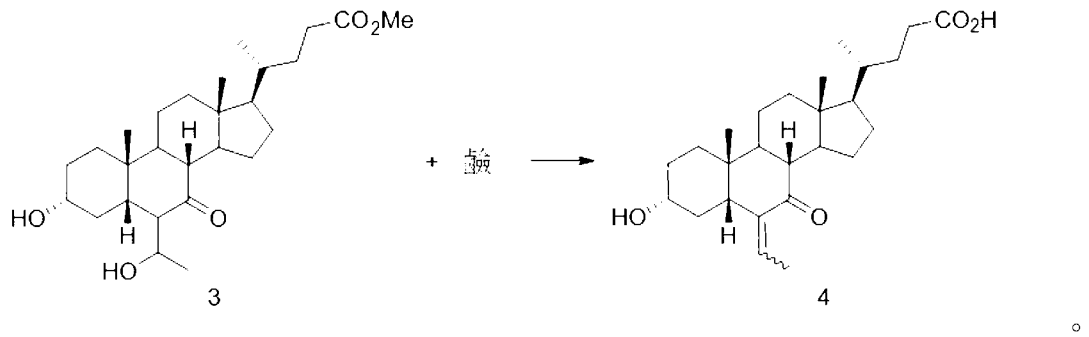
【第6項】 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中，該反應係於淨三聚乙醛中進行。

【第7項】 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中，三聚乙醛對化合物 2 之莫耳比為約 3:1 至約 6:1 間。

【第8項】 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中，該反應係於約 10 °C 至約 30 °C 之溫度進行。

【第9項】 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中，該反應係進行歷時約 10 分鐘至 4 小時。

【第10項】如申請專利範圍第 2 項之方法，其進一步包含化合物 3 與鹼反應而生成化合物 4：



【第11項】如申請專利範圍第 10 項之方法，其中，該鹼係選自金屬氫氧化物、C₁-C₆烷氧化物，及金屬氫化物。

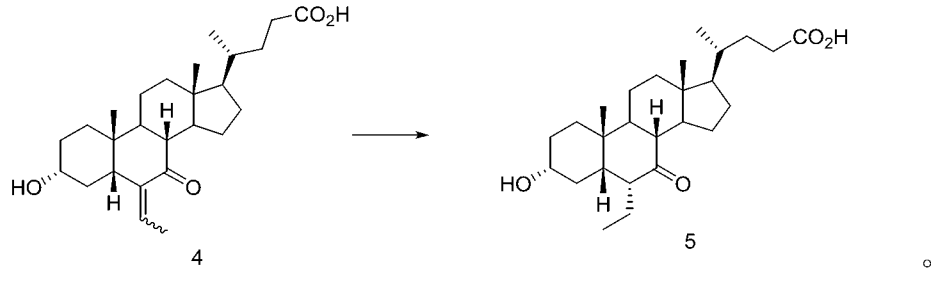
【第12項】如申請專利範圍第 11 項之方法，其中，該金屬氫氧化物為氫氧化鈉或氫氧化鉀。

【第13項】如申請專利範圍第 12 項之方法，其中，該金屬氫氧化物為氫氧化鉀。

【第14項】如申請專利範圍第 10 項之方法，其中，該反應係於選自甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、水，及其混合物中之溶劑內進行。

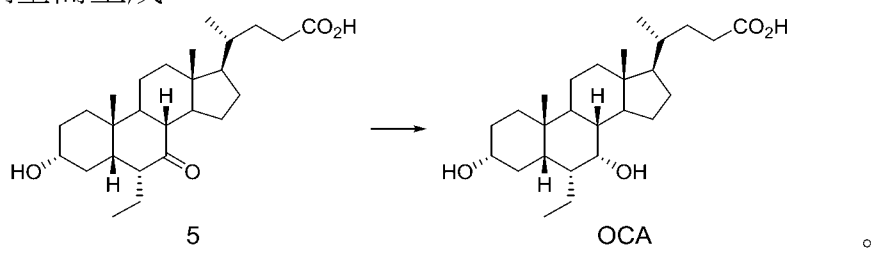
【第15項】如申請專利範圍第 14 項之方法，其中，該溶劑為乙醇與水之混合物，於 1:3 至 3:1 間、1:2 至 2:1 間、1:1.5 至 1.5:1 間、1:1.2 至 1.2:1 間，或約 1:1(vol/vol)之乙醇/水比。

【第16項】如申請專利範圍第 10 項之方法，其進一步包含將化合物 4 氫化而生成化合物 5：



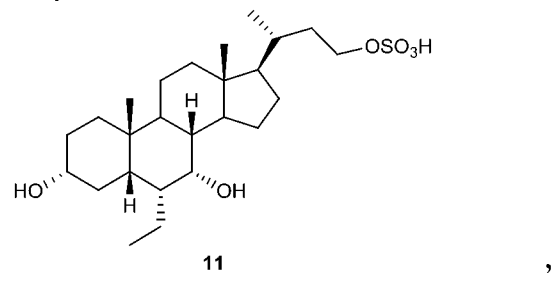
【第17項】如申請專利範圍第 16 項之方法，其中，該反應係於鈀催化劑之存在下進行。

【第18項】如申請專利範圍第 16 項之方法，其進一步包含還原於化合物 5 之 C-7 位置的酮基而生成 OCA：



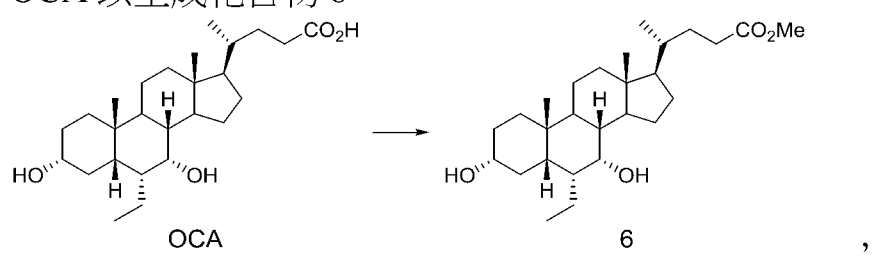
【第19項】如申請專利範圍第 18 項之方法，其中，該還原係以硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉進行。

【第20項】如申請專利範圍第 18 項之方法，其進一步包含製備 6 α -乙基-3 α ,7 α -23-三羥基-24-新-5 β -膽固醇-23-硫酸酯(化合物 11)：

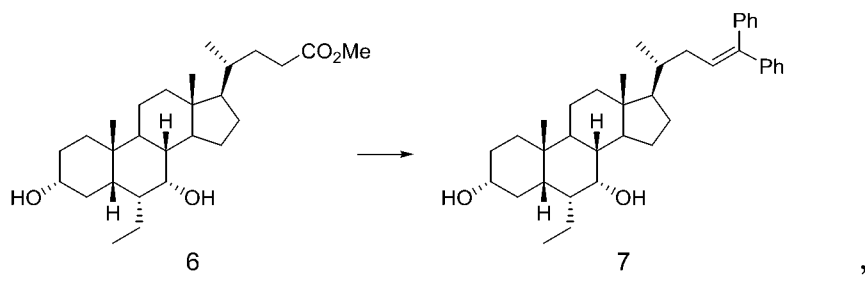


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或胺基酸軛合物，該方法包含下列步驟：

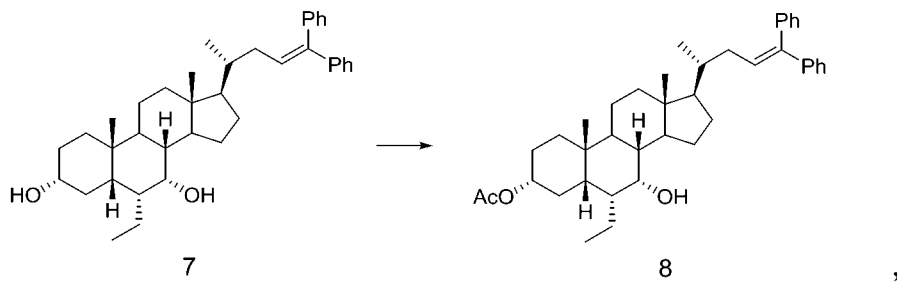
e) 酯化 OCA 以生成化合物 6：



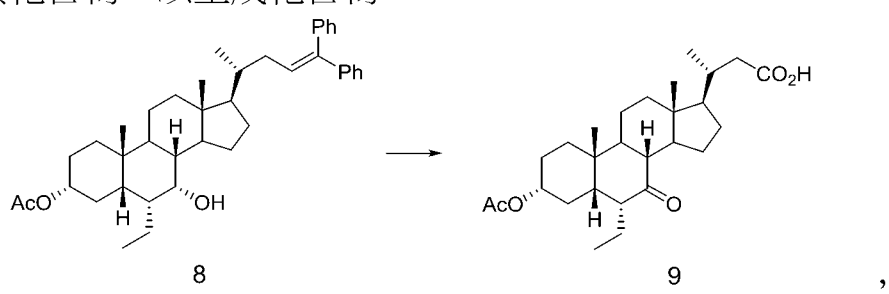
f) 轉換化合物 6 以生成化合物 7：



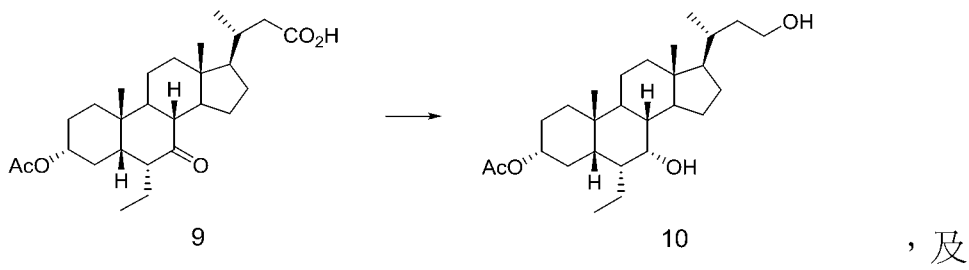
g) 轉換化合物 7 以生成化合物 8：



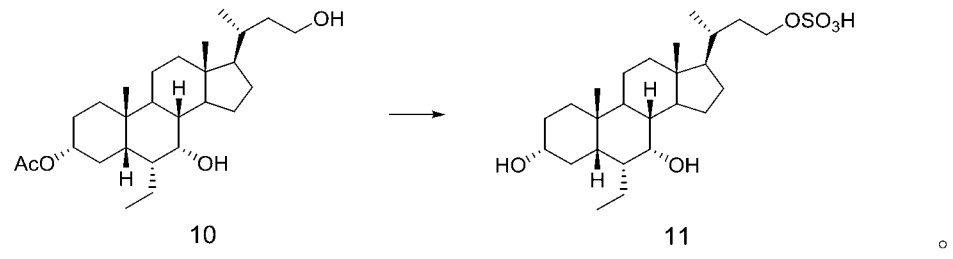
h) 轉換化合物 8 以生成化合物 9：



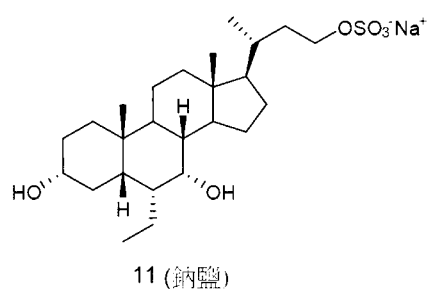
i) 轉換化合物 9 以生成化合物 10：



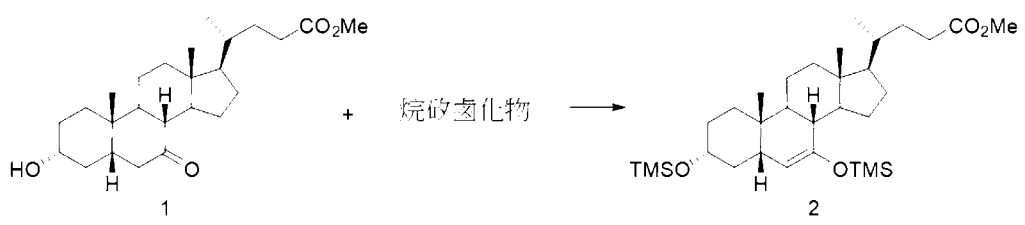
j) 轉換化合物 10 以生成化合物 11：



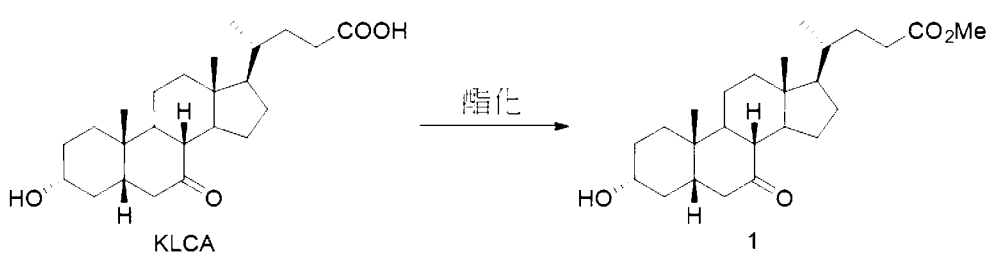
【第21項】 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中，化合物 11 為鈉鹽：



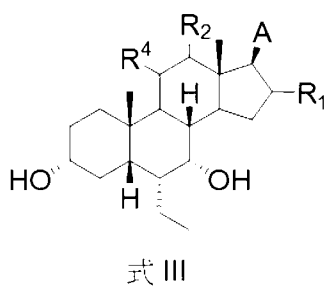
【第22項】 如申請專利範圍第 1 項之方法，其進一步包含化合物 1 與烷矽鹵化物反應而生成化合物 2：



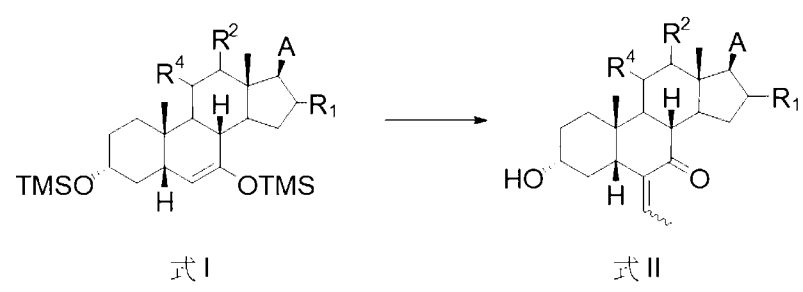
【第23項】 如申請專利範圍第 22 項之方法，其進一步包含酯化 7-酮基石膽酸 (KLCA)而生成化合物 1：



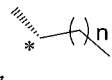
【第24項】 一種製備式 III 化合物之方法



包含式 I 化合物與三聚乙醛反應而生成化合物 2



其中：

- A 為 、噁二唑酮基，或異噁唑酮基，其中標誌「*」的碳原子係鍵結至A所鍵結的碳原子；
- n 為 0、1、或 2；
- R¹、R²，及 R⁴ 各自獨立地為 H 或 OH；
- R³ 為 (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、任選地經以 NHS(O)₂-(C₁-C₃)烷基取代的噻唑啉-二酮基；
- R⁵ 及 R⁶ 各自獨立地為 H、鹵素、OH，或任選地經以 OH 或鹵素取代的烷基，
- R⁷ 為 OH、(CH₂)_pOH，或 (CH₂)_pOSO₃H；
- p 為 1 或 2；及
- 其中 R¹、R²，及 R⁴ 之羥基可經保護。