



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I686400 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：104138184

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07J9/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/11/19 英國 1420593.4
 2014/11/19 英國 1420594.2
 2015/04/01 英國 1505674.0

(71)申請人：英商 N Z P 英國有限公司 (英國) NZP UK LIMITED (GB)
 英國

(72)發明人：韋茅斯威爾遜 亞歷山大 WEYMOUTH-WILSON, ALEXANDER (GB)；科姆斯塔
 蘇菲亞 KOMSTA, ZOFIA (PL)；博伊德爾 詹姆斯 BOYDELL, JAMES (GB)；
 巴列特 納森 BARTLETT, NATHAN (GB)；沃利斯 蘿拉 WALLIS, LAURA
 (GB)；雪波納 蒙特賽拉 SHELBOURNE, MONTSERRAT (GB)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

TW 200736271A

CN 101203526A

CN 102282157A

US 2014/0206657A1

審查人員：王宗偉

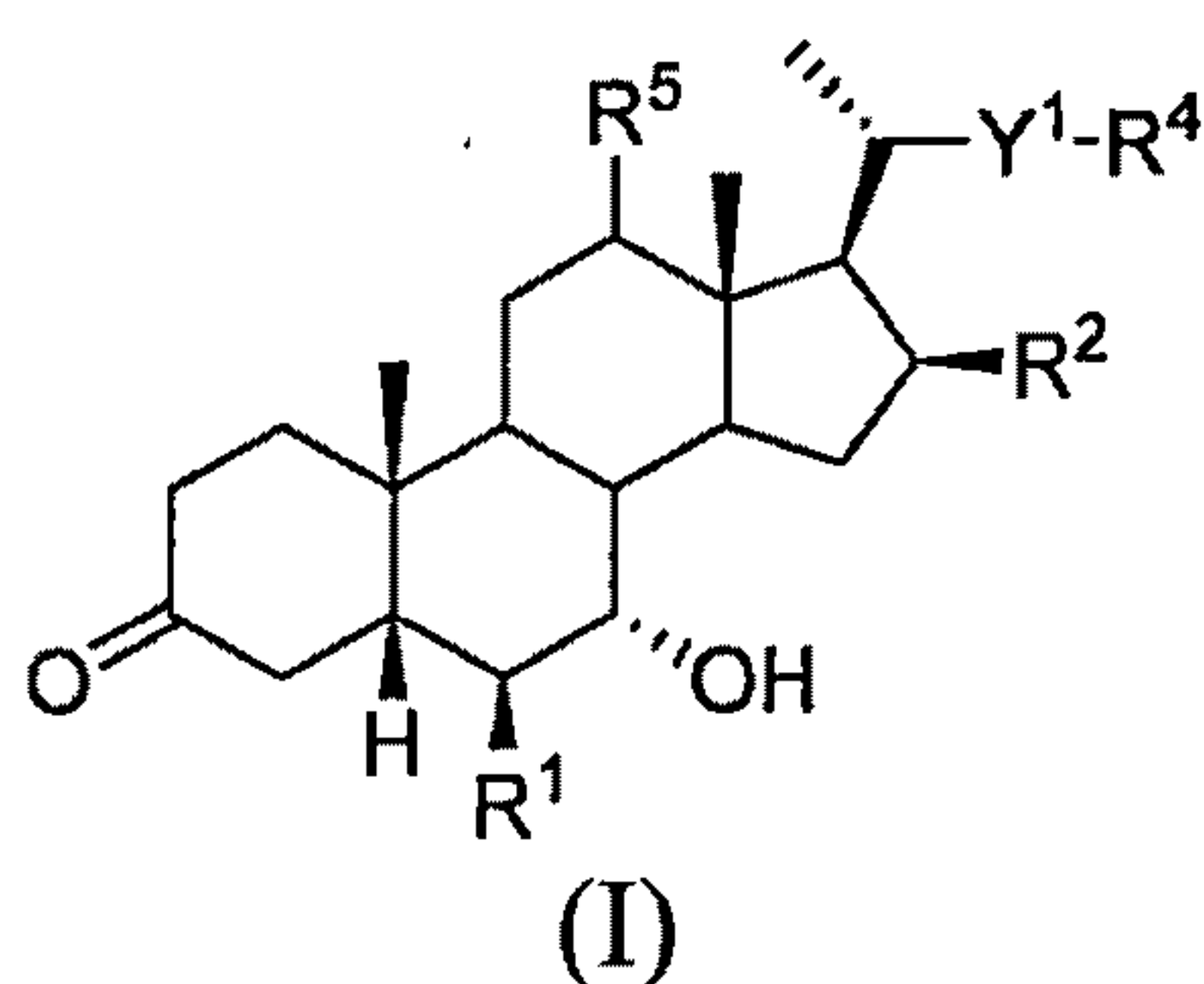
申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 60 頁

(54)名稱

化合物 (二)

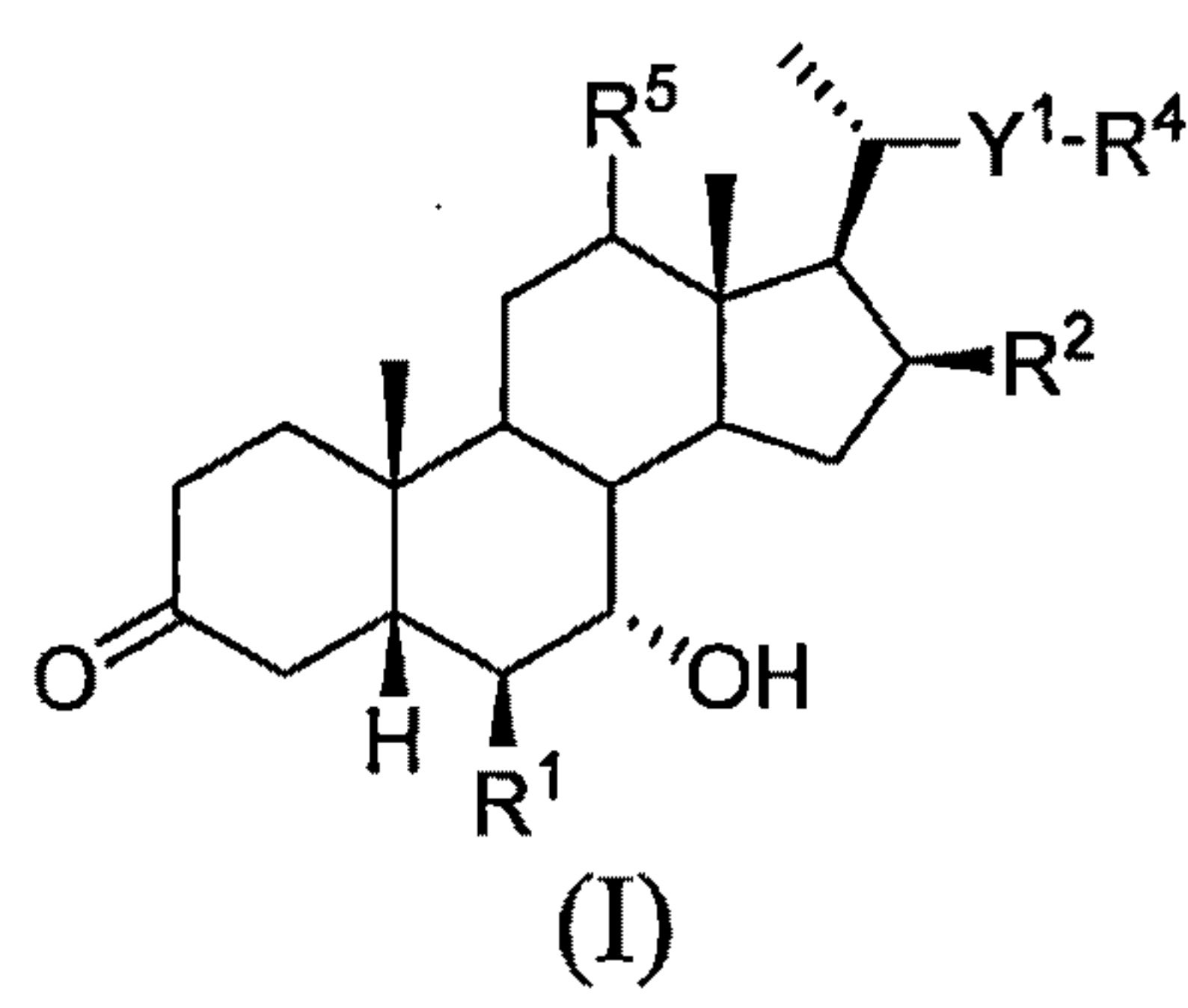
(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物：



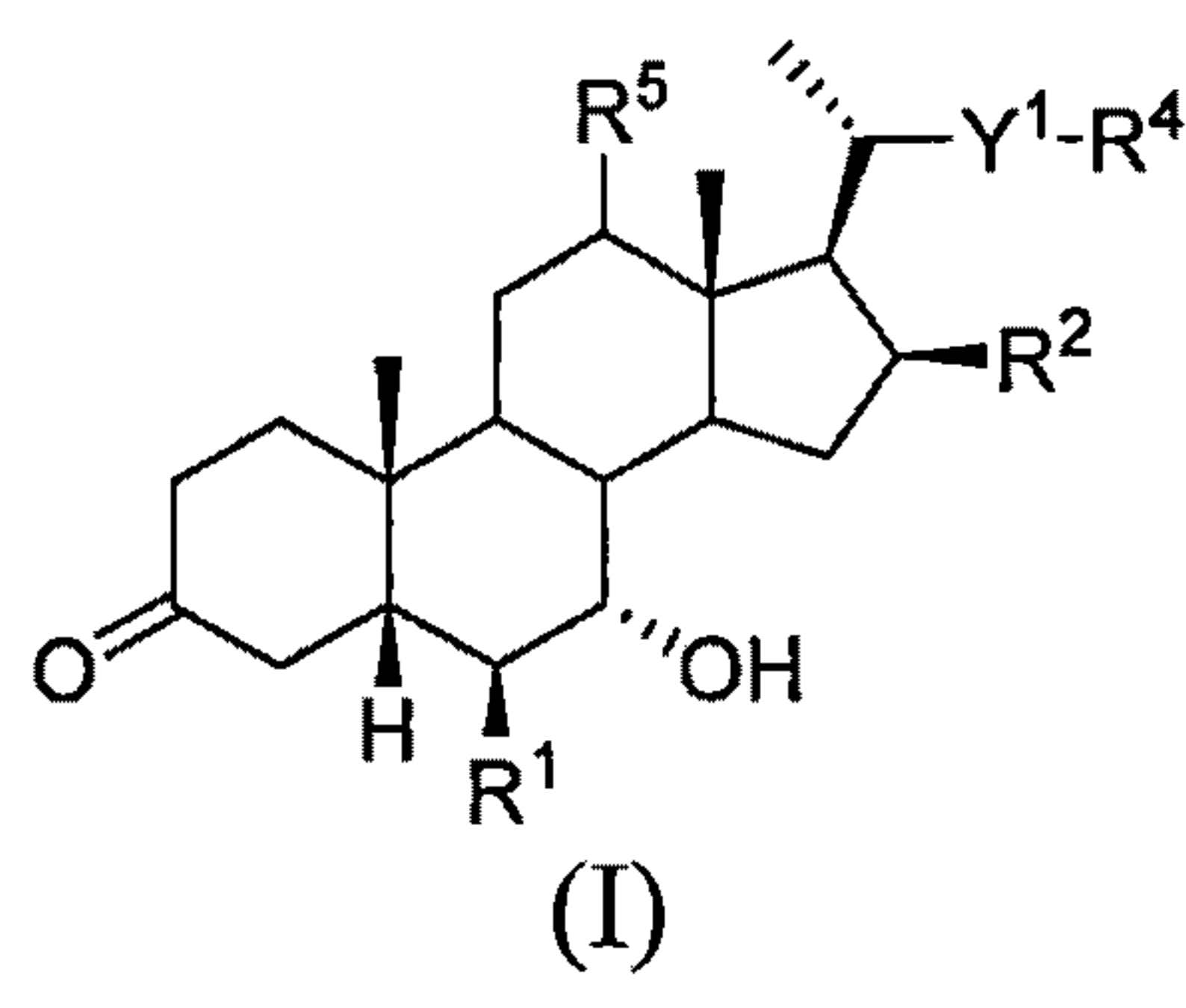
其中， R^1 、 R^2 、 Y 、 R^4 及 R^5 係如本文所定義。該化合物為合成性膽汁酸合成時的中間體。

The invention relates to compounds of formula (I):



wherein R¹, R², Y, R⁴ and R⁵ are as defined herein. The compounds are intermediates in the synthesis of synthetic bile acids.

特徵化學式：



I686400

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日： ※IPC 分類：

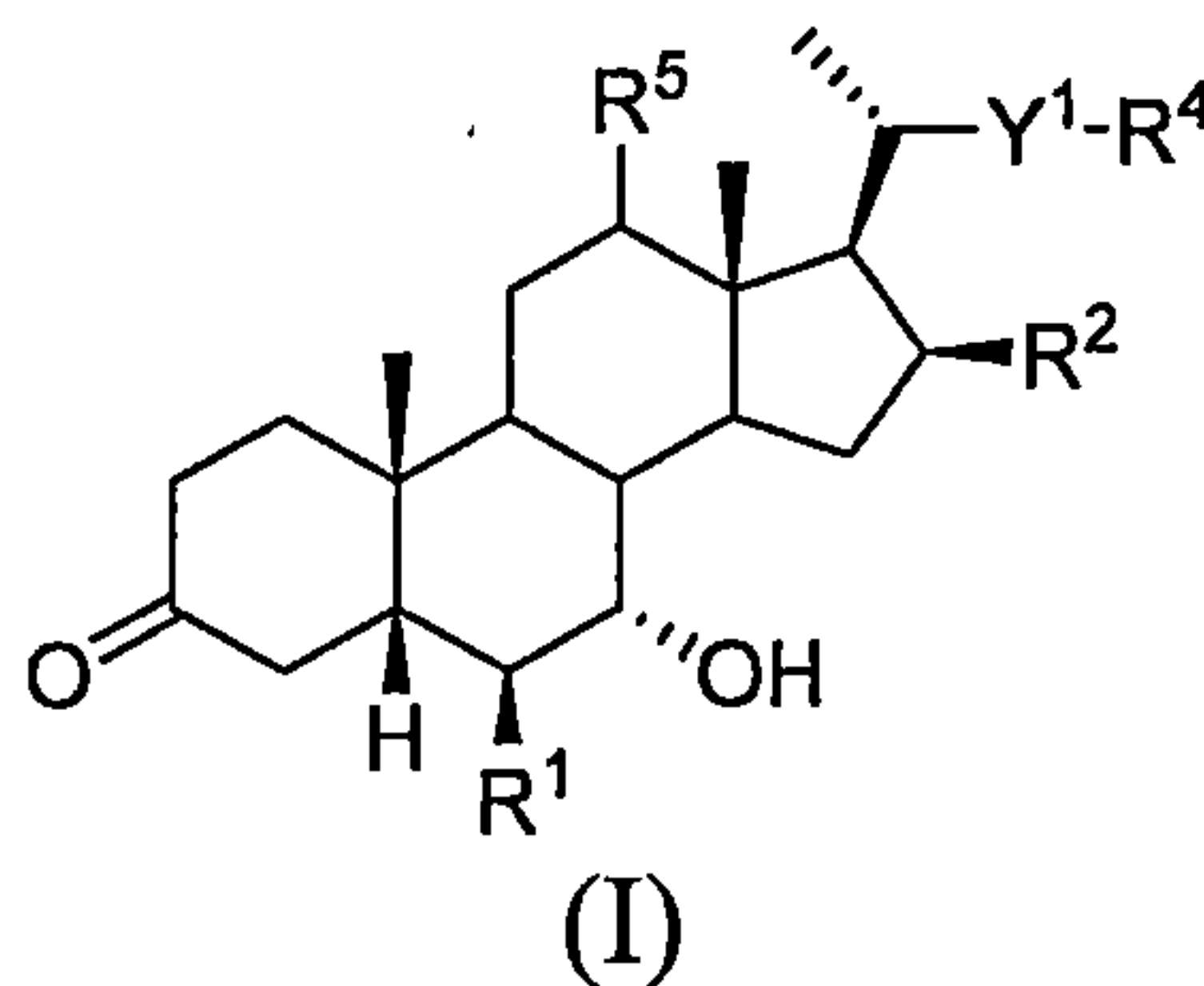
【發明名稱】

化合物(二)

COMPOUNDS

【中文】

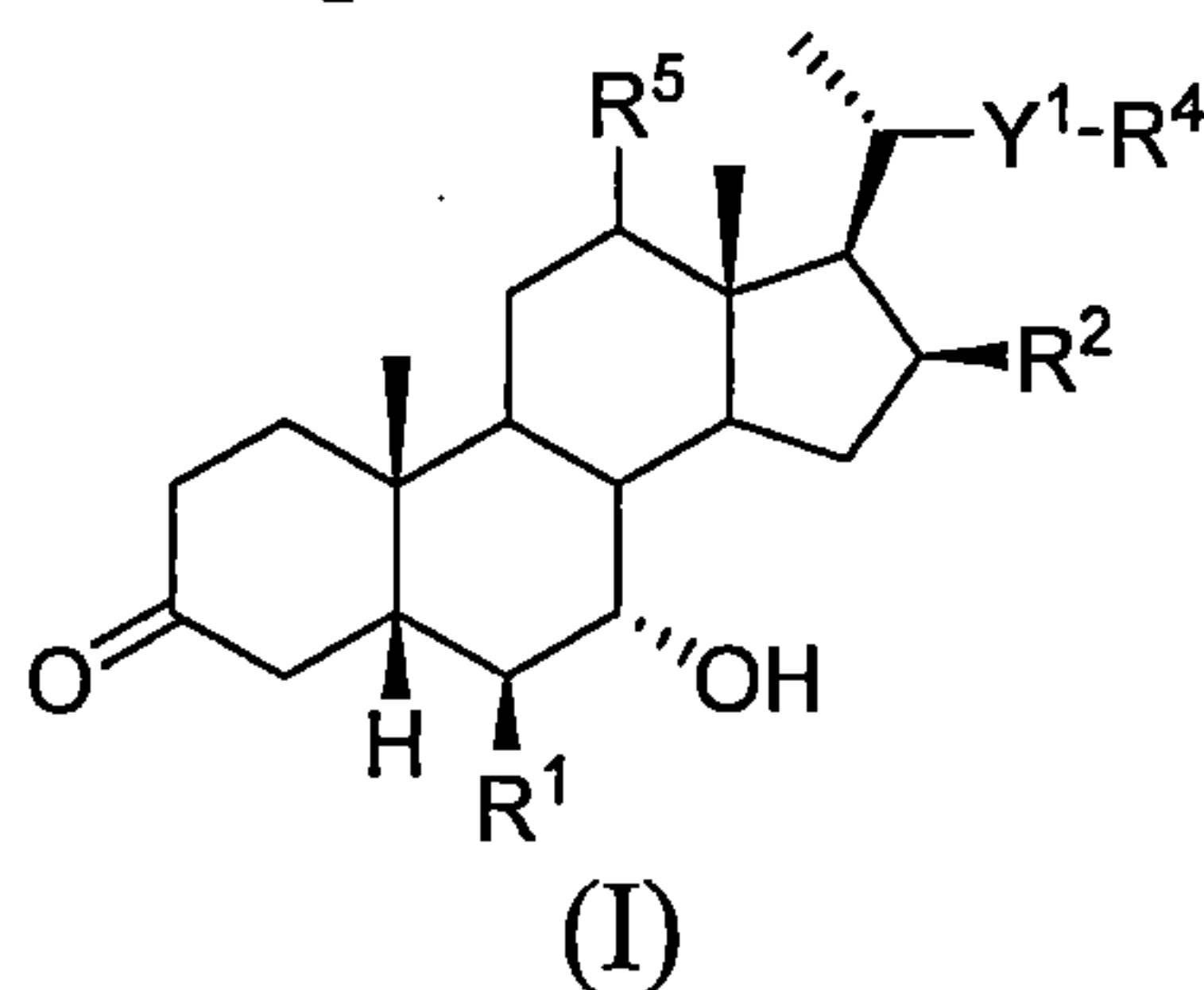
本發明係關於式(I)化合物：



其中， R^1 、 R^2 、 Y 、 R^4 及 R^5 係如本文所定義。該化合物為合成性膽汁酸合成時的中間體。

【英文】

The invention relates to compounds of formula (I) :



wherein R^1 , R^2 , Y , R^4 and R^5 are as defined herein. The compounds are intermediates in the synthesis of synthetic bile acids.

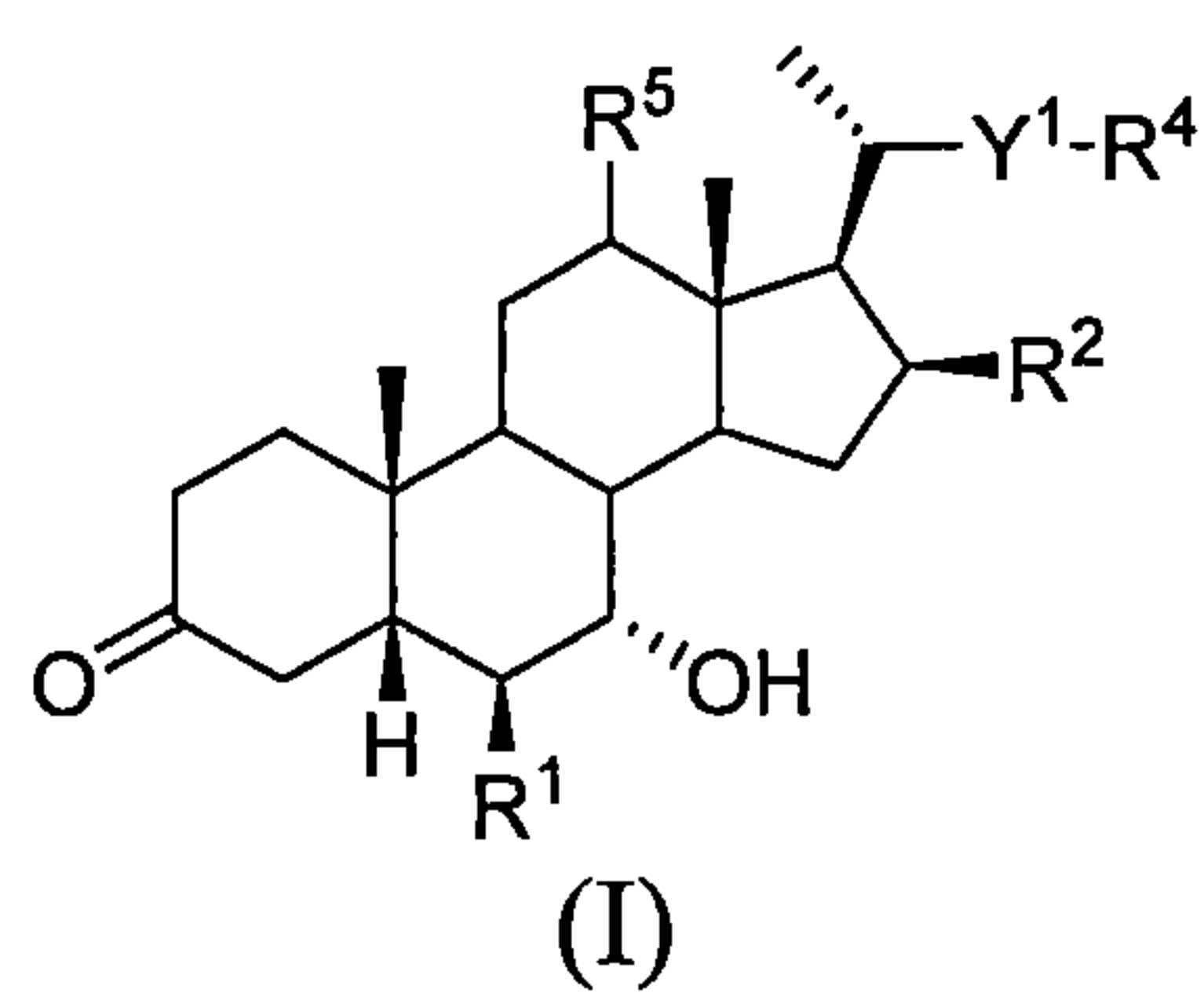
【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

化合物(二)

COMPOUNDS

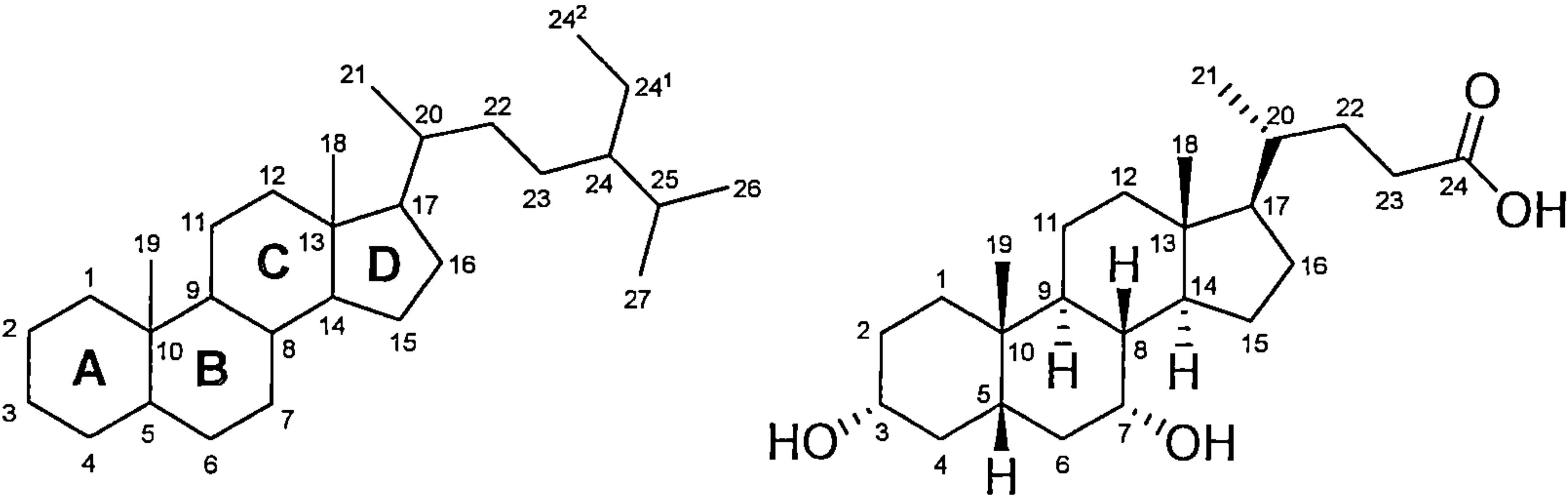
【技術領域】

本發明係關於化合物，其為合成具有藥理活性之膽汁酸衍生物的中間體。特定言之，本發明係關於合成奧貝膽酸(obeticholic acid)及其類似物的中間體。此外，本發明係關於合成這些中間體之方法，及由本發明化合物來製備奧貝膽酸及奧貝膽酸類似物之方法。

【先前技術】

膽汁酸為在哺乳類膽汁中發現的類固醇酸且包括，例如膽酸、鵝脫氧膽酸(chenodeoxycholic acid)、石膽酸(lithocholic acid)及脫氧膽酸之化合物，其等均於人類中發現。多種膽汁酸為法尼醇 X 受體(farnesoid X receptor; FXR) 的天然配體，其係表現於哺乳類，包括人類之肝臟及小腸。

膽汁酸為類固醇之衍生物且依相同的方式來編號。下列係顯示類固醇之一般編號系統及於鵝脫氧膽酸之碳原子的編號。



一般類固醇編號

CDCA 編號

FXR 之激動劑業經發現可使用於治療膽汁淤積性肝臟疾病，包括原發性膽汁性肝硬化及非酒精性脂肪性肝炎(參見 Jonker et al., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2012, 130, 147-158)。

熊脫氧膽酸(UDCA)，為一最初從熊的膽囊中分離之膽汁酸，目前係使用來治療膽汁淤積性肝臟疾病，雖然其顯示於 FXR 無活性。

除了其等於 FXR 的作用，膽汁酸及其等之衍生物亦為 G 蛋白偶合受體 TGR5 之調節劑。此為 G-蛋白偶合受體之似視紫紅質超家族成員且於膽汁酸信號網路中有重要作用，其補充了 FXR 的角色。

由於 FXR 及 TGR5 激動劑於治療膽汁淤積性肝臟疾病之重要性，已努力開發於這些受體上具有激動劑活性之新化合物。一個特別重要的活性化合物為奧貝膽酸(obeticholic acid)，其為 FXR 及 TGR5 兩者之強效激動劑。奧貝膽酸係說明於 WO 02/072598 及 EP1568706，此兩者係揭示由 7-酮基石膽酸製備奧貝膽酸的方法，其中 7-酮基石膽酸係由膽酸所衍生。其他製備奧貝膽酸及其衍生物之方法係說明於 WO 2006/122977，US 2009/0062256 及 WO 2013/192097 且所有這些方法均由 7-酮基石膽酸開始。

由關於製備奧貝膽酸之方法的專利公開案數量可清楚的知道，合成此化合物絕非簡單，且事實上，現今使用之由膽酸起始之製法，具有 12 個步驟及低的總產率。

除了此製法之低效率及高成本以外，起始物質之成本及供貨情況亦為問題。膽酸，現今製備奧貝膽酸之起始物質，為一天然膽汁酸，其通常是由宰殺之牛隻及其他動物中得到。此意謂膽酸及其他膽汁酸之供貨情況受限於可宰殺之牛隻數量。由於膽汁淤積性肝病的發病率在全世界不斷增加，合成膽汁酸如奧貝膽酸之需求也很可能會增加，且令人懷疑是否天然衍生之膽汁酸的供應將繼續足夠滿足需求。

再者，使用衍生自動物之起始物質意指該物質有被污染的可能性，該傳染原如病毒或病原性蛋白顆粒(prions)，如果不採取措施來防止，其不僅可能危害工作者，且可能潛在地污染最終產物。

雖然有些罹患膽汁淤積性肝病之病患可以用熊脫氧膽酸進行治療，此亦為天然膽汁酸並面對有限供貨情況及高成本之一些問題。

【發明內容】

在試圖解決與使用膽汁酸作為起始物質相關的問題時，本案發明人已設計出合成如奧貝膽酸之合成性膽汁酸衍生物的方法，其係使用植物固醇類固醇類作為起始物質。

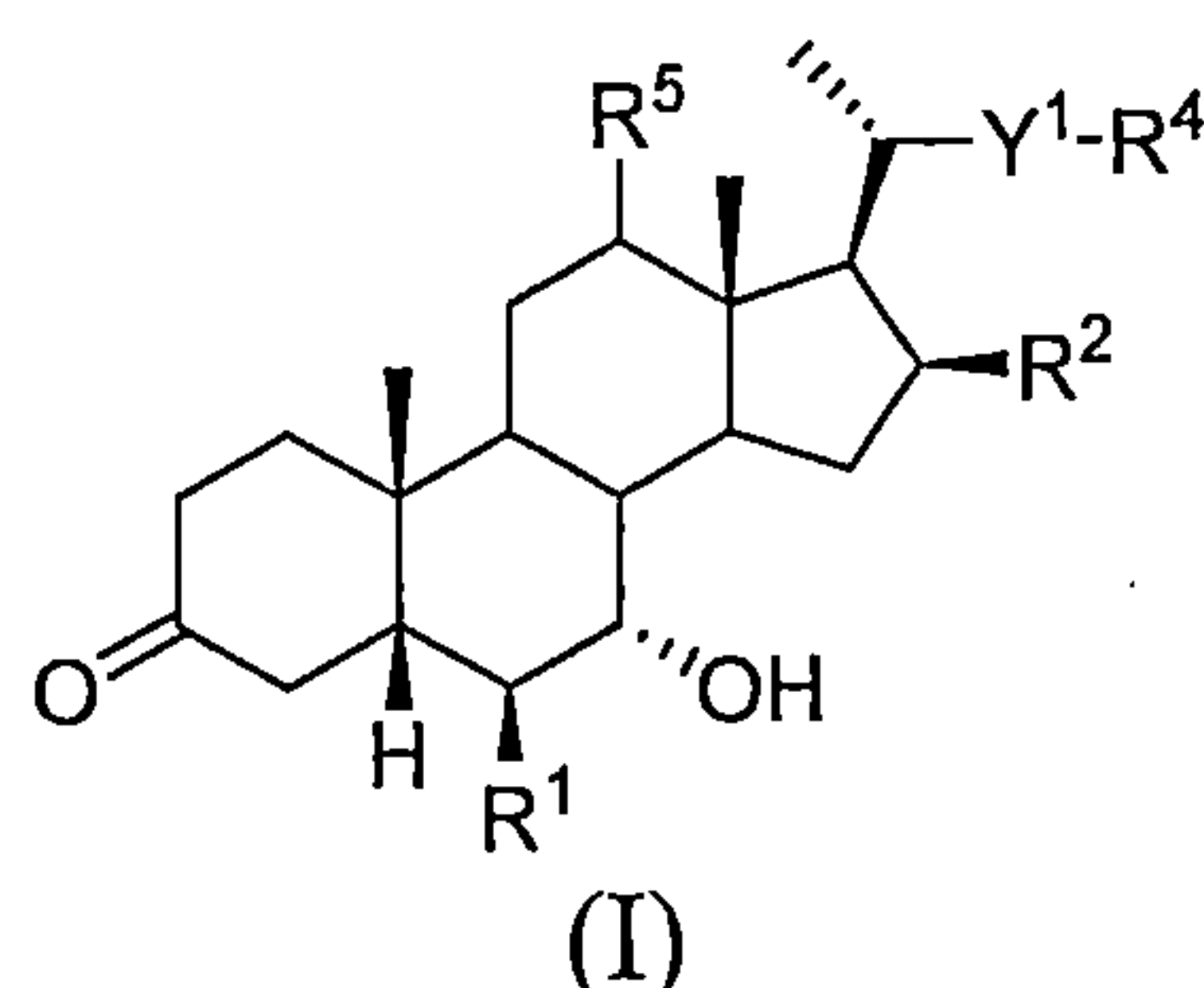
本案發明人業已發展出一製備合成之膽汁酸的方法，其係經由新穎中間體而進行且其係提供較現行製法顯著更高產量之最終產物。該製法是可調整的且可使用各種不同起始物質包括動物，真菌及植物固醇類。

可用作為起始物質之適當動物固醇類包括脫氧膽酸、膽酸，而真菌固醇類則包括麥角固醇。

植物固醇類因顯著成本較低而較膽汁酸廣泛應用，且實際上，為其他製法中常見的廢棄產物。可用作為起始物質之適當植物固醇及植物固醇衍生物包括雙諾膽烯醇(bis-norcholenol) (亦已知為 20-羥基甲基孕甾-4-烯-3-酮)、雄烯二酮、雄烯二烯二酮、脫氫表雄酮、豆固醇、菜子固醇，菜油固醇及 β -麥固醇。

本發生係關於新穎製法中之中間體以及關於製備該中間體之方法及將其等轉化為想要之產物的方法。

因此，本發明提供通式(I)化合物：



其中：

R^1 為 C_{1-4} 烷基，其視情況的被一個或多個選自鹵素、 OR^6 或 NR^6R^7 之取代基所取代；

其中，各個 R^6 及 R^7 係獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^2 為 H、鹵素或 OH 或經保護之 OH；

Y^1 為鍵或具有由 1 至 20 個碳原子之伸烷基連接子基團，且視情況的被一個或多個基團 R^3 所取代；

各個 R^3 係獨立為鹵素、 OR^8 或 NR^8R^9 ；

其中各個 R^8 及 R^9 係獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；

且

R^4 為 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{10} 、 $OSi(R^{13})_3$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 OSO_2R^{10} 、 SO_3R^{10} 、或 OSO_3R^{10} ；

其中，各個 R^{10} 及 R^{11} 係獨立為：

a. 氫或

b. C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 $-O-C_{1-20}$ 烷基、 $-O-C_{2-20}$ 烯基或 $-O-C_{2-20}$ 炔基，其中任一個係視情況的被一個或多個選自下列之取代基所取代：鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR^{19} 、 SR^{19} 、 SO_2R^{19} 、 SO_3R^{19} 或 $N(R^{19})_2$ 、或 6-至 14-員芳基或 5-至 14-員雜芳基基團，其中任一個係視情況的被下列者所取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR^{19} 、 SR^{19} 、 SO_2R^{19} 、 SO_3R^{19} 或 $N(R^{19})_2$ ；或

c. 6-至 14-員芳基或 5-至 14-員雜芳基基團，其中任一個係視情況的被一個或多個選自下列之取代基所取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵素、NO₂、CN、OR¹⁹、SR¹⁹、SO₂R¹⁹、SO₃R¹⁹ 或 N(R¹⁹)₂；

d. 聚乙二醇殘基；

各個 R¹⁹ 係獨立選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、或 6-至 14-員芳基或 5-至 14-員雜芳基基團，其中任一個係視情況的被鹵素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 鹵烷基所取代；

各個 R¹³ 係獨立為

a. C₁₋₂₀ 烷基、C₂₋₂₀ 烯基或 C₂₋₂₀ 炔基，其視情況的被一個或多個選自下列之取代基所取代：鹵素、NO₂、CN、OR¹⁹、SR¹⁹、SO₂R¹⁹、SO₃R¹⁹ 或 N(R¹⁹)₂、6-至 14-員芳基或 5-至 14-員雜芳基基團，其中任一個係視情況的被下列者所取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵素、NO₂、CN、OR¹⁹、SO₂R¹⁹、SO₃R¹⁹ 或 N(R¹⁹)₂；或

b. 6-至 14-員芳基或 5-至 14-員雜芳基基團，其係視情況的被一個或多個選自下列之取代基所取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵素、NO₂、CN、OR¹⁹、SR¹⁹、SO₂R¹⁹、SO₃R¹⁹ 或 N(R¹⁹)₂；

各個 R¹⁹ 係獨立選自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 鹵烷基；

R⁵ 為 H 或 OH 或經保護之 OH；

或其鹽或同位素變體。

通式(I)化合物為合成製藥活性化合物之中間體，如奧貝膽酸及其衍生物。

於本案說明書中，除非文意另有所指，由於語言表達或必要的暗示，「包括」，或變化，如「包括(comprises)」或「包括(comprising)」

係作為包含的意義使用，亦即，以註明所指出特徵的存在，但不排除在本發明的各種實施例中其他特徵的存在或附加。

所有於說明書中引證之公開案，包括但非侷限於專利案及專利申請案，係合併於本文中作為參考，如同各別公開案具體並各別的指明合併於本文中作為參考，如所充分闡述。

於本申請案中，「C₁₋₂₀」烷基之詞係指直鏈或分支具有 1 至 20 個碳原子之完全飽和烴基。該詞包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。其他烷基基團，例如，C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₃ 烷基係定義如前但含有不同數目之碳原子。

「C₁₋₆ 鹵烷基」之詞係指定義如前之直鏈或分支具有 1 至 6 個碳原子且被一個或多個鹵素原子取代之烷基，多至全鹵素取代。實例包括三氟甲基、氯乙基及 1,1-二氟乙基。

「C₂₋₂₀ 烯基」之詞係指直鏈或分支具有由 2 至 20 個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之烴基。實例包括乙烯基、丙-1-烯基、己-2-烯基等。

「C₂₋₂₀ 炔基」之詞係指直鏈或分支具有由 2 至 20 個碳原子及至少一個碳-碳叁鍵之烴基。實例包括乙炔基、丙-1-炔基、己-2-炔基等。

「伸烷基」之詞係指直鏈或分支完全飽和之烴鏈。伸烷基基團之實例包括 -CH₂-、-CH₂CH₂-、CH(CH₃)-CH₂-、CH₂CH(CH₃)-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₂CH₃)-及-CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂-。

「伸烯基」之詞係指直鏈或分支含有至少一個碳-碳雙鍵之烴鏈。伸烯基基團之實例包括-CH=CH-、-CH=C(CH₃)-、-CH₂CH=CH-、-CH=CHCH₂-、CH₂CH₂CH=CH-、CH₂CH=C(CH₃)-及-CH₂CH=C(CH₂CH₃)-。

「伸炔基」之詞係指直鏈或分支含有至少一個碳-碳叁鍵之烴鏈。伸炔基基團之實例包括-C≡C-、-CH₂C≡C-、-C≡C-CH₂-、CH₂CH₂C≡C-、

$\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2\text{-}$ 及 $\text{-CH}_2\text{CH}=\text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 。

「芳基」及「芳族」之詞係指具有由 6 至 14 個環碳原子(除非另有指明)且含有至多三個環之具有芳族特性之環基團。其中之芳基基團含有一個以上之環，並非所有的環於特性上必須為芳族。實例包括苯基、萘基及蒽基以及部份飽和系統，如四氫萘基、茛滿基及茛基。

「雜芳基」及「雜芳族」之詞係指具有由 5 至 14 個環碳原子(除非另有指明)，其中至少一個係選自 N、O 及 S 之雜原子，且含有至多三個環之具有芳族特性之環基團。其中之雜芳基基團含有多於一個環，並非所有的環於特性上必須為芳族。雜芳基基團之實例包括吡啶、嘧啶、呋喃、苯並呋喃、苯並咪唑及吲哚(indolene)。

「鹵素(halogen)」之詞係指氟、氯、溴或碘且「鹵(halo)」之詞係指氟、氯、溴或碘基團。

「同位素變體」之詞係指同位素標記之化合物，其係與於式(I)中敘述者相同，但實際上一個或多個原子係被具有與在自然界中最常見的原子質量或原子數目不同之原子質量或原子數目之原子所代替，或其中具有較不常於自然界中發現的原子質量或原子數目之原子的比率已提高(後一種概念係指稱為「同位素富集」)。可合併至本發明化合物中之同位素之實例包括氫，碳，氮，氧，氟，碘及氯之同位素，如 2H (氘)、 3H 、 11C 、 13C 、 14C 、 18F 、 123I 或 125I (如 3H 、 11C 、 14C 、 18F 、 123I 或 125I)，其可為天然生成或非天然生成之同位素。

聚乙二醇(PEG)為一聚乙醚化合物，呈直線型式者之通式為 $\text{H-[OCH}_2\text{-CH}_2\text{]}_n\text{-OH}$ 。聚乙二醇殘質為一 PEG，其中，該 H 端係被一將其連接至分子其餘部分之鍵所代替。

分支型，包括超分支型及樹突型，亦可考慮且通常係已知於技藝中。典型的，分支之聚合物具有中央分支核部分及多個連接至中央分

支核之直線聚合物鏈。PEG 通常係以分支型式來使用，其可藉由添加環氧乙烷至多種多元醇，如甘油、甘油寡聚體、季戊四醇及山梨糖醇而製備。該中央分支部分亦可衍生自數個胺基酸，如離胺酸。該分支之聚(乙二醇)可以通式如 $R(-\text{PEG}-\text{OH})_m$ 來代表，其中，R 係衍生自核部分，如甘油、甘油低聚物、或季戊四醇，且 m 代表臂數目。多臂 PEG 分子，如該等說明於 US 5,932,462；US 5,643,575；US 5,229,490；US 4,289,872；US 2003/0143596；WO 96/21469；及 WO 93/21259 者亦可使用。

該 PEG 聚合物之平均分子量為，例如，600-2,000,000 Da、60,000-2,000,000 Da、40,000-2,000,000 Da、400,000-1,600,000 Da、800-1,200,000 Da、600-40,000 Da、600-20,000 Da、4,000-16,000 Da、或 8,000-12,000 Da。

「經保護之 OH」之詞係指經任何適當保護基保護之 OH 基團。例如，該經保護之 OH 可為定義如前之基團 R^4 。

適當的保護基團包括酯類，從而例如，當 R^2 及/或 R^5 為經保護之 OH 時， R^2 及/或 R^5 可獨立為基團 $\text{OC}(\text{O})R^{14}$ ，其中 R^{14} 為定義如前之基團 R^{10} 。矽烷基醚亦為適當，且於此情況時， R^2 及/或 R^5 可獨立為基團 $\text{OSi}(R^{16})_3$ ，其中各個 R^{16} 係獨立為定義如前之基團 R^{13} 。

OH 之其他適當保護基為精於此方面技藝者所熟知(參見 Wuts, PGM 及 Greene, TW (2006) 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA)。

至於在鹼性條件下為穩定之保護基意指該保護基無法藉由鹼處理移除。

通式(I)化合物之適當鹽類包括鹼性加成鹽類，如鈉、鉀、鈣、鋁、

鋅、鎂及其他金屬鹽類以及膽鹼、二乙醇胺、乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(meglumine)及其他熟知之鹼性加成鹽類，如摘錄於 Paulekuhn et al., J. Med. Chem. 2007, 50, 6665-6672 及/或精於此方面技藝者所熟知。

於某些適當之通式(I)化合物中：

R^1 為 C_{1-4} 烷基，其視情況的被一個或多個選自鹵素、 OR^6 或 NR^6R^7 之取代基所取代；

其中各個 R^6 及 R^7 係獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^2 為 H、鹵素或 OH；

Y^1 為鍵或具有由 1 至 6 個碳原子且視情況的被一個或多個基團 R^3 所取代之伸烷基連接子基團；

各個 R^3 係獨立為鹵素、 OR^8 或 NR^8R^9 ；

其中，各個 R^8 及 R^9 係獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^4 為 $C(O)OR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 OSO_2R^{10} 、 SO_3R^{10} 、或 OSO_3R^{10} ；

其中，各個 R^{10} 為氫或 C_{1-6} 烷基或苄基，其中任一個可視情況的被一個或多個鹵素取代基所取代，且 R^{11} 為氫或 C_{1-6} 烷基，苄基， $-C_{1-4}$ 伸烷基- SO_3H 或 $-C_{1-4}$ 伸烷基- $SO_3(C_{1-4}$ 烷基)，其中任一個可視情況的被一個或多個鹵素取代基所取代；且

R^{5b} 為 H 或 OH；

或其鹽。

於適當的通式(I)化合物中， R^1 可為 C_{1-4} 烷基，其視情況的被一個或多個選自鹵素， OR^6 或 NR^6R^7 之取代基所取代，其中， R^6 及 R^7 係各自獨立為 H，甲基或乙基，尤其是 H 或甲基。

更適當的， R^1 為未經取代之 C_{1-4} 烷基。

於特別適當的化合物中， R^1 為乙基。

於某些通式(I)化合物中， Y^1 為一鍵。

適當的，於通式(I)化合物中， Y^1 為具有由 1 至 15 個碳原子之伸烷基連接子基團，更適當的為 1 至 12、1 至 10 或 1 至 8 個碳原子，且視情況的被一個或多個定義如上之基團 R^3 所取代。典型的，各個 R^3 係獨立為鹵素、 OR^8 或 NR^8R^9 ；其中，各個 R^8 及 R^9 係獨立選自 H、甲基或乙基，尤其是 H 或甲基。

於某些適當之化合物中， Y^1 為未經取代之具有由 1 至 15 個碳原子，更適當的 1 至 12 個、1 至 10 個或 1 至 8 個碳原子的伸烷基連接子。

於某些適當之通式(I)化合物中， R^2 為 H。

於其他適當之通式(I)化合物中， R^2 為 OH。

仍於其他適當之通式(I)化合物中， R^2 為經保護之 OH 基團。當 R^2 為經保護之 OH 基團時，其可為於鹼性環境中不穩定之基團，因此用鹼處理而將經保護之 OH 基團轉化為 OH。此等基團之實例已為此方面技藝所熟知且包括定義如前之基團 $OC(O)R^{14}$ ，其中 R^{14} 係定義如上通式(I)中之基團 R^{10} 。

特別適當之 R^{14} 基團係如定義如下之 R^{10} 。

或者， R^2 可為在鹼性環境中穩定之 OH 基團。此等基團之實例包括 $OSi(R^{16})_3$ ，其中各個 R^{16} 係獨立為定義如前之基團 R^{13} 。

特別適當之 R^{16} 基團係如定義如下之 R^{13} 。

於通式(I)化合物中， R^4 為 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{10} 、 $OSi(R^{13})_3$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 OSO_2R^{10} 、 SO_3R^{10} 、或 OSO_3R^{10} 。

適當的， R^4 為 $C(O)OR^{10}$ 、 OR^{10} ， SO_3R^{10} 、或 OSO_3R^{10} 。

更適當的， R^4 為 $C(O)OR^{10}$ 、 SO_3R^{10} 、或 OSO_3R^{10} 。

適當的，各個 R^{10} 及 R^{11} 係獨立為：

- a. 氫或
- b. C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 $-O-C_{2-10}$ 烯基或 $-O-C_{2-10}$ 炔基，其中任何一個係視情況的被一個或多個定義如前之取代基所取代；或
- c. 6-至 10-員芳基或 5-至 10-員雜芳基基團，其視情況的被一個或多個定義如前之取代基所取代。
- d. 聚乙二醇殘基。

更適當的，各個 R^{10} 及 R^{11} 係獨立為

- a. 氫或
- b. C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基或 $-O-C_{1-10}$ 烷基，其視情況的被一個或多個定義如前之取代基所取代，或
- c. 6-至 10-員芳基基團，其視情況的被一個或多個定義如前之取代基所取代。

適當的，各個 R^{13} 係獨立選自：

- a. C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基，其視情況的被一個或多個定義如前之取代基所取代；或
- b. 6-至 10-員芳基或 5-至 10-員雜芳基基團，其視情況的被一個或多個定義如前之取代基所取代。

更適當的，各個 R^{13} 係獨立選自：

- a. C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基，其視情況的被一個或多個定義如前之取代基所取代；或
- b. 6-至 10-員芳基基團，其視情況的被一個或多個定義如前之取代基所取代。

仍為更適當的，各個 R^{13} 係獨立選自 C_{1-10} 烷基或苯基，其中任

一個係視情況的如前所述被取代。

R^{10} 及 R^{11} 基團之烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯基氧基及炔基氧基，及 R^{13} 基團之烷基、烯基及炔基之適當取代基，包括鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR^{19} 、 SR^{19} 、 SO_2R^{19} 、 SO_3R^{19} 或 $N(R^{19})_2$ ，或 6-至 10-員芳基或 5-至 14-員雜芳基基團，其中任一個係視情況的被下列所取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR^{19} 、 SO_2R^{19} 、 SO_3R^{19} 或 $N(R^{19})_2$ ；其中， R^{19} 係定義如前。

這些 R^{10} ， R^{11} 及 R^{13} 基團之更適當的取代基包括鹵素、 OR^{19} 、 $N(R^{19})_2$ 或 6-至 10-員芳基基團，其視情況的如前所述被取代，更適當的視情況被下列所取代：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ ；例如氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、胺基、甲基胺基及二甲基胺基。

芳基及雜芳基 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{13} 基團之適當的取代基包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR^{19} 、 SR^{19} 或 $N(R^{19})_2$ 。

這些 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{13} 基團之更適當的取代基包括 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵素、 OR^{19} 或 $N(R^{19})_2$ ；特別是鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 。

芳基及雜芳基 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{13} 基團之取代基的具體實例包括氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、胺基、甲基胺基及二甲基胺基。

如前文所述，各個 R^{19} 係獨立選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、或 6-至 14-員芳基或 5-至 14-員雜芳基基團，其中任一個係視情況的被一個或多個鹵素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基取代基所取代。

適當地， R^{19} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、或 6-至 10-員芳基或 5-至 10-員雜芳基基團，其視情況的被一個或多個鹵素， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基之取代基所取代。

更適當地， R^{19} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或苯基，其視情況的被一個或多個鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基之取代基所取代。

R^{19} 之具體實例包括 H、甲基、乙基、三氟甲基或苯基，其視情況的被一個或多個氟、氯、甲基、乙基或三氟甲基基團所取代。

於某些通式(I)化合物中， R^5 為 H。

於其他適當通式(I)化合物中， R^5 為 OH。

於仍有之其他適當通式(I)化合物中， R^5 為經保護之 OH 基團。

於仍有之其他適當通式(I)化合物中， R^5 為經保護之 OH 基團。當 R^5 為經保護之 OH 基團，其可為在鹼性環境下不穩定之基團，因此用鹼處理而將該經保護之 OH 基團轉化為 OH。此等基團之實例係此方面技藝所熟知且包括定義如前之 $OC(O)R^{14}$ ，其中， R^{14} 係定義如前通式(I)中之 R^{10} 。

特別適當之 R^{14} 基團係如定義如上之 R^{10} 基團。

或者， R^5 可為在鹼性環境中穩定之 OH 基團。此等基團之實例包括 $OSi(R^{16})_3$ ，其中各個 R^{16} 係獨立為定義如上之基團 R^{13} 。

特別適當之 R^{16} 基團係如定義如上之 R^{13} 基團。

於某些適當通式(I)化合物中，獨立或以下任何組合：

Y^1 為鍵或具有 1 至 3 個碳原子且視情況的被一個或兩個 R^3 基團所取代之伸烷基基團；

R^4 為 $C(O)OR^{10}$ 、 SO_3R^{10} 、或 OSO_3R^{10} ，其中 R^{10} 係定義如上，但更適當的為 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；且

R^5 為 H 或 OH。

於某些更適當之化合物中，獨立或以下任何組合：

R^1 為乙基；及/或

R^2 為 H；及/或

Y^1 為鍵、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；及/或

R^4 為 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、其中 R^{10} 為 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；及/或

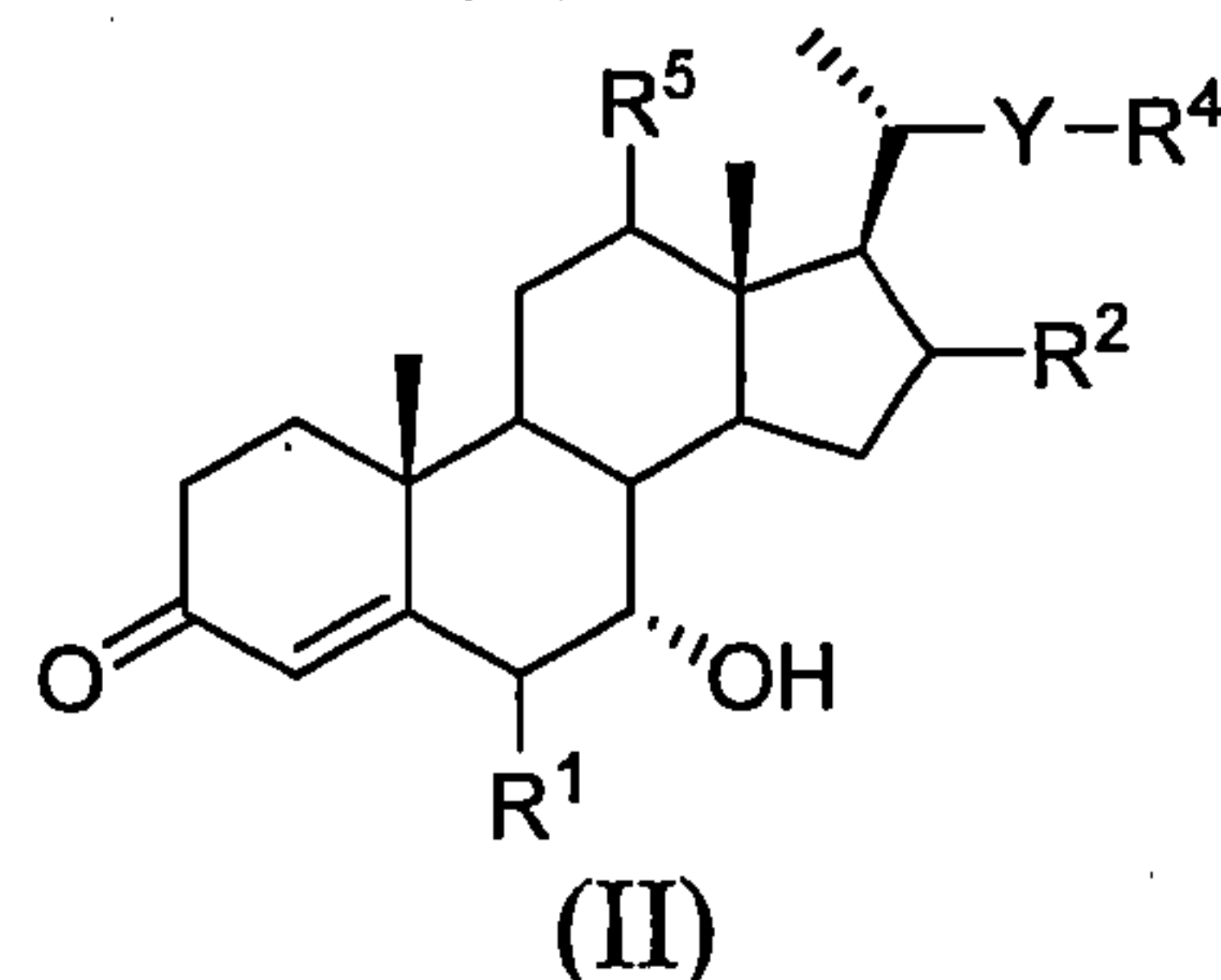
R^5 為 H。

本發明特別適當的化合物為

(6 β , 5 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-脫氧膽(cholan)-24-酸(oic acid)；

及其 C_{1-6} 烷基酯及苄基酯類及其鹽類，尤其是甲基酯及乙基酯。

通式(I)化合物可由通式(II)化合物藉由還原而製備：



其中， R^1 ， R^2 ， R^4 及 R^5 定義如通式(I)中者；且

Y 為鍵或具有 1 至 20 個碳原子且視情況被一個或多個基團 R^3 所取代之伸烷基連接子基團，其中， R^3 係定義如通式(I)中者。

在某些通式(II)化合物中，Y 為鍵。

適當地在通式(II)化合物中，Y 為具有 1 至 15，更適當 1 至 12，1 至 10 或 1 至 8 個碳原子且視情況被一個或多個如上所定義之基團 R^3 所取代之伸烷基或伸烯基連接子基團。典型地，各 R^3 獨立地為鹵素、 OR^8 或 NR^8R^9 ；其中各 R^8 及 R^9 獨立地選自 H、甲基或乙基，特別是 H 或甲基。

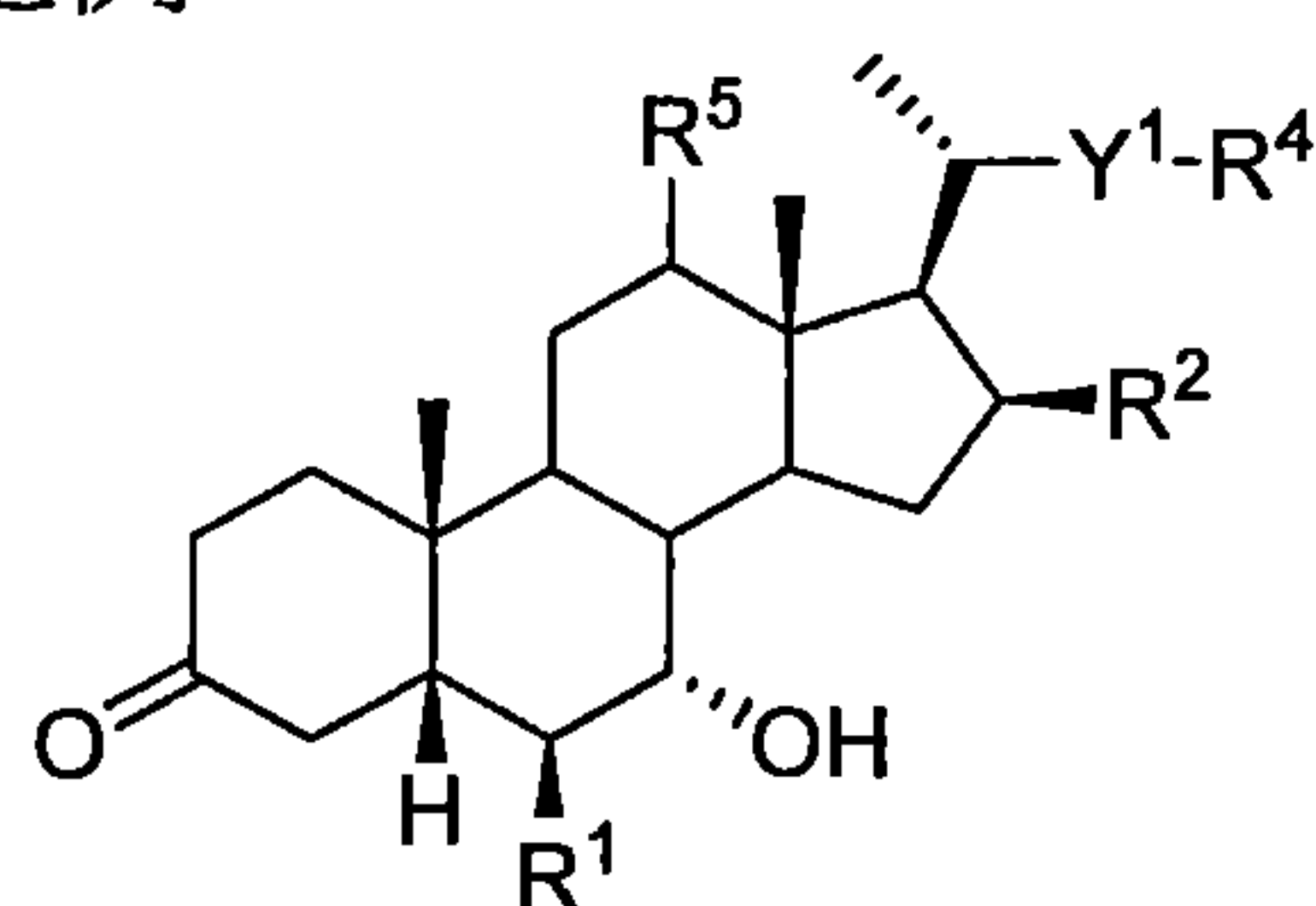
在某些適當之通式(II)化合物中，Y 為具有 1 至 15，更適當 1 至 12，1 至 10 或 1 至 8 個碳原子之未經取代之伸烷基或伸烯基連接子基

團。

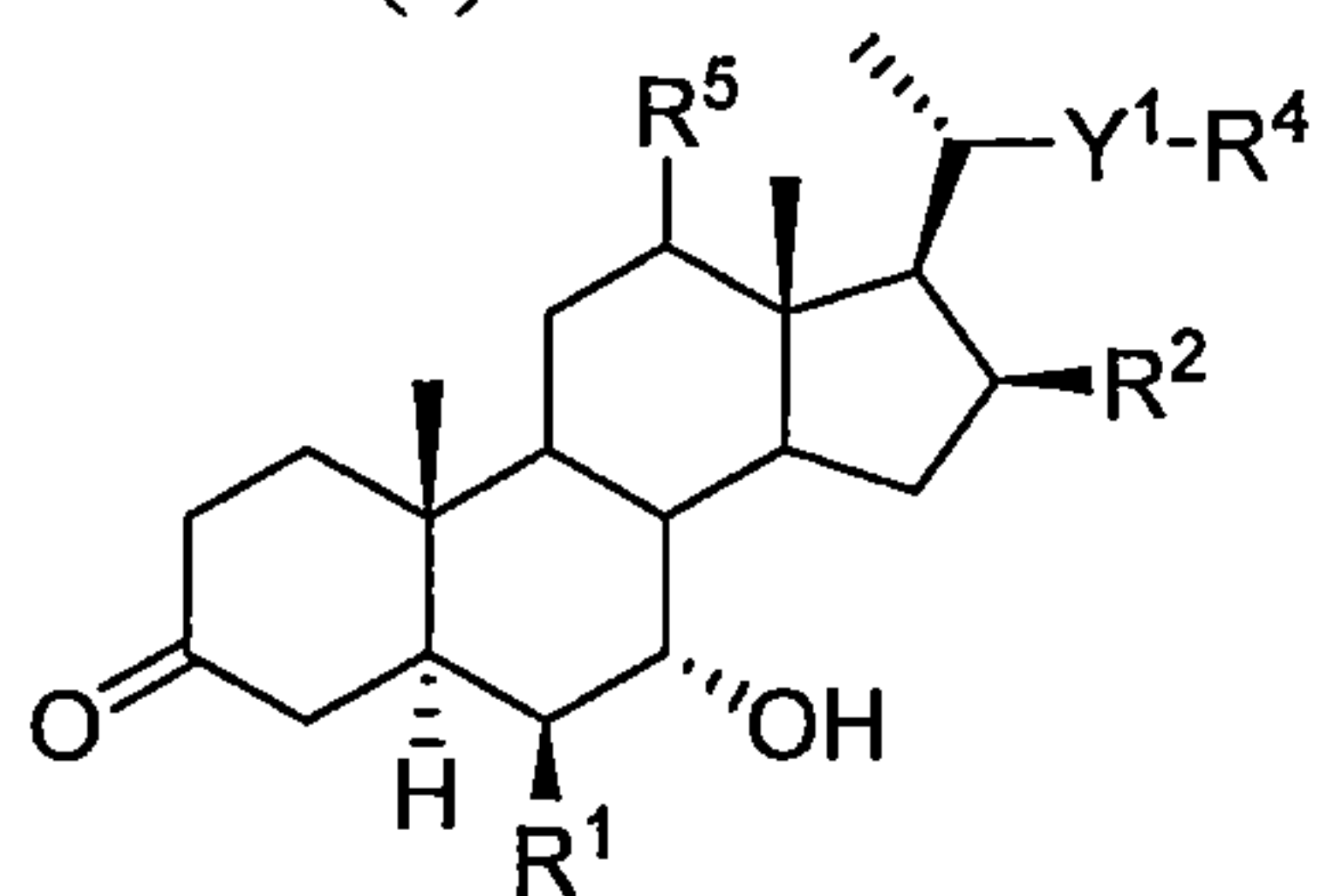
特定 Y 基團之例子包括鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 。

通式(II)化合物轉化為通式(I)化合物可藉由氫化，通常是催化性
 氫化進行。適當之催化性氫化的觸媒包括鈀/碳、鈀/碳酸鈣、鈀/氧化
 鋁、鉑/鈀或雷氏鎳觸媒。該反應可在有機溶劑，其可為醇溶劑，例如
 甲醇、乙醇或異丙醇；醋酸乙酯；吡啶；醋酸；環戊基甲基醚(CPME)
 或 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)中進行。有機溶劑可視情況地與共溶劑，
 如丙酮或水混合及/或鹼，如三乙胺亦可添加。

觸媒與溶劑之選擇影響通式(I)所要產物與其通式(XXX)異構物
 之比例：

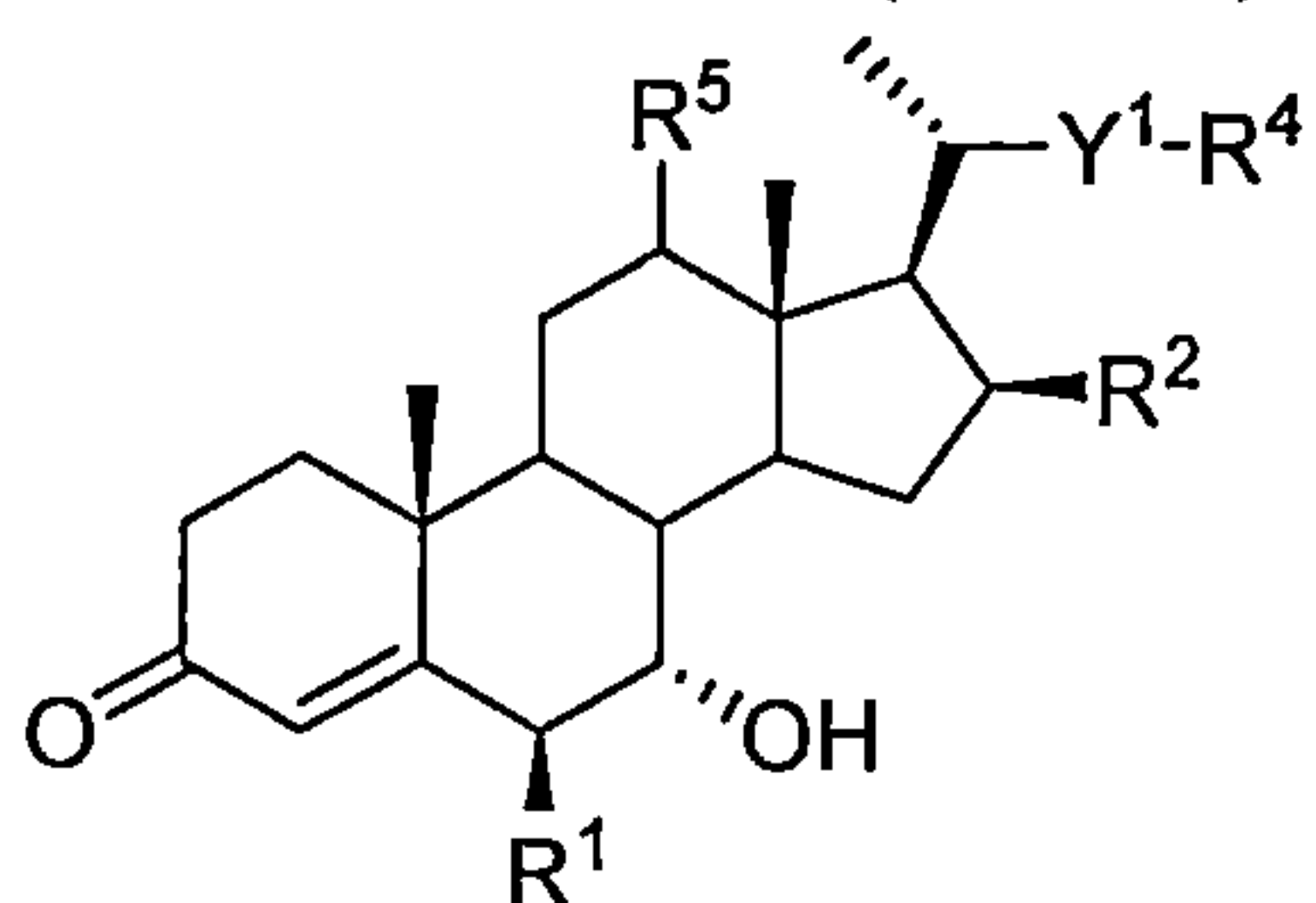


(I)



(XXX)。

其亦影響通式(XXXI)中間體至產物的轉化率：



(XXXI)。

更適當地，使用鈀/碳或鈀/碳酸鈣觸媒。典型地，觸媒中鈀以 5-10%重量比存在，相對於基質重量(其中基質為碳、碳酸鈣等)。

產生 (I):(XXX)優異比例之溶劑包括甲醇、乙醇及 DMF，特別是甲醇及 DMF。

使用甲醇作為溶劑時，可單獨使用或在鹼，如三乙胺存在下使用。適當地，三乙胺之使用量為次化學計量之量，典型為 0.1 至 0.5 當量，相對於通式(II)起始物之量。

甲醇在三乙胺存在下產生特別高之通式(I)所要產物與通式(XXX)異構物的比例。

使用甲醇作為溶劑進行之反應可在約-30 至 25°C 下進行，且溫度對(I):(XXX)之比例僅有稍許影響。

使用 DMF 作為溶劑時，其可與共溶劑，如丙酮、tBME、THF、乙腈或丙酮/水混合。視情況地，溶劑含有次化學劑量之量的鹼，如三乙胺，典型為 0.1 至 0.5 當量，相對於通式(II)起始物之量。

使用 DMF 作為溶劑進行之反應顯然比在甲醇中進行之反應對溫度更敏感且隨著溫度上升，(I):(XXX)之比例降低。因此，適當地，反應在約-30 至 0°C，更適當地在-20 至-10°C 下進行。

已發現氫壓對於選擇性有小的影響，因此氫壓通常為約 1 大氣壓。

同樣地，稀釋對選擇性未顯現有大衝擊，因此溶劑可以任一便利量使用。

式(II)化合物之氫化亦將還原 Y 連接子基團上任一烯鍵(若存在)。

由通式(II)化合物製備通式(I)化合物之方法形成本發明之另一部份。

該方法特別適用於由通式(II)化合物，其中， R^4 為 $C(O)OR^{10}$ ，其中， R^{10} 係定義如前，但尤其是 H、 C_{1-6} 烷基或苄基來製備通式(I)化合物，其中， R^4 亦為 $C(O)OR^{10}$ 。

或者，通式(I)化合物可由其他通式(I)化合物來製備。例如， R^4 為 $C(O)OR^{10}$ 之通式(I)化合物可轉化為 R^4 為 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 OSO_2R^{10} 、 SO_3R^{10} 、或 OSO_3R^{10} 之通式(I)化合物。

R^4 為 SO_3R^{10} 之通式(I)化合物可藉由 WO2008/002573、WO2010/014836 及 WO2014/06681 中所教示之方法，由 R^4 為 $C(O)OH$ 之通式(I)化合物合成。

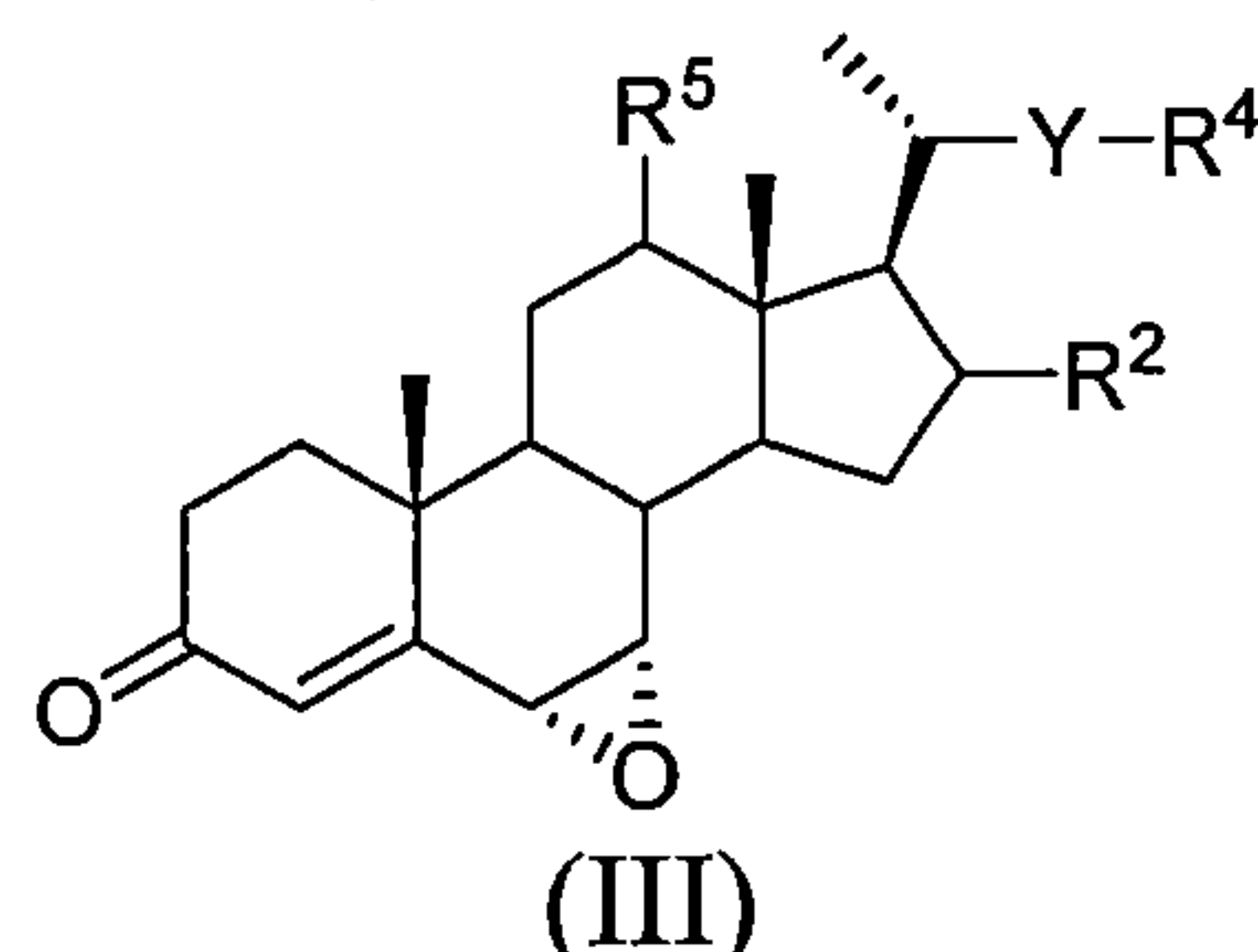
因此， R^4 為 $C(O)OH$ 之通式(I)化合物可與 C_{1-6} 烷醯基或苯甲醯氯或與 C_{1-6} 烷酸酐進行反應而保護 OH 基團，然後該經保護之化合物可與還原劑如氫化物，適當的為氫化鋁鋰或氫硼化鈉進行反應，以便將羧酸基團還原為 OH。該醇基團可使用說明於 Classon et al, J. Org. Chem., 1988, 53, 6126-6130 之三苯基膦/咪唑/鹵素法而被鹵素，例如溴或碘所代替。然後該經鹵化之化合物可與亞硫酸鈉於醇性溶劑中進行反應而得到含有 $SO_3^-Na^+$ 取代基之化合物。

R^4 為 OSO_3R^{10} 之通式(I)化合物可藉由將上述經保護之羧酸用硫酸氯予以還原而得到之醇，於一鹼如三乙胺存在之下進行反應，而得到經保護之三乙基銨鹽。保護基可使用上述鹼水解法而移除。將該羧酸予以還原接著為將所產生的醇與亞硫酸氯進行反應而得到 R^4 為 OSO_2R^{10} 之通式(I)化合物。

R^4 為 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 之通式(I)化合物可由羧酸藉由與式 $H-NR^{10}R^{11}$ 之胺於一適當溶劑中予以加熱進行反應而製備。 R^4 為 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 或 OSO_3R^{10} 之通式(I)化合物，亦可藉由類似於 Festa et al, J. Med. Chem., 2014, 57, 8477-8495 中說明之方法來製備。

含有其他 R^4 基團之通式(I)化合物可由上述通式(I)化合物藉由精於此方面技藝者所熟悉之方法來製備。這些方法亦形成本發明之一個方面。

通式(II)化合物可藉由使用有機金屬試劑使通式(III)化合物：



其中, R^2 、 R^4 及 R^5 係定義如通式(I)中者且 Y 係定義如通式(II)中者, 進行選擇性烷基化反應來製備。

適當之有機金屬試劑包括藉由式(XXIV)烷基鋰與銅(I)鹽, 特別是鹵化銅(I), 如碘化銅(I)反應形成之蓋爾曼試劑：



其中 R^1 如通式(I)所定義。

或者, 加成反應可使用格任亞試劑 R^1MgX , 其中 R^1 如通式(I)所定義且 X 為鹵化物, 如溴化乙基鎂進行且反應適當地在鋅(II)鹽, 如氯化鋅及催化量之亞銅(I)或銅(II)鹽或錯合物, 例如氯化亞銅(I)、氯化銅(II)或乙醯丙酮(acac)亞銅(I)或銅(II)錯合物存在下進行。

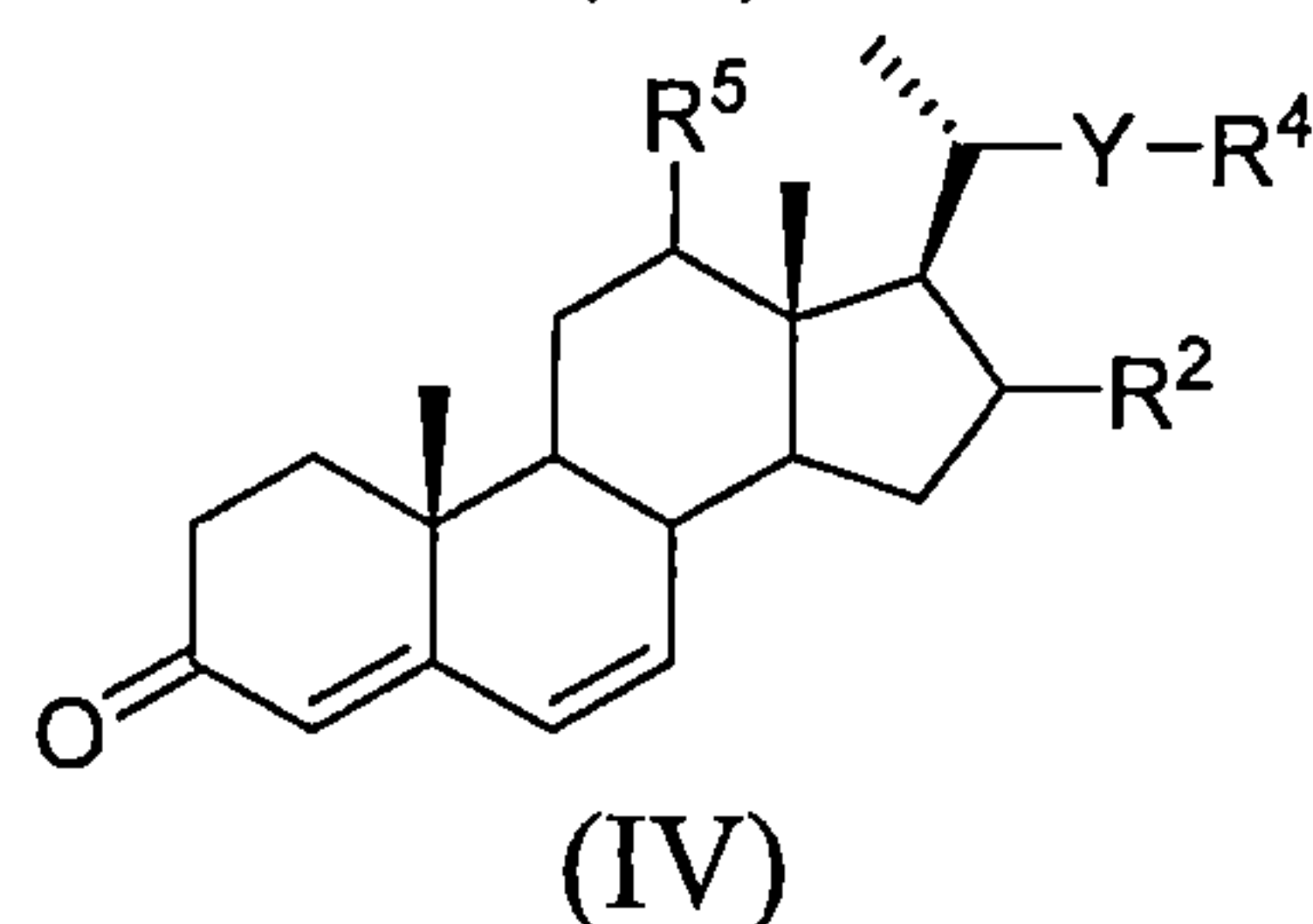
該反應可在有機溶劑, 例如醚, 如 THF、2-甲基 THF、甲基第三丁基醚 (tBME)、二乙醚中進行。令人驚奇的, 該反應溫度並非特別顯著而且在某些情況下, 該反應可在低溫, 例如於約-25 至 $0^{\circ}C$ 時進行, 其亦可成功地在至多約 $55^{\circ}C$ 之較高溫度下進行。

由通式(III)化合物製備通式(II)化合物之方法係為新穎且其本身係形成本發明之一部份。

該方法特別適用於由通式(III)化合物, 其中, R^4 為 $C(O)OR^{10}$,

其中， R^{10} 係定義如前，但尤其是 H、 C_{1-6} 烷基或苄基來製備通式(II)化合物，其中， R^4 亦為 $C(O)OR^{10}$ 。

通式(III)化合物可由通式(IV)化合物：

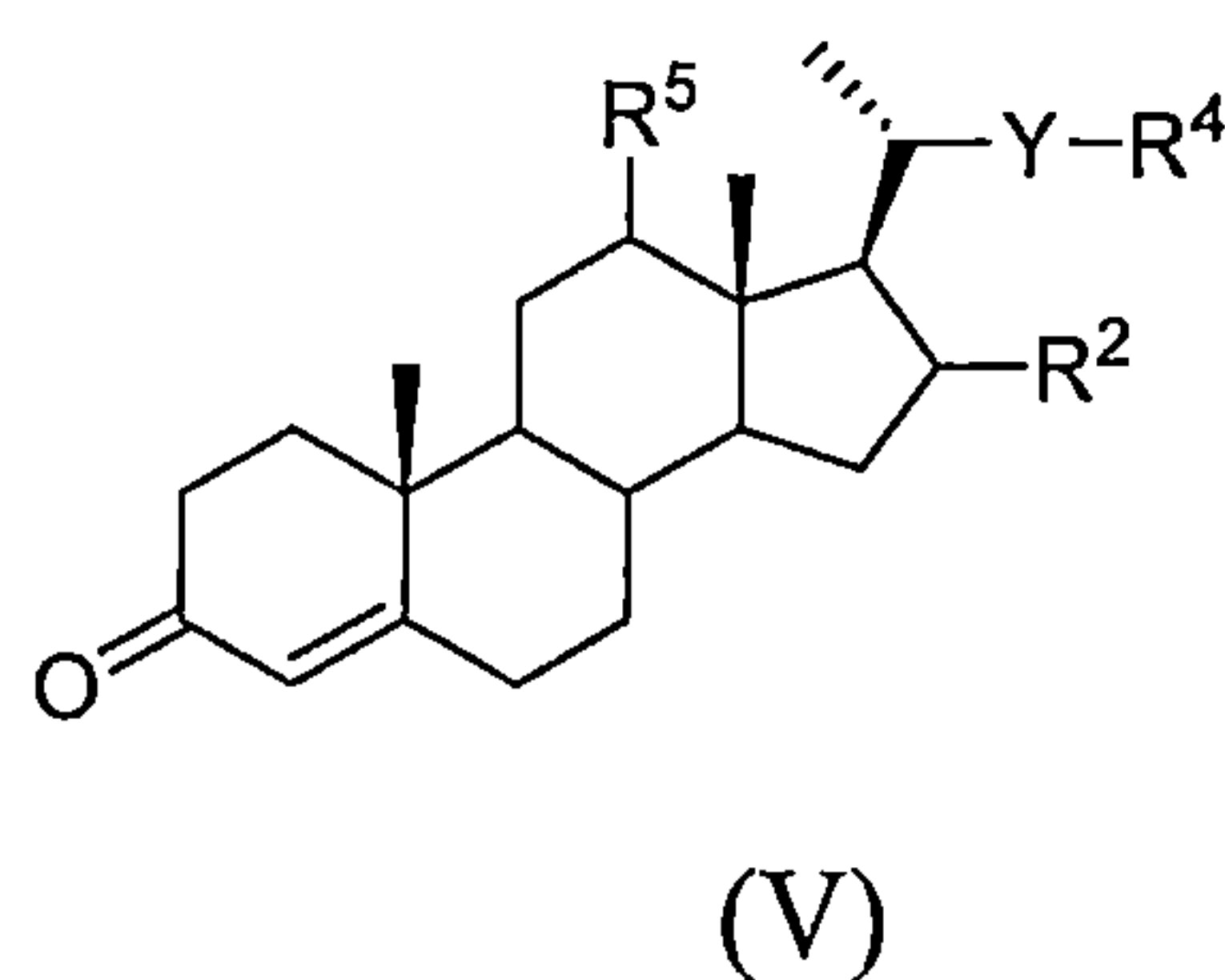


其中， R^2 、 R^4 及 R^5 係定義如通式(I)中者且 Y 係定義如通式(II)中者；

藉由例如使用單過氧酞酸(MMPP)或 3-氯基過氧苯甲酸(mCPBA)進行氧化反應而製備。

使用 MMPP 之反應可在有機溶劑，醋酸乙酯中進行且若使用 mCPBA 時，反應可在溶劑，如二氯甲烷或甲苯中進行。適當地，反應在溶劑之迴流溫度或稍低於溶劑之迴流溫度下進行。

通式(IV)化合物可由通式(V)化合物藉由使用氧化劑，如四氯苯醌進行反應製備：

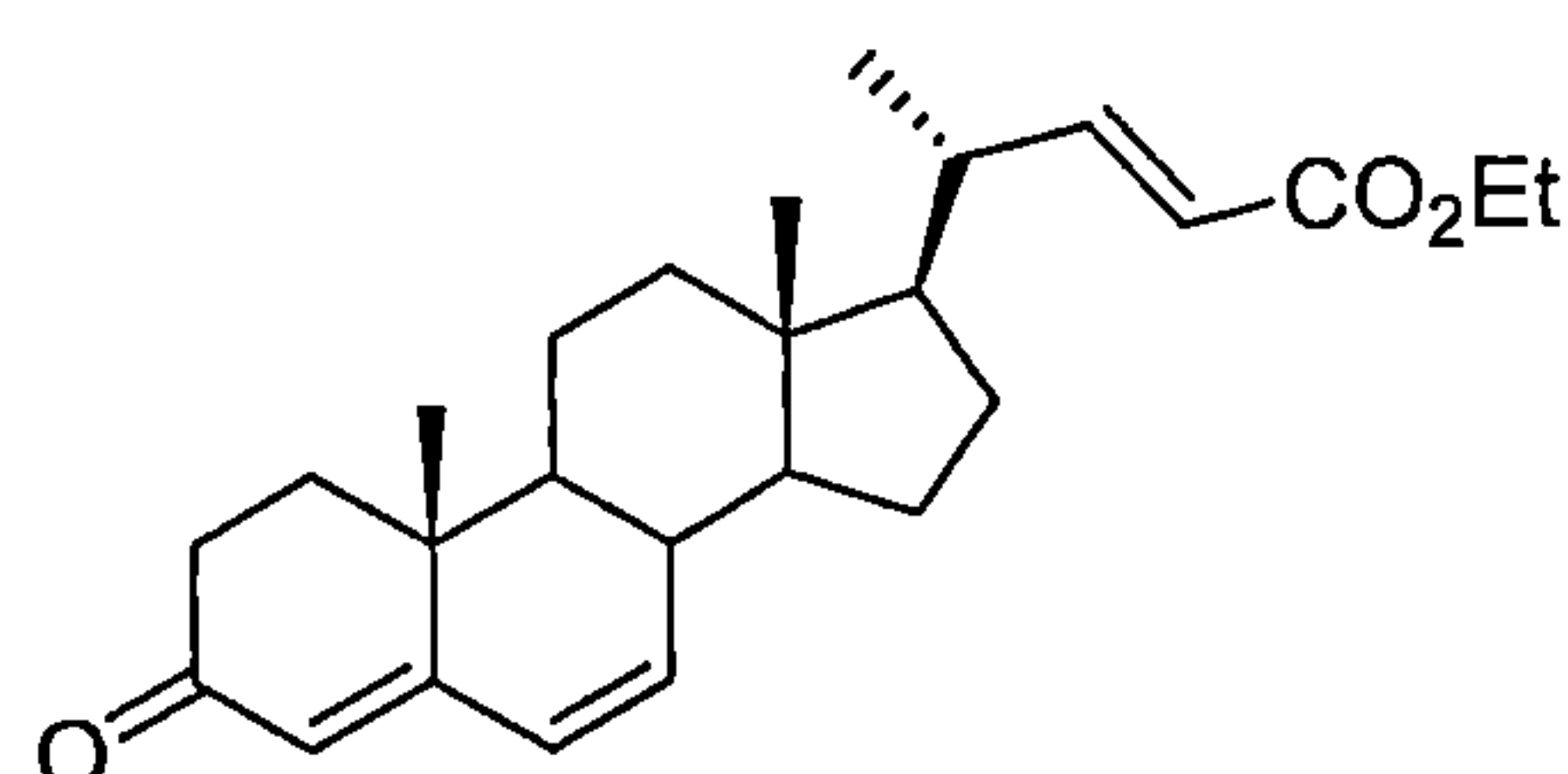


其中 R^2 、 R^4 及 R^5 係定義如通式(I)中者且 Y 係定義如通式(II)中者。

該反應可於酸性條件下，例如，在醋酸存在之下，及於有機溶劑如甲苯中進行。

一些通式(III)、(IV)及(V)化合物係為已知且，例如 Uekawa et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2004, 68, 1332-1337 係說明由豆固

醇(stigmasterol)合成(22E)-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯之方法，接著為轉化成為(22E)-3-酮基-4,6,22-膽三烯-24-酸乙酯之方法，其具有下式：

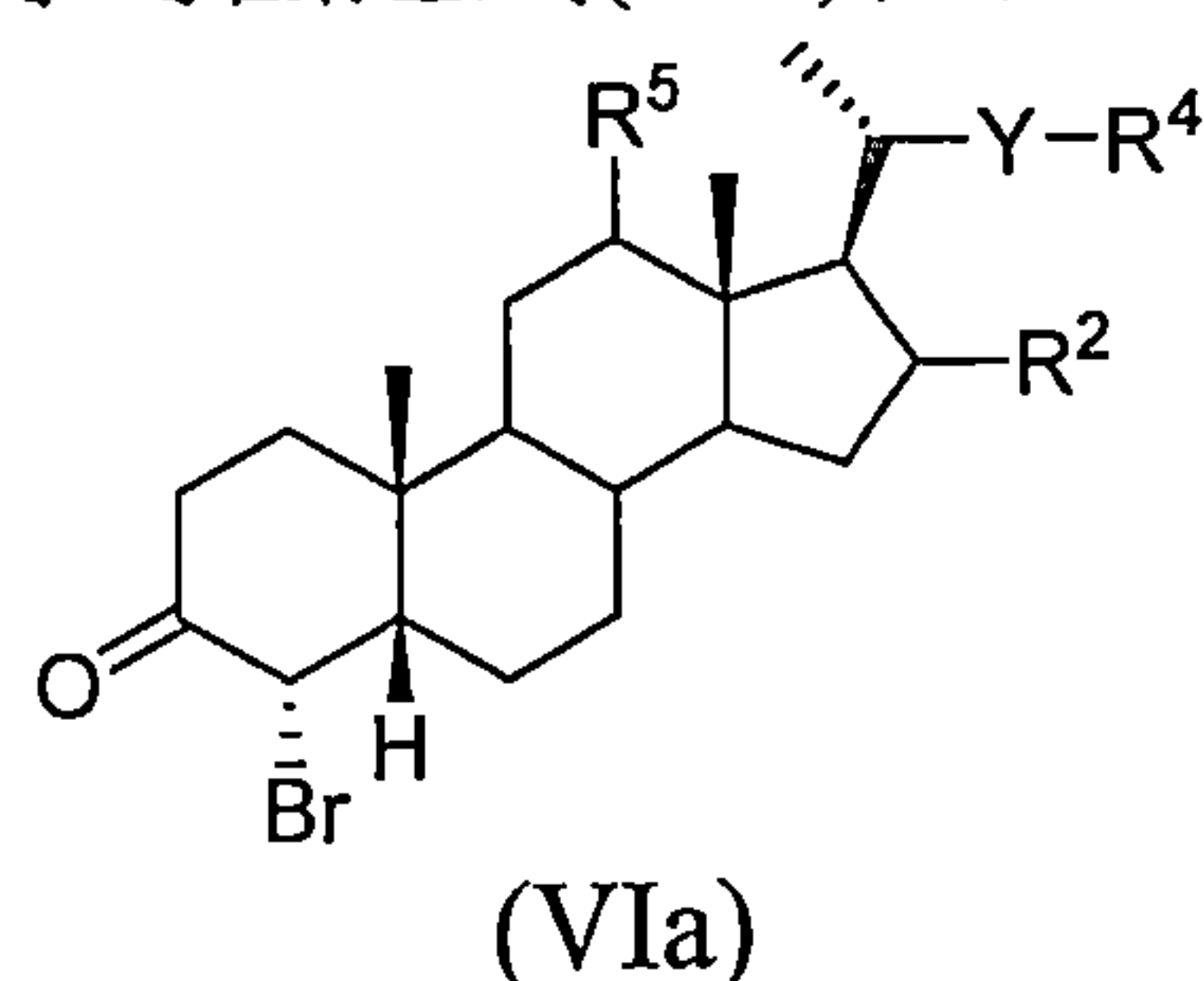


然後 Uekawa 等繼續說明此化合物轉化為(6 α , 7 α , 22E)-6,7-環氧基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯，通式(II)化合物，其中 R² 及 R⁵ 為 H，Y 為-CH=CH-，且 R⁴ 為 C(O)OCH₂CH₃。

其他通式(III)、(IV)及(V)化合物可藉由類似方法由與豆固醇相似之植物固醇類來製備。

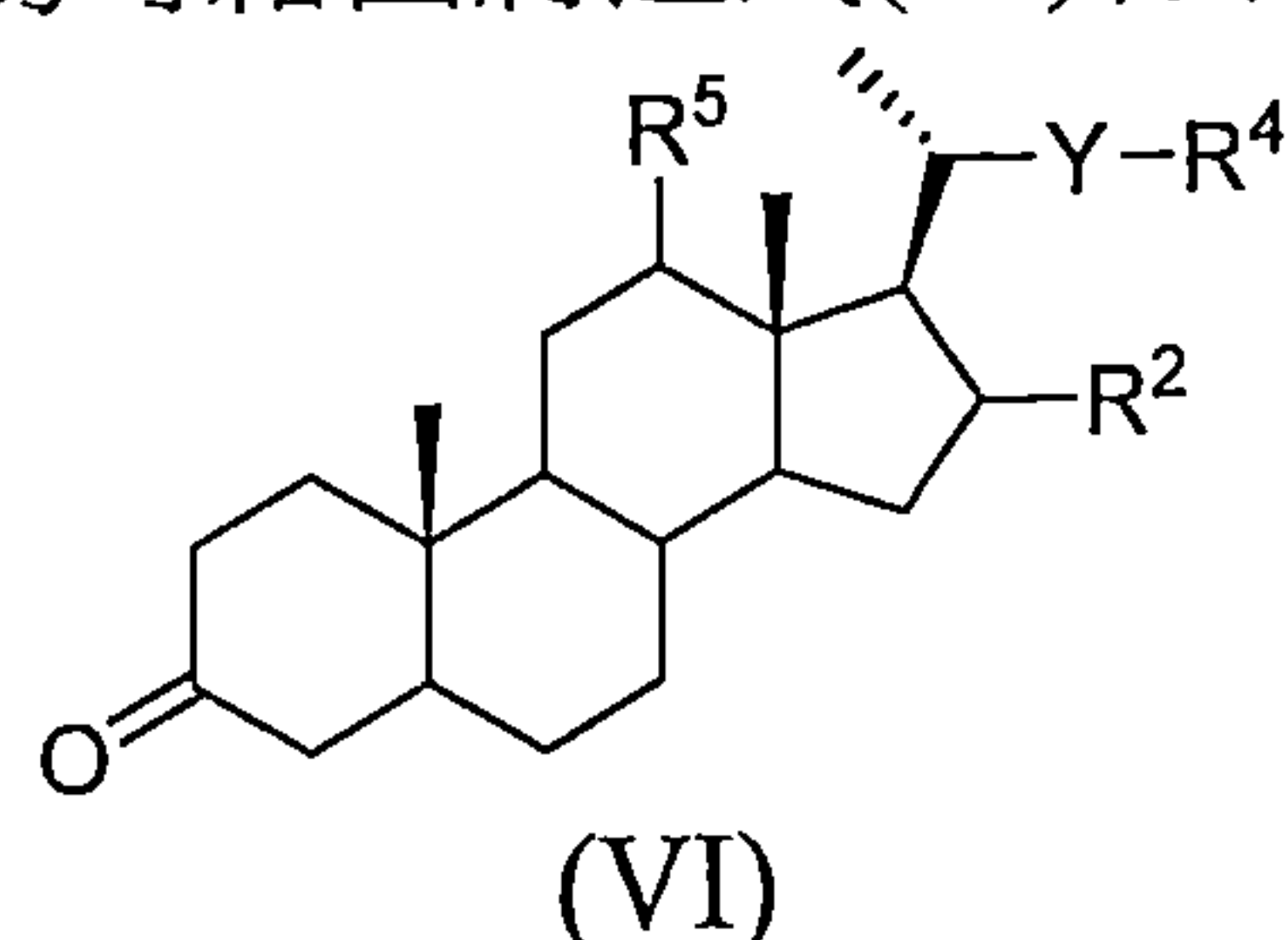
豆固醇及其他植物固醇類為植物之固醇類且為立即可得或可藉由已知途徑製備。

通式(V)化合物亦可由通式(VIa)化合物：

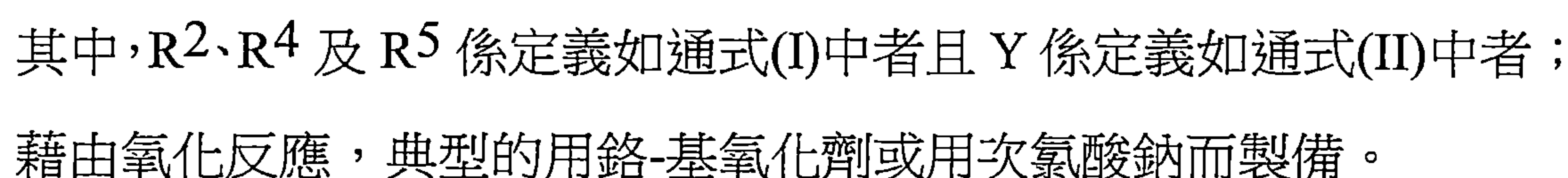


其中，R²、R⁴ 及 R⁵ 係定義如通式(I)中者且 Y 係定義如通式(II)中者；藉由與溴化鋰及鹼如碳酸鋰進行反應而製備。該反應可在溶劑如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)中及於約 120°C 至 180°C 之溫度下進行。

通式(VIa)化合物可藉由將通式(VI)化合物：

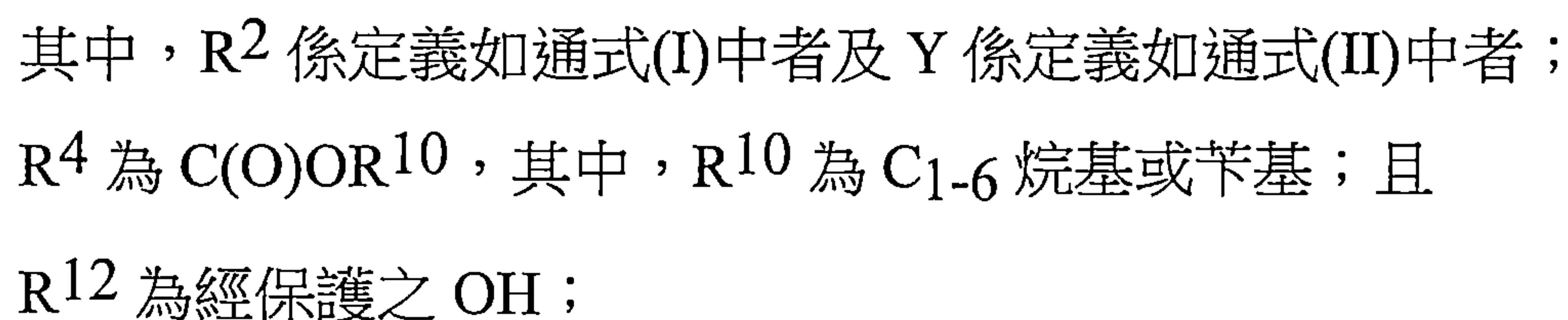


通式(VI)化合物可由通式(VII)化合物：



通式(VII)化合物，其中 R^4 為 $C(O)OR^{10}$ ，其中 R^{10} 為 C_{1-6} 烷基或苄基，可由 R^4 為 $C(O)OH$ 之通式(VII)化合物藉由酯化反應而製備，典型的藉由與適當醇於酸性條件下進行反應而製備。

通式(VII)化合物,其中 R⁴ 為 C(O)OH 且 R⁵ 為 H,可由通式(VIII)化合物:



藉由與一還原劑，典型的為肼，於鹼性條件下及於醇性或乙醇酸 (glycolic) 溶劑，例如二甘醇中進行反應而製備。

其中，R¹² 為一經保護之 OH 基團，其係於鹼性條件下穩定的，該反應之後可以是移除該保護基 R¹² 而剩下 OH 基團之反應。

OH 之保護基係討論如上且，例如， R^{12} 可為基團 $C(O)R^{14}$ ，其

中 R^{14} 係定義如上，特別的， C_{1-6} 烷基或苄基。矽烷基醚亦為適當，且於此情況中， R^2 及/或 R^5 可獨立為基團 $Si(R^{16})_3$ ，其中 R^{16} 係定義如上但尤其是 C_{1-6} 烷基或苄基。其他適當的 OH 保護基係精於此方面技藝者所熟知者(參見 Wuts, PGM and Greene, TW (2006) 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA)。

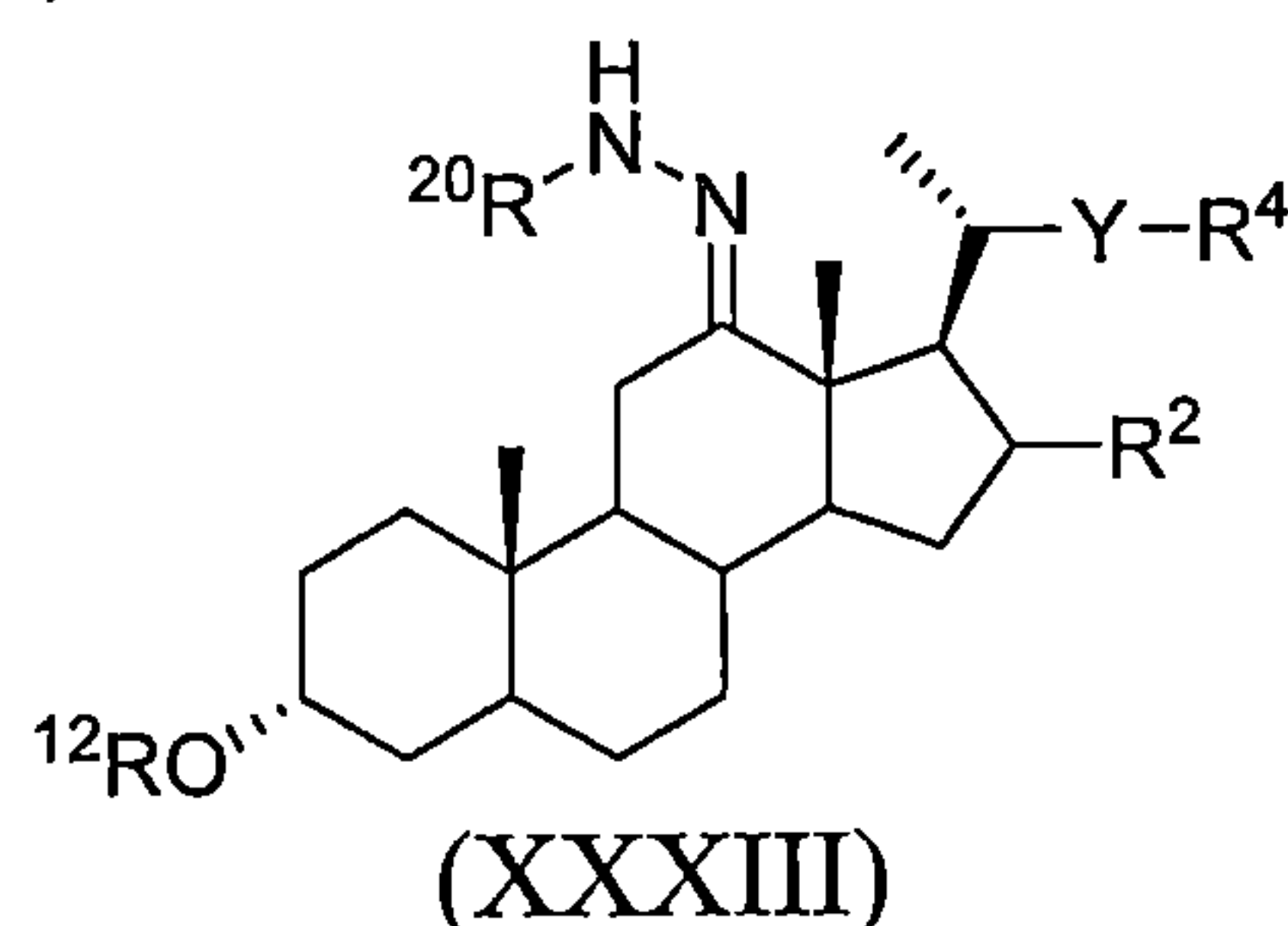
特別適當之 R^{12} 基團包括於鹼存在之下為不穩定之基團，因為這不再需要除去保護基的額外步驟。在鹼性條件下不穩定之基團 R^{12} 的實例為基團 $C(O)R^{14}$ ，其中， R^{14} 係定義如上，且特別為 C_{1-6} 烷基或苄基。

或者，該反應可以 2 步驟來進行，使得該通式(VIII)化合物與通式(XXXII)化合物進行反應：



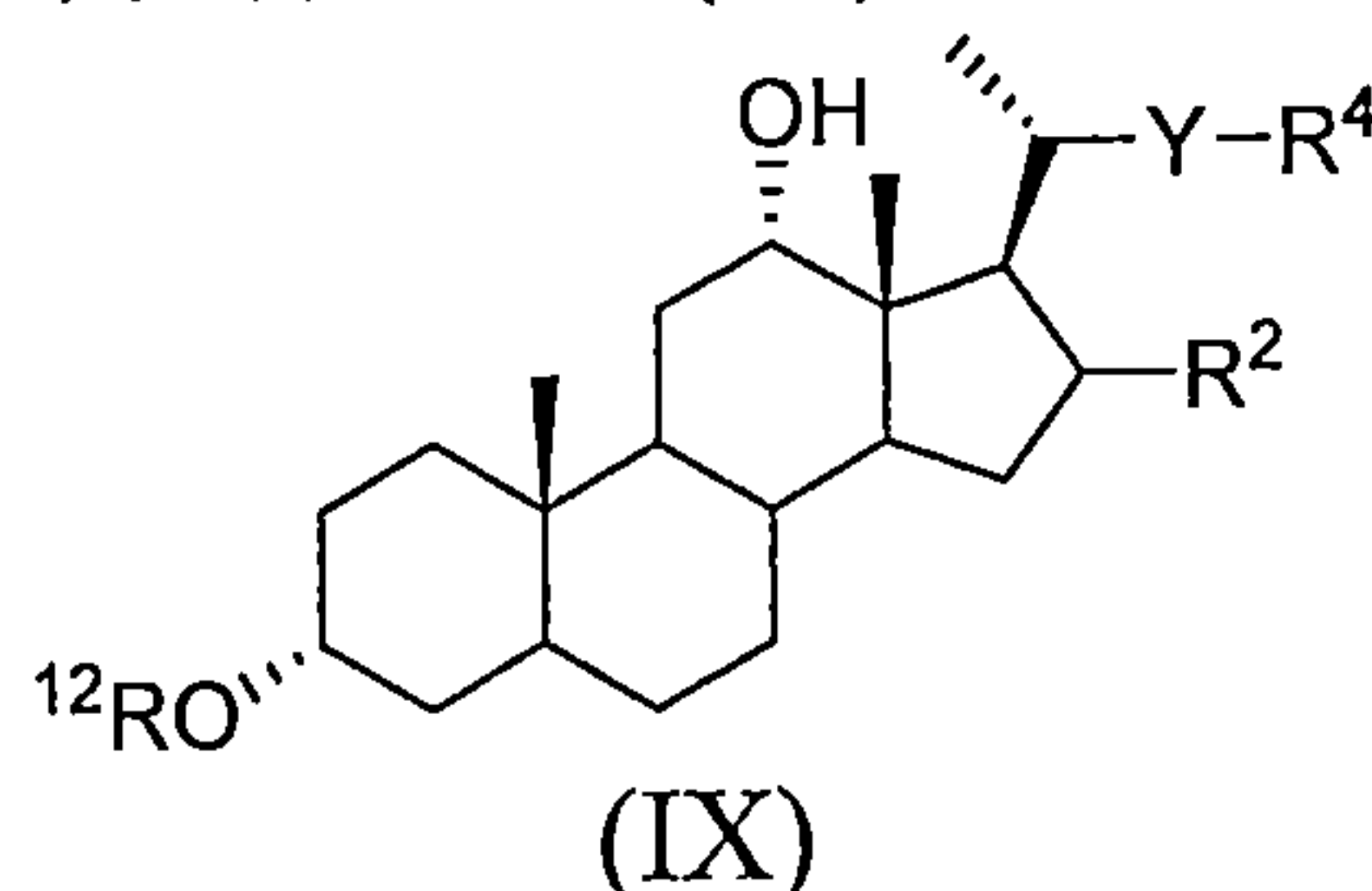
其中， R^{20} 為釋離基，如甲苯磺醯基或甲磺醯基；

而得到通式(XXXIII)化合物：



接著為與適當還原劑進行之還原反應。可於此反應中使用之還原劑的實例包括氫化物如氫硼化鈉、氰基氫硼化鈉、氫化鋁鋰等。

通式(VIII)化合物可由通式(IX)化合物：



其中， R^2 係定義如通式(I)中者及 Y 係定義如通式(II)中者；

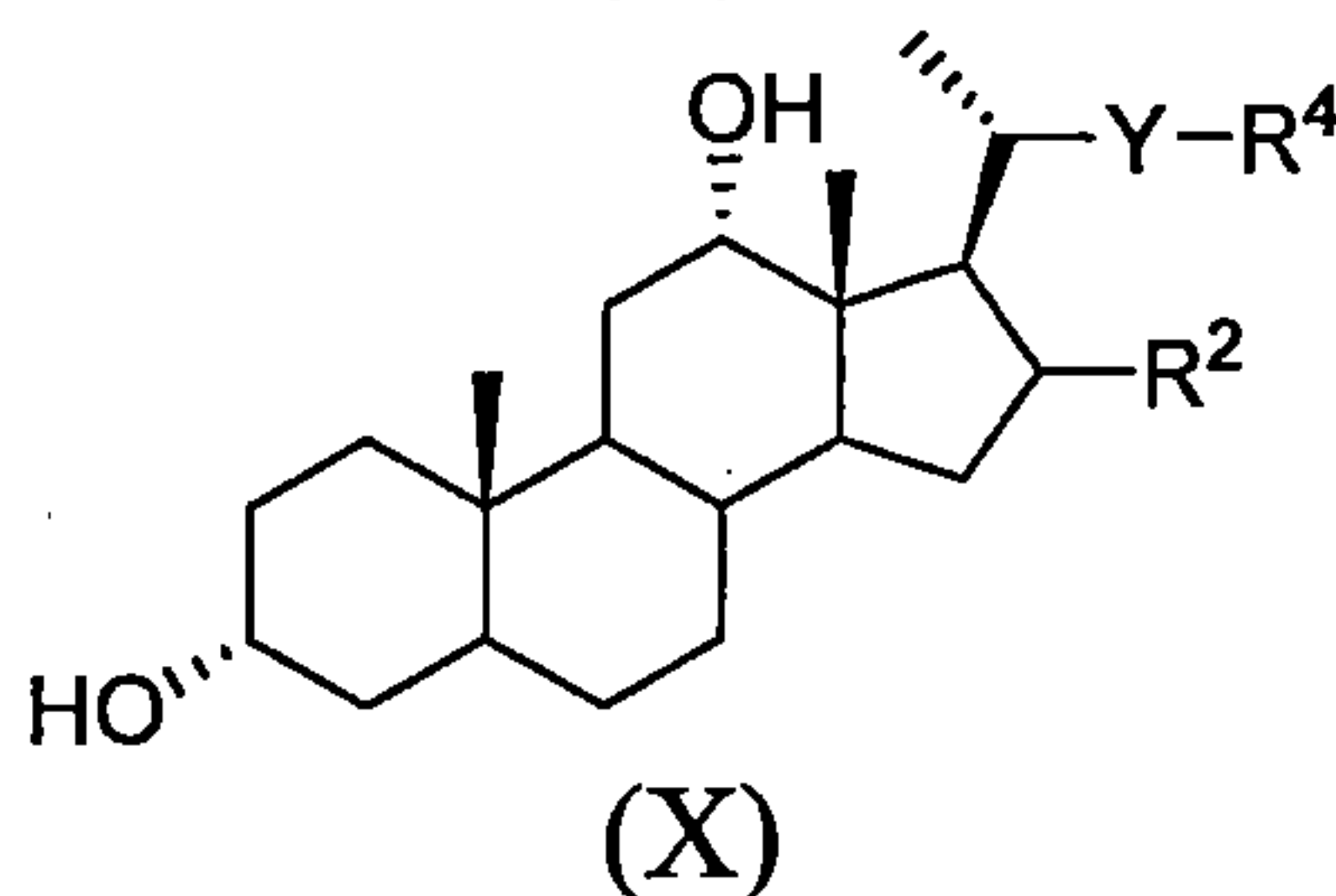
R^4 為 $C(O)OR^{10}$ ，其中， R^{10} 為 C_{1-6} 烷基或苄基；且

R^{12} 係定義如上，尤其是 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基；

藉由與氧化劑，例如次氯酸鈉，進行反應而製備。

該反應可於酸性條件，例如於醋酸存在之下，及於有機溶劑如醋酸乙酯中進行。

通式(IX)化合物可由通式(X)化合物：

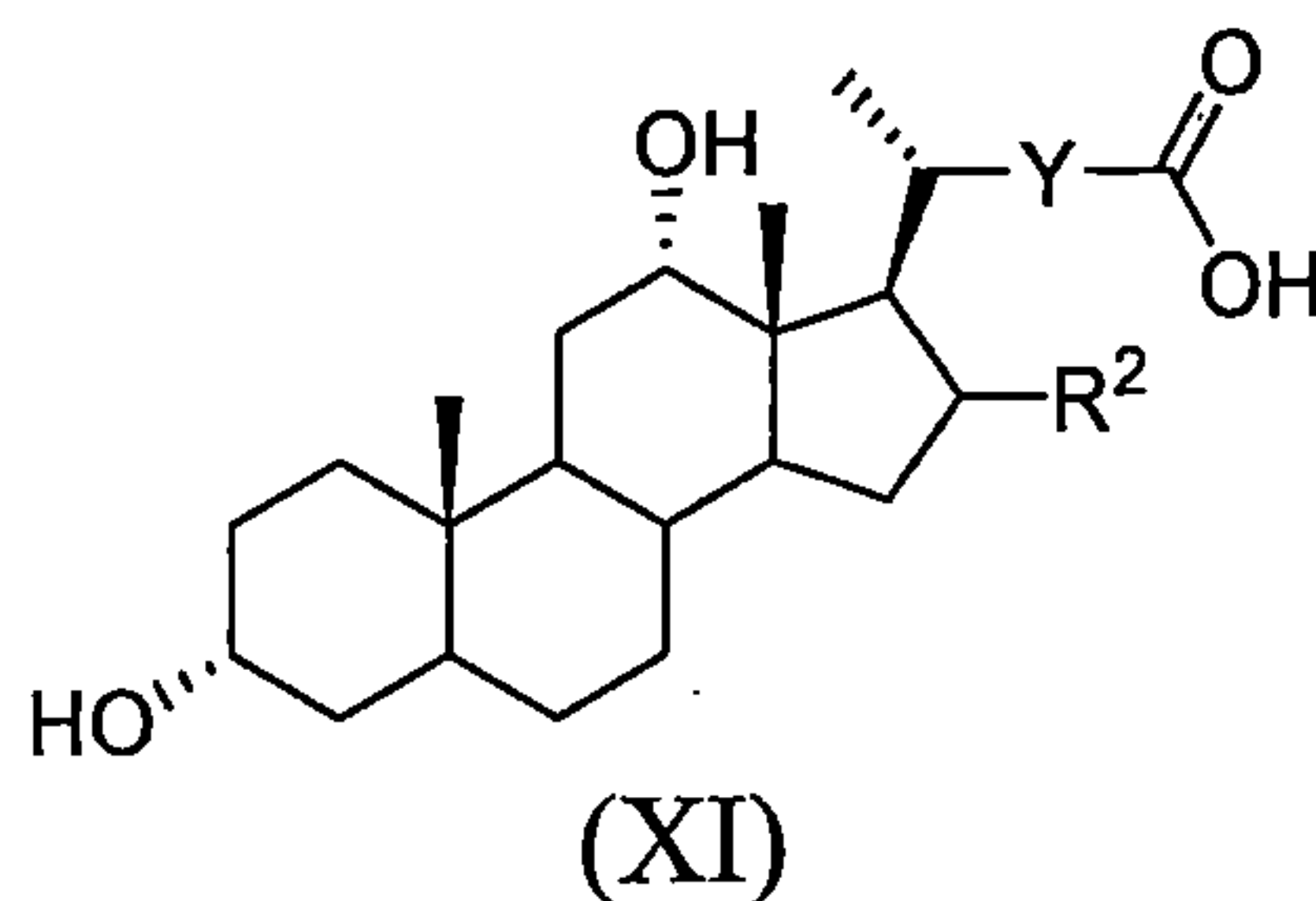


其中， R^2 係定義如通式(I)中者及 Y 係定義如通式(II)中者；

R^4 為 $C(O)OR^{10}$ ，其中 R^{10} 為 C_{1-6} 烷基或苄基；

藉由與適合引進保護基 R^{12} 之試劑進行反應而製備。例如，當 R^{12} 為 $C(O)R^{14}$ ，該通式(X)化合物可與羧酸酐或醯基氯，在弱鹼如吡啶存在之下，適當的由 4-二甲基胺基吡啶(DMAP)催化而進行反應。該反應可於溶劑如醋酸乙酯中進行。

通式(X)化合物可藉由將通式(XI)化合物予以酯化而製備：



其中， R^2 係定義如通式(I)中者；及 Y 係定義如通式(II)中者。

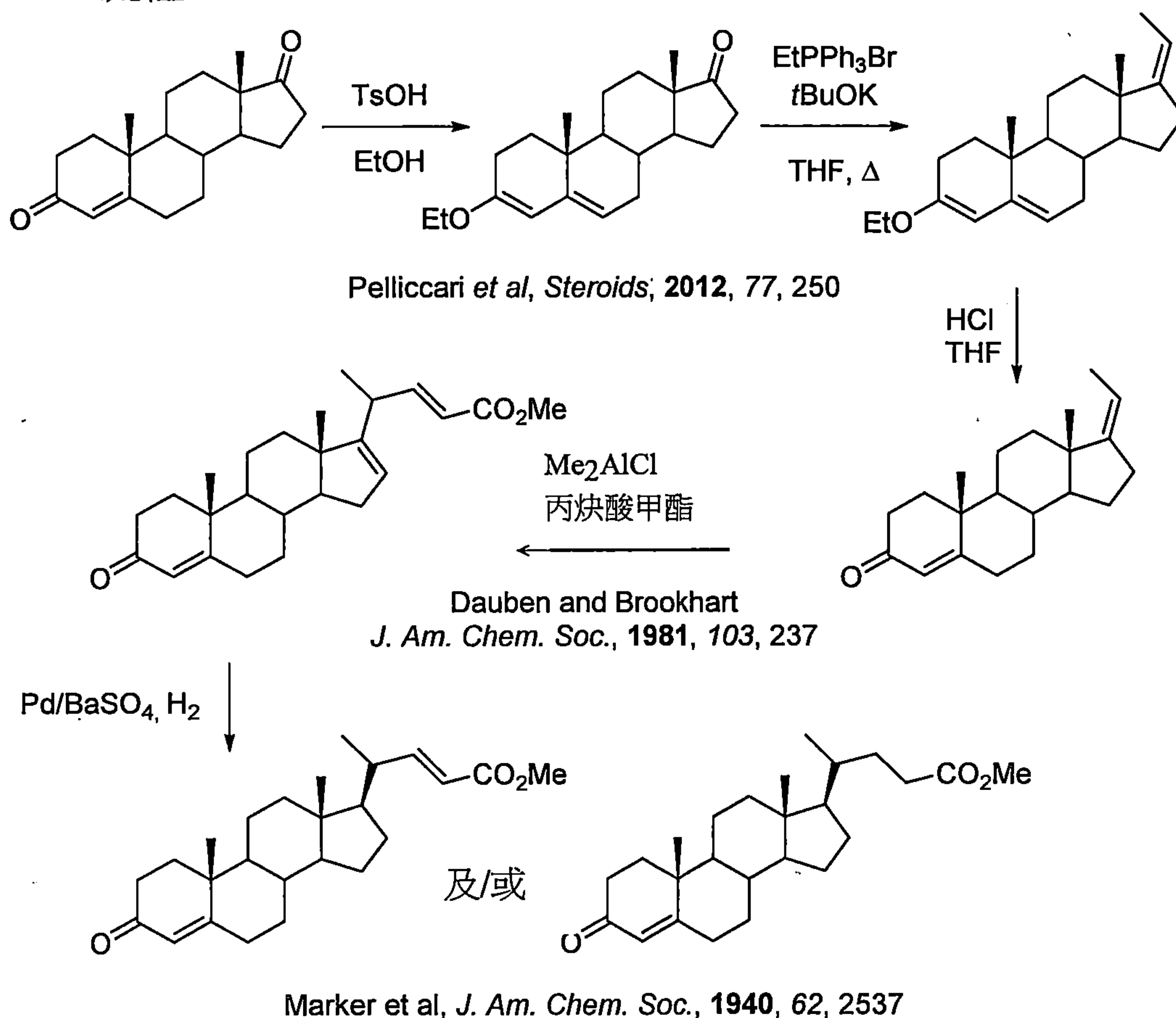
該反應可藉由將通式(XI)酸與適當醇於酸性條件下進行。

通式(XI)化合物為已知。例如，通式(XI)化合物，其中，Y 為 $-CH_2CH_2-$ 且 R^2 為 H，為脫氧膽酸，其可由數個來源立即取得。

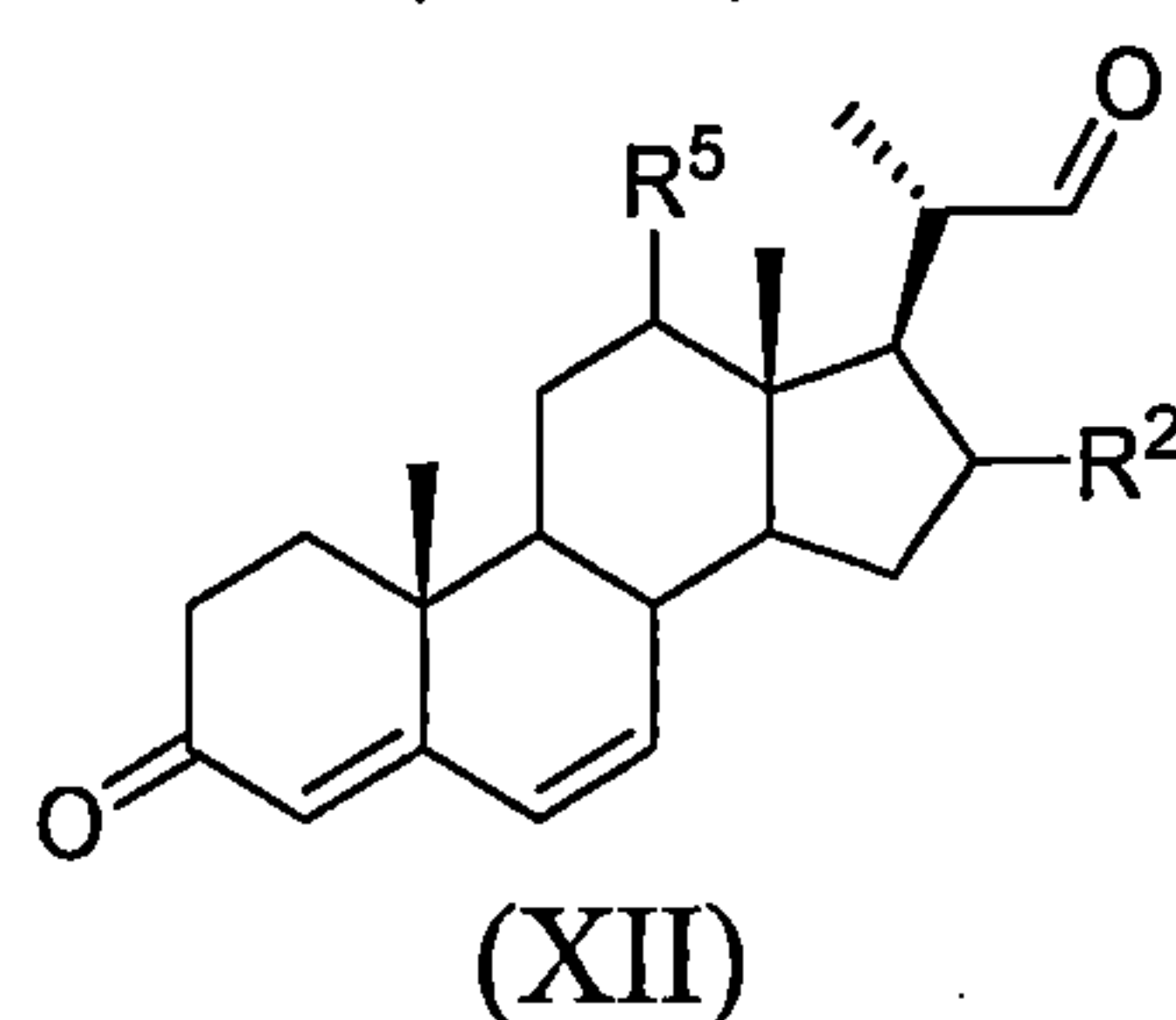
具有不同定義之 Y 及 R² 的其他膽汁酸可用作為替代的起始物質。

製成通式(V)化合物之替代途徑係顯示於流程 1 中，其中，雄烯二酮係轉化為通式(V)化合物，其中 R² 及 R⁵ 為 H；R⁴ 為 -C(O)OCH₃ 且 Y 為 -CH₂CH₂- 或 -CH=CH-。

流程 1

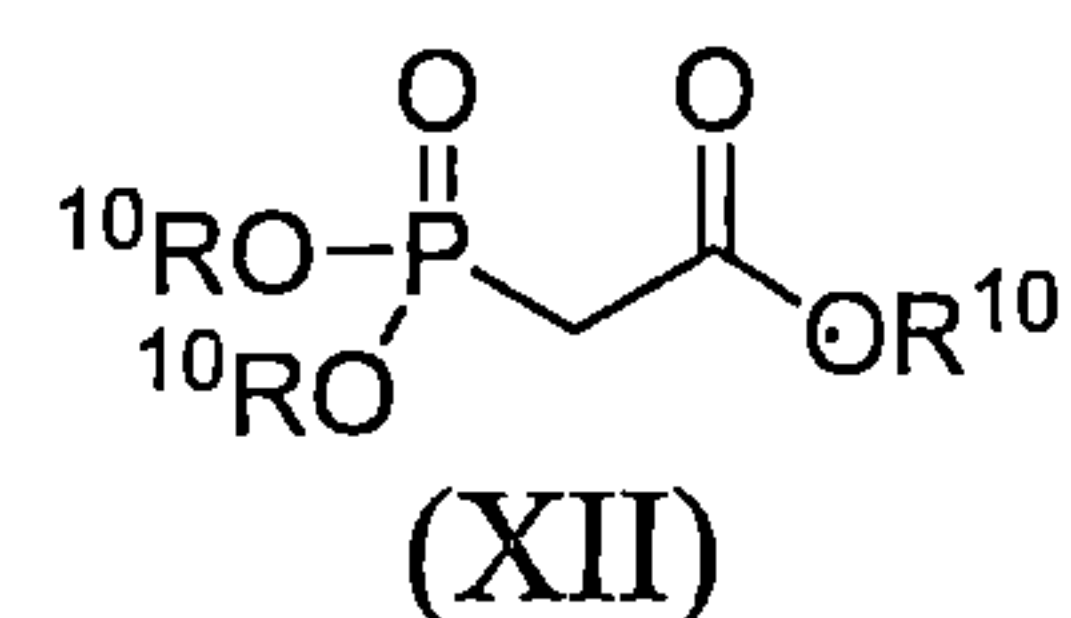


成為通式(IV)化合物，其中 Y 為伸烯基基團之替代途徑係藉由使用成烯反應 (olefination)，例如通式 (XII) 化合物之 Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 成烯反應：



其中， R^2 及 R^5 係定義如通式(I)中者；

使用通式(XIII)化合物：



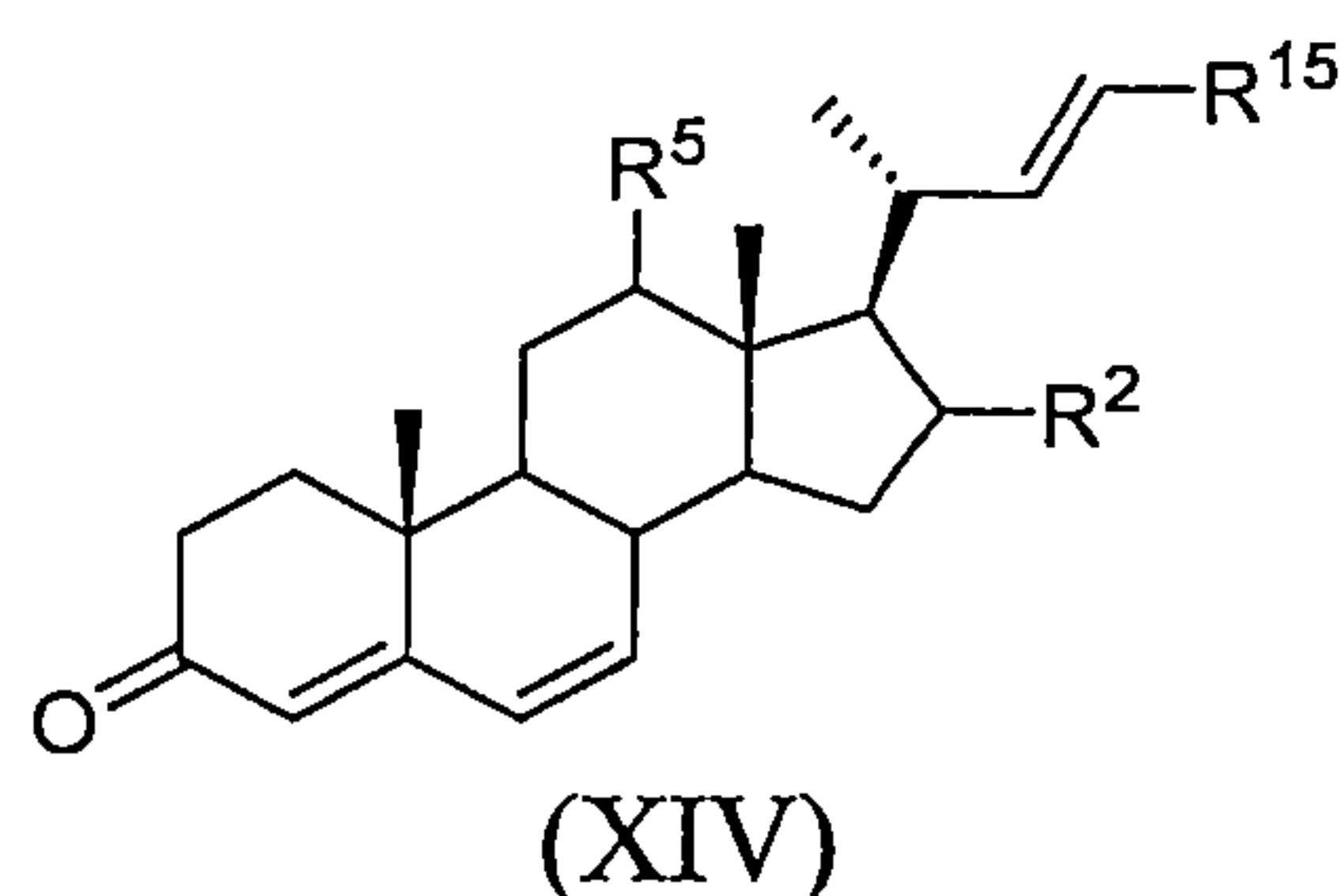
其中， R^{10} 係定義如通式(I)中者。

該反應可在標準 HWE 條件下進行，例如使用鹼如氫化鈉。

通式(XIII)化合物為立即可得者或可藉由精於此方面技藝者已知之方法製備。

其他成烯反應如 Tebbe 成烯反應，Wittig 反應或 Julia-Kocienski 成烯反應亦將產生通式(IV)化合物，其中 Y 為伸烯基基團。此等成烯反應係精於此方面技藝之化學家所熟知。

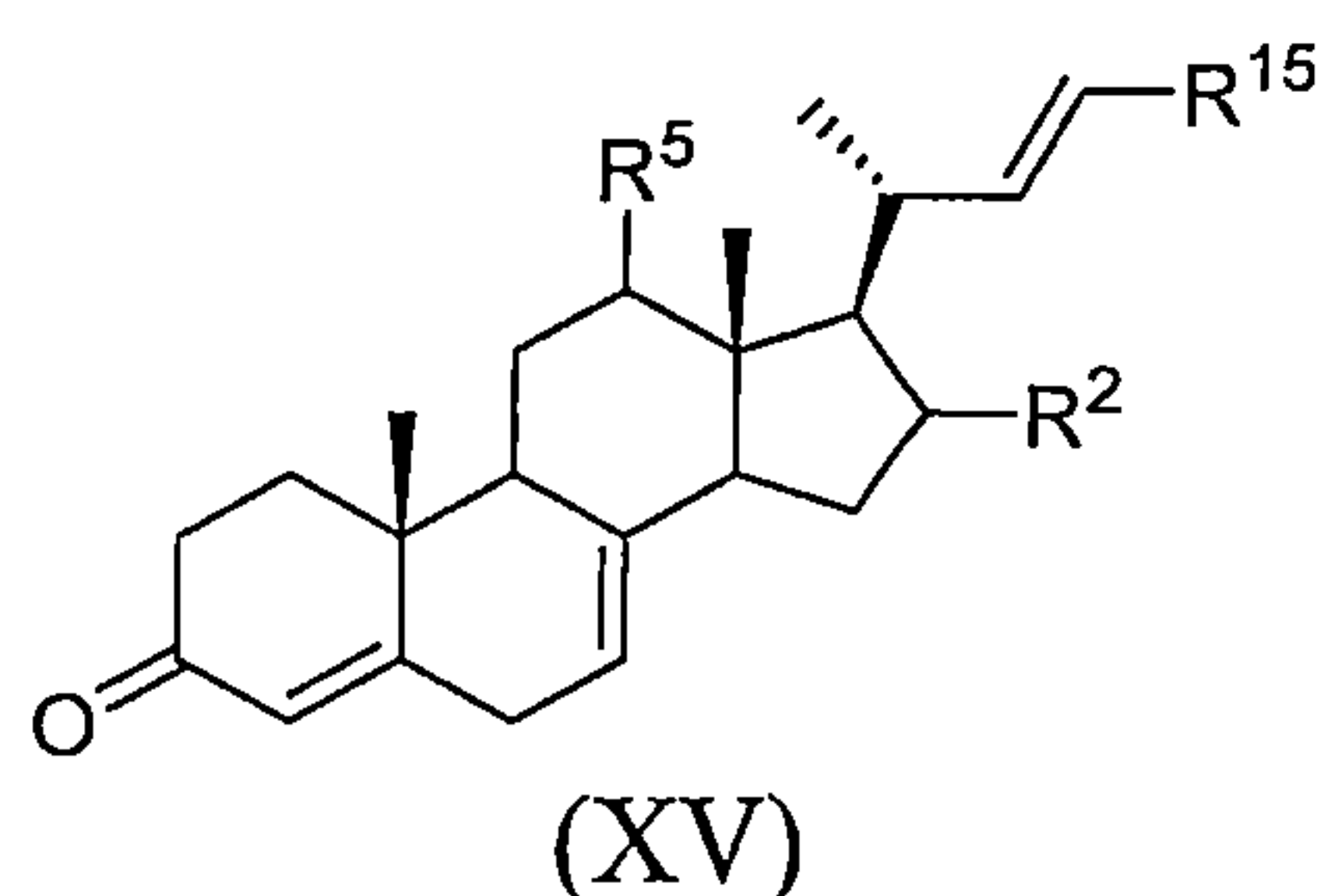
通式(XII)化合物可藉由將通式(XIV)化合物與臭氧進行反應而製備



其中， R^2 及 R^5 係定義如通式(I)中者，且 R^{15} 為 C_{1-6} 烷基。

此等型式之反應實例係說明於 US 2,624,748。

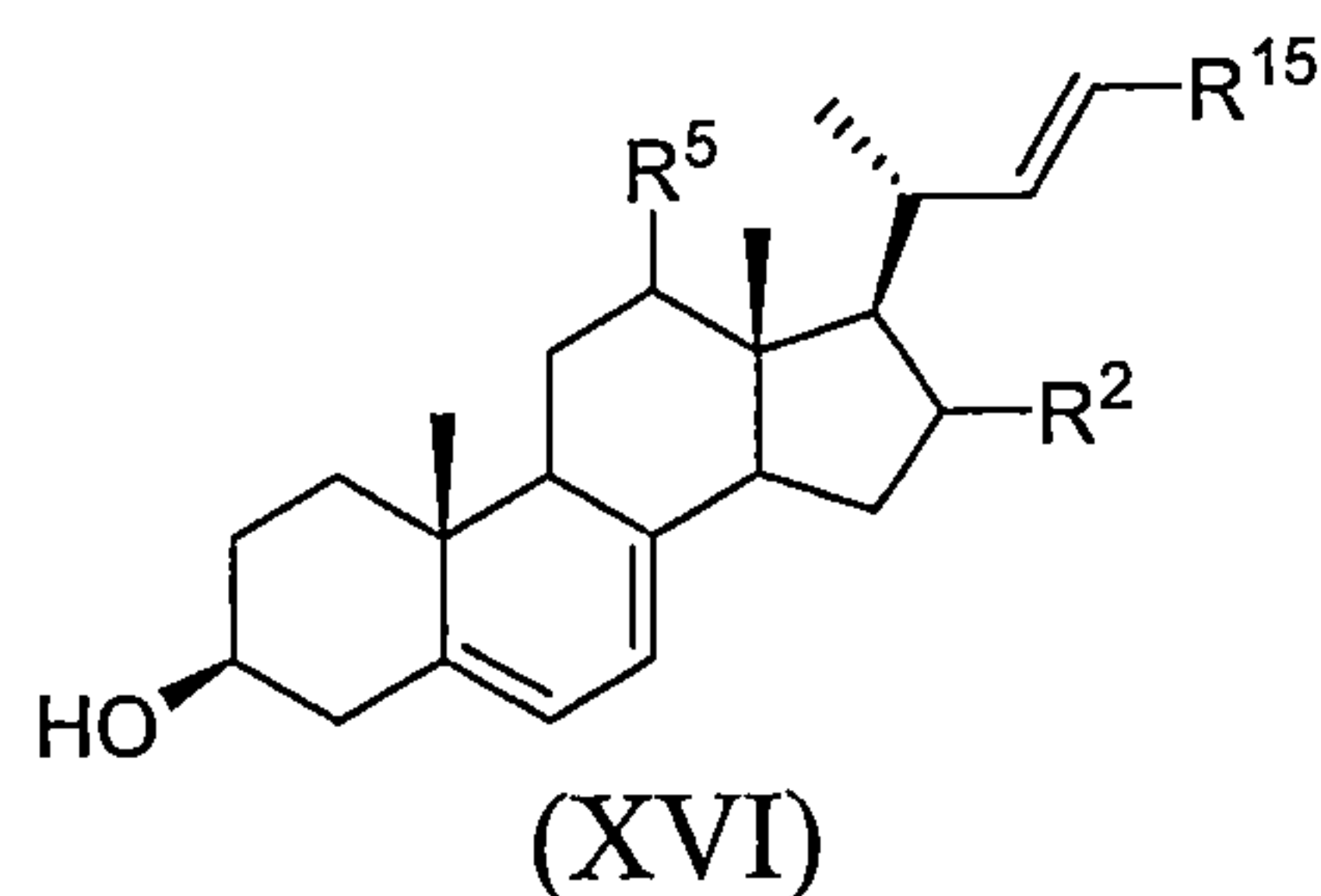
通式(XIV)化合物可藉由將通式(XV)化合物：



其中， R^2 及 R^5 係定義如通式(I)中者，且 R^{15} 為 C_{1-6} 烷基；

與酸於如甲醇之溶劑中進行反應而製備。

通式(XV)化合物可藉由將通式(XVI)化合物：

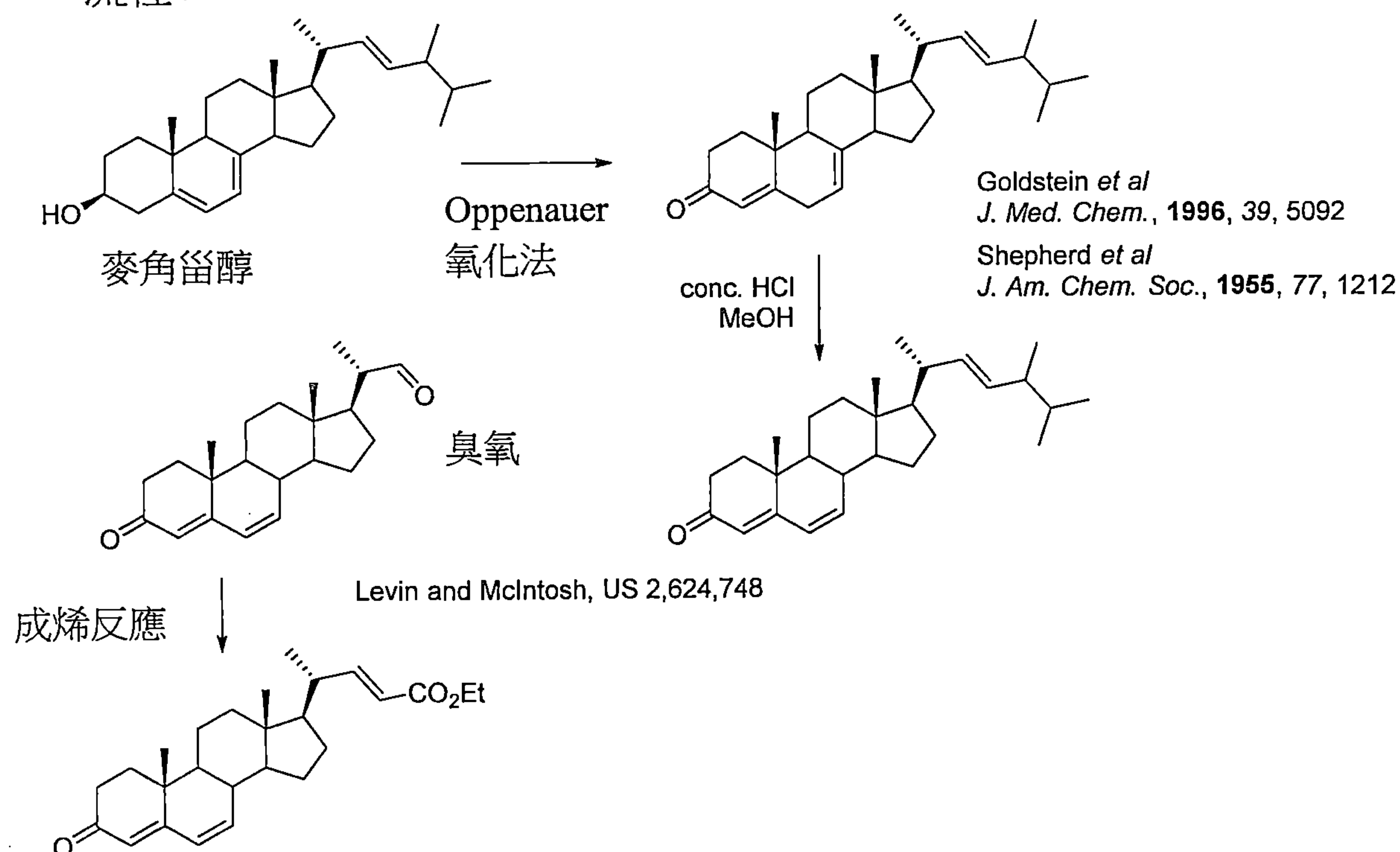


其中， R^2 及 R^5 係定義如通式(I)中者且 R^{15} 為 C_{1-6} 烷基，使用 Oppenauer 氧化法進行氧化而製備。

將通式(XVI)化合物轉化為通式(XIV)化合物之實例係教示於 Shepherd et al, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1212-1215 及 Goldstein, J. Med. Chem. 1996, 39, 5092-5099。

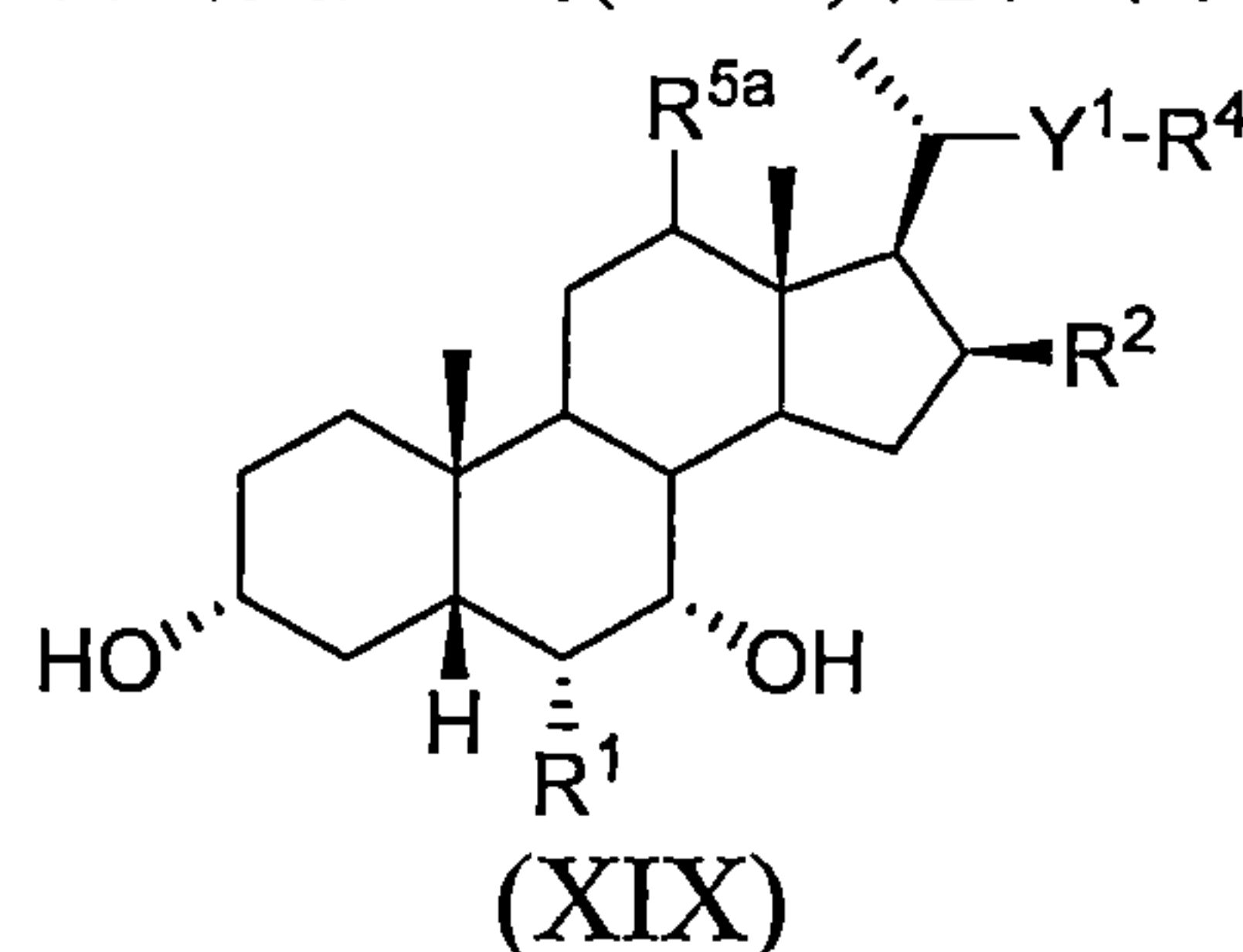
通式(XVI)化合物之一個實例為麥角固醇類，其為真菌性固醇類且下列流程2係顯示麥角固醇類轉化為通式(IV)化合物之方法，其中， R^2 及 R^5 兩者為 H，Y 為 $CH=CH_2$ 且 R^4 為 $C(O)OR^{10}$ ，其中 R^{10} 為乙基。

流程 2



如同通式(I)化合物，通式(II)至(XI)，(VIa)及(XXXIII)化合物，其中 R^4 為 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_3R^{10} 、或 OSO_3R^{10} 可由相對應之化合物，其中 R^4 為 $C(O)OR^{10}$ ，藉由與適當試劑使用精於此方面技藝者所熟知之方法進行反應而製備。例如，於 WO2008/002573 及 WO2010/014836 中說明之方法或類似於那些說明於 Classon et al, J. Org. Chem., 1988, 53, 6126-6130 及 Festa et al, J. Med. Chem., 2014, 57, 8477-8495 之方法。

通式(I)化合物為合成通式(XIX)化合物之中間體：



其中， Y^1 、 R^1 及 R^4 係定義如通式(I)中者；

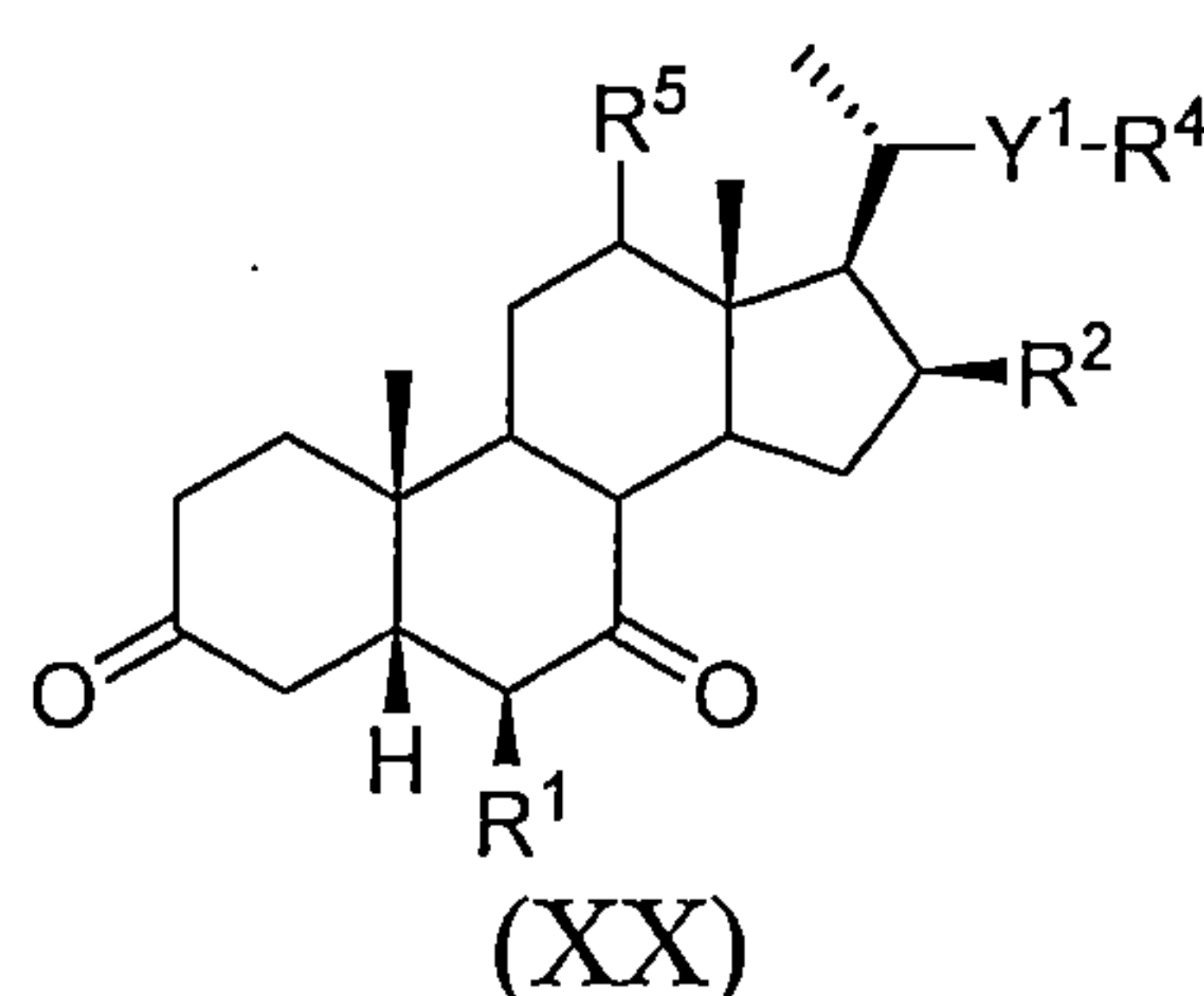
R^2 為 H、鹵素或 OH；

R^{5a} 為 H 或 OH；且

該通式(I)化合物可經由通式(XX)及(XXI)中間體於如下所述之 3 步驟製法轉化為通式(XIX)化合物。

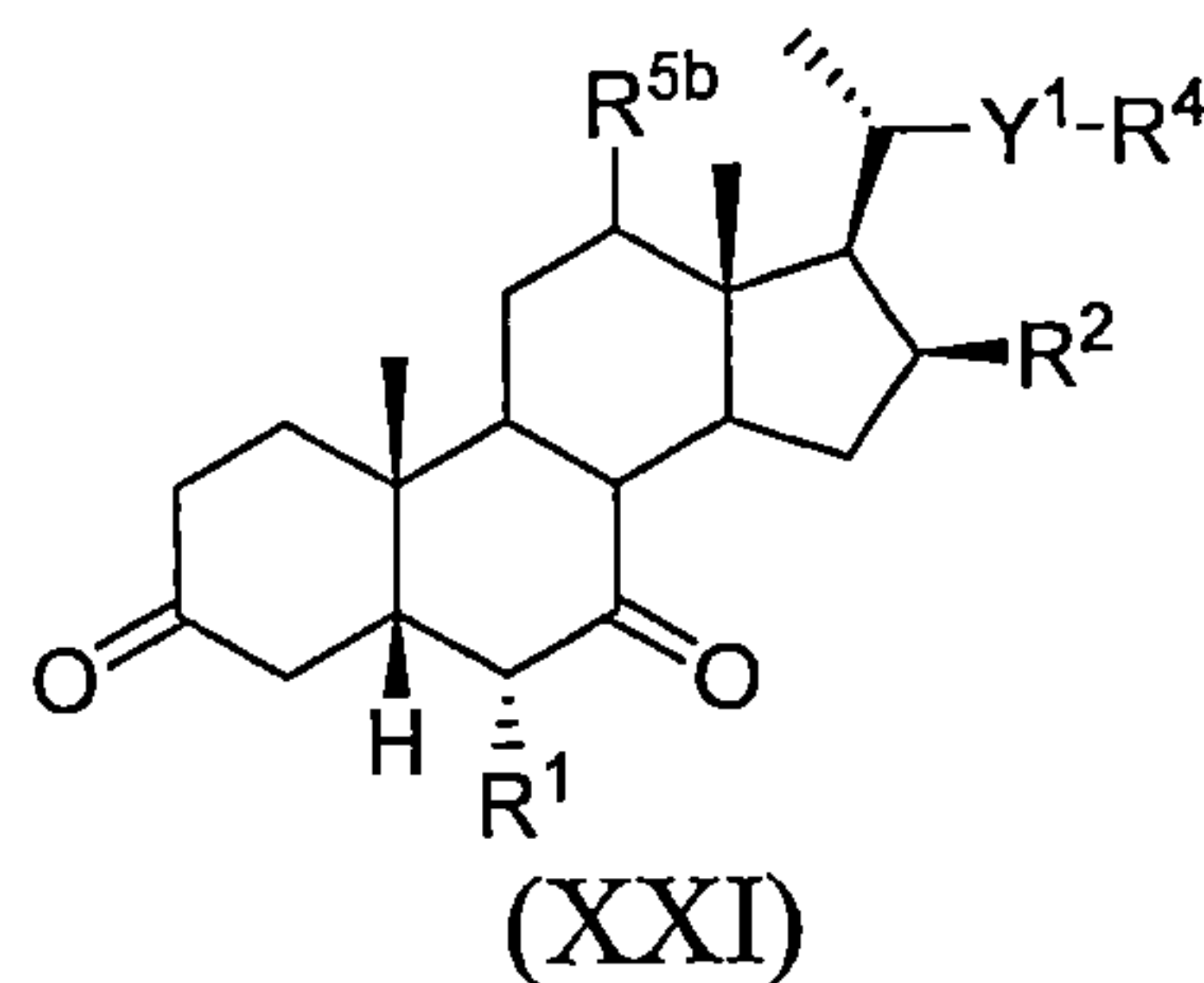
因此，於本發明之另一方面，係提供製備通式(XIX)化合物的方法，該製法包括：

i. 將通式(I)化合物使用適當氧化劑予以氧化而得到通式(XX)化合物：



其中 Y¹、R¹、R²、R⁴ 及 R⁵ 係定義如通式(I)中者；

ii. 將通式(XX)化合物予以差向異構化而得到通式(XXI)化合物：



其中，Y¹、R¹ 及 R⁴ 係定義如通式(I)中者；

R² 為 H、鹵素或 OH 或在鹼性條件下穩定之經保護的 OH 基團；及
R^{5b} 為 H 或 OH 或在鹼性條件下穩定之經保護的 OH 基團；及

(iii) 將通式(XXI)化合物使用適當還原劑予以還原，且其中，R² 及/或 R^{5b} 為經保護之 OH，將保護基移除，而得到定義如上之通式(XIX)化合物，其中，保護基之移除可在該還原反應之前或之後進行；及視情況的

(iv) 將通式(XIX)化合物轉化為另一通式(XIX)化合物。

通式(XIX)化合物為 FXR 及 TGR⁵ 之強效激動劑且包括奧貝膽酸，其為通式(XIX)化合物，其中 R¹ 為乙基，R² 及 R^{5a} 兩者為 H，Y¹ 為 -CH₂CH₂-，且 R⁴ 為 C(O)OH。

於通式(XIX)至(XXI)化合物中，Y¹、R¹ 及 R⁴ 之更適合的意義係定義如通式(I)中者。

於上述方法之步驟(i)中，該氧化反應可使用任何適當方法來進行。一個適當的方法為 Dess-Martin 高碘劑(1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯碘醯)氧化反應，其可於氯化溶劑中，如氯仿或二氯甲烷中，於約 15 至 25 °C 之溫度下，適當地於室溫下進行。

替代之氧化方法為使用次氯酸鹽(例如次氯酸鈉)，於酸性條件下

(例如由醋酸提供)之氧化反應。該反應可於水性溶劑中及於 0 至 15 °C 進行，更常為於約 0 至 10 °C 之溫度下進行。

其他氧化方法包括於稀硫酸中使用重鉻酸鈉或更常為使用三氧化鉻之 Jones 反應。此為可將膽汁酸羥基基團徹底轉化為相對應之酮基衍生物的已知可靠方法(Bortolini et al, J. Org. Chem., 2002, 67, 5802)。替代地，氧化反應可使用 TEMPO((2,2,6,6-四甲基-六氫吡啶-1-基)氧基)或其衍生物來進行。

該步驟(ii)之差向異構化反應，適當地包括將通式(XX)化合物用鹼處理。該通式(XX)化合物可溶解於醇性溶劑中，視情況地與水摻合並與鹼接觸，例如，氫氧化鈉或氫氧化鉀或烷醇鈉或烷醇鉀，典型地為乙醇化物。

於通式(XX)化合物之情況時，其中 R^4 為 $C(O)OR^{10}$ ，其中 R^{10} 為 C_{1-6} 烷基或苄基且其中係使用強鹼，如氫氧化鈉或氫氧化鉀，該步驟(ii)之差向異構化反應可藉由水解而得到 R^4 為 $C(O)OH$ 之通式(XXI)化合物而完成。

於通式(XX)化合物中，倘若 R^2 及/或 R^5 為經保護之 OH，例如基團 $OC(O)OR^{14}$ ，其中， R^{14} 係定義如上但尤其是 C_{1-6} 烷基或苄基，此可於差向異構化反應中移除而得到通式(XXI)化合物，其中， R^2 及/或 R^{5b} 為 OH。其他經保護之 OH 基團，其係於鹼性條件下穩定的(例如基團 $OSi(R^{16})_3$ ，其中各個 R^{16} 係獨立定義如上，但尤其是 C_{1-6} 烷基或苯基)，可於步驟(iii)之前或之後移除。

於步驟(iii)中，該還原劑典型的為氫化物，如氫硼化鈉，其可使用於溶劑中，如，四氫呋喃與水之混合物中。典型地，此反應係於鹼性條件下進行，例如在強鹼如氫氧化鈉或氫氧化鉀存在之下及於約 0 至 110°C 之溫度，更通常為 60 至 100 °C 下。通式(XIX)化合物，其

中 R^4 為 $C(O)OH$ 可藉由將通式(XXI)化合物，其中 R^4 為 $C(O)OH$ ，予以還原而生產。

R^4 為 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、或 OSO_2R^{10} 之通式(XIX)至(XXI)化合物可由相對應之 R^4 為 $C(O)OR^{10}$ 之化合物，藉由與適當試劑，使用精於此方面技藝者所熟知之方法進行反應而製備。

R^4 為 SO_3R^{10} 之通式(XIX)至(XXI)化合物可由 R^4 為 $C(O)OH$ 之通式(XVIII)至(XXI)化合物，藉著於 WO2008/002573、WO2010/014836 及 WO2014/066819 中所教示之方法來合成。

因此， R^4 為 $C(O)OH$ 之通式(XIX)至(XXI)化合物可藉由與 C_{1-6} 烷醯氯或苯甲醯氯或與 C_{1-6} 烷酸酐進行反應而保護 OH 基團。然後，該經保護之化合物可與還原劑如氫化物，宜為氫硼化鈉進行反應以便將羧酸基團還原為 OH。該醇基團可用鹵素，例如溴或碘，使用說明於 Classon et al, J. Org. Chem., 1988, 53, 6126-6130 之三苯基膦/咪唑/鹵素法來代替。然後，該經鹵化之化合物可與亞硫酸鈉於一醇性溶劑中進行反應而得到含有 $SO_3^-Na^+$ 取代基之化合物。

R^4 為 OSO_3R^{10} 之通式(XIX)至(XXI)化合物可藉由將還原經保護之羧酸而得到之醇與硫酸氯於如三乙胺之鹼存在之下進行反應而得到經保護之三乙銨鹽。保護基可如上所述用鹼水解法而移除。將羧酸還原之後，接著將所產生的醇與亞硫酸氯進行反應而得到之 R^4 為 OSO_2R^{10} 通式(XIX)至(XXI)化合物。

R^4 為 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 之通式(XIX)至(XXI)化合物可由羧酸藉由與式 $H-NR^{10}R^{11}$ 之胺於適當溶劑中加熱進行反應而製備。 R^4 為 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 或 OSO_3R^{10} 之通式(XIX)至(XXI)化合物亦可藉由類似於 Festa et al, J. Med. Chem., 2014, 57 (20), 8477–8495 中說明之那些方

法來製備。這些方法亦構成本發明之一方面。

R^4 為 $C(O)R^{10}$ 之通式(XIX)至(XXI)化合物可藉由將 R^4 為 $C(O)OR^{10}$ 之化合物使用一當量二異丁基鋁氫化物 (DIBAL)予以環原而得到醛，其中 R^4 為 $C(O)H$ (參見，例如，WO2011/014661)。

或者，該醛可藉由將如前說明之 R^4 為 OH 之經保護的化合物予以氧化而製備。該氧化反應可為 Swern 氧化反應，其係使用草醯氯及二甲亞碲接著使用三甲胺而進行(參見，例如 Xiang-Dong Zhou et al, Tetrahedron, 2002, 58, 10293-10299)。或者，該氧化反應可使用氧化劑如吡啶鎢氯鉻酸鹽(PCC)來進行，如說明於 Carnell et al (J. Med. Chem., 2007, 50, 2700-2707)者。

R^4 為 $C(O)R^{10}$ ，其中 R^{10} 不為氫之通式(I)化合物可藉由已知方法，例如藉由將 R^4 為 $C(O)H$ 之醛與適當格任亞試劑進行反應，接著藉由氧化反應而得到。此等方法係精於此方面技藝者所熟知。

本發明現在將更加詳細地參照實例來說明。

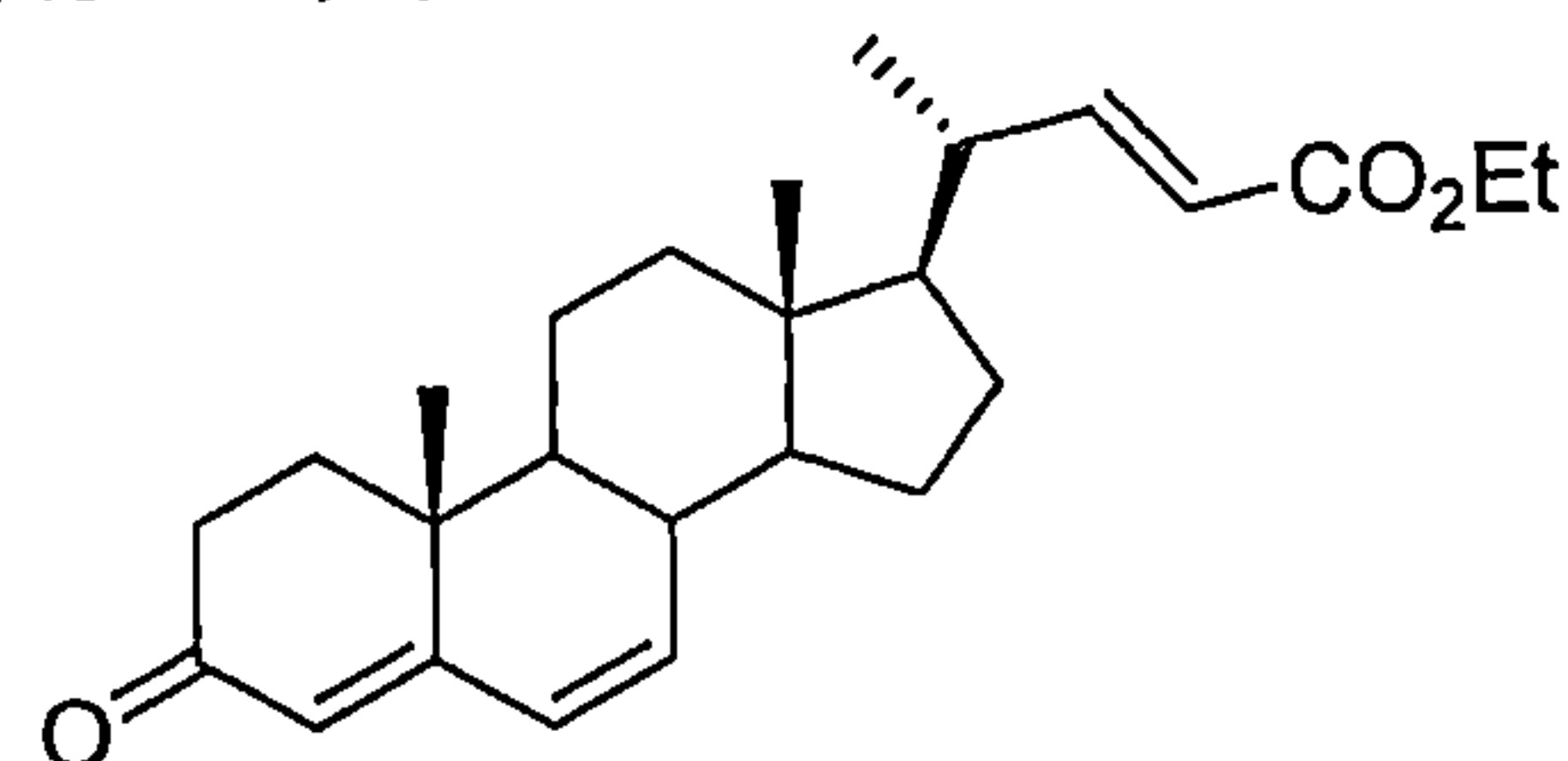
於實例中，係使用下列縮寫：

AcOH	醋酸
CPME	環戊基甲醚
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
EtOAc	醋酸乙酯
EtOH	乙醇
IPA	異丙醇
MeOH	甲醇
NEt ₃	三乙胺
<i>n</i> BuOAc	醋酸正丁酯

TBME	第三丁基甲醚
THF	四氫呋喃
TLC	薄層色層分離法

實例 1 至 4 – (6 β , 5 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-膽烷-24-酸乙酯由豆甾醇之合成

實例 1 – (22E)-3-酮基-4,6,22-膽三烯-24-酸乙酯之合成

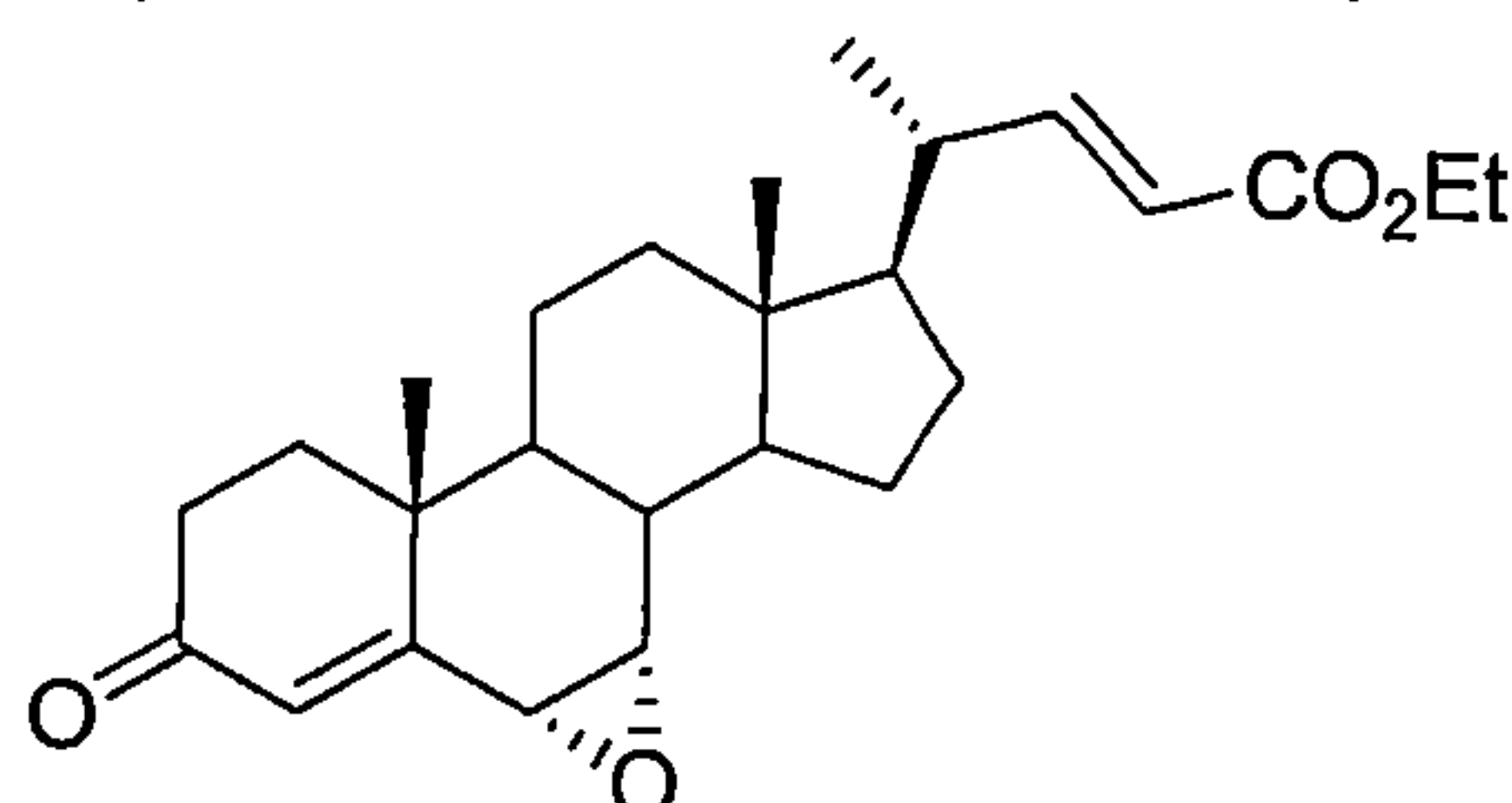


該起始物質，(22E)-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯，係由豆固醇根據 Uekawa et al., Biosci, Biotechnol, Biochem., 2004, 68, 1332-1337 中說明之方法來製備。

將(22E)-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯(1.00 kg, 2.509 mol; 1 eq)添加至反應槽中，接著將 AcOH (3 vol, 3.0 L) 及甲苯(1 vol, 1.0 L)攪拌加入。然後將氯醌(0.68 kg, 2.766 mol; 1.1 eq)加入並將反應混合物加熱至 100 °C 並維持在此溫度達 1-2 小時(IPC 藉由 TLC 於矽膠，洗提劑 3 : 7 EtOAc : 庚烷；起始物質：R_f 0.50，產物：R_f 0.46；用茴香醛染色而可見)。然後將混合物於冰/水浴中冷卻至 10 °C 並將產生的固體過濾出來。將濾餅用預混之 3:1 AcOH: 甲苯(4 x 0.5 vol)於 5 °C $\pm$ 4 °C 清洗並將濾液於高至 70 °C 之真空中濃縮。將殘質溶解於丙酮(3 vol)，然後將 3% w/w 水性 NaOH (10 vol)於攪拌時逐滴加入，將溫度維持在低於 30 °C(放熱)。將產生的懸浮液冷卻至 10-15 °C 並攪拌 30 分鐘。藉由過濾法收集該固體並將該濾餅用預混之 1 : 1 丙酮 : 水(1 x 2 vol 然後 3 x 1 vol)清洗。將濾餅(黃褐色固體)於 70-75°C 真空中

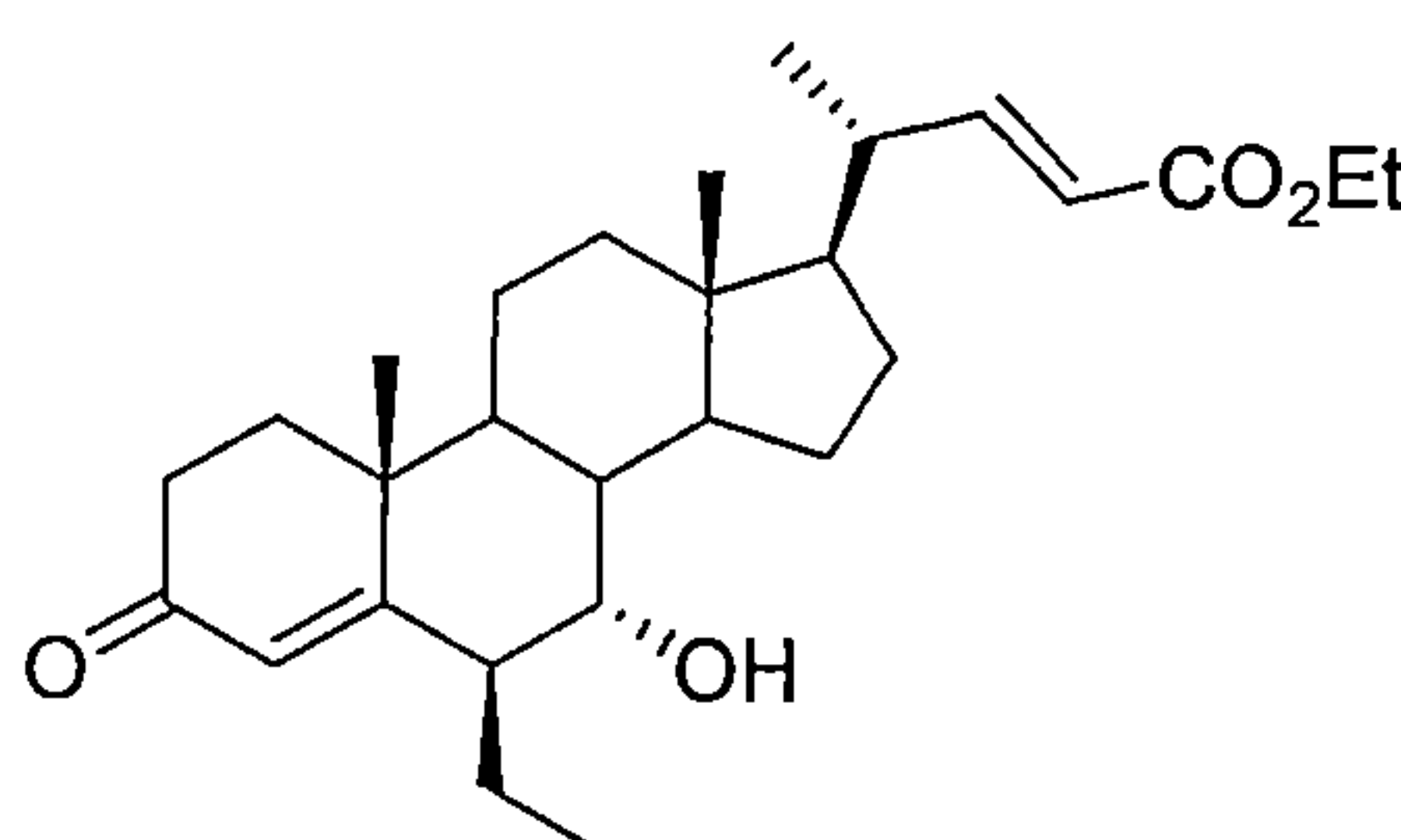
乾燥，672 g (產率 68%)。該化合物之特徵描述與文獻中公佈的數據一致。

實例 2 – (6 α , 7 α , 22E)-6,7-環氧基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯



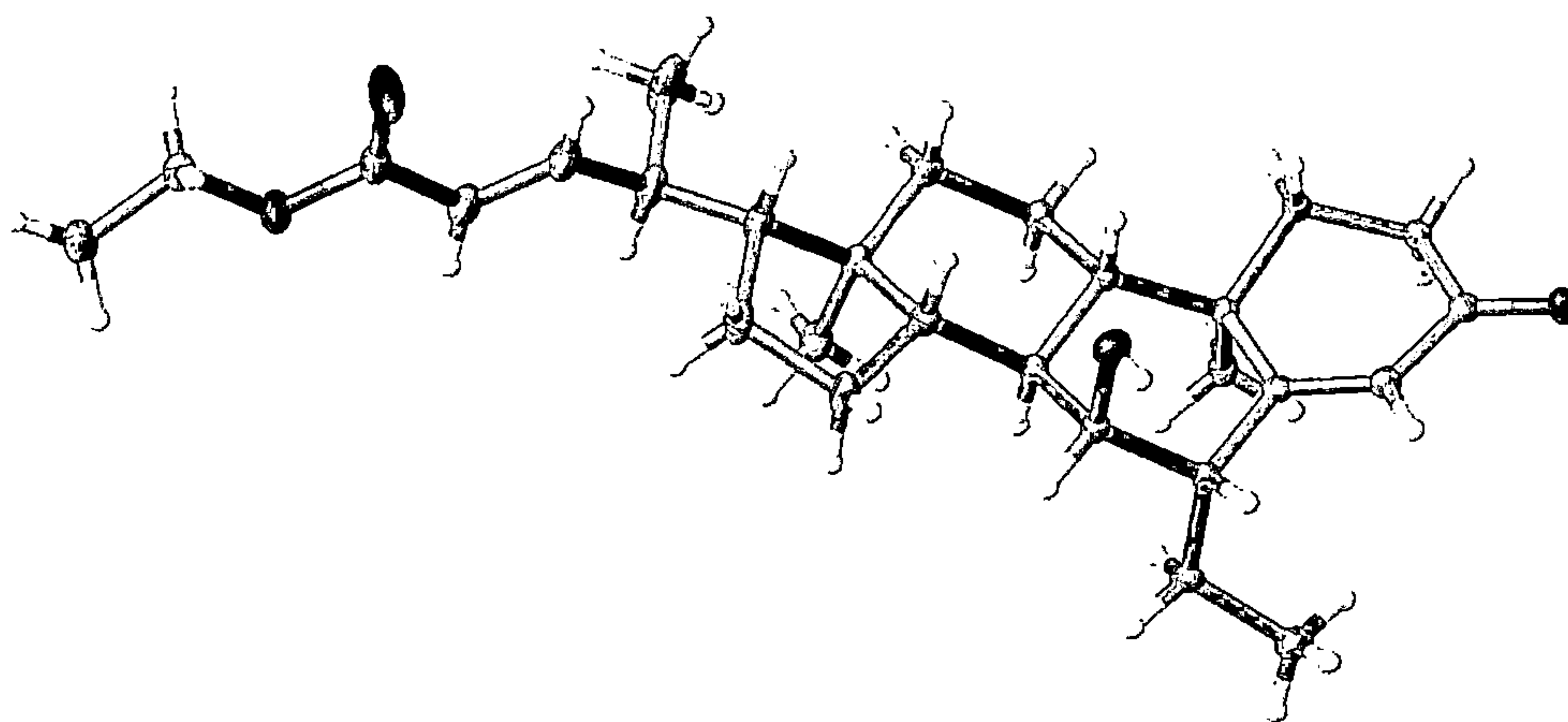
於含有(22E)-3-酮基-4,6,22-膽三烯-24-酸乙酯(58.0 g, 146.3 mmol)於 EtOAc (1.0 L)之溶液於回流中將 80% MMPP (雙(單過氧酞酸)鎂六水合物, 197.0 g, 約 318.6 mmol)以四等份於 30 分鐘間隔加入。將懸浮液於回流中劇烈攪拌 5 小時並於周遭溫度再攪拌 16 小時。然後將反應物加熱至回流並再攪拌 6 小時。將混合物冷卻至約 50 °C 並將固體過濾且用熱 EtOAc (200 mL)淋洗。隨即將濾出物用 20%水性 NaHSO₃ (100 mL), 1M 水性 NaOH (100 mL 然後 200 mL) 及 10%水性 NaCl (250 mL)清洗, 於 Na₂SO₄ 上乾燥, 過濾並於真空中濃縮。將殘質(黃色固體)於少量體積之 EtOAc 中於 60 °C 時結晶出來而得到灰白色/淡黃色結晶之環氧產物(25.7 g, 產率 43%, 稜晶)。該化合物之特徵描述與文獻中公佈的數據一致。

實例 3 – (6 β , 7 α , 22E)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯之合成



方法 1：

於含有 CuI (1.40 g, 7.35 mmol) 於二乙醚(10 mL) 之於氬包層中冷卻至 -78 °C 的懸浮液中加入 EtLi (28.8 mL, 14.4 mmol, 0.5 M 溶液於苯/環己烷)。將所形成之白色濃懸浮液回暖至 0 °C, 攪拌 5 分鐘(形成暗色溶液)並冷卻至 -78 °C。製成含有(6 α , 7 α , 22E)-6,7-環氧基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯(1.00 g, 2.42 mmol)於二乙醚/THF (24 mL, 3 : 1)之溶液, 並添加至含有有機銅酸鹽(organocuprate)之槽中。使用 THF(1 mL)來淋洗該含有環氧化物溶液以及添加有有機銅酸鹽之槽。將反應混合物於 30 分鐘期間予以回暖至 -4 °C, 之後將反應藉由 TLC(矽膠, 1 : 1 EtOAc : 庚烷)而完成。於約 -4 °C 時再攪拌 30 分鐘後, 將水性飽和 NH₄Cl 溶液加入並將該混合物攪拌超過 30 分鐘。將混合物轉移至分液漏斗並將水相移除, 伴隨著固體物質存在於界面。將有機相用 5 wt % 水性 NaHCO₃ (2 x 50 mL) 及水(1 x 50 mL)清洗。使用 TBME (50 mL) 來萃取來自反應物及合併之清洗液的原始水相。將合併之有機相予以濃縮並將殘質藉由色層分離法使用矽膠(25 g)作為固定相(用 0-30 % EtOAc 於庚烷來進行梯度洗提)予以純化而得到(6 β , 7 α , 22E)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯(0.63 g, 59 %)。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.82 (1H, dd, J = 15.6, 8.9, C22H), 5.75 (1H, s, C4H), 5.74 (1H, d, J = 15.6, C23H), 4.17 (2H, q, J = 7.1,

OCH₂CH₃), 3.72 (1H, br s, C7H), 2.52-2.25 (5H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.82-1.10 (23H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4, CH₃), 0.77 (3H, s, CH₃)。 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.2, 171.2, 167.1, 154.5, 128.4, 119.0, 71.9, 60.1, 55.3, 54.9, 49.9, 44.3, 42.7, 39.6, 39.1, 38.3, 37.4, 35.6, 34.0, 28.0, 26.3, 23.6, 20.8, 19.7, 19.2, 14.2, 12.8, 12.0; (IR) ν_{max}(cm⁻¹): 3467, 2939, 2870, 1716, 1651, 1457, 1268, 1229, 1034; HRMS (ESI-TOF) m/z: (M+H)⁺ C₂₈H₄₃O₄ 計算值: 443.3161; 實測值: 443.3156。 mp = 59.4 - 62.9 °C

方法 2

將 ZnCl₂ (32.84 g, 240.9 mmol) 於 180 °C 真空中緩緩攪拌而乾燥達 2 小時。將燒瓶於氬氣壓下冷卻至室溫並將殘質溶解於 THF (520 mL), 且經由導管而移轉至裝設有機械攪拌器及溫度探測器之三頸反應燒瓶中。將該溶液於冰浴中冷卻至 0-3 °C 並將含有 EtMgBr 於 Et₂O (80 mL, 240.0 mmol) 之 3M 溶液於 20 分鐘期間逐滴加入, 將內部溫度維持在低於 10 °C。於添加約 1/3 之格任亞溶液之後觀察到形成白色沉澱(活性鋅酸鹽物種)。將該混合物於 0 °C 攪拌 1.2 小時, 之後逐滴加入含有環氧化物(6α, 7α, 22E)-6,7-環氧基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯(43.0 g, 104.2 mmol) 於 THF (300 mL) 之溶液, 將內部溫度維持在低於 10 °C。然後將固體 CuCl (1.03 g, 0.104 mmol) 於劇烈攪拌時等分為兩份加入。10 分鐘後, 將冷卻浴移除並繼續於周遭溫度再攪拌 1.2 小時。將反應藉由於 < 15 °C 逐滴添加飽和水性 NH₄Cl (800 mL) 並攪拌 0.5 小時而驟冷。將混合物過濾並將固體用 TBME (150 mL) 淋洗。將各相分離並將水相用 TBME 2×250 mL 萃取。將合併之有機萃出物用 10% 水性 NaCl (2×200 mL) 清洗, 於 Na₂SO₄ 上乾燥、過濾並於真空中濃縮而得到 43.7 g 呈黃色泡沫之粗製(6β, 7α, 22E)-6-乙基-7-羥

基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯。

方法 3

於 ZnCl_2 於 THF (0.5 M, 8.7 mL, 4.85 mmol, 0.9 eq) 之溶液中加入無水 THF (8.0 mL), 然後將內容物冷卻至 $-25\text{ }^\circ\text{C}$ 。將 EtMgBr 於 TBME (1.0 M, 8.7 mL, 8.70 mmol, 1.8 eq) 之溶液於 30 分鐘期間加入並將混合物於 $-25\text{ }^\circ\text{C}$ 攪拌 45 分鐘。將固體 CuCl (24 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq) 整份加入並將 (6 α , 7 α , 22E)-6,7-環氧基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯 (2.0 g, 4.85 mmol) 於 THF (8.0 mL) 之溶液於 30 分鐘期間逐滴加入。將剩餘之固體 CuCl (24 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq) 經由添加一半的方式加入 (6 α , 7 α , 22E)-6,7-環氧基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯。將反應物於 $-25\text{ }^\circ\text{C}$ 攪拌 1 小時, (TLC 1 : 1 庚烷 : EtOAc, 藉由 UV 而可見並使用鈾鉬酸銨染色來顯示), 然後將另外於 TBME 之 EtMgBr (1.0 M, 2.9 mL, 2.91 mmol, 0.6 eq) 於 10 分鐘期間加入。將反應物於 $-25\text{ }^\circ\text{C}$ 攪拌 0.5 小時, 然後藉由添加飽和水性 NH_4Cl (5 mL) 而驟冷, 將溫度維持在低於 $-5\text{ }^\circ\text{C}$, 將無機鹽過濾出來, 用 TBME 淋洗並將濾出相分離。將水層用 TBME 萃取, 然後將合併之有機萃出物用飽和水性 NH_4Cl (3 $\times$ 5 mL) 及 10% 鹽水 (3 $\times$ 6 mL) 清洗。將有機相於 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 真空中濃縮而得到呈黃色泡沫之粗製 (6 β , 7 α , 22E)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯 (1.91 g)。

方法 4

於一含有 ZnCl_2 於 THF (0.5 M, 8.7 mL, 4.85 mmol, 0.9 eq) 之溶液中加入無水 THF (8.0 mL), 然後將內容物加熱至 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 。將一含有 EtMgBr 於 TBME (1.0 M, 8.7 mL, 8.70 mmol, 1.8 eq) 之溶液於 30 分鐘期間加入並將混合物於 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 攪拌 45 分鐘。將固體 CuCl (24 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq) 整份加入並將一含有 (6 α , 7 α , 22E)-6,7-環氧基-3-

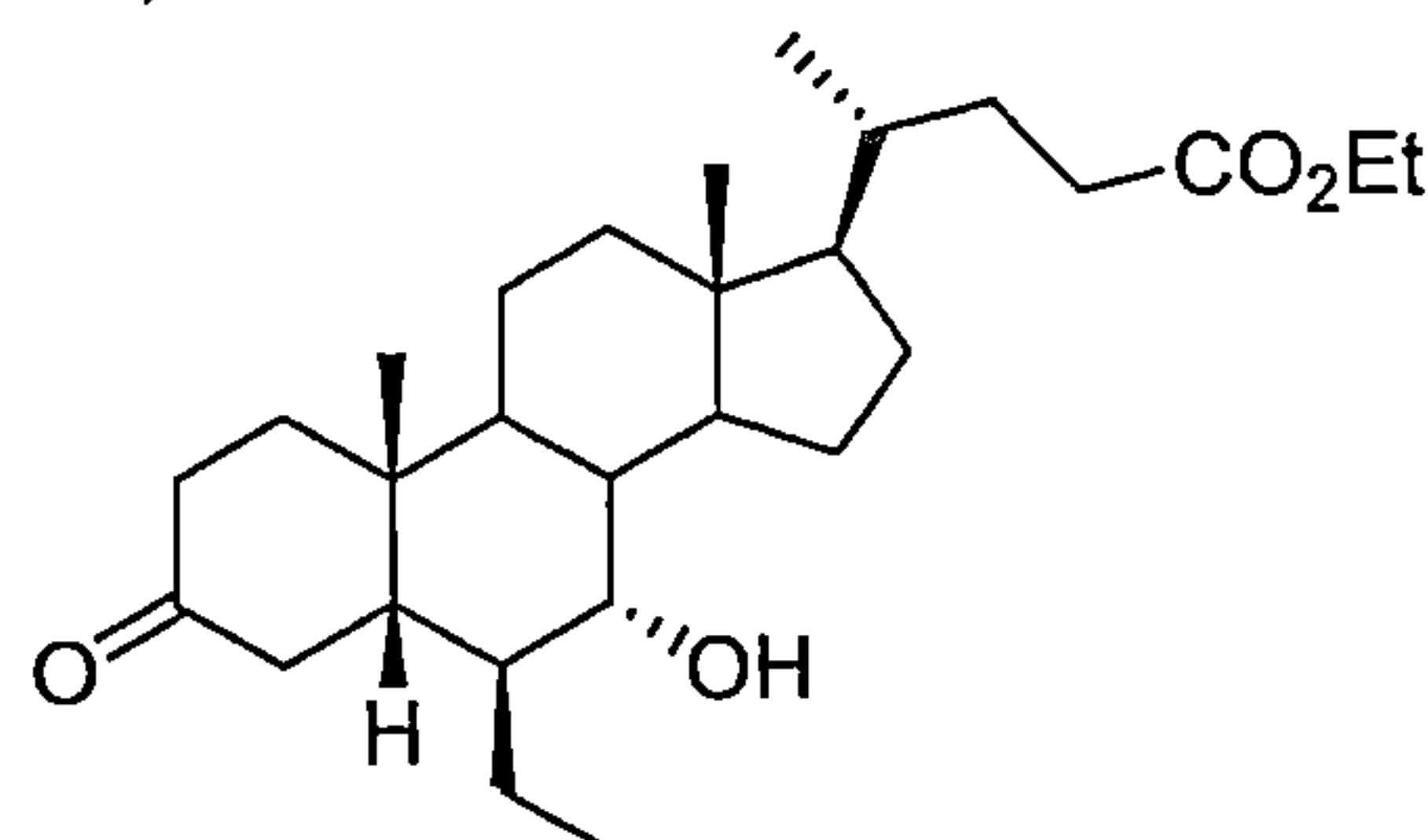
酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯(2.0 g, 4.85 mmol)於 THF (8.0 mL)之溶液於 30 分鐘期間逐滴加入。將剩餘之固體 CuCl (24 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq)經由添加一半的方式加入(6 α , 7 α , 22E)-6,7-環氧基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯。將反應物於 40 °C 攪拌 1 小時(TLC 1:1 庚烷:EtOAc, 藉由 UV 而可見並使用銻鉬酸銨染色來顯示), 然後藉由逐滴添加飽和水性 NH₄Cl (5 mL)而驟冷。將無機鹽類過濾出來, 用 TBME 潤溼並將過濾相分離。將含水層用 TBME 萃取, 然後將合併之有機萃出物用飽和水性 NH₄Cl (3 $\times$ 5 mL)及 10% 鹽水(3 $\times$ 6 mL)清洗。將有機相於 40 °C 真空中濃縮而得到呈黃色泡沫之粗製(6 β , 7 α , 22 E)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯(2.08 g)。

方法 5

於含有 ZnCl₂ 於 THF (0.5 M, 8.7 mL, 4.85 mmol, 0.9 eq)之溶液中加入無水 THF (8.0 mL), 然後將內容物冷卻至 -15 °C。將含有 EtMgBr 於 THF (1.0 M, 8.7 mL, 8.70 mmol, 1.8 eq)之溶液於 30 分鐘期間加入並將該混合物於 -15 °C 攪拌 45 分鐘。將固體 CuCl (24 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq)整份加入並將含有(6 α , 7 α , 22E)-6,7-環氧基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯(2.0 g, 4.85 mmol)於 THF (8.0 mL)之溶液於 30 分鐘期間逐滴加入。將剩餘之固體 CuCl (24 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq)經由添加一半的方式加入(6 α , 7 α , 22E)-6,7-環氧基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯。將反應物於 -15 °C 攪拌 1 小時, (TLC 1:1 庚烷:EtOAc, 藉由 UV 而可見並使用銻鉬酸銨染色來顯示), 然後將額外之 EtMgBr 於 THF (1.0 M, 4.35 mL, 4.36 mmol, 0.9 eq)於 15 分鐘期間加入, 然後藉由逐滴添加飽和水性 NH₄Cl (5 mL)而驟冷。將無機鹽類過濾出來, 用 TBME 淋洗並將濾出相分離。將水相用 TBME 萃取, 然後將合併之有機萃出物用飽和水性 NH₄Cl (3 $\times$ 5 mL)及 10%鹽水(3 $\times$ 6 mL)清

洗。將有機相於 40 °C 真空中濃縮而得到呈黃色泡沫之粗製(6 β , 7 α , 22E)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯(1.94 g)。

實例 4 – (6 β , 5 β 13 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-膽烷-24-酸乙酯之合成



方法 1

於含有 Pd/C (50% wet, 20 mg, 8.6 mol%) 於 DMF (2 mL) 之 10 wt. % 懸浮液中加入含有(6 β , 7 α , 22E)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯(50 mg, 0.11 mmol) 於 DMF (3 mL) 之溶液並將反應混合物冷卻至 0 °C。將燒瓶抽成真空然後於劇烈攪拌時充入氫氣三次。3 小時後，將該燒瓶抽成真空然後充入氫氣並將混合物經由注射式過濾器予以過濾。將該混合物於 TBME (30 mL) 及 H₂O (20 mL) 之間分佈。將有機相予以乾燥(Na₂SO₄)並於真空中濃縮。該粗產物(50 mg)為一 5 β 對於 5 α 異構物之 14:1 混合物(藉由 ¹H NMR 分析) (6 β , 5 β 13 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-膽烷-24-酸乙酯，產率 92%。

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 4.12 (2H, q, J = 7.1, OCH₂CH₃), 3.71 (1H, br s, C7H), 3.34 (1H, dd, J = 15.5, 13.6, C4H), 2.39-2.32 (2H, m), 2.24-2.20 (1H, m), 2.14-2.09 (2H, m), 2.03-1.91 (4H, m), 1.83-1.79 (2H, m), 1.68-1.63 (2H, m), 1.58 (1H, s), 1.55-1.12 (19H, m), 1.04 (3H, s), 0.95-0.93 (6H, m), 0.88 (1H, J = 7.0), 0.71 (3H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 213.5, 174.2, 72.1, 60.2, 55.9, 50.2, 49.8, 47.0, 46.7, 42.7, 39.5, 37.7, 36.3, 36.0, 35.7, 35.3, 34.2, 31.3, 31.0, 28.1, 27.7, 24.4, 23.8, 20.8, 18.3, 14.2, 13.9, 11.8. (IR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3514, 2939, 2870, 1710, 1462, 1377, 1159, 1099, 1032; HRMS

(ESI-TOF) m/z ($M-H_2O+H$)⁺: 計算值: $C_{28}H_{45}O_3$ 429.3369; 實測值: 429.3363。

方法 2

將(6 β , 7 α , 22E)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯(20.0 g)溶解於 DMF (400 mL)中並於氬氣中添加至固體 10 wt. % Pd/C (50% 濕, 10.0 g)。將混合物於冰-鹽中冷卻至約-15 °C, 並將燒瓶抽成真空然後於劇烈攪拌時充入氬氣三次。將該混合物於氬氣壓下攪拌 6 小時, 然後將燒瓶抽成真空, 充入氬氣並經由矽藻土墊來過濾。將催化劑用 400 mL 之 TBME 來淋洗。將濾出物用 10%水性 NaCl(400 mL)清洗並將水相用 TBME(400 mL)萃取。將合併之有機相用 10%水性 NaCl (3 $\times$ 200 mL)清洗, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 過濾並於真空中濃縮而得到呈淡黃色油之粗製(6 β , 5 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-膽烷-24-酸乙酯(20.0 g, 約 28 : 1 5H β : 5H α 比率)。

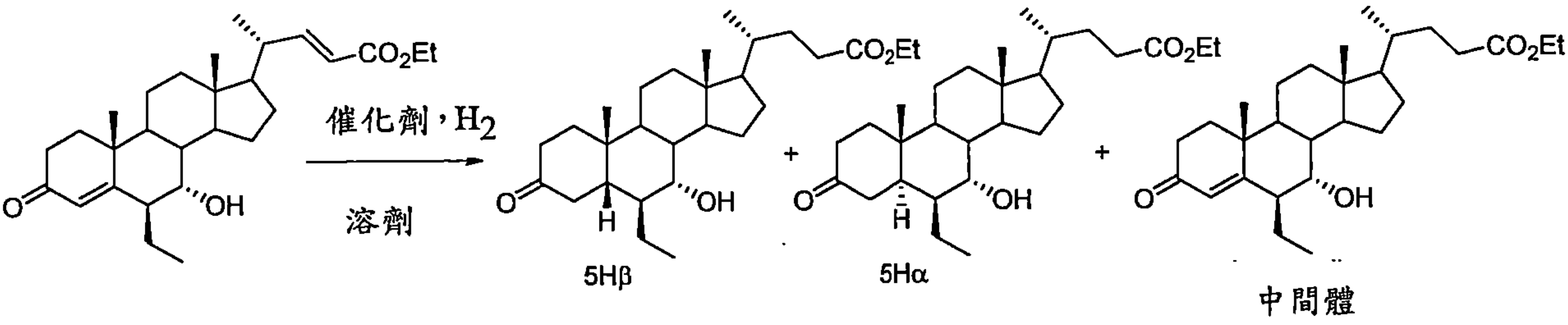
方法 3

將 10% Pd/C 於氬氣壓時添加至不鏽鋼夾套式反應槽中; 將 DMF (20 mL)加入, 接著加入含有來自實例 3 之粗製(6 β , 7 α , 22E)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯(大約 72.6 mmol)於 DMF (130 mL)之溶液。將反應混合物於劇烈攪拌(1200 rpm)時冷卻至-25 °C (於大約 40 分鐘期間)。將反應槽抽成真空並充入氬氣(10-12 巴)三次。將混合物於氬氣壓下(10-12 巴)攪拌 16 小時。將該槽抽空, 吹入氬氣並於攪拌時回暖至 20 °C。反應混合物之 TLC(1 : 1 庚烷 : EtOAc, 可使用鉍鉬酸鉍或香草素浸來顯示, R_f 值: 起始物質 = 0.42, 產物 = 0.67)顯示起始物質完全消耗。將該懸浮液用 CH_3CN (120 mL)及 H_2O (30 mL)稀釋並將該懸浮液經由雙層 GFA 濾紙來過濾並將濾餅用 CH_3CN (60 mL)淋洗。該混合物未經進一步純化即套用於下一步驟中。該混合物

含有大約 5%之 5H- α 異構物。

最優化

此實例之氫化反應係經由下示中間體來進行且生成所要的 5H β 化合物及其 5H α 異構物兩者。進行溶劑及催化劑篩以確定形成 5H β 異構物對於 5H α 異構物為最大產量及最大產率時的反應條件。



該溶劑篩係使用 10 wt. % Pd/C 催化劑來進行且該反應係於室溫及氫氣壓下進行。該反應於 MeOH 中及於 NEt₃ 存在之下進行時較於純 MeOH 中進行時更具有選擇性，而添加 10%之 H₂O 時，降低了 5 β H 的選擇性。於 DMF 中反應提供最佳的 β : α 比率。於吡啶中反應而形成所要產物之轉換率差而主要以起始物質及中間體存在於混合物中。

	溶劑	5H β : α 比率
A	MeOH	4 : 1
B	MeOH : H ₂ O	2 : 1
C	MeOH : NEt ₃	7 : 1
D	EtOH	3 : 1
E	IPA	2 : 1
F	EtOAc	2 : 1
G	吡啶	2 : 1
H	AcOH	1 : 1
I	CPME	1 : 1

	溶劑	5H β : α 比率
J	DMF	9 : 1

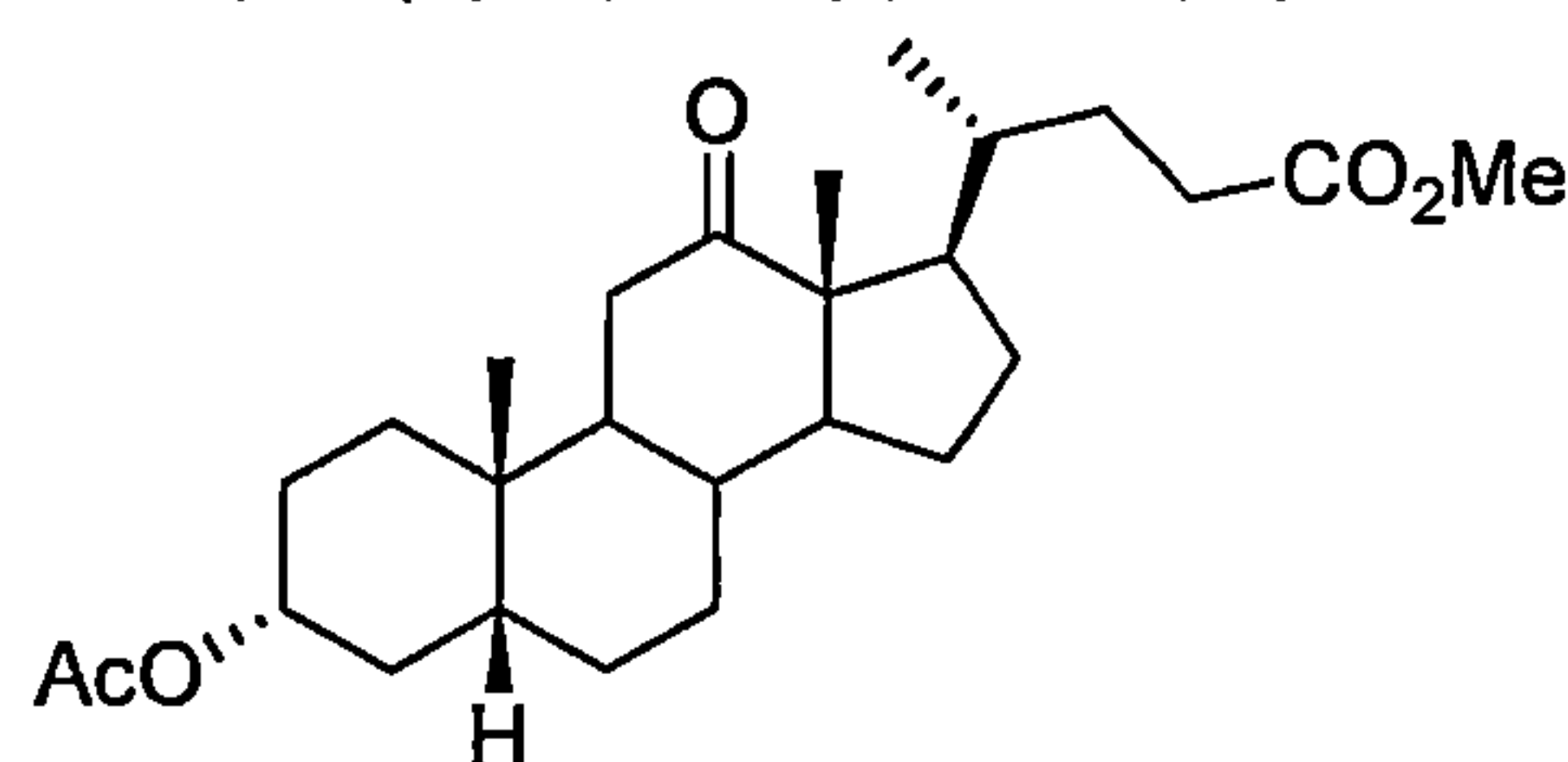
於 DMF 及 MeOH 之反應係於一溫度範圍間測試。而於 DMF 中進行之反應時，溫度對於選擇性有實質性的影響(選擇性隨著溫度提高而降低)，而於 MeOH 中之反應觀察到差別很小。

於 DMF 及 MeOH 之反應係於市售可得之 5 及 10 wt. % Pd 催化劑之範圍間，於碳，碳酸鈣，硫酸鋇及氧化鋁撐體上測試。

該反應係於 10 倍體積之溶劑中於 $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之氫氧壓下進行。於 DMF 中進行反應時，壓力對於選擇性之衝擊較溫度為小。稀釋對選擇性的影響可以忽略。

實例 5 至 14 – (6 β , 5 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-膽烷-24-酸乙酯由去氧膽酸之合成

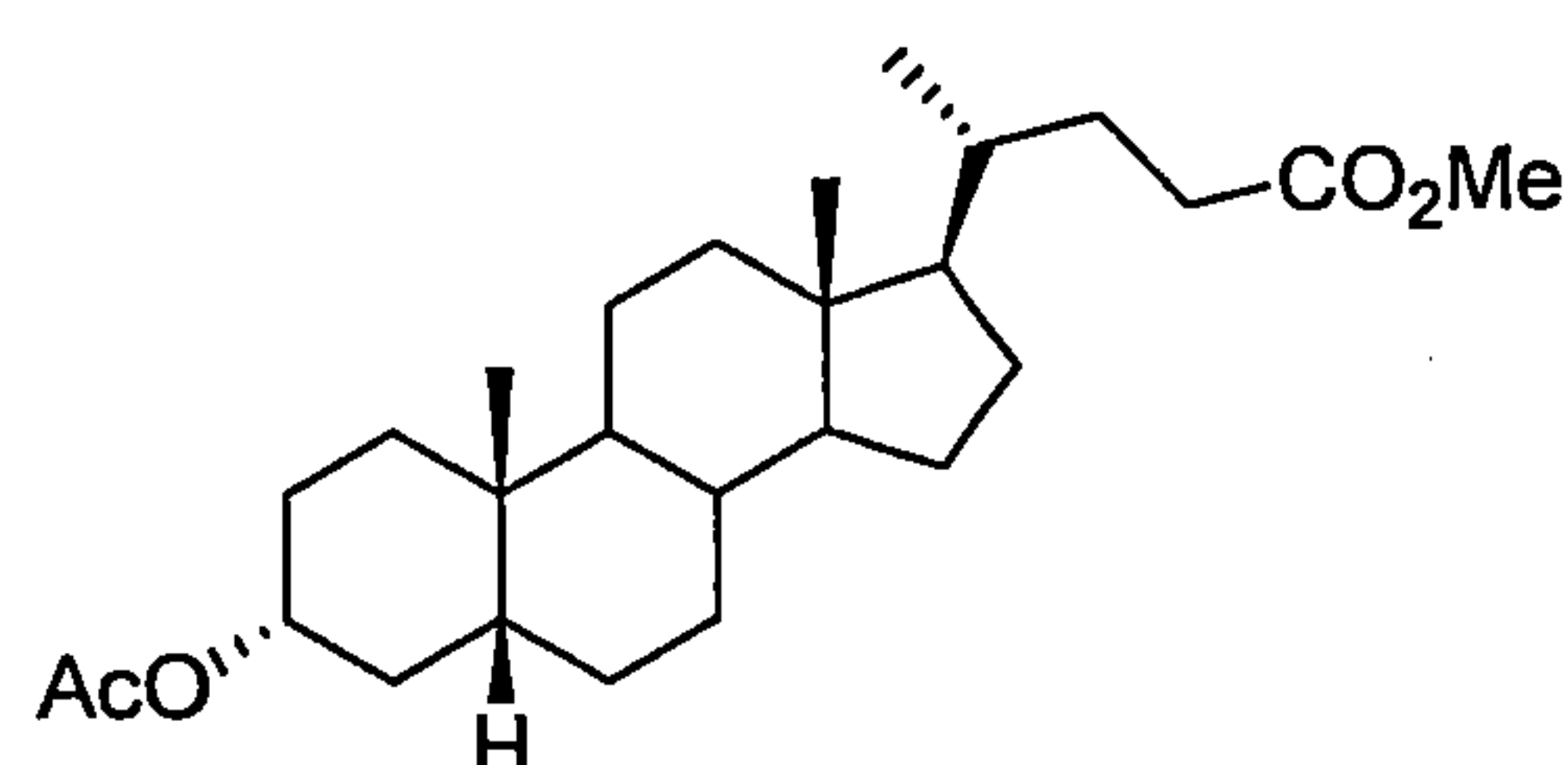
實例 5 – (3 α , 5 β)-3-乙醯氧基-12-酮基-膽烷-24-酸甲酯之合成



於含有去氧膽酸(500 g, 1.27 mol)於 MeOH (1.5 L)之溶液中加入 H_2SO_4 (0.68 mL, 12.7 mmol)並將反應物加熱至 $64\text{ }^{\circ}\text{C}$ 直到完全。將反應物冷卻至 $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ 並將吡啶 (2.06 mL, 25.4 mmol)加入。將 MeOH (800 mL)藉由蒸餾法移除並將反應物冷卻至 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，將 EtOAc (500 mL)加入並繼續蒸餾。重覆此共蒸發直到 MeOH 含量 $<0.5\%$ 。將反應物冷卻至 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 並將 EtOAc (1.0 L)加入，接著加入吡啶(134 mL, 1.65 mol)及 DMAP(1.1 g, 8.89 mmol)。將醋酸酐(150 mL, 1.58 mmol)逐滴加入

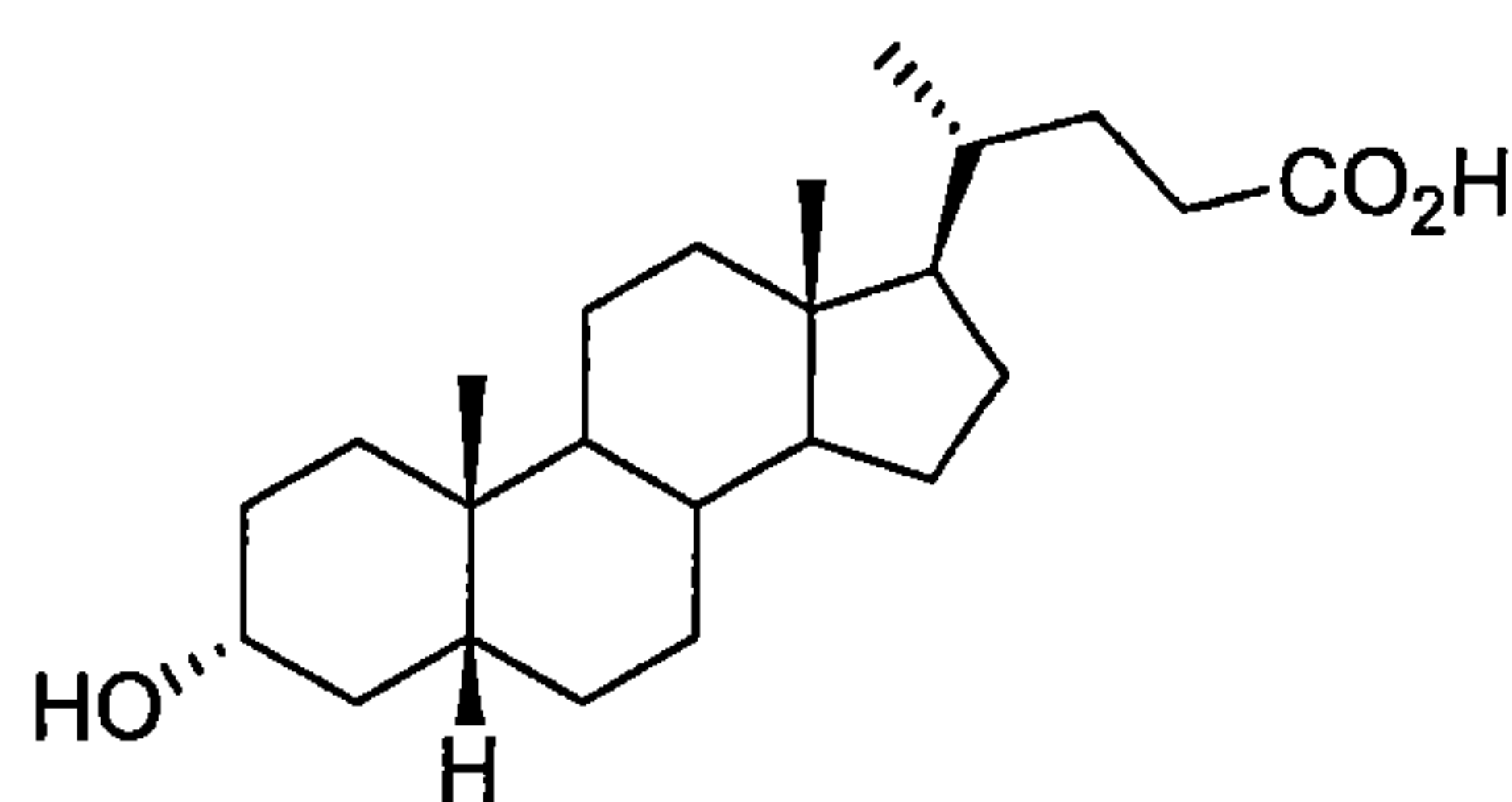
並將反應槽於 40 °C 攪拌直到完全。將反應物冷卻至 22 °C 並將 2M 水性 H₂SO₄ (1500 mL)加入而將溫度維持在低於 25 °C。將水相移除並將有機相用水(1.2 L)，飽和 NaHCO₃ 水溶液(1.2 L x 2)及水 (1.2 L) 清洗。將 AcOH (1.0 L)添加至該有機層，接著為 NaBr (6.6 g, 63.5 mmol)。將 16.4% NaOCl 水溶液(958 mL, 2.54 mol)逐滴加入以維持反應溫度在低於 25 °C。將反應物攪拌直到完全，然後冷卻至 10 °C 並攪拌 90 分鐘。將產生的固體藉由過濾法收集，用水清洗(3 x 500 mL)並將濾餅於 40 °C 真空中乾燥。將固體由 MeOH (10 vol)中結晶出來而得到呈灰白色固體(268 g)之(3 α , 5 β)-3-乙醯氧基-12-酮基-膽烷-24-酸甲酯。

實例 6 – (3 α , 5 β)-3-乙醯氧基-膽烷-24-酸甲酯之合成



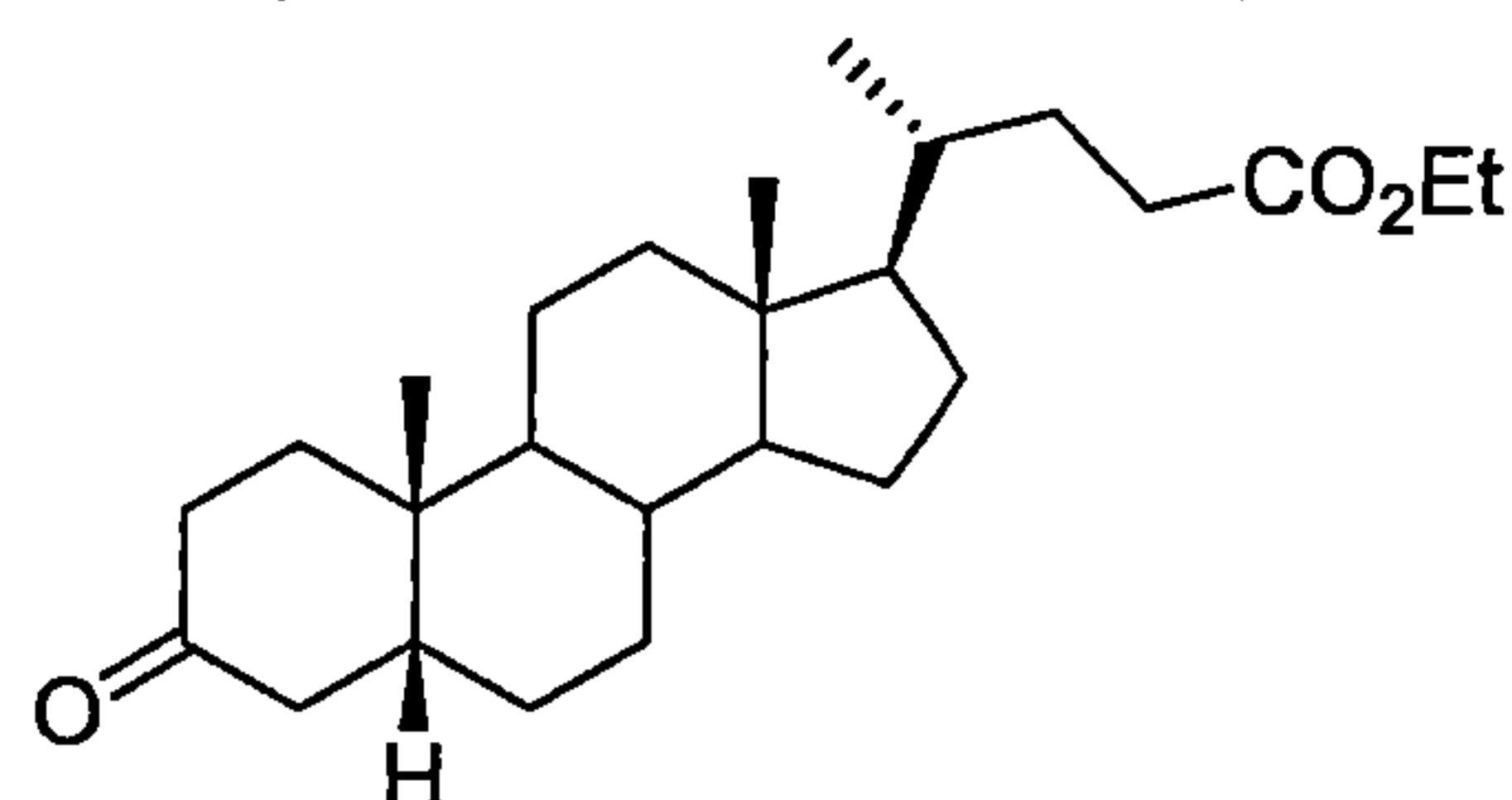
將(3 α , 5 β)-3-乙醯氧基-12-酮基-膽烷-24-酸甲酯(268 g, 0.6 mol)於氫氣下添加至反應槽中，接著加入 AcOH (1.8 L)。然後將甲苯磺醯肼(190 g, 1.02 mol)加入而將反應溫度維持在 25 °C。將反應物攪拌直到完全，然後將 NaBH₄ (113.5 g, 3.00 mol) 逐份加入而將溫度維持在低於 25 °C。將反應混合物攪拌直到完全，然後藉由逐滴加入水(1.34 L)予以驟冷而將溫度維持在低於 25 °C。將反應混合物攪拌 30 分鐘，將產生的固體藉由過濾法收集，用水(3 x 270 mL)清洗並將該固體於 40 °C 真空中乾燥。將該固體由 MeOH (3 vol)中結晶出來而得到呈灰白色固體(214.5g)之(3 α , 5 β)-3-乙醯氧基-膽烷-24-酸甲酯。

實例 7 – (3 α , 5 β)-3-羥基-膽烷-24-酸(石膽酸)之合成



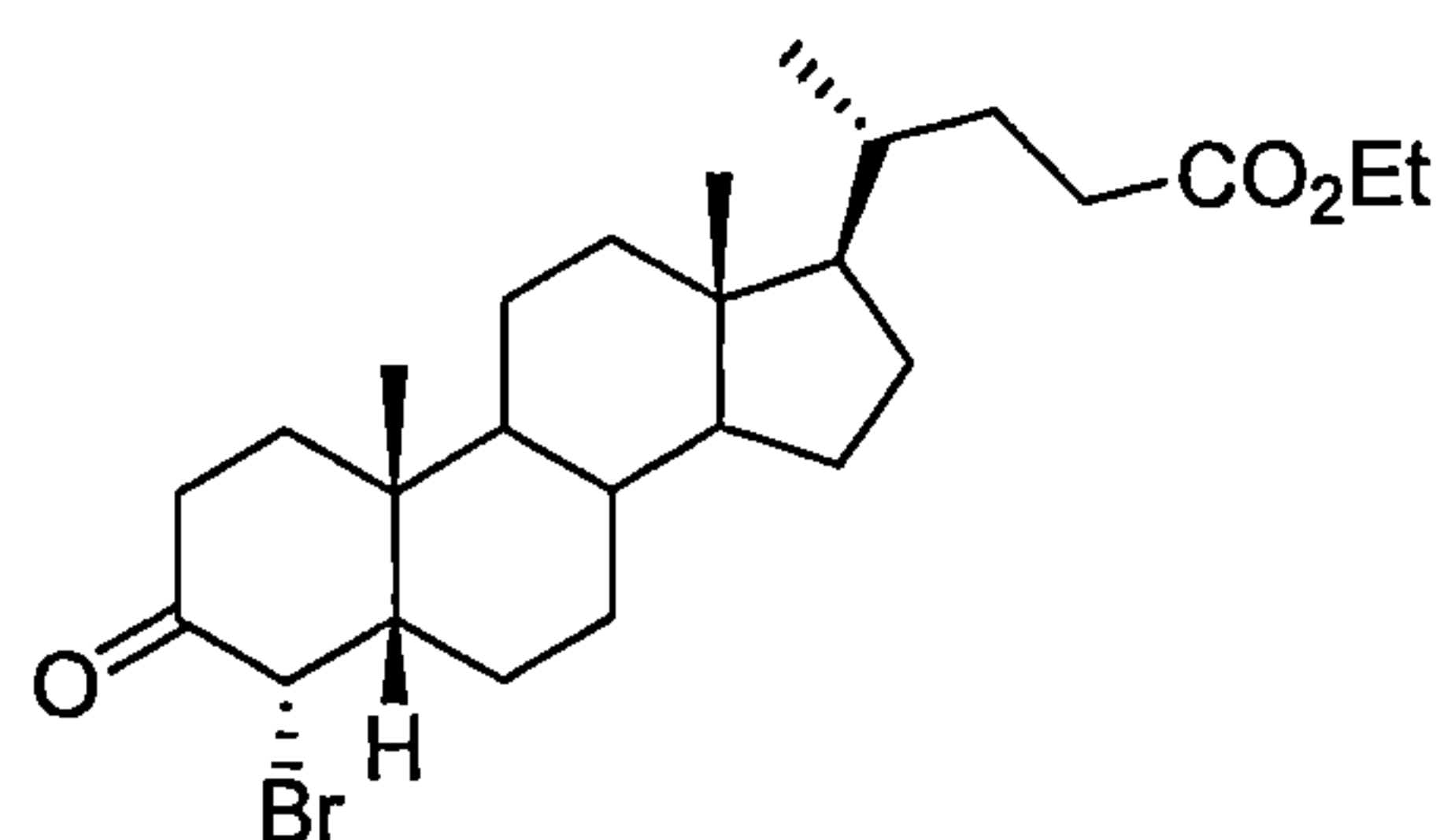
於含有(3 α , 5 β)-3-乙醯氧基-膽烷-24-酸甲酯 (214.5 g, 0.50 mol) 於 IPA (536 mL)之溶液中加入水(536 mL)及 50% w/w NaOH (99 g, 1.24 mol)。將反應物加熱至 50 °C 並攪拌直到完全。將 2M H₂SO₄ 於劇烈攪拌時緩緩加入直至達到 pH 2-3，然後將反應物冷卻至 20 °C。藉由過濾法收集所產生的固體，用水(3 x 215 mL)清洗並將所產生的固體於 40 °C 真空中乾燥而得到(3 α , 5 β)-3-羥基-膽烷-24-酸(176.53 g)。

實例 8 – (5 β)-3-酮基膽烷-24-酸乙酯之合成



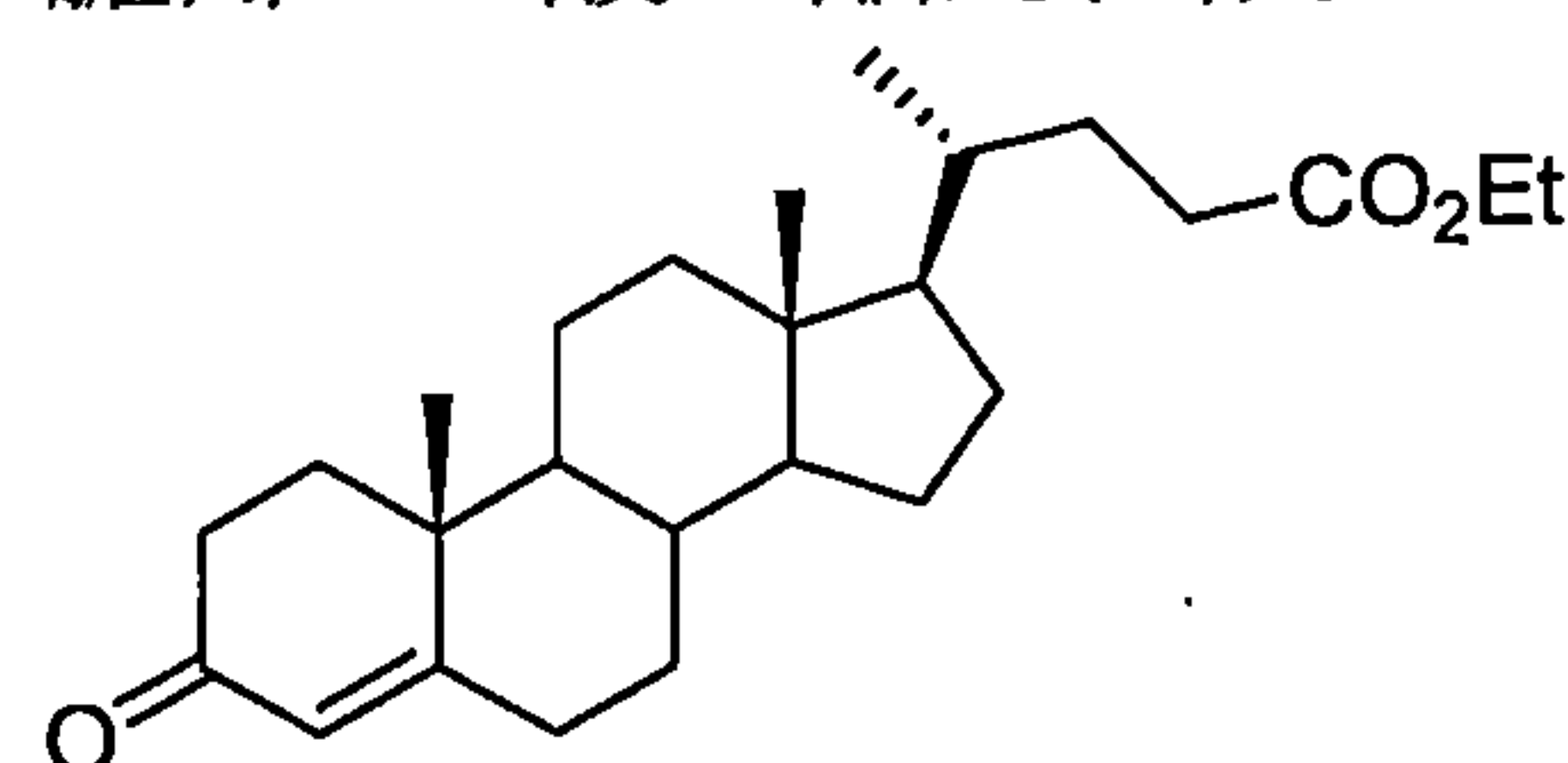
於含有(3 α , 5 β)-3-羥基-膽烷-24-酸(10 g, 26.5 mmol)於 EtOH (50 mL)之溶液中加入 H₂SO₄ 96% (14 μ L, 0.27 mmol)，然後將反應混合物加熱至回流達 16 小時。然後將吡啶加入，將混合物攪拌 30 分鐘並於 40 °C 真空中濃縮。將殘質溶解於 EtOAc (30 mL)中，然後將 AcOH (10 mL)及 NaBr (136 mg, 1.33 mmol)加入。將溶液冷卻至 5 °C 並將 NaOCl 9% (27 mL, 39.8 mmol)逐滴加入而將溫度維持在低於 10 °C。將生成的懸浮液回暖至周遭溫度並攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 0 °C 達 10 分鐘，藉由過濾法收集該固體並用水(3 x 3 vol)清洗。將產生的固體於 40 °C 真空中乾燥而得到(5 β)-3-酮基膽烷-24-酸乙酯(7.83 g)。

實例 9 – (4 α , 5 β)-3-酮基-4-溴-膽烷-24-酸乙酯之合成



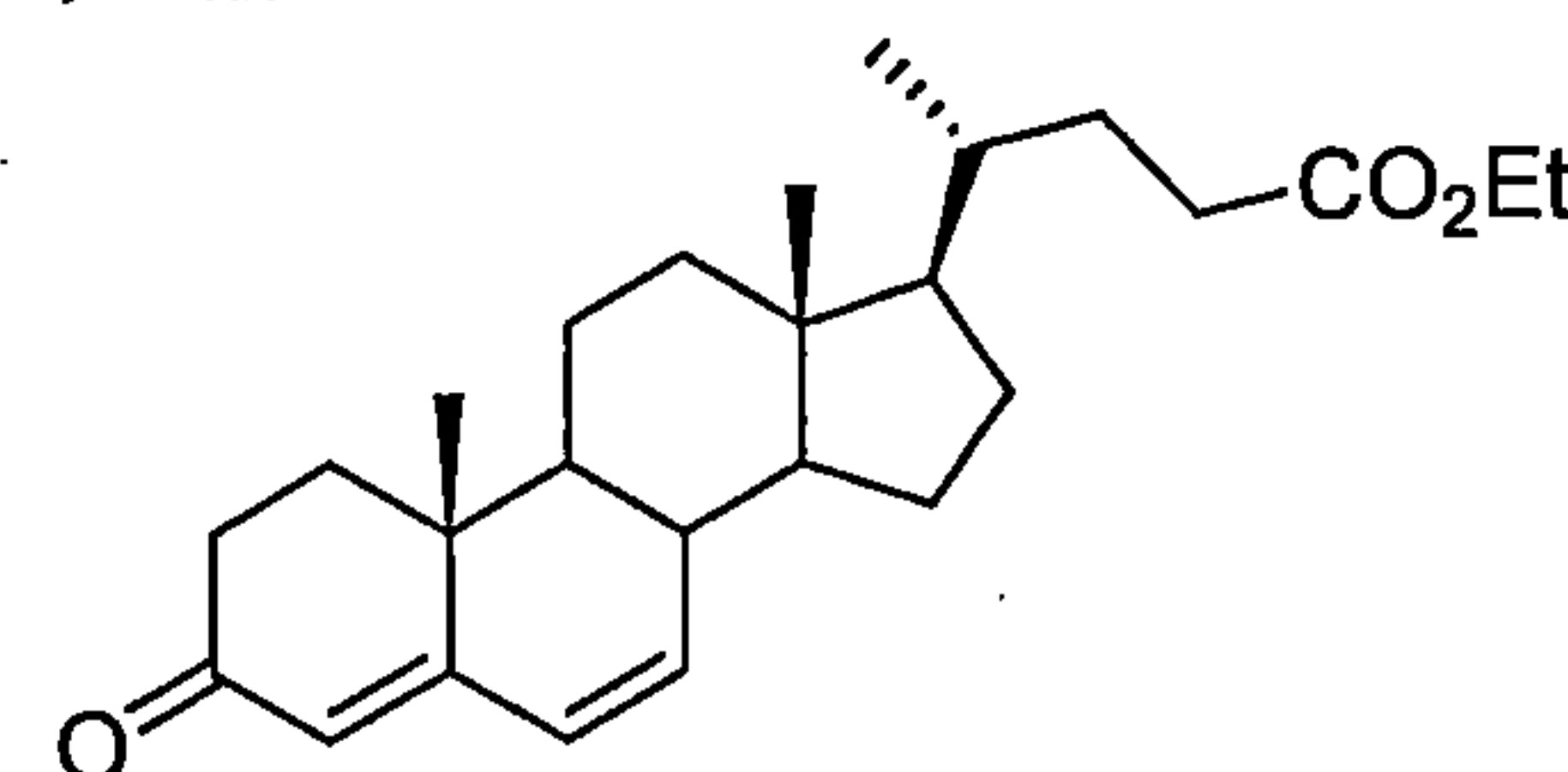
於含有(5 β)-3 酮基膽烷-24-酸乙酯 (8.0 g, 19.9 mmol)於 AcOH (84 mL)之溶液中於 15 分鐘期間逐滴加入含有 Br₂ 之 AcOH (16 mL, 21.9 mmol)。將反應混合物攪拌 10 分鐘，然後用 EtOAc (250 mL)稀釋，用水清洗 (2 x 200 mL)並於 40 °C 真空中濃縮。將粗製物質藉由管柱色層分離法予以純化(30% 庚烷：EtOAc)並於 40 °C 真空中濃縮而得到呈淺色的結晶固體(4 α , 5 β)-3-酮基-4-溴-膽烷-24-酸乙酯(7.49g)。

實例 10 - 3-酮基-4-膽烯-24-酸乙酯之合成



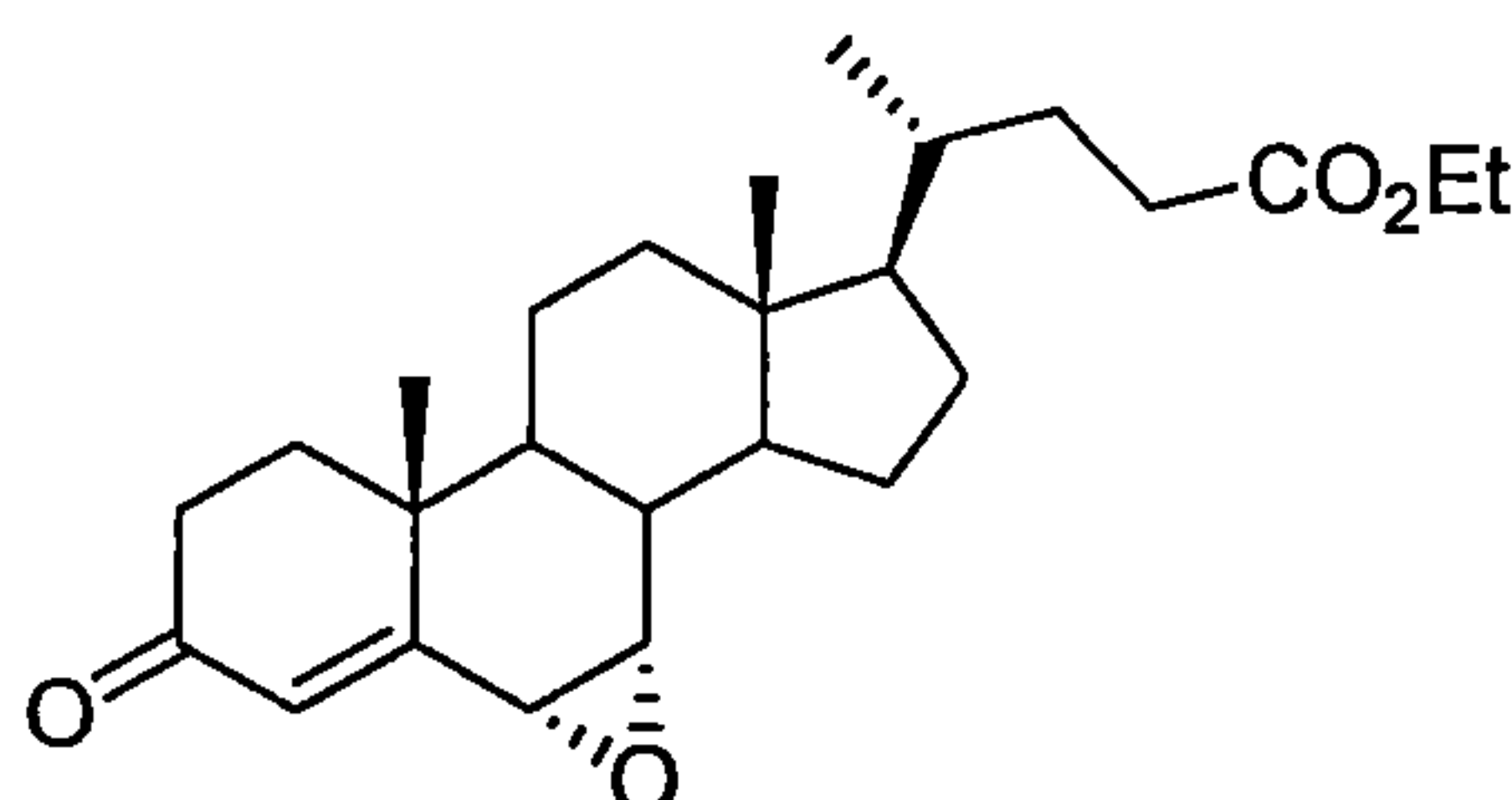
於含有(4 α , 5 β)-3-酮基-4-溴-膽烷-24-酸乙酯(4.0 g, 8.33 mmol)於 DMF (40 mL)之溶液中加入 Li₂CO₃ (4.0 g, 1 mass eq)及 LiBr (2.0 g, 0.5 mass eq)。將混合物加熱至 150 °C 達 2 小時，然後予以冷卻至周遭溫度並倒至含有水及冰 (200 g, 50 體積) 及 AcOH (8 mL)之混合物中。將產生的懸浮液攪拌 15 分鐘，藉由過濾法收集該固體，然後藉由管柱色層分離法予以純化(30% 庚烷：EtOAc)而得到呈淺色結晶固體(1.68 g)之 3-酮基-4-膽烯-24-酸乙酯。

實例 11 - 3-酮基-4,6-膽二烯-24-酸乙酯之合成

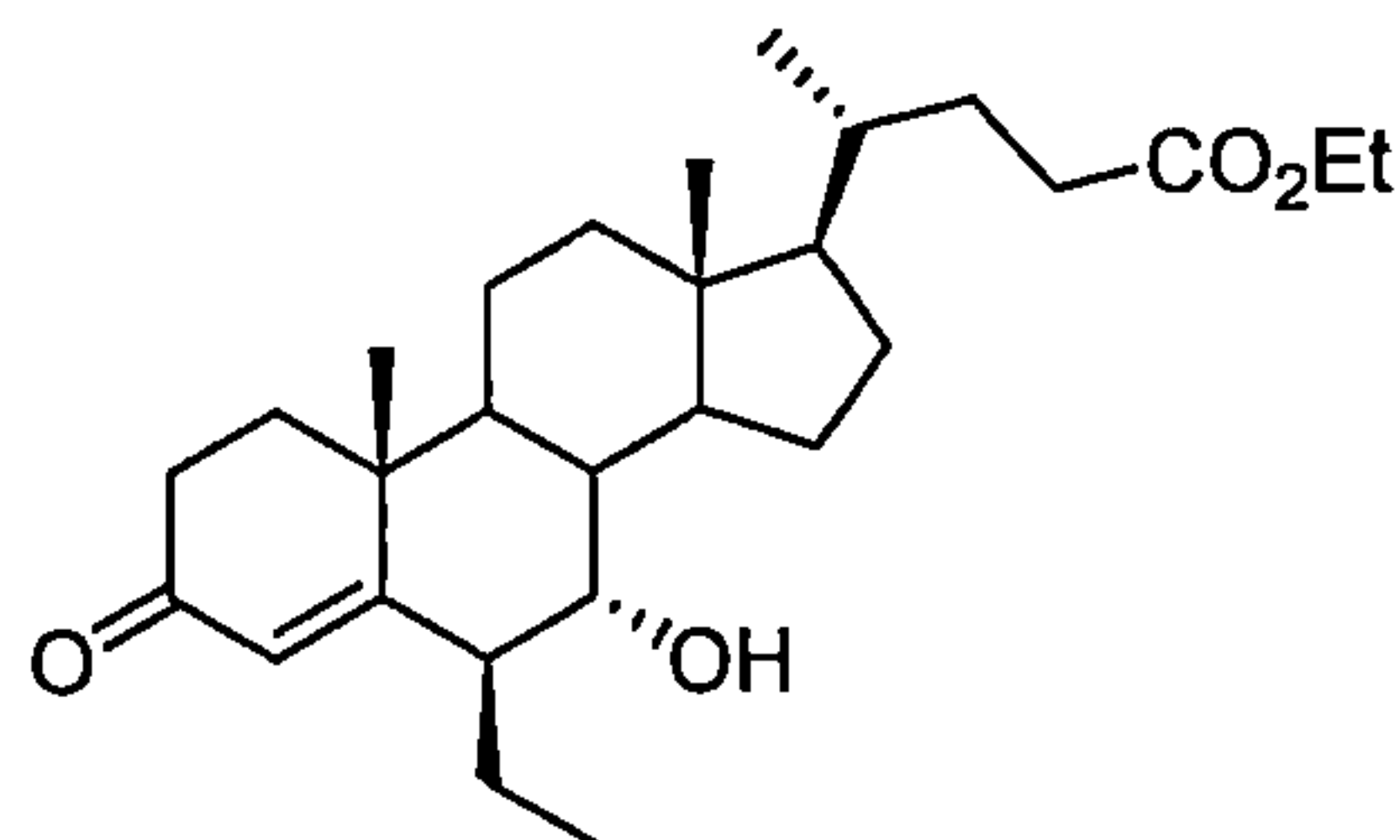


將 3-酮基-4-膽烯-24-酸乙酯(2.23 g, 5.57 mmol)添加至反應槽中，接著加入 AcOH (6.7 mL)及甲苯(2.23 mL)。將氯醌(1.5 g, 6.13 mmol)加入並將反應混合物加熱至 100 °C 達 2 小時(IPC 藉由 TLC, 3 : 7 EtOAc : 庚烷；以茴香醛染色而可見)。將反應混合物冷卻至 10 °C 達 10 分鐘並將所產生的固體藉由過濾法移除。將濾餅用 DCM (9 vol)清洗，然後將所產生的濾液於 40 °C 真空中濃縮。將殘質溶解於丙酮(9 vol)中，然後將 3% w/w 水性 NaOH (27 vol)逐滴加入而將溫度維持在低於 30 °C。將所產生的混合物於冰浴中冷卻 10 分鐘並藉由過濾法收集該固體。將濾餅用水(2 x 9 vol)及丙酮：水 2 : 1 (4 vol)清洗。藉由管柱色層分離法予以純化(0-30%庚烷：EtOAc)而得到呈淺色結晶固體之 3-酮基-4,6-膽二烯-24-酸乙酯(1.45 g)。

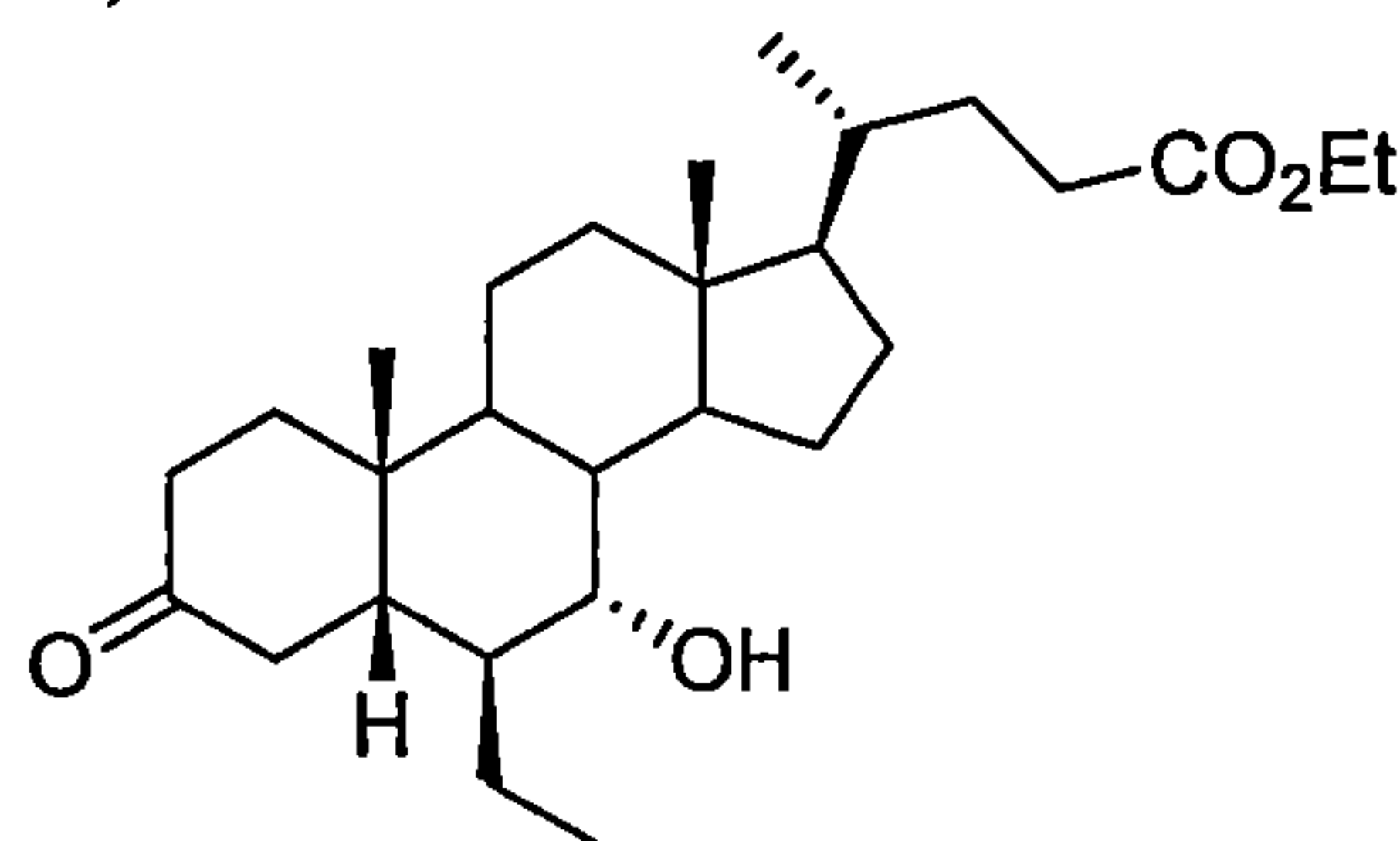
實例 12 – (6 α , 7 α)-6,7-環氧基-3-酮基-4-膽烯-24-酸乙酯之合成



將 3-酮基-4,6-膽二烯-24-酸乙酯(1.37 g, 4.27 mmol)於攪拌時添加至反應槽中，接著加入 BHT (23 mg, 0.13 mmol)、EtOAc (11 mL)及水(3.4 mL)。將該溶液加熱至 80 °C，然後將含有 mCPBA 70% (1.5 g, 7.51 mmol)於 EtOAc (7.5 mL)之溶液於 15 分鐘期間逐滴加入。將反應混合物於 70 °C 攪拌 2 小時(IPC 藉由 TLC, 3 : 7 EtOAc : 庚烷；以茴香醛染色而可見)，冷卻至周遭溫度，然後用 1M 水性 NaOH (2 x 20 mL)清洗，接著用 10%水性 NaS₂O₃ : 2% NaHCO₃ (3 x 20 mL)清洗。將有機相於 Na₂SO₄ 上乾燥並於 40 °C 真空中濃縮。將粗製固體於 60 °C 下由 EtOAc (3 vol)中結晶出來而得到灰白色固體，將其於 40 °C 真空中乾燥而得到(6 α , 7 α)-6,7-環氧基-3-酮基-4-膽烯-24-酸乙酯(0.90 g)。

實例 13 – (6 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-4-膽烯-24-酸乙酯之合成

將 ZnCl_2 (600 mg, 4.25 mmol) 添加至反應槽中並於 180 °C 真空中乾燥 1 小時。將反應槽冷卻至周遭溫度，將 THF (15 mL) 加入並將反應槽中之內容物冷卻至 3 °C。將含有 EtMgBr 於 Et_2O 之 3M 溶液 (1.5 mL, 4.25 mmol) 於 40 分鐘期間添加至反應槽中，將溫度維持在低於 5 °C。然後將反應混合物攪拌 1 小時。將含有 (6 α , 7 α)-6,7-環氧基-3-酮基-4-膽烯-24-酸乙酯 (0.80 g, 1.93 mmol) 之 THF (6 mL) 於 40 分鐘期間添加至反應槽中，將溫度維持在低於 5 °C。將整份 CuCl (20 mg, 0.19 mmol) 加入並將反應物於周遭溫度攪拌 16 小時 (IPC 藉由 TLC, 3 : 7 EtOAc : 庚烷；以茴香醛染色而可見)。將反應混合物於冰浴中冷卻並將飽和水性 NH_4Cl 逐滴加入，將溫度維持在低於 10 °C。將反應混合物過濾並將濾餅用 TBME (12.5 vol) 清洗。將濾出物之有機相分離出來並將含水相用 TBME (2 x 12.5 vol) 萃取。將合併之有機相用 5% NaCl (3 x 12.5 vol) 清洗並於 40 °C 真空中濃縮。

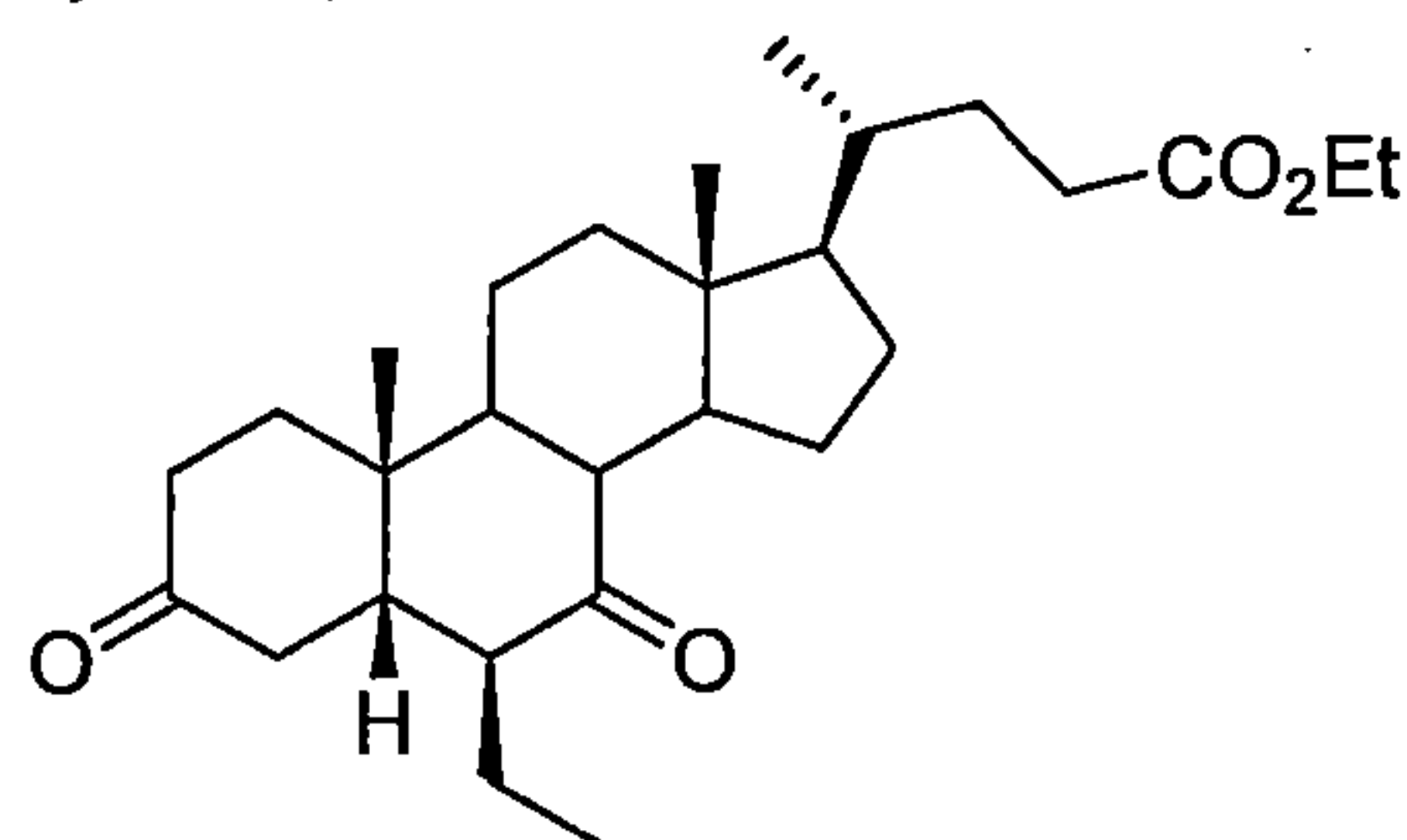
實例 14 – (6 β , 5 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-膽烷-24-酸乙酯之合成

於氫氣壓下，將 10% Pd/C (70 mg) 添加至反應槽中，接著加入於 DMF (14.6 mL) 之來自實例 13 的粗製物質。將混合物冷卻至 -10 °C 並將反應槽抽空然後於劇烈攪拌時充入氫氣三次。將混合物於氫氣壓中

攪拌 24 小時並將溫度維持在 -10°C (IPC 藉由 TLC, 洗提液 1:1 EtOAc : 庚烷; 以茴香醛染色而可見)然後將燒瓶抽空, 充入氫氣並經由矽藻土墊過濾且用 DMF (7 mL)來淋洗。將 10% Pd/C(70 mg)於氫氣壓時再加入反應槽中, 接著加入 DMF 反應混合物。將混合物冷卻至大約 -10°C 並將反應槽抽空然後於劇烈攪拌時充入氫氣三次。將混合物於 -10°C 之氫氣壓時攪拌 24 小時 (IPC 藉由 TLC, 1:1 EtOAc : 庚烷; 以茴香醛染色而可見)然後將燒瓶抽空, 充入氫氣並經由矽藻土墊過濾, 並用 TBME(62.5 vol, 50 mL)清洗。將濾出物用 10%水性 NaCl (4 x 25 vol)清洗, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 過濾並於 40°C 真空中濃縮。藉由管柱色層分離法予以純化(SiO_2 , 0-30% 庚烷:EtOAc)而得到(6 β , 5 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-膽烷-24-酸乙酯(0.17 g)。該產物與由植物來源之物質(6 β , 7 α , 22E)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-4,22-膽二烯-24-酸乙酯(參見實例 4)相同。

實例 15 至 17 – (6 β , 5 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-膽烷-24-酸乙酯至 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-乙基-3,7-二羥基-膽烷-24-酸之轉化

實例 15 – (6 β , 5 β)-3,7-二酮基-6-乙基-膽烷-24-酸乙酯之合成



方法 1

將由 CrO_3 (1.10 g, 11 mmol)於 H_2SO_4 (1.4 mL)中製備並加入水成為 5 mL 之瓊斯試劑溶液逐滴添加至含有(6 β , 5 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-膽烷-24-酸乙酯(0.18 g, 0.40 mmol)於丙酮(10 mL)之溶液中直到呈現橙色。將反應混合物用 IPA (1 mL)驟冷, 經由 $0.45\mu\text{m}$ 尼龍注

射器過濾器予以過濾並將該過濾器用丙酮(10 mL)清洗。將合併之濾液及洗液濃縮，將殘質溶解於 EtOAc (20 mL)並用水(2 x 10 mL)清洗。將水相用 EtOAc (20 mL)萃取，將合併之 EtOAc 相濃縮並將殘質溶解並由甲苯(20 mL)然後由丙酮(20 mL)中濃縮出來，而得到含有(6 β , 5 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3,7-二酮基-膽烷-24-酸乙酯(185 mg)之澄清油。

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) : δ = 4.12 (2H, q, J = 7.1), 2.42 (1H, t, J = 11.4), 2.38-2.17 (6H, m), 2.09-1.74 (9H, m), 1.68-1.11 (17H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.5), 0.85 (3H, t, J = 7.4), 0.72 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ = 214.5, 211.4, 174.0, 60.1, 57.1, 55.1, 50.3, 48.4, 47.3, 44.9, 43.6, 43.1, 39.2, 35.8, 35.2 ($\times 2$), 34.9, 31.3, 30.9, 28.1, 24.6, 23.7, 23.4, 21.7, 18.3, 14.2, 12.6, 12.2. (IR) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 2950, 2872, 1709, 1461, 1377, 1304, 1250, 1177, 1097, 1034; HRMS (ESI-TOF) m/z : $(\text{M}+\text{H})^+\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{O}_4$ 計算值 : 445.3318; 實測值 : 445.3312;

方法 2

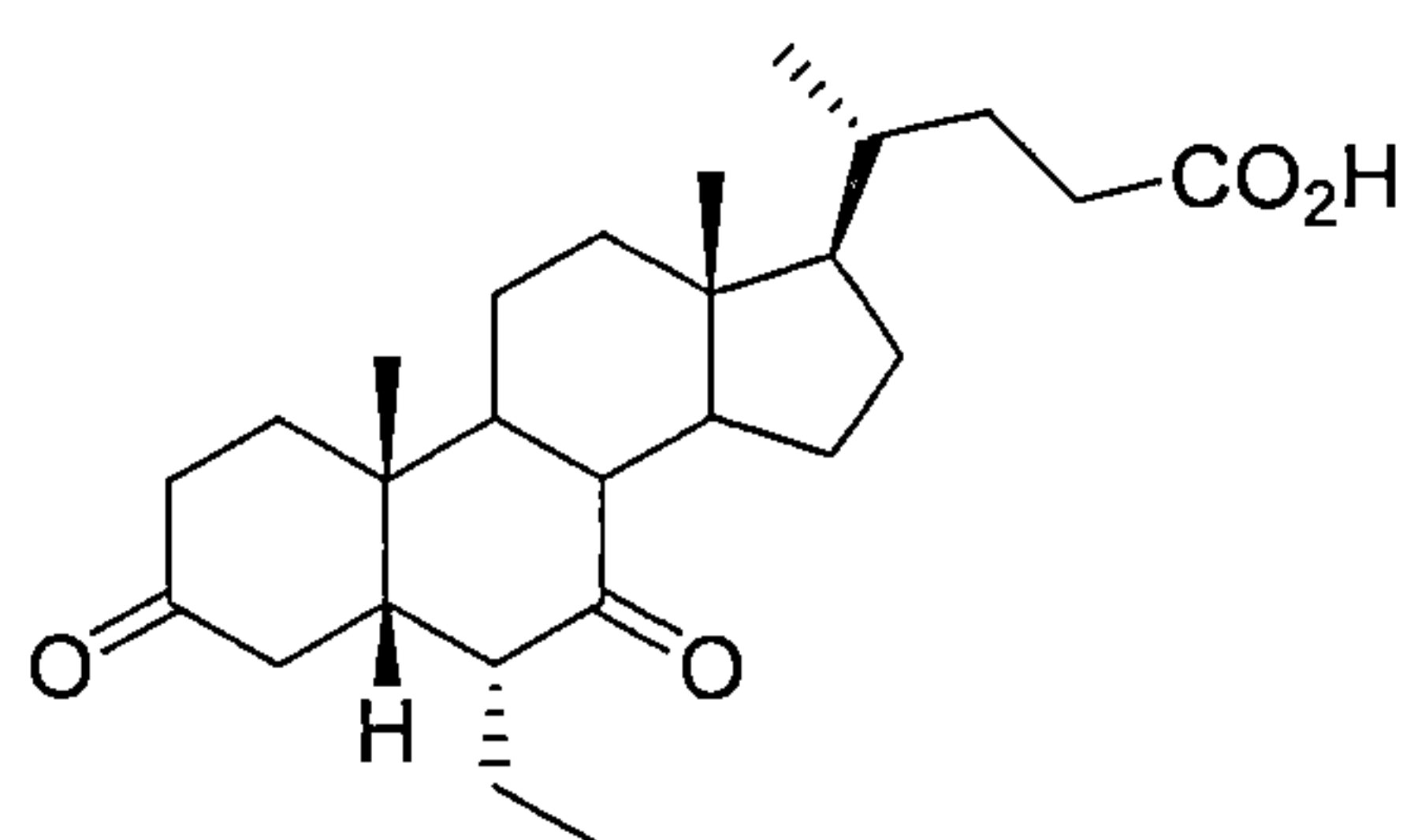
於 0 °C 時，於含有(6 β , 5 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-膽烷-24-酸乙酯(41.0 g 粗製物質)於無水 CH_2Cl_2 (600 mL)之溶液中於 20 分鐘期間逐份加入固體 DMP (34.0 g, 80.2 mmol) (放熱)。將該混合物於 0-5 °C 攪拌 2 小時，然後再加入一份 DMP (4.0 g, 9.4 mmol)並將反應物於 0-5 °C 攪拌 1 小時。將混合物經由 GFA 過濾器來過濾並將該固體用 CH_2Cl_2 (50 mL)淋洗，將濾出物與 10%水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 及 2%水性 NaHCO_3 (100 mL)予以劇烈攪拌 20 分鐘。將各相分離並將水相用 CH_2Cl_2 (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃出物用 1M NaOH (100 mL)清洗。將該混合物用 CH_2Cl_2 (300 mL)稀釋並將各相分離。將有機層於減壓下濃縮並將殘質(渾濁的棕色油)溶解於 TBME(600 mL)中並用

1M NaOH (100 mL)及 NaCl (3×100 mL)清洗。將有機相於真空中濃縮而得到一暗黃色流動油，粗製物質 38.1 g，將該油溶解於 EtOH (400 mL)並於 50 °C 與活性碳(10 g)一起攪拌，然後將混合物過濾，將碳用 EtOH (200 mL)淋洗並將濾出物於真空中濃縮而得到呈黃色油之(6 β , 5 β)-3,7-二酮基-6-乙基-膽烷-24-酸乙酯(35.9 g)。

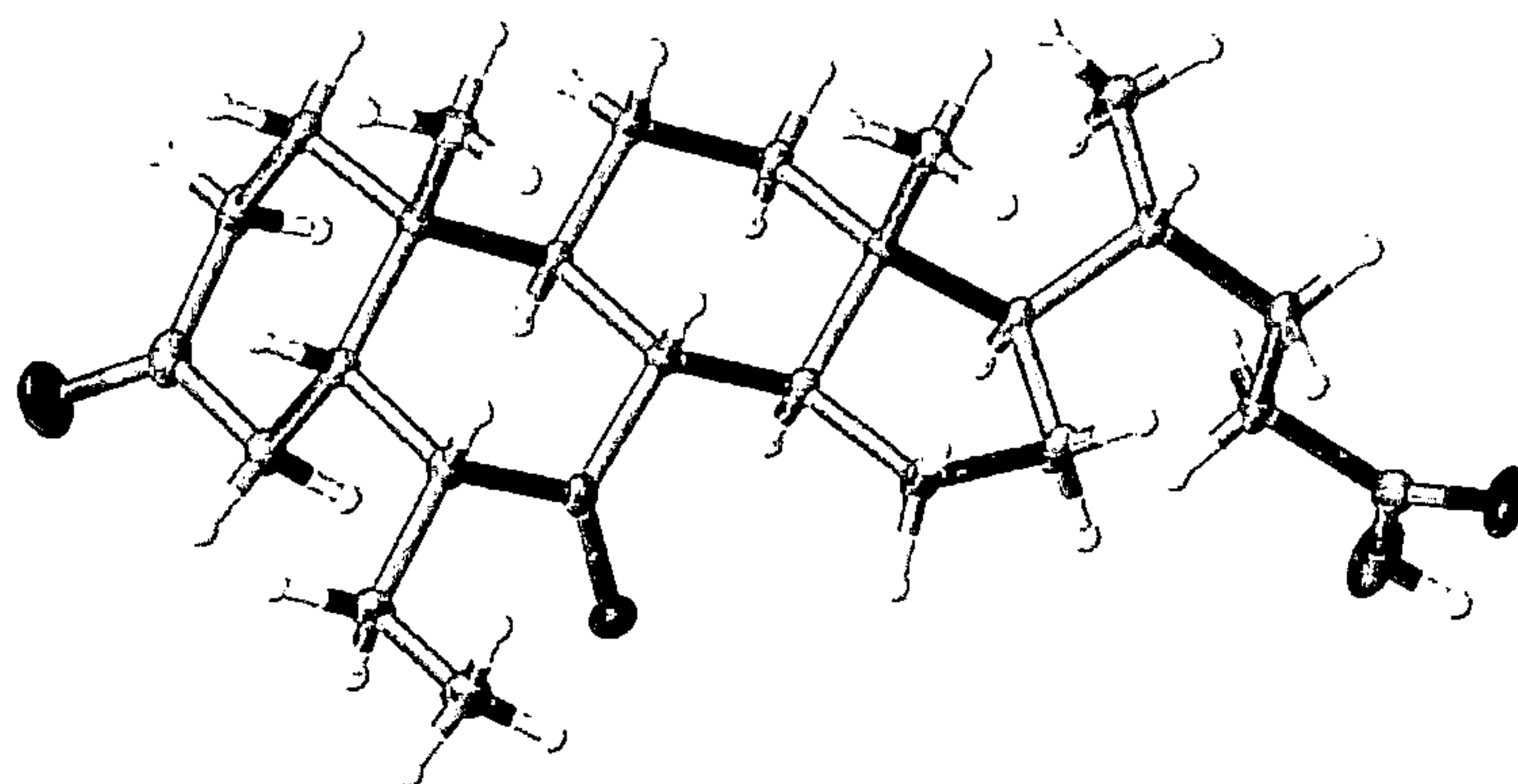
方法 3

將含有(6 β , 5 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-膽烷-24-酸乙酯(218 mmol)於 DMF (450 mL)，CH₃CN (540 mL)及 H₂O (90 mL)之溶液添加至 2 L 槽中並冷卻至 9 °C，然後將 AcOH (180 mL)加入，接著加入 NaBr (4.1 g)。將次氯酸鈉(~10.5% w/v，450 mL)溶液於 1.5 小時期間逐滴加入，將內部溫度維持在 5–6 °C，然後將混合物於 7 °C 攪拌 5 小時。反應混合物之 TLC 顯示起始物質完全消耗(IPC 藉由 TLC，洗提 EtOAc/庚烷 3 : 7，(6 β , 5 β 13 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-膽烷-24-酸乙酯之 R_f = 0.34；(6 β , 5 β)-3,7-二酮基-6-乙基-膽烷-24-酸乙酯之 R_f = 0.45)。將 10% w/v Na₂SO₃ (360 mL)之水溶液於劇烈攪拌時逐滴加入，維持內部溫度於 8–10 °C，然後將 H₂O (270 mL)逐滴加入並將混合物於 5 °C 攪拌 16 小時。將固體過濾出來並用 H₂O (720 mL)清洗。然後將固體溶解於 TBME (1.1 L)中且隨即用水性 NaHCO₃(300 mL)及 10% 鹽水(300 mL)清洗。然後將有機相於 40 °C 與活性碳(10 g)攪拌 20 分鐘，用無水 MgSO₄ (5 g)處理並經由 GFA 濾紙來過濾，將濾餅用 TBME(50 mL)潤溼並將濾出物於真空中濃縮而得到呈淡褐色油之(6 β , 5 β)-3,7-二酮基-6-乙基-膽烷-24-酸乙酯，其於靜置時固化(82.7 g)。

實例 16 – (6 α , 5 β)-3,7-二酮基-6-乙基-膽烷-24-酸之合成

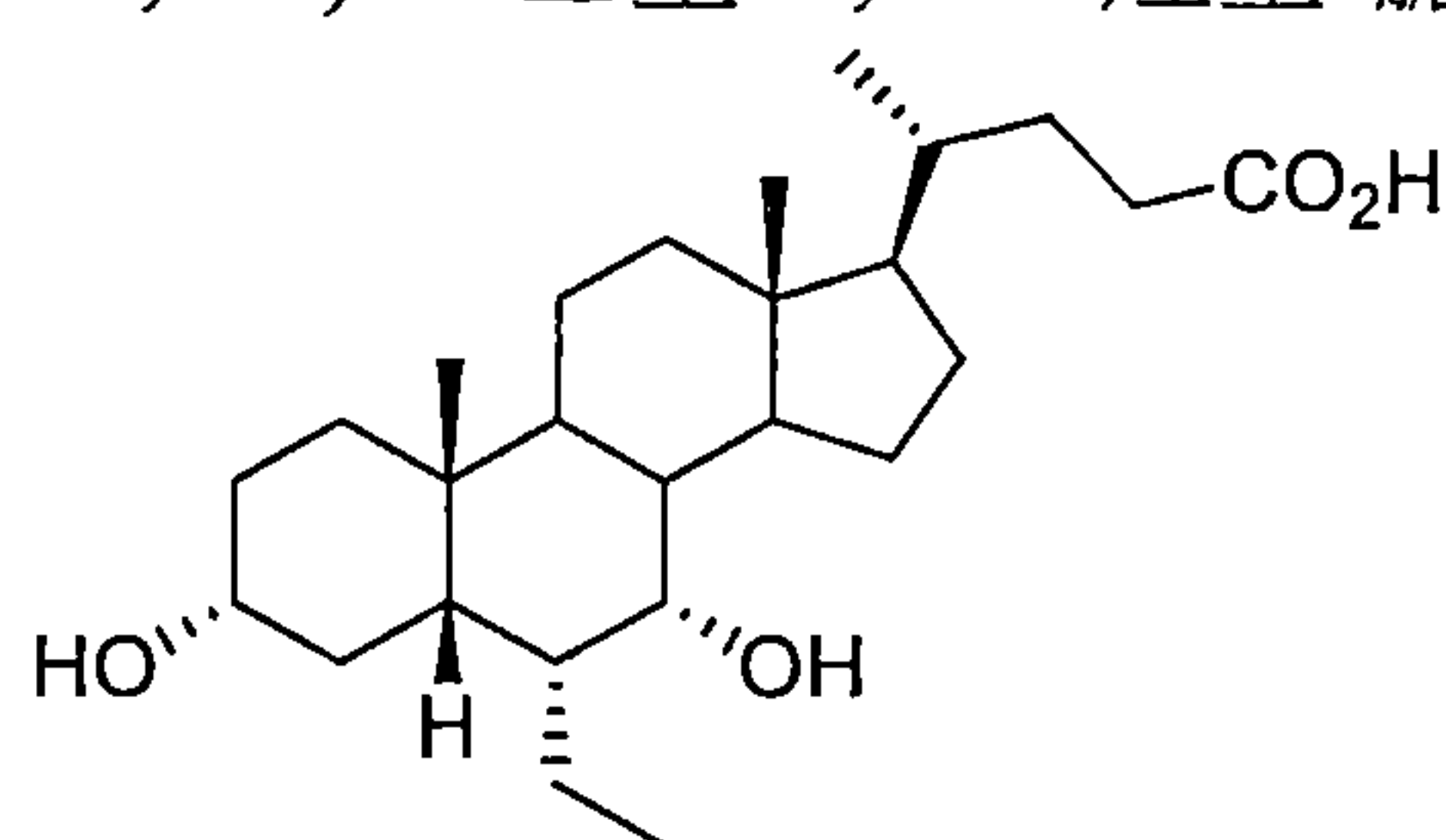


於 500 mL 燒瓶中加入 0.5 體積 0.5 M 之 NaOH (9 mL)，接著加入來自實例 15 (18.00 g, 1 eq) 之 (6 β , 5 β)-3,7-二酮基-6-乙基-膽烷-24-酸乙酯，然後加入 IPA (180 mL, 10 vol) (首先加入 NaOH 係避免可能的 C3-縮酮形成)。將該混合物回暖至 $60 \pm 2^\circ\text{C}$ 並維持至直至得到一溶液 (10-15 分鐘)。將剩餘之 0.5 M NaOH 溶液 (171 mL, 9.5 vol) 於 20 分鐘期間加入，然後將反應物於 $60 \pm 2^\circ\text{C}$ 再攪拌 3.5 小時。將 IPA 於 60°C 真空中移除，然後加入 2M HCl (8 mL) 使成為 pH 9。將 EtOAc (90 mL, 5 vol) 加入，接著加入 2M HCl (54 mL) 成為 pH 1。劇烈攪拌後接著相分離。將含水相藉由添加 EtOAc (90 mL, 5 vol) 而反萃取，然後將合併之有機相用水 (54 mL, 3 vol) 清洗，接著用三部份 10% 水性 NaCl (3 x 54 mL, 3 x 3 vol) 清洗。將有機相用活性碳 (100 篩孔粉末, 3.37 g, ~0.20 mass eq) 處理 12 分鐘，然後經由 GF/B 予以過濾。於 50°C 真空中濃縮而以定量產率得到呈淡黃色泡沫之 (6 α , 5 β)-3,7-二酮基-6-乙基-膽烷-24-酸。



^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) : δ = 2.74 (1H, dd, J = 12.8, 5.4), 2.47 (1H, t, J = 12.5), 2.43-0.90 (32H, m), 0.81 (3H, t, J = 7.4), 0.70 (3H, s). ^{13}C

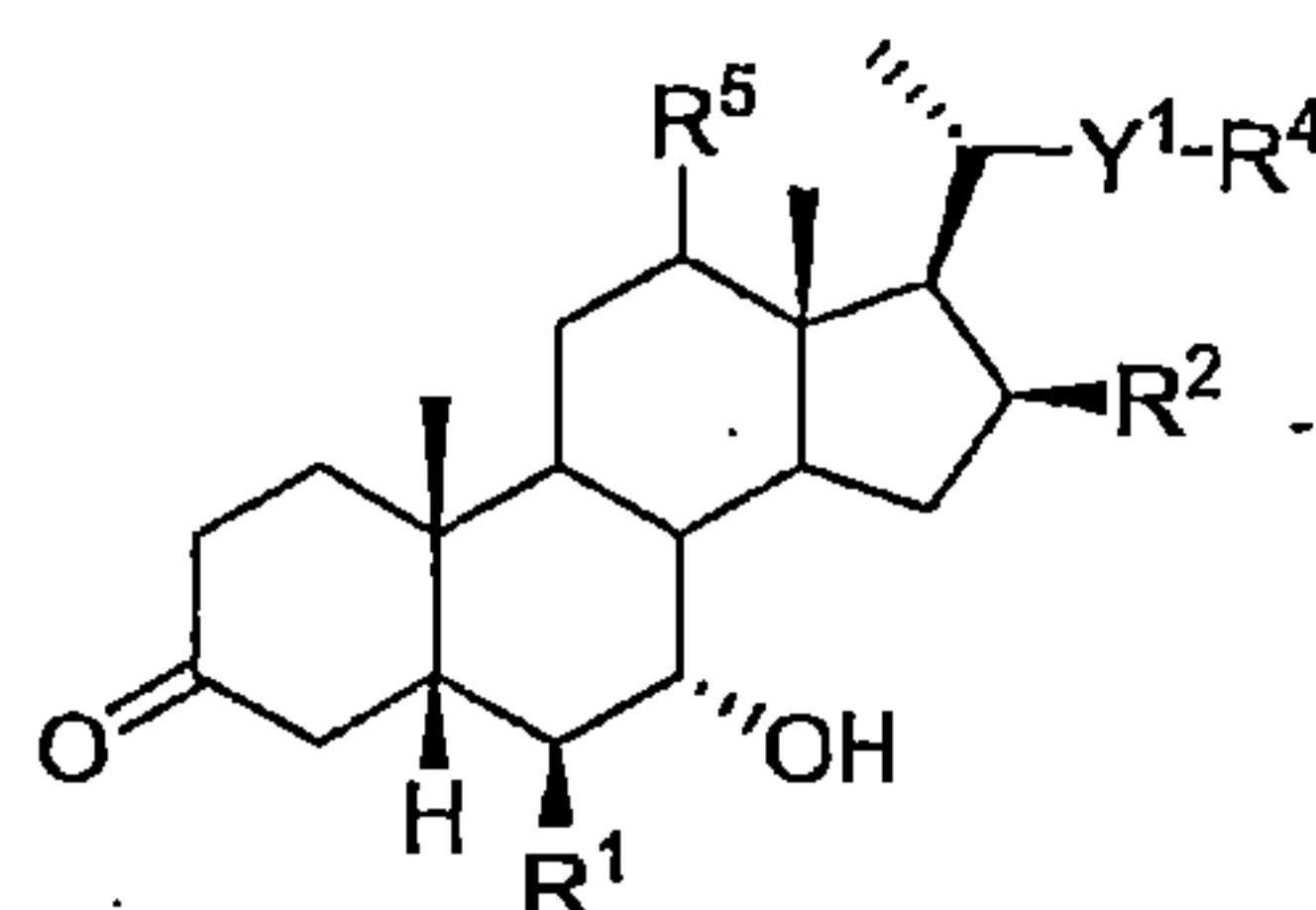
NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 212.1, 210.6, 179.4, 54.9, 52.4, 52.3, 50.0, 48.9, 43.7, 42.7, 38.9, 38.3, 36.7, 36.0, 35.5, 35.2, 30.9, 30.7, 28.2, 24.6, 22.9, 22.3, 18.6, 18.3, 12.1, 11.8. (IR) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 2939, 2873, 1706, 1458, 1382, 1284.8. HRMS (ESI-TOF) m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_4$ 計算值: 417.3005; 實測值: 417.2997; mp = 71.2-75.9 °C
實例 17 – (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-乙基-3,7-二羥基-膽烷-24-酸之合成



於 90 °C 時，於含有粗製(6 α , 5 β)-6-乙基-3,7-二酮基-膽烷-24-酸 (21.7 g 粗製物質)於 H_2O (260 mL)及 50% NaOH (15.2 mL)之溶液中，逐滴加入含有 NaBH_4 (4.4 g, 116.3 mmol)於水性 NaOH (由 25 mL 之 H_2O 及 0.8 mL 50% NaOH 來製備)之溶液中，將混合物加熱至回流並攪拌 3 小時。然後將混合物冷卻至 60 °C 並將 2M 之 HCl (200 mL)溶液於劇烈攪拌時逐滴加入然後將 $n\text{BuOAc}$ (100 mL)添加至反應燒瓶中並將混合物再攪拌 20 分鐘。將各相分離並將含水相(pH = 1/2)用 $n\text{BuOAc}$ (100 mL)萃取。將合併之有機相用 2M HCl (50 mL)及 10%水性 NaCl (100 mL)清洗。將有機溶劑於 70-80 °C 減壓下蒸餾出來。將殘質(稠油)溶解於 70 °C 之 $n\text{BuOAc}$ (60 mL)中，並予以逐步冷卻至室溫，然後於 6 °C 儲存 2 小時。將該固體經由過濾法收集，用冷 $n\text{BuOAc}$ (20 mL)淋洗，然後於 70 °C 真空中乾燥 5 小時，而得到呈白色固體(8.2 g)之(3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-乙基-3,7-二羥基-膽烷-24-酸。

申請專利範圍

1. 一種通式(I)化合物，



(I)

其中：

R^1 為 C_{1-4} 烷基，其視情況的被一個或多個選自鹵素、 OR^6 或 NR^6R^7 之取代基所取代；

其中，各個 R^6 及 R^7 係獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^2 為 H、鹵素或 OH 或經保護之 OH；

Y^1 為鍵或具有由 1 至 20 個碳原子之伸烷基連接子基團且視情況的被一個或多個基團 R^3 所取代；

各個 R^3 係獨立為鹵素、 OR^8 或 NR^8R^9 ；

其中，各個 R^8 及 R^9 係獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；

且

R^4 為 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{10} 、 $OSi(R^{13})_3$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 OSO_2R^{10} 、 SO_3R^{10} 、或 OSO_3R^{10} ；

其中，各個 R^{10} 及 R^{11} 係獨立為：

a. 氫或

b. C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 $-O-C_{1-20}$ 烷基、 $-O-C_{2-20}$ 烯基或 $-O-C_{2-20}$ 炔基，其中任一個係視情況的被一個或多個選自下列之取代基所取代：鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR^{19} 、 SR^{19} 、 SO_2R^{19} 、 SO_3R^{19} 或 $N(R^{19})_2$ ，或 6-至 14-員芳基或 5-至 14-員雜芳基基團，其中任一個

2019 年 11 月 19 日修正

係視情況的被下列者所取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵素、NO₂、CN、OR¹⁹、SR¹⁹、SO₂R¹⁹、SO₃R¹⁹ 或 N(R¹⁹)₂；或

c. 6-至 14-員芳基或 5-至 14-員雜芳基基團，其中任一個係視情況的被一個或多個選自下列之取代基所取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵素、NO₂、CN、OR¹⁹、SR¹⁹、SO₂R¹⁹、SO₃R¹⁹ 或 N(R¹⁹)₂；或

d. 聚乙二醇殘基；

各個 R¹⁹ 係獨立選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、或 6-至 14-員芳基或 5-至 14-員雜芳基基團，其中任一個係視情況的被下列者所取代：鹵素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 鹵烷基；

各個 R¹³ 係獨立為

a. C₁₋₂₀ 烷基、C₂₋₂₀ 烯基或 C₂₋₂₀ 炔基，其視情況的被一個或多個選自下列之取代基所取代：鹵素、NO₂、CN、OR¹⁹、SR¹⁹、SO₂R¹⁹、SO₃R¹⁹ 或 N(R¹⁹)₂，6-至 14-員芳基或 5-至 14-員雜芳基基團，其中任一個係視情況的被下列者所取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵素、NO₂、CN、OR¹⁹、SO₂R¹⁹、SO₃R¹⁹ 或 N(R¹⁹)₂；或

b. 一 6-至 14-員芳基或 5-至 14-員雜芳基基團，其視情況的被一個或多個選自下列之取代基所取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵素、NO₂、CN、OR¹⁹、SR¹⁹、SO₂R¹⁹、SO₃R¹⁹ 或 N(R¹⁹)₂；

各個 R¹⁹ 係獨立選自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 鹵烷基；

R⁵ 為 H 或 OH 或經保護之 OH；

或其鹽或同位素變體。

2. 根據請求項 1 之化合物，其中獨立或任一下列組合：

Y¹ 為具有由 1 至 8 個碳原子之伸烷基連接子基團且視情況的被一個或多個基團 R³ 所取代，其中，R³ 係如請求項 1 之定義；

R^5 為 H 或 OH。

3. 根據請求項 1 之化合物，其中獨立或任一下列組合：

R^1 為乙基；及/或

R^2 為 H；及/或

Y^1 為鍵、 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；及/或

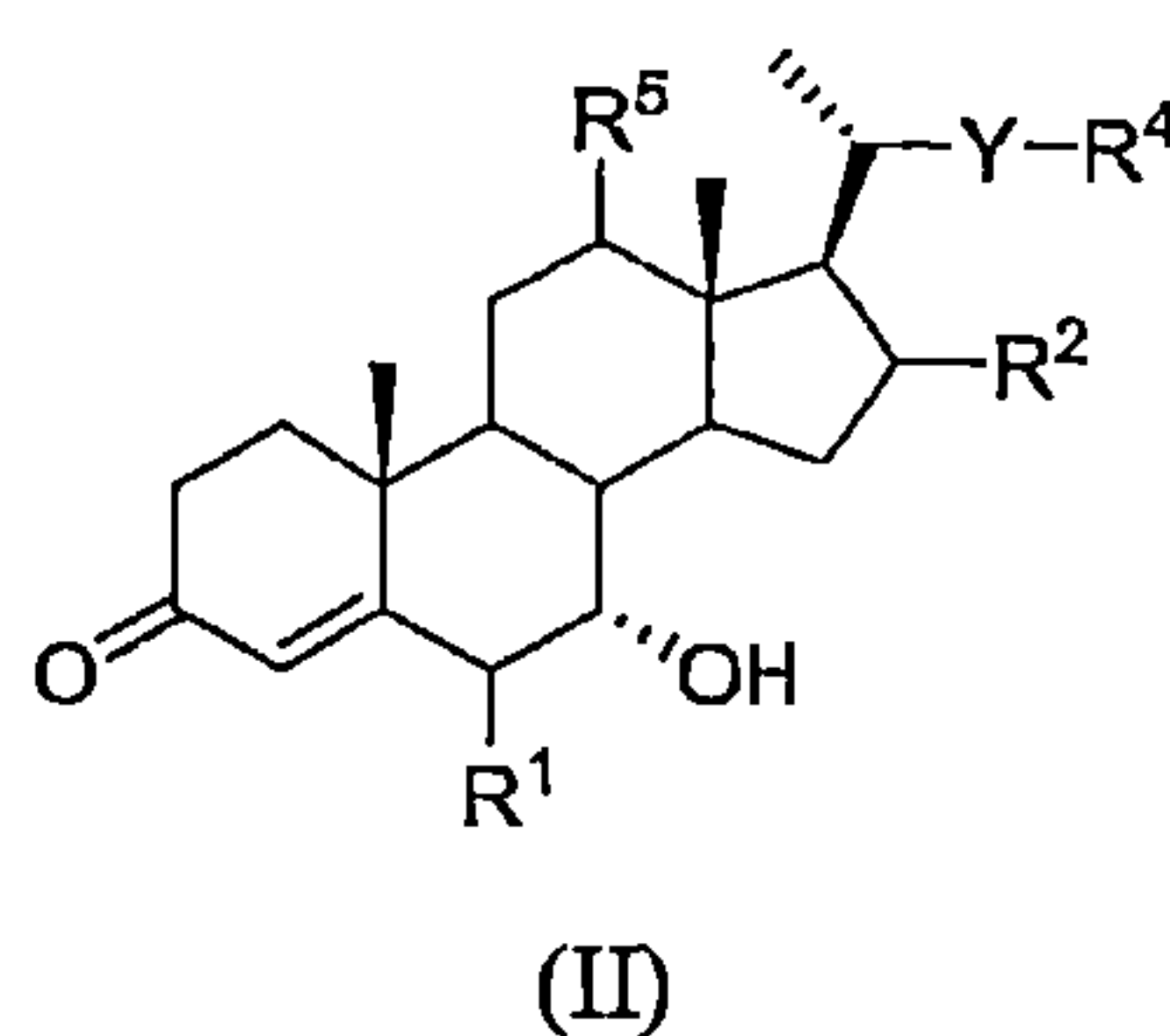
R^4 為 $C(O)OR^{10}$ ，其中， R^{10} 為 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；及/或

R^5 為 H。

4. 根據請求項 1 之化合物，其係(6 β , 5 β , 7 α)-6-乙基-7-羥基-3-酮基-脫氧膽(cholan)-24-酸(oic acid)或其 C_{1-6} 烷基酯及苄基酯及其鹽類。

5. 一種製備根據請求項 1 至 4 中任一項之化合物的方法，其包括：

A. 將通式(II)化合物還原



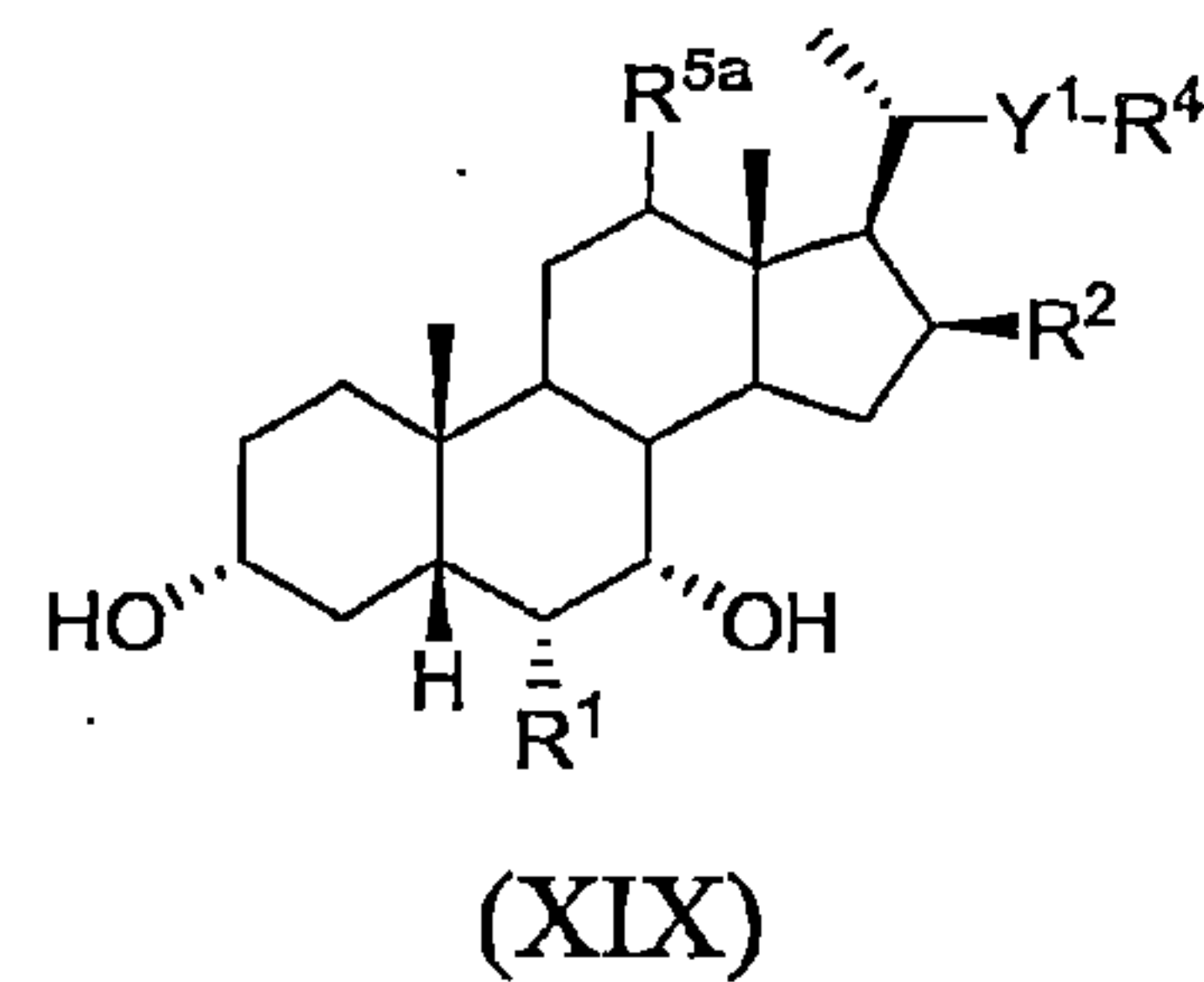
其中 R^1 、 R^2 、 Y 、 R^4 及 R^5 係定義如通式(I)中者；或

B. 將其中 R^4 為 $C(O)OR^{10}$ 的通式(I)化合物轉化為其中 R^4 為 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 OSO_2R^{10} 、 SO_3R^{10} 、或 OSO_3R^{10} 的通式(I)化合物，其中 R^{10} 與 R^{11} 係如同請求項 1 所定義者。

6. 根據請求項 5 之方法，其中還原係藉由催化性氫化進行。

7. 根據請求項 6 之方法，其中催化性氫化係使用選自鈀/碳、鈀/碳酸鈣、鈀/氧化鋁、鉑/鈀或阮來鎳(Raney nickel)之催化劑進行。
8. 根據請求項 6 之方法，其中催化劑為鈀/碳或鈀/碳酸鈣。
9. 根據請求項 8 之方法，其中催化劑中，鈀以 5-10%重量比之量存在，相對於基質重量。
10. 根據請求項 6 至 9 中任一項之方法，其中氫化係在選自下列之溶劑：醇溶劑；醋酸乙酯；吡啶；醋酸；環戊基甲基醚(CPME)或 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)，其任一可視情況與共溶劑及/或鹼混合中進行。
11. 根據請求項 10 之方法，其中溶劑為甲醇、乙醇或 DMF。
12. 根據請求項 11 之方法，其中溶劑為甲醇，視情況包含次化學計量之量的鹼，如三乙胺。
13. 根據請求項 12 之方法，其中反應在約-30 至 25°C之溫度下進行。
14. 根據請求項 11 之方法，其中溶劑為 DMF，視情況與共溶劑及視情況包含次化學計量之量的鹼混合。
15. 根據請求項 14 之方法，其中共溶劑為丙酮、TBME、THF、丙腈或丙酮/水。
16. 根據請求項 14 之方法，其中反應在約-30 至 0°C之溫度下進行。

17. 一種製備通式(XIX)化合物之方法，



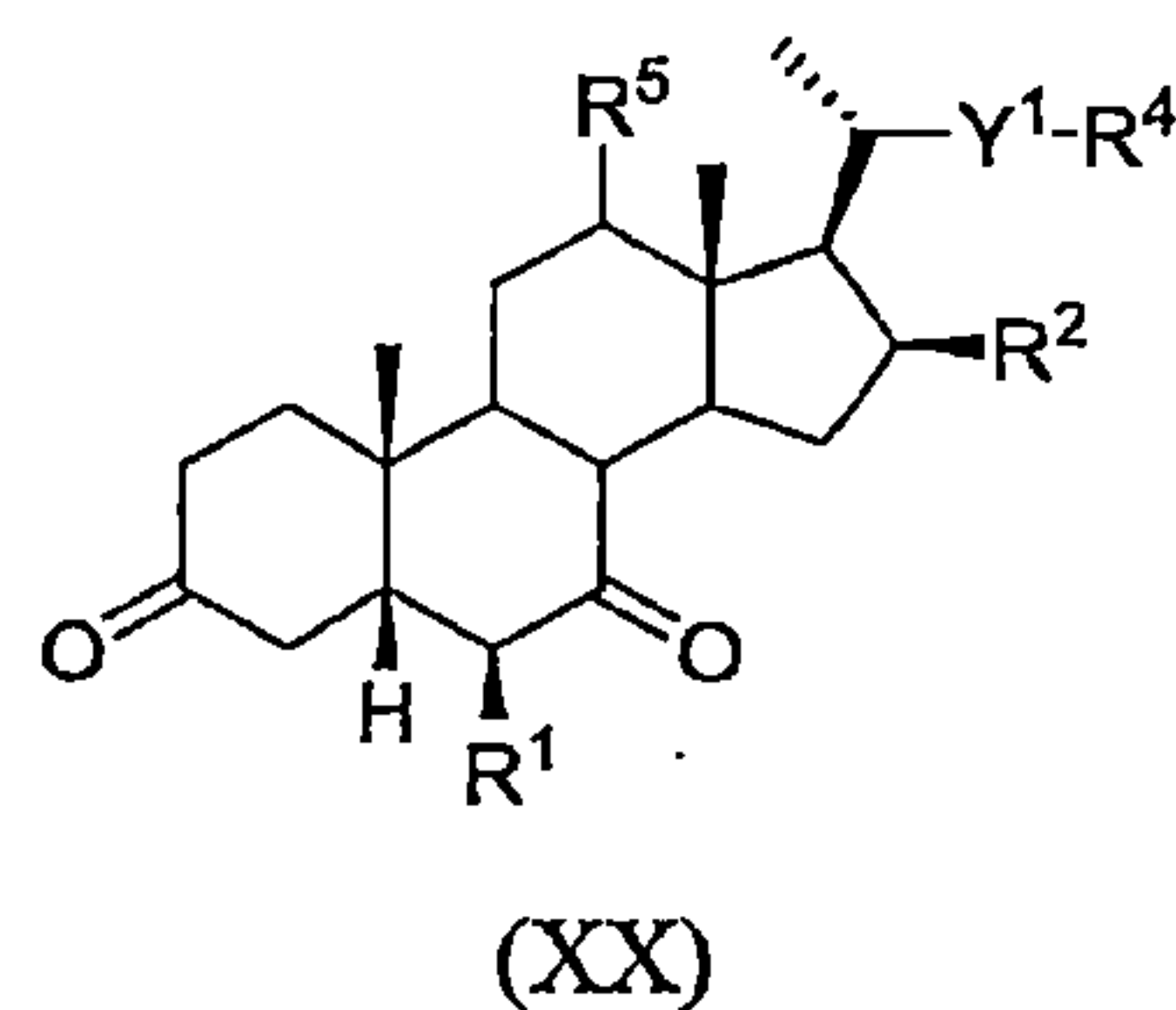
其中 Y¹、R¹ 及 R⁴ 係如請求項 1 中之通式(I)中之定義；

R² 為 H、鹵素或 OH；

R^{5a} 為 H 或 OH；

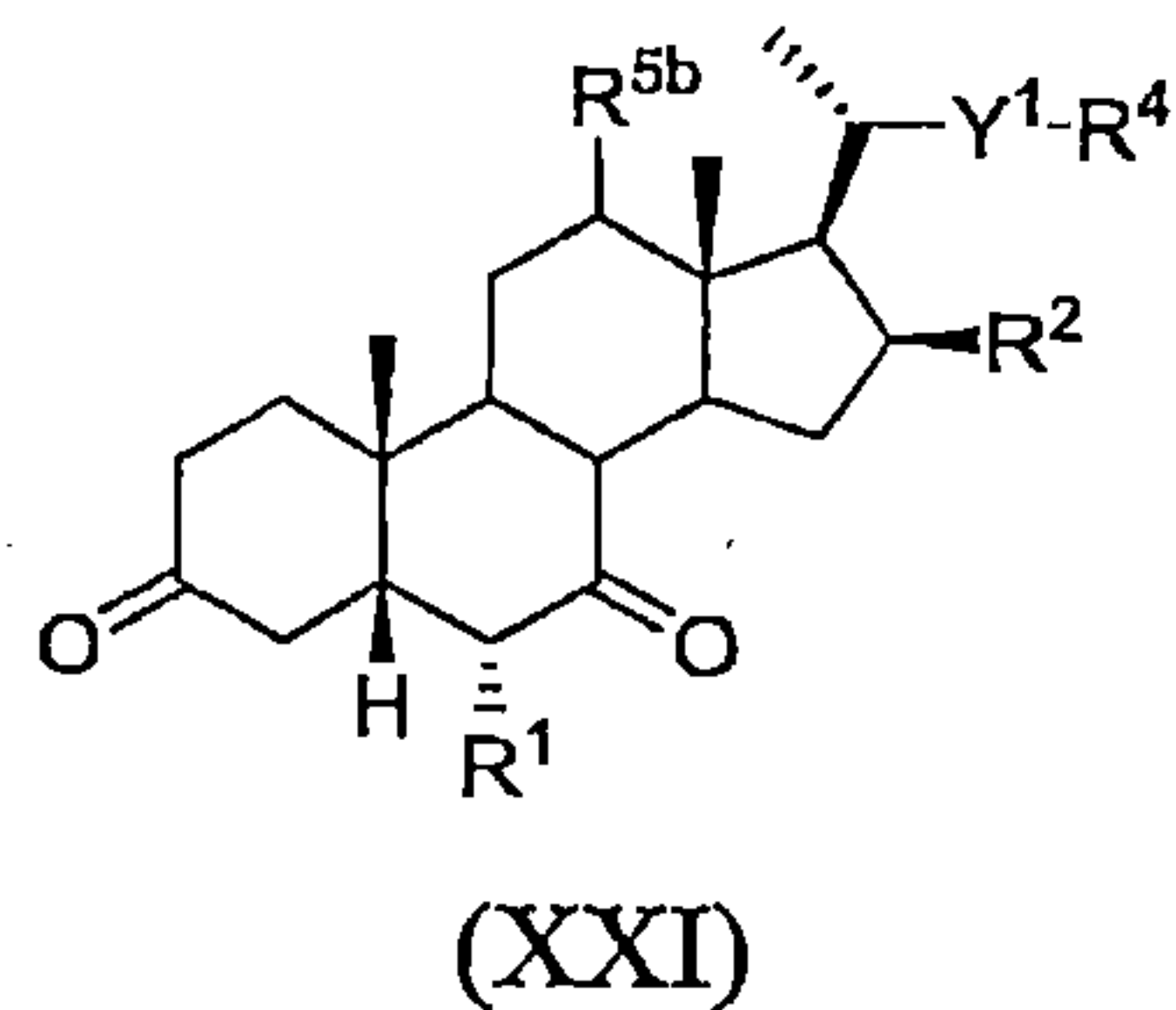
該方法包括：

(i) 將請求項 1 至 4 中任一項之通式(I)化合物使用適當氧化劑予以氧化成通式(XX)化合物：



其中 Y¹、R¹、R²、R⁴ 及 R⁵ 係如通式(I)中之定義；且

(ii) 將通式(XX)化合物予以差向異構化而得到通式(XXI)化合物



其中 Y¹、R¹ 及 R⁴ 係如請求項 1 中之通式(I)中之定義；

R^2 為 H、鹵素或 OH 或在鹼性條件下為穩定之經保護的 OH 基團；且
 R^{5b} 為 H 或 OH 或在鹼性條件下為穩定之經保護的 OH 基團；及
(iii) 將通式(XXI)化合物使用適當還原劑予以還原，且其中 R^2 及/或 R^{5b} 為經保護之 OH，將保護基移除，而得到定義如前之通式(XIX)化合物，其中保護基之移除可於還原反應之前或之後進行；且視情況的
(iv) 將其中 R^4 為 $C(O)OR^{10}$ 的通式(XIX)化合物轉化為其中 R^4 為 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 OSO_2R^{10} 、 SO_3R^{10} 、或 OSO_3R^{10} 的通式(XIX)化合物，其中 R^{10} 與 R^{11} 係如同請求項 1 所定義者。

18. 根據請求項 17 之方法，其中於步驟(i)中，該氧化反應係使用 Dess-Martin 高碘劑(1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯碘醯)；次氯酸鹽，於酸性條件下；於稀硫酸中使用重鉻酸鈉或使用三氧化二鉻之 Jones 反應；或 TEMPO ((2,2,6,6-四甲基-六氫吡啶-1-基)氧基)或其衍生物進行。

19. 根據請求項 17 之方法，其中於步驟(ii)之差相異構反應中，係將通式(XX)化合物溶解於醇性溶劑中，視情況的與水摻合並與鹼接觸。

20. 根據請求項 19 之方法，其中鹼為氫氧化鈉，氫氧化鉀，烷氧化鈉或烷氧化鉀。

21. 根據請求項 19 之方法，其中於通式(XX)化合物中， R^4 為 $C(O)OR^{10}$ ；該鹼為氫氧化鈉或氫氧化鉀，且該差向異構化係伴隨著水解而得到 R^4 為 $C(O)OH$ 之通式(XXI)化合物；及/或
於通式(XX)化合物中， R^2 及/或 R^5 為 $OC(O)OR^{14}$ 基團，其中， R^{14} 為 C_{1-6} 烷基或苄基；且該差向異構化步驟係得到 R^2 及/或 R^{5b} 為 OH 之通式(XXI)

化合物；或

於通式(XX)化合物中， R^2 及/或 R^5 為在鹼性條件下穩定之經保護的 OH，
且該方法進一步包括於步驟(iii)之前或之後移除該保護基之步驟。

22. 根據請求項 17 之方法，其中於步驟(iii)中，該還原劑為氫化物。

23. 根據請求項 17 之方法，其用於製備通式(XIX)化合物，其中， R^1 為乙基， R^2 及 R^{5a} 兩者為 H， Y^1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，且 R^4 為 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。