

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 9 月 10 日 (10.09.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/177240 A1

(51) 国际专利分类号:
C07J 9/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/091965

(22) 国际申请日: 2019 年 6 月 20 日 (20.06.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910167593.3 2019 年 3 月 6 日 (06.03.2019) CN

(71) 申请人: 华南理工大学 (SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国广东省广州市天河区五山路 381 号, Guangdong 510000 (CN)。中山百灵生物技术有限公司 (ZHONGSHAN BAILING BIOTECHNOLOGY

CO. LTD) [CN/CN]; 中国广东省中山市火炬开发区九洲大道 28 号, Guangdong 528400 (CN)。

(72) 发明人: 张雷 (ZHANG, Lei); 中国广东省广州市天河区五山路 381 号, Guangdong 510000 (CN)。黄欢 (HUANG, Huan); 中国广东省广州市天河区五山路 381 号, Guangdong 510000 (CN)。李杉 (LI, Shan); 中国广东省广州市天河区五山路 381 号, Guangdong 510000 (CN)。张和平 (ZHANG, Heping); 中国广东省中山市火炬开发区九洲大道 28 号, Guangdong 528400 (CN)。

(74) 代理人: 深圳市精英专利事务所 (SHENZHEN TALENT PATENT SERVICE); 中国广东省深圳市福田区深南中路 6009 号绿景广场 B 栋 20 层 B, Guangdong 518000 (CN)。

(54) Title: CHENODEOXYCHOLIC ACID AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 鹅去氧胆酸及其制备方法

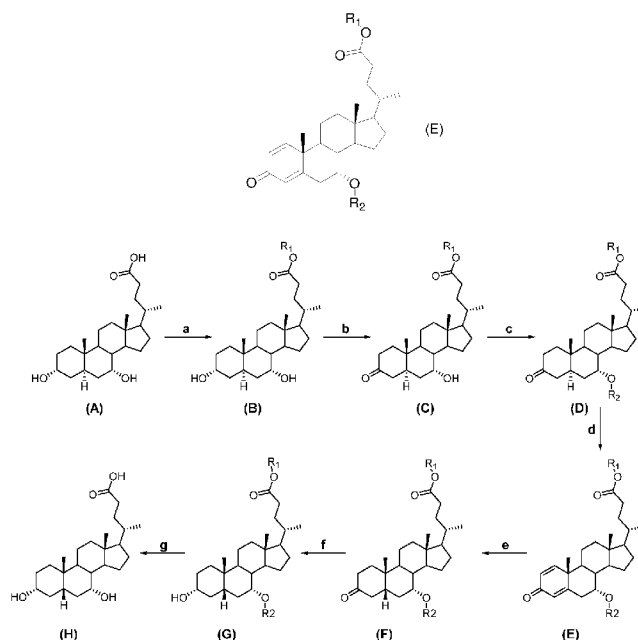


图 1

(57) Abstract: The present application relates to the field of drug synthesis and specifically relates to chenodeoxycholic acid and a preparation method therefor. The preparation method for the chenodeoxycholic acid comprises the following steps: forming an intermediate E after a chemical reaction using 3 α , 7 α -dihydroxy-5 α -cholanic acid as a raw material, and then subjecting the intermediate E to a chemical reaction to form chenodeoxycholic acid; the structural formula of the intermediate E is as below, wherein R₁ is an alkyl group, an alkenyl group, or an aromatic group, and R₂ is an acyl group. The preparation method can quickly synthesise chenodeoxy-

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

cholic acid using an extraction by-product as a raw material; the conditions of each step in the process are mild and the yield is high, being suitable for large-scale preparation.

(57) 摘要: 本申请涉及药物合成领域, 具体而言, 涉及一种鹅去氧胆酸及其制备方法。鹅去氧胆酸的制备方法, 包括以下步骤: 利用 3α , 7α -二羟基- 5α -胆烷酸为原料经过化学反应后形成中间体E, 而后中间体E再经过化学反应形成鹅去氧胆酸; 所述中间体E的结构式如下: 其中, R1为烷基、烯基或者芳香基团, R2为酰基。该制备方法能够利用提取副产物作为原料, 快速合成鹅去氧胆酸, 路线各步骤条件温和, 收率高, 适合大量制备。

鹅去氧胆酸及其制备方法

本申请是以申请号为 201910167593.3、申请日为 2019 年 3 月 6 日的中国专利申请为基础，并主张其优先权，该申请的全部内容在此作为整体引入本申请中。

技术领域

本申请涉及药物合成领域，具体而言，涉及一种鹅去氧胆酸及其制备方法。

背景技术

胆汁酸是与无数生物学功能相关的重要内源性分子，包括胆固醇的吸收和排泄，在脂肪代谢中起到重要作用。鹅去氧胆酸是天然的初级胆汁酸，在人、畜、禽的胆汁中广泛存在，是鸡、鸭、鹅等家禽胆汁中主要成分。自从 Thistle 和 Schoenfirld 发现鹅去氧胆酸能治疗胆结石之后，鹅去氧胆酸在临床上的应用就不断被发现。20 世纪 70 年代以来，鹅去氧胆酸主要用于胆结石疾病和其他肝胆疾病的治疗，随后，陆续发现鹅去氧胆酸除了能治疗各种肝胆疾病外，还具有抗菌、消炎、平喘镇咳、促进消化系统的消化、治疗脑腱性黄瘤病和胰岛素耐受性等药用价值，同时，鹅去氧胆酸还是合成熊去氧胆酸和奥贝胆酸的重要原料。因此，随着药用价值的扩大以及对熊去氧胆酸和奥贝胆酸需求的扩大，鹅去氧胆酸的需求也越来越大。

目前的化学合成途径主要是以胆酸和猪去氧胆酸为原料进行合成。以胆酸为原料进行的合成有两条途径，一是通过还原 12 位的羰基制备鹅去氧胆酸；二是通过 C11 烯烃加氢制备鹅去氧胆酸，这两条途径经过工艺优化后收率可以达到 40%。以猪去氧胆酸为原料的合成

途径目前的收率在 26%，但是这条路线使用到了四氯苯醌，对环境的影响较大。

申请内容

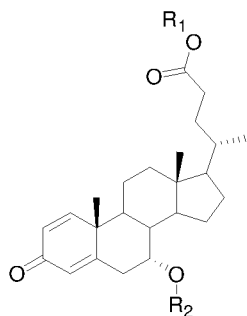
本申请提供了一种鹅去氧胆酸的制备方法，其能够利用提取副产物作为原料，快速合成鹅去氧胆酸，路线各步骤条件温和，收率高，适合大量制备。

本申请还提供一种鹅去氧胆酸，其通过上述方法制备得到。

本申请是这样实现的：

一种鹅去氧胆酸的制备方法，包括以下步骤：

利用 3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸为原料经过化学反应后形成中间体 E，而后中间体 E 再经过化学反应形成鹅去氧胆酸；所述中间



体 E 的结构式如下： R_2 ，其中，R1 为烷基、烯基 或者芳香基团，R2 为酰基。

一种鹅去氧胆酸，其通过上述鹅去氧胆酸的制备方法制备得到。

本申请的有益效果是：本申请通过采用鸭胆、鹅胆等经过提取后得到的副产物作为反应原料，能够做到废物利用，降低合成成本，且原料来源广泛。并且，经过上述步骤得到的鹅去氧胆酸的产率高，可达 32%，适合大量制备。且该制备方法操作简单，重复性强，具有极强的实用性。

附图说明

为了更清楚地说明本申请具体实施方式或现有技术中的技术方案，下面将对具体实施方式或现有技术描述中所需要使用的附图作简

单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图是本申请的一些实施方式,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

图 1 为本申请实施例提供的鹅去氧胆酸的合成路线图。

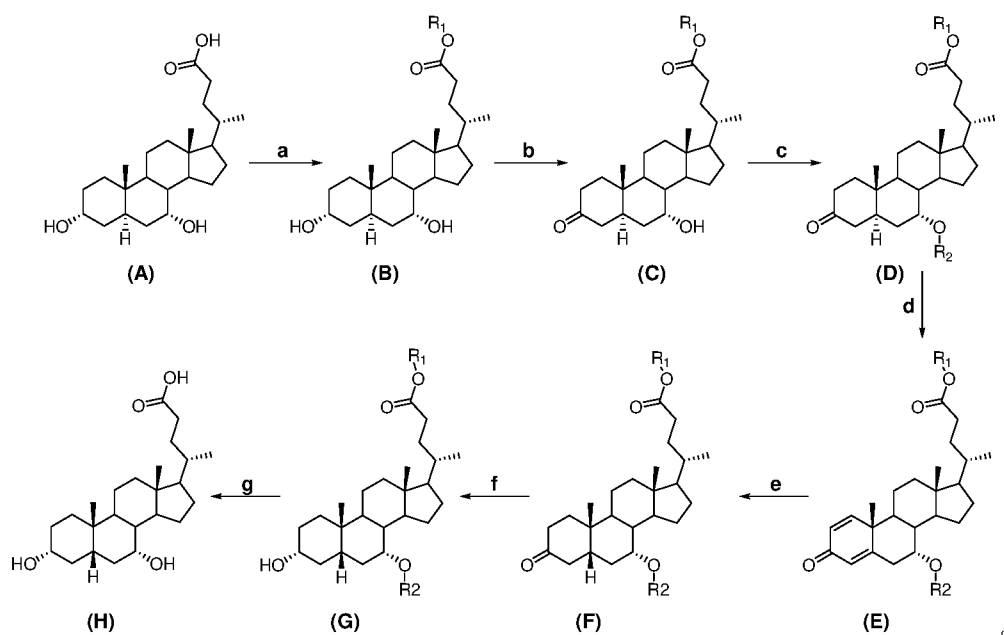
具体实施方式

为使本申请实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将对本申请实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

下面对本申请实施例的鹅去氧胆酸及其制备方法进行具体说明。

一种鹅去氧胆酸的制备方法,参见图 1,包括以下步骤:

按照下式进行化学反应:



本申请实施例以 3 α , 7 α -二羟基-5 α -胆烷酸 (简称: 别鹅去氧胆酸) (A) 为原料经酯化得到 3 α , 7 α -二羟基-5 α -胆烷酸酯 (B), 3 α , 7 α -二羟基-5 α -胆烷酸酯 (B) 3 位选择性氧化得到 3-酮-7 α -羟基-5 α -胆烷酸酯 (C), 3-酮-7 α -羟基-5 α -胆烷酸酯 (C) 的 7

位保护得到 3-酮-7 α -酰氧基-5 α -胆烷酸酯 (D)，3-酮-7 α -酰氧基-5 α -胆烷酸酯 (D) 进行氧化反应得到 Δ 1,4-3-酮-7 α -酰氧基-不饱和胆烷酸酯 (E)， Δ 1,4-3-酮-7 α -酰氧基-不饱和胆烷酸酯 (E) 进行催化氢化还原双键得到 3-酮-7 α -酰氧基-5 β -胆烷酸酯 (F)，3-酮-7 α -酰氧基-5 β -胆烷酸酯 (F) 的 3 位还原得到 3 α -羟基-7 α -酰氧基-5 β -胆烷酸酯 (G)，3 α -羟基-7 α -酰氧基-5 β -胆烷酸酯 (G) 水解脱保护得到鹅去氧胆酸 (H)。

采用的原料为 3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸，其为鸭胆、鹅胆等经过提取得到的副产物，采用上述丢弃不用的副产物作为原料，能够快速制备得到鹅去氧胆酸；以废物作为原料，来源广泛，供应充足还能够降低合成成本。并且，经过上述步骤得到的鹅去氧胆酸产率高，可达 32%，适合大量制备。

上式步骤中的中间体 E 的 R1 为烷基、烯基 或者芳香基团，R2 为酰基。而中间体 E 是将所述 3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸依次经过第一次酯化反应、氧化反应、第二次酯化反应以及脱氢反应后得到的中间体。

S1、制备中间体 B；

第一次酯化反应为 3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸与醇进行的酯化反应，具体是在催化剂的作用下，将所述 3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸与醇在 50-90 $^{\circ}$ C 的条件下，反应得到中间体 B；温度优选为 60-70 $^{\circ}$ C，反应温度在上述范围内均可，可根据实际需求进行调整，如反应温度可以为 60 $^{\circ}$ C、61 $^{\circ}$ C、62 $^{\circ}$ C、63 $^{\circ}$ C、64 $^{\circ}$ C、65 $^{\circ}$ C、66 $^{\circ}$ C、67 $^{\circ}$ C、68 $^{\circ}$ C、69 $^{\circ}$ C、70 $^{\circ}$ C 等等。

反应时间为 2-6h, 可以根据酯化反应进度调节反应时间, 使酯化反应完全, 如可以为 2h、2.5h、3h、3.5h、4h、4.5h、5h、5.5h、6h 等等。

催化剂为酸性物质, 更优选为浓盐酸、浓硫酸、苯磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸中的任一种, 更优选的, 为浓盐酸或浓硫酸。采用上述催化剂能够保证其催化效果, 保证中间体 B 的形成。

3a, 7a-二羟基-5a-胆烷酸、所述醇和所述催化剂的摩尔比为 1:2-30: 0.1-1, 在这一范围内能够保证 3a, 7a-二羟基-5a-胆烷酸顺利酯化, 如在不同实施方式中, 3a, 7a-二羟基-5a-胆烷酸和醇的摩尔比可以为 1:2、1:4、1:6、1:8、1:10、1:12、1:14、1:16、1:18、1:20、1:25、1:30 等等; 3a, 7a-二羟基-5a-胆烷酸和催化剂的摩尔比可以为 1:0.1、1:0.3、1:0.5、1:0.7、1:0.9、1:1 等等。

进一步地, 醇为一元醇, 更优选为 C1-C10 一元醇, 进一步优选为甲醇、乙醇、异丙醇、丙烯醇和苄醇, 最优选为, 甲醇或者异丙醇。采用上述醇能够保证制备得到的鹅去氧胆酸的产率。

反应结束后对反应液进行提纯, 提纯是为了降低中间体 B 中的杂质含量, 继而保证制备得到的鹅去氧胆酸的纯度, 且保证其产率。

提纯方法是: 反应结束后, 将第一次酯化反应得到的反应液冷却至室温, 除去甲醇, 加入乙酸乙酯, 依次用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 除去溶剂, 得到中间体 B。其中, 乙酸乙酯的加入质量优选为原料 3a, 7a-二羟基-5a-胆烷酸的 10-20 倍, 从而保证提纯效果。

S2、制备中间体 C;

将上述制备得到的中间体B与第一氧化剂反应2-36h形成中间体C，也就是氧化反应，该氧化反应为3位选择性氧化。具体地，化合物B、第一氧化剂、硅藻土和第一有机溶剂混合，回流反应，得到化合物C。采用上述方法保证制备得到中间体C的收率高。

进一步地，第一氧化剂为过氧化物、金属化合物或者溴代酰亚胺中的任意一种；更优选，所述过氧化物为过氧苯甲酸或者双氧水；所述金属化合物为次氯酸钠、碳酸银、二氧化锰或者三氧化铬中的任意一种；所述溴代酰亚胺为N-溴代丁二酰亚胺；最优选，所述第一氧化剂为次氯酸钠、碳酸银或者二氧化锰。采用上述氧化剂，能保证氧化反应的氧化效果，从而保证中间体C的合成速率和产率。

进一步地，第一有机溶剂包括甲苯、二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿、乙腈，优选甲苯。采用上述第一有机溶剂能够为氧化反应提供良好的反应氛围，保证反应顺利进行。

中间体B与所述第一氧化剂的摩尔比为1:0.5-3，优选为1:0.8-2，如在不同实施方式中可以为1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3等等。中间体B和硅藻土的摩尔比为1:5-15。如在不同实施方式中可以为1:6、1:8、1:10、1:12、1:15等等。优选的，中间体B和第一有机溶剂的质量比为1:5-20。可在该范围内进行调整。采用上述比例能够保证反应过程顺利进行，保证中间体C的产率。

进一步地，反应结束后对氧化反应得到的反应液进行提纯，形成中间体C，提纯方法是：反应结束后，将氧化反应的反应液过滤，收集滤液，浓缩得到残余样品，用甲醇：水 = 5:1 进行重结晶，过滤得到中间体C。

S3、制备中间体D；

将上述中间体 C 与 4-二甲氨基吡啶、三乙胺、酸酐进行反应 1-15h 后调节反应液 pH 至 6-7 形成中间体 D，也就是第二次酯化反应，第二次酯化反应为 7 位进行酯化反应。具体地，化合物 C 溶解于第二有机溶剂中，加入 4-二甲氨基吡啶、三乙胺、酸酐，室温反应 1-15h，而后将反应后的反应液加入水中，调节 pH 为 6-7，分液收集有机相，得到中间体 D。第二有机溶剂为乙酸乙酯，酸酐为乙酸酐。

进一步地，调节 pH 采用的是浓度为 1-3M 的盐酸进行调节。

中间体 C、所述 4-二甲氨基吡啶、所述三乙胺、所述酸酐的摩尔比为 1 : 0.01-0.5 : 1.5-3 : 0.8-4。且中间体 C 与第二有机溶剂的质量比为 1:10-15。采用上述比例能够保证第二酯化反应顺利进行，保证中间体 D 产率。

进一步地，将第二次酯化反应得到的有机相进行纯化，形成中间体 D，提纯的方法是：用饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水溶液洗涤有机相，干燥，除去溶剂，得到中间体 D。

S4、制备中间体 E；

中间体 D 与第二氧化剂在 20-90°C 条件下反应 3-72h，也就是脱氢反应，该脱氢反应是 1,2 和 4,5 位同时脱氢氧化形成烯烃的反应。具体地，中间体 D 溶解于第三有机溶剂中，加入第二氧化剂和三氟乙酸，氮气保护下加热反应，得到中间体 E。

第三有机溶剂优选二甲基亚砜。第二氧化剂为碘试剂，优选为高价碘试剂，更优选为 2-碘酰基苯甲酸。采用上述第二氧化剂和第三有机溶剂能够保证中间体 E 的生产效率。

中间体 D 和所述第二氧化剂的摩尔比为 1:2-5。中间体 D 和三氟乙酸的摩尔比为 1: 0.1-0.5 且中间体 D 和第三有机溶剂的质量比为 1 : 10-35。

进一步地,反应后对脱氢反应的反应液进行提纯,提纯的方法是:将反应后的反应液加入水中,用乙酸乙酯萃取,分液收集有机相,用水和饱和食盐水溶液洗涤有机相,干燥,除去溶剂,柱层析分离,得到中间体E。进一步优选的,柱层析分离的洗脱液为乙酸乙酯和石油醚,乙酸乙酯和石油醚的体积比为 1:10-20。采用上述提纯方式能够进一步保证提纯效果,继而保证后续制备得到的鹅去氧胆酸的纯度和产率。

经过上述操作后得到中间体E,而后中间体E依次经过催化加氢还原反应、3位还原反应以及水解反应得到所述鹅去氧胆酸。

S5、制备中间体F;

催化加氢还原反应是1,2和4,5位同时加氢还原的反应,具体地,将所述中间体E与催化剂、三乙胺混合后在20-60°C的条件下进行加氢反应0.5-4h后形成中间体F,具体地,中间体E、催化剂、醇类溶剂和三乙胺进行反应,反应的压力为0.8-1.2MPa。催化剂为钨碳,优选为5%的钨碳,醇类溶剂为甲醇。

优选,中间体E与所述催化剂和三乙胺的摩尔比为1:2-10:0.001-0.5;中间体E与醇类溶剂的质量比为1:10-20。采用上述比例能够保证催化加氢还原反应顺利进行,保证中间体F的产率。

而后将催化加氢还原反应得到的反应液进行提纯,提纯的方法是反应结束后,旋干醇类溶剂,用乙酸乙酯溶解,用盐酸和饱和食盐水洗涤,除去溶剂,得到中间体F。其中,乙酸乙酯的加入质量优选为中间体F的20-30倍。洗涤时,采用相近体积的浓度为1-3M盐酸、饱和食盐水洗涤,优选相同体积。通过上述提纯方法能够保证制备得到的中间体F的产率和纯度。

S6、制备中间体G;

3 位还原反应是将所述中间体 F 与还原剂进行反应。3 位还原反应的意思是位于 3 位的羰基进行催化加氢反应得到羟基。

具体地，将中间体 F 溶解于第四有机溶剂中，于 0-10°C 加入还原剂，室温反应，得到中间体 G。还原剂为氢化物，更优选为硼氢化钠。第四有机溶剂优选无水甲醇。其中，反应时间通过薄层色谱法 TLC 监控，展开剂为体积比为 1 : 6-1 : 2 的乙酸乙酯和石油醚。采用上述方式进行反应，能够保证反应顺利进行，保证制备得到的中间体 G 的产率。

中间体 F 与还原剂的摩尔比为 1:0.5-10，中间体 F 与第四有机溶剂的质量比为 1 : 30-50，采用上述比例能够进一步保证中间体 G 的制备效果。

进一步地，反应后将 3 位还原反应得到的反应液进行提纯，提纯方法是：向反应后的反应液中加入水、乙酸乙酯，充分搅拌，静置分层，收集有机相，依次用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤，干燥，除去溶剂，得到中间体 F。提纯时，加入水和乙酸乙酯的质量分别优选为反应液质量的 5-10 倍和 10-30 倍。

S7、制备鹅去氧胆酸；

水解反应是在碱性条件下，中间体 G 水解得到鹅去氧胆酸，也就是 3 α , 7 α -二羟基-5 β -胆烷酸。具体地，中间体 G、醇类溶剂、水、碱金属氢氧化物混合，回流反应，浓缩除去醇类溶剂，加入水、盐酸，调节 pH 为 3-4，析出沉淀，过滤收集沉淀，得到鹅去氧胆酸。进一步优选的，于 60-80°C 反应 4-8h。醇类溶剂为甲醇，碱金属氢氧化物包括氢氧化钠和氢氧化钾，优选氢氧化钠。采用上述制备过程，保证生产效率和纯度。

进一步地, 中间体 G、醇类溶剂和水的质量比为 1 : 10-20 : 5-10。中间体 G 与碱金属氢氧化物的摩尔比为 1 : 2-6。采用上述比例能够保证反应充分进行, 减少副产物的产生。

其中, 加入水的量优选与反应液同体积。加入的盐酸的浓度为 1-3M。

本申请还提供一种鹅去氧胆酸, 其通过上述鹅去氧胆酸的制备方法制备得到。

综上, 本申请各步骤的反应条件相对温和, 且工艺简单, 经过 7 步反应得到产物, 易于控制, 无需复杂的设备即可得到目标化合物。

以下结合实施例对本申请的特征和性能作进一步的详细描述。

实施例 1

本实施例提供一种鹅去氧胆酸的制备方法, 包括以下步骤:

S1、制备中间体 B;

向配有干燥回流冷凝管的反应容器中加入别鹅去氧胆酸(1.0g, 2.6mmol)、15mL 无水甲醇、浓硫酸 100 μ L, 加入完毕后将反应温度升至 67°C, 搅拌反应 4h。反应结束后, 旋转蒸发除去溶剂甲醇, 加 20mL 乙酸乙酯溶解残留物, 依次用 10mL 饱和 NaHCO₃ 溶液和水洗涤。将有机相用无水 MgSO₄ 干燥除水, 过滤除去无水 MgSO₄, 收集有机相, 减压蒸馏除去溶剂, 得到 1.0g 白色固体, 为中间体 B, 收率: 99%。

中间体 B 的结构表征数据如下:

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ = 4.03-3.90 (m, 1H), 3.77 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 0.93 (dd, J=13.1, 8.9 Hz, 1H), 0.80 (s, 1H), 0.68 (s, 1H)。

¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD) δ = 175.06, 67.36, 65.81, 55.85, 50.61, 50.34, 45.63, 42.30, 39.52, 39.51, 36.35, 35.81, 35.34,

35.10, 31.90, 31.18, 30.85, 30.43, 28.13, 27.74, 23.11, 20.31, 17.36, 10.86, 9.24。

HRMS: Calcd for $C_{25}H_{42}O_4$ $[M+Na]^+$ 429.2983, Found 429.2971。

S2、制备中间体 C;

将中间体 B (0.5g, 1.23mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中, 加入硅藻土 (0.74g, 12.23mmol), 搅拌均匀, 避光的情况下加入碳酸银 (0.68g, 2.46mmol), 升温至回流, 搅拌反应 24h, 过滤除去沉淀, 浓缩甲苯, 加入 3mL 甲醇和水 (甲醇: 水=5:1) 进行重结晶, 抽滤, 得到中间体 C, 收率为 83%。

中间体 C 的结构表征数据如下:

1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ = 3.79 (d, J =2.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (d, J =6.6 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。

^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ = 213.32, 175.02, 66.81, 55.88, 50.62, 50.24, 45.08, 43.69, 42.30, 39.46, 39.30, 38.23, 37.56, 36.53, 35.46, 35.33, 30.82, 30.43, 27.76, 23.13, 20.84, 17.35, 10.86, 9.30。

HRMS: Calcd for $C_{25}H_{40}O_4$ $[M+Na]^+$ 427.2827, Found 427.2822。

S3、制备中间体 D;

在反应容器中加入中间体 C (0.2g, 0.49mmol) 和乙酸乙酯 (3mL) 搅拌溶解; 然后依次加入 DMAP (6mg, 0.049mmol)、三乙胺 (170 μ L, 1.23mmol), 加入乙酸酐 (151 μ L, 1.61mmol), 室温搅拌反应 10.5h。加入 0.5N 盐酸调节 pH 至 6-7, 分液收集有机相, 有机相依次用水 (3 $\times$ 5mL) 和饱和食盐水 (3 $\times$ 5mL) 洗涤, 无水 $MgSO_4$ 干燥除

水，抽滤除去无水 MgSO_4 ，浓缩除去溶剂，得白色固体 0.22g，为中间体 D，收率为 99.5%。

中间体 D 的结构表征数据如下：

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ = 4.94–4.90 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.07 (d, J =7.5 Hz, 1H), 0.94 (t, J =4.9 Hz, 1H), 0.73 (d, J =6.8 Hz, 1H)。

^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ = 212.70, 174.96, 171.06, 70.99 (s), 55.79, 50.61, 50.31, 46.53, 43.32, 42.46, 40.09, 39.34, 38.01, 38.00, 37.46, 35.32, 35.26, 33.01, 30.76, 30.40, 27.58, 23.22, 20.96, 19.73, 17.31, 10.76, 9.33。

HRMS: Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469.2932, Found 469.2920。

S4、制备中间体 E；

将中间体 D (1.0g, 2.24mmol) 和 2-碘酰基苯甲酸 (2.5g, 8.96mmol) 加入到反应容器中，在氮气的氛围下加入 DMSO (30mL) 搅拌溶解，加入三氟乙酸 (0.1mL, 0.67mmol)，升温至 65°C，薄层色谱法 TLC (V 乙酸乙酯 : V 石油醚 = 1 : 3) 监控，反应结束后，加入水稀释，用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取三次，得到的有机相依次用水 (3×20mL) 和饱和食盐水洗涤 (3×20mL) 洗涤，无水 MgSO_4 干燥除水，过滤除去无水 MgSO_4 ，浓缩得粗品，粗品经柱层析分离，洗脱液为体积比为 1 : 10 的乙酸乙酯和石油醚，得黄色固体 0.5g，为中间体 E，收率 50%。

中间体 E 的结构表征数据如下：

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.21 (d, J =10.1 Hz, 1H), 6.13 (dd, J =10.1, 1.5 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.96 (d, J =2.3 Hz, 1H),

3.57 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.22 (s, 1H), 0.87 (d, J=6.5 Hz, 1H), 0.71 (s, 1H)。

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ =185.00, 174.15, 170.25, 165.36, 156.47, 127.35, 126.09, 72.31, 55.52, 51.63, 50.23, 45.49, 43.46, 42.78, 39.03, 37.69, 37.15, 35.13, 30.96, 30.79, 27.83, 23.61, 22.46, 21.24, 18.70, 18.50, 12.09。

HRMS: Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 465.2619, Found 465.2624。

S5、制备中间体 F；

将中间体 E (0.1g, 0.22mmol) 溶于甲醇 (2mL) 中，加入钨碳 (0.2g, 1.88mmol)，滴加两滴三乙胺，将反应体系置于 1MPa 的室温下反应 1h，旋干甲醇，加入乙酸乙酯 (2mL)，依次用 1M 盐酸 (3×2mL) 和饱和食盐水 (3×2mL) 洗涤，无水 MgSO_4 干燥除水，过滤除去无水 MgSO_4 ，浓缩得中间体 F，收率 99%。

中间体 F 的结构表征数据如下：

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ =4.98–4.91 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.07 (s, 1H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 1H), 0.74 (s, 1H)。

^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ =213.86, 174.97, 170.74, 71.33, 55.77, 50.62, 50.25, 44.32, 42.76, 42.52, 39.36, 37.78, 36.33, 36.29, 35.26, 34.75, 34.70, 30.77, 30.62, 30.40, 27.64, 23.19, 20.78, 20.75, 19.91, 17.34, 10.73。

HRMS: Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469.2932, Found 469.2934。

S6、制备中间体 G；

将中间体 F (34mg, 0.076mmol) 溶于甲醇 (2mL) 中, 降温至 0°C, 分批加入硼氢化钠 (14mg, 0.368mmol), 加毕, 反应体系缓慢升至室温下搅拌反应, 薄层色谱法 TLC (V 乙酸乙酯 : V 石油醚=1 : 2) 监控。反应结束后, 加入蒸馏水 (5mL), 加入乙酸乙酯 (20mL), 充分搅拌, 静置分层, 分出有机相, 水相用乙酸乙酯 (2×5mL) 萃取, 合并有机相, 依次用饱和碳酸氢钠 (3×15mL) 和饱和食盐水 (3×15mL) 洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤除去无水 MgSO_4 , 浓缩得白色固体 30mg, 为中间体 G, 收率 88%。

中间体 G 的结构表征数据如下:

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ = 4.85 (d, J =2.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.41 (tt, J =11.1, 4.3 Hz, 1H), 2.04 (d, J =3.7 Hz, 1H), 0.95 (s, 1H), 0.94 (d, J =6.6 Hz, 1H), 0.70 (s, 1H)。

^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ = 174.99, 171.13, 71.64, 70.96, 55.80, 50.62, 50.39, 42.45, 41.19, 39.54, 38.44, 37.83, 35.27, 34.90, 34.47, 34.13, 31.08, 30.78, 30.41, 29.97, 27.66, 23.19, 21.87, 20.39, 20.06, 17.34, 10.72。

HRMS: Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 471.3089, Found 471.3076。

S7、制备鹅去氧胆酸;

室温下, 将中间体 G (20mg, 0.044mmol) 加入到甲醇 (0.5mL) 和水 (0.1mL) 的混合溶液中, 加入氢氧化钠 (12mg, 0.3mmol), 回流搅拌 6h, 浓缩除去甲醇, 加入 1mL 水稀释, 然后用 1N 盐酸调 pH 至 3-4, 析出白色沉淀, 过滤, 干燥, 得白色固体 16mg, 为鹅去氧胆酸, 收率 90.9%, 纯度 98.7%。

鹅去氧胆酸的结构表征数据如下:

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ = 3.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 0.69 (s, 1H)。

^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ = 176.80, 71.46, 67.66, 55.93, 50.13, 42.28, 41.78, 39.65, 39.37, 39.07, 35.37, 35.17, 34.83, 34.49, 32.65, 30.95, 30.59, 29.96, 27.84, 23.23, 22.01, 20.39, 17.41, 10.78。

HRMS: Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.2927, Found 393.2097。

本实施例还提供一种鹅去氧胆酸，其通过上述制备方法制备得到。总收率为 32，纯度为 98.7%。

实施例 2-实施例 10

实施例 2-实施例 10 提供的鹅去氧胆酸的制备方法与实施例 1 提供的鹅去氧胆酸的制备方法操作基本相似，区别在于采用的原料和各个步骤的具体条件不同。

实施例 2:

S1、制备中间体 B：醇为异丙醇，反应温度为 85°C ，反应时间为 6 小时，催化剂为浓硫酸，3a，7a-二羟基-5a-胆烷酸、异丙醇和浓硫酸的摩尔比为 1:5:0.5，提纯是乙酸乙酯的用量为 3a，7a-二羟基-5a-胆烷酸的 10 倍。收率为 99%。

表征数据为： ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 5.03 – 4.96 (m, 1H), 4.06 – 4.03 (m, 1H), 3.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.22 (s, 1H), 0.91 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 0.77 (s, 1H), 0.65 (s, 1H)。

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ = 173.92, 68.05, 67.37, 66.44, 55.80, 50.64, 45.87, 42.65, 39.52, 39.49, 36.24, 36.16, 35.51,

35.35, 31.98, 31.63, 31.51, 31.00, 28.83, 28.09, 23.57, 21.88, 20.55, 18.27, 11.86, 10.15。

HRMS: Calcd for $C_{27}H_{46}O_4$ $[M+Na]^+$ 434.3396, Found 434.3300。

S2、制备中间体 C: 反应时间为 36 小时, 第一氧化剂为过氧苯甲酸, 第一有机溶剂为四氢呋喃, 中间体 B 与所述第一氧化剂的摩尔比为 1:0.5, 中间体 B 和硅藻土的摩尔比为 1:5。

S3、制备中间体 D: 反应时间为 15h, pH 为 6.2-6.5, 调节 pH 的颜色的浓度为 1M, 中间体 C、所述 4-二甲氨基吡啶、所述三乙胺、所述乙酸酐的摩尔比为 1:0.1:1.5:2。

S4、制备中间体 E: 反应温度 90°C, 反应时间为 48h, 中间体 D 和 2-碘酰基苯甲酸的摩尔比为 1:2, 中间体 D 和三氟乙酸的摩尔比为 1:0.5 且中间体 D 和第三有机溶剂的质量比为 1:10。提纯时乙酸乙酯和石油醚的体积比为 1:20。

S5、制备中间体 F: 反应温度 60°C, 反应时间为 0.5h, 反应压力 0.8 MPa, 中间体 E 与 5%的钨碳和三乙胺的摩尔比为 1:2:0.001; 中间体 E 与甲醇的质量比为 1:10。

S6、制备中间体 G: 加入硼氢化钠的温度为 10°C, 展开剂为体积比为 1:5 的乙酸乙酯和石油醚, 中间体 F 与硼氢化钠的摩尔比为 1:10, 中间体 F 与无水甲醇的质量比为 1:30。

S7、制备鹅去氧胆酸: 调节 pH 为 3, 反应温度为 80°C, 反应时间为 4h, 中间体 G、甲醇和水的质量比为 1:10:5。中间体 G 与氢氧化钾的摩尔比为 1:2, 加入的盐酸的浓度为 3M。

总产率为 30%, 纯度为 97%。

实施例 3

S1、制备中间体 B：醇为乙醇，反应温度为 50°C，反应时间为 3 小时，催化剂为浓盐酸，3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸、乙醇和浓盐酸的摩尔比为 1:15: 1，提纯是乙酸乙酯的用量为 3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸的 20 倍。

S2、制备中间体 C：反应时间为 15 小时，第一氧化剂为三氧化铬，第一有机溶剂为二氯甲烷，中间体 B 与所述第一氧化剂的摩尔比为 1: 1.5，中间体 B 和硅藻土的摩尔比为 1 : 9。

S3、制备中间体 D：反应时间为 14h，pH 为 6.2-6.6，调节 pH 的颜色的浓度为 3M，中间体 C、所述 4-二甲氨基吡啶、所述三乙胺、所述乙酸酐的摩尔比为 1 : 0.4 : 2.5 : 2.5。

S4、制备中间体 E：反应温度 75°C，反应时间为 34h，中间体 D 和 2-碘酰基苯甲酸的摩尔比为 1:4.5，中间体 D 和三氟乙酸的摩尔比为 1: 0.4 且中间体 D 和第三有机溶剂的质量比为 1 : 13。提纯时乙酸乙酯和石油醚的体积比为 1 : 12。

S5、制备中间体 F：反应温度 40°C，反应时间为 2h，反应压力 0.9MPa，中间体 E 与 5%的钨碳和三乙胺的摩尔比为 1:5: 0.005；中间体 E 与甲醇的质量比为 1:15。

S6、制备中间体 G：加入硼氢化钠的温度为 7°C，展开剂为体积比为 1 : 3 的乙酸乙酯和石油醚，中间体 F 与硼氢化钠的摩尔比为 1:9，中间体 F 与无水甲醇的质量比为 1 : 35。

S7、制备鹅去氧胆酸：调节 pH 为 3.5，反应温度为 75°C，反应时间为 6h，中间体 G、甲醇和水的质量比为 1 : 18 : 6。中间体 G 与氢氧化钾的摩尔比为 1:5，加入的盐酸的浓度为 1.5M。

总产率为 28%，纯度为 98%。

实施例 4

S1、制备中间体 B：醇为丙烯醇，反应温度为 90℃，反应时间为 4 小时，催化剂为甲磺酸，3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸、丙烯醇和甲磺酸的摩尔比为 1:10: 0.7，提纯是乙酸乙酯的用量为 3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸的 15 倍。

S2、制备中间体 C：反应时间为 30 小时，第一氧化剂为 N-溴代丁二酰亚胺，第一有机溶剂为乙腈，中间体 B 与所述第一氧化剂的摩尔比为 1: 0.8，中间体 B 和硅藻土的摩尔比为 1 : 12。

S3、制备中间体 D：反应时间为 13h，pH 为 6.1-6.8，调节 pH 的颜色的浓度为 2M，中间体 C、所述 4-二甲氨基吡啶、所述三乙胺、所述乙酸酐的摩尔比为 1 : 0.2 : 2 : 3。

S4、制备中间体 E：反应温度 50℃，反应时间为 36h，中间体 D 和 2-碘酰基苯甲酸的摩尔比为 1:3，中间体 D 和三氟乙酸的摩尔比为 1: 0.2 且中间体 D 和第三有机溶剂的质量比为 1 : 11。提纯时乙酸乙酯和石油醚的体积比为 1 : 15。

S5、制备中间体 F；反应温度 20℃，反应时间为 4h，反应压力 1.2 MPa，中间体 E 与 5%的钨碳和三乙胺的摩尔比为 1:10: 0.01；中间体 E 与甲醇的质量比为 1:20。

S6、制备中间体 G；加入硼氢化钠的温度为 2℃，展开剂为体积比为 1 : 6 的乙酸乙酯和石油醚，中间体 F 与硼氢化钠的摩尔比为 1:5，中间体 F 与无水甲醇的质量比为 1 : 40。

S7、制备鹅去氧胆酸：调节 pH 为 3.2，反应温度为 70℃，反应时间为 5h，中间体 G、甲醇和水的质量比为 1 : 15 : 8。中间体 G 与氢氧化钾的摩尔比为 1:4，加入的盐酸的浓度为 2M。

总产率为 28%，纯度为 99%。

实施例 5

S1、制备中间体 B：醇为苜醇，反应温度为 70°C，反应时间为 5 小时，催化剂为苯磺酸，3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸、苜醇和苯磺酸的摩尔比为 1:7: 0.55，提纯是乙酸乙酯的用量为 3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸的 17 倍。

S2、制备中间体 C：反应时间为 2 小时，第一氧化剂为二氧化锰，第一有机溶剂为氯仿，中间体 B 与所述第一氧化剂的摩尔比为 1: 3，中间体 B 和硅藻土的摩尔比为 1 : 15。

S3、制备中间体 D：反应时间为 10h，pH 为 6.7-6.9，调节 pH 的颜色的浓度为 1.5M，中间体 C、所述 4-二甲氨基吡啶、所述三乙胺、所述乙酸酐的摩尔比为 1 : 0.5 : 3 : 3.5。

S4、制备中间体 E：反应温度 20°C，反应时间为 12h，中间体 D 和 2-碘酰基苯甲酸的摩尔比为 1:5，中间体 D 和三氟乙酸的摩尔比为 1: 0.1 且中间体 D 和第三有机溶剂的质量比为 1 : 15。提纯时乙酸乙酯和石油醚的体积比为 1 : 10。

S5、制备中间体 F；反应温度 50°C，反应时间为 3h，反应压力 1.1MPa，中间体 E 与 5%的钨碳和三乙胺的摩尔比为 1:7: 0.008；中间体 E 与甲醇的质量比为 1:17。

S6、制备中间体 G；加入硼氢化钠的温度为 0°C，展开剂为体积比为 1 : 2 的乙酸乙酯和石油醚，中间体 F 与硼氢化钠的摩尔比为 1:2，中间体 F 与无水甲醇的质量比为 1 : 50。

S7、制备鹅去氧胆酸：调节 pH 为 4，反应温度为 60°C，反应时间为 8h，中间体 G、甲醇和水的质量比为 1 : 20 : 10。中间体 G 与氢氧化钾的摩尔比为 1:6，加入的盐酸的浓度为 1M。

总产率为 26%，纯度为 98%。

实施例 6

本实施例与实施例 1 的制备方法的区别在于中间体 C 的制备: 将中间体 B (0.5g, 1.23mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 加入活化好的二氧化锰 (1.6g, 12.3mmol), 室温下反应, 薄层色谱法 TLC ($V_{\text{乙酸乙酯}} : V_{\text{石油醚}} = 1 : 1$) 监控, 到原料不再减少停止反应, 抽滤, 浓缩得粗品, 粗品经柱层析分离, 洗脱液为体积比为 1 : 1 的乙酸乙酯和石油醚, 得白色固体 0.3g, 为中间体 C, 收率 60%。总产率为 24%, 纯度为 98%。

实施例 7

本实施例与实施例 1 的制备方法的区别在于, 制备中间体 D 时, 乙酸酐的用量为 0.98mmol。总产率为 30%, 纯度为 99%。

实施例 8

本实施例与实施例 1 的制备方法的区别在于, 制备中间体 D 时, 乙酸酐的用量为 1.72mmol。总产率为 31%, 纯度为 98%。

实施例 9

本实施例与实施例 1 的制备方法的区别在于, 制备中间体 E 时, 2-碘酰基苯甲酸的用量为 4.48mmol。总产率为 28%, 纯度为 98%。

实施例 10

本实施例与实施例 1 的制备方法的区别在于, 制备中间体 G 时, 硼氢化钠的用量为 0.148mmol。总产率为 29%, 纯度为 98%。

实施例 11

本实施例与实施例 1 的制备方法的区别在于, 制备中间体 G 时, 硼氢化钠的用量为 0.74mmol。总产率为 31%, 纯度为 98%。

综上所述, 本申请的通过采用鸭胆、鹅胆等经过提取后被丢弃的副产物作为反应原料, 能够做到废物利用, 降低合成成本, 且原料来

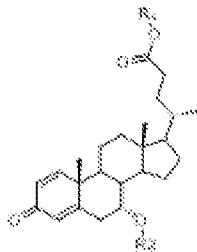
源广泛，供应充足。并且，经过上述步骤得到的鹅去氧胆酸的产率高，可达 32%，适合大量制备。且该制备方法操作简单，重复性强，具有极强的实用性。

以上所述仅为本申请的优选实施方式而已，并不用于限制本申请，对于本领域的技术人员来说，本申请可以有各种更改和变化。凡在本申请的精神和原则之内，所作的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种鹅去氧胆酸的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

利用 3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸为原料经过化学反应后形成
5 中间体 E，而后中间体 E 再经过化学反应形成鹅去氧胆酸；所述中间



体 E 的结构式如下：

，其中，R1 为烷基、烯基或者芳香基团，R2 为酰基。

2. 根据权利要求 1 所述的鹅去氧胆酸的制备方法，其特征在于，
所述中间体 E 是将所述 3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸依次经过第一
10 次酯化反应、氧化反应、第二次酯化反应以及脱氢反应后得到的中间
体；

优选地，第一次酯化反应为 3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸与醇
进行的酯化反应；

优选地，氧化反应为 3 位选择性氧化；

15 优选地，第二次酯化反应为 7 位进行酯化反应；

优选，脱氢反应是 1,2 和 4,5 位同时脱氢形成烯烃的反应。

3. 根据权利要求 2 所述的鹅去氧胆酸的制备方法，其特征在于，
第一次酯化反应是在催化剂的作用下，将所述 3 α ，7 α -二羟基-5 α -
胆烷酸与醇在 50-90°C 的条件下，反应得到中间体 B；

20 优选，所述 3 α ，7 α -二羟基-5 α -胆烷酸、所述醇和所述催化
剂的摩尔比为 1:2-30:0.1-1；

优选，所述醇为一元醇，更优选为 C1-C10 一元醇，进一步优选为甲醇、乙醇、异丙醇、丙烯醇和苄醇，最优选为，甲醇或者异丙醇；

优选，所述催化剂为酸性物质，更优选为浓盐酸、浓硫酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸中的任一种，更优选的，为浓盐酸或者浓硫酸。

4. 根据权利要求 3 所述的鹅去氧胆酸的制备方法，其特征在于，氧化反应是将所述中间体 B 与第一氧化剂反应 2-36h 形成中间体 C；

优选，所述中间体 B 与所述第一氧化剂的摩尔比为 1:0.5-3，优选为 1:0.8-2；

优选，所述第一氧化剂为过氧化物、金属化合物或者溴代酰亚胺中的任意一种；更优选，所述过氧化物为过氧苯甲酸或者双氧水；所述金属化合物为次氯酸钠、碳酸银、二氧化锰或者三氧化铬中的任意一种；所述溴代酰亚胺为 N-溴代丁二酰亚胺；最优选，所述第一氧化剂为碳酸银、次氯酸钠或者二氧化锰。

5. 根据权利要求 4 所述的鹅去氧胆酸的制备方法，其特征在于，第二酯化反应是将所述中间体 C 与 4-二甲氨基吡啶、三乙胺、酸酐进行反应 1-15h 后调节反应液 pH 至 6-7 形成中间体 D；

优选，所述中间体 C、所述 4-二甲氨基吡啶、所述三乙胺、所述酸酐的摩尔比为 1 : 0.01-0.5 : 1.5-3 : 0.8-4。

6. 根据权利要求 5 所述的鹅去氧胆酸的制备方法，其特征在于，脱氢反应是将所述中间体 D 与第二氧化剂在 20-90°C 条件下反应 3-72h；

优选，所述第二氧化剂为碘试剂，优选为高价碘试剂，更优选为 2-碘酰基苯甲酸；

优选，所述中间体 D 和所述第二氧化剂的摩尔比为 1:2-5。

7. 根据权利要求 1 所述的鹅去氧胆酸的制备方法，其特征在于，所述中间体 E 依次经过催化加氢还原反应、3 位还原反应以及水解反应得到所述鹅去氧胆酸；

优选，催化加氢还原反应是 1, 2 和 4, 5 位同时加氢还原的反应。

5 8. 根据权利要求 7 所述的鹅去氧胆酸的制备方法，其特征在于，催化加氢还原反应是将所述中间体 E 与催化剂、三乙胺混合后在 20-60°C 的条件下进行加氢反应 0.5-4h 后形成中间体 F；

优选，所述中间体 E 与所述催化剂和三乙胺的摩尔比为 1:0.02-10: 0.001-0.5；

10 优选，所述催化剂为钨碳催化剂，优选为 5%-10% 的钨碳。

9. 根据权利要求 8 所述的鹅去氧胆酸的制备方法，其特征在于，3 位还原反应是将所述中间体 F 与还原剂进行反应；

优选，所述中间体 F 与还原剂的摩尔比为 1:0.5-10；

优选，所述还原剂为氢化物，更优选为，硼氢化钠。

15 10. 一种鹅去氧胆酸，其特征在于，其通过权利要求 1 所述的鹅去氧胆酸的制备方法制备得到。

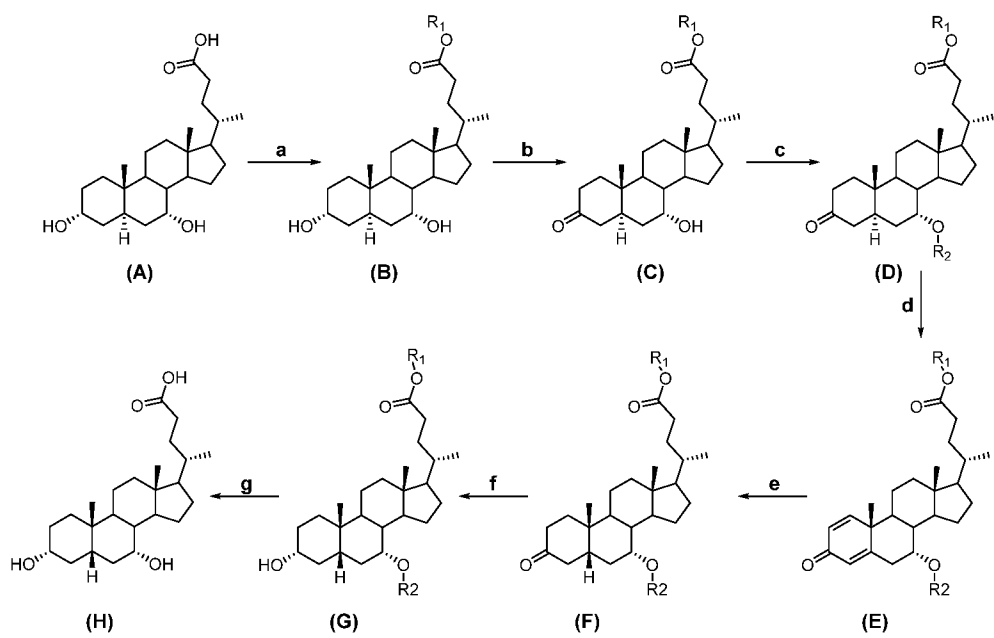


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/091965

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 9/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; VEN; CNTXT; EPTXT; WOTXT; USTXT; CNKI; STN: 华南理工大学, 中山百灵生物技术有限公司, 张雷, 黄欢, 李杉, 张和平, 鹅去氧胆酸, 二羟基, 胆烷酸, 氧化, 脱氢, Chenodeoxycholic acid, Dihydroxyl, Choline acid, Oxidat+, Dehydrogenat+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 109762043 A (SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY et al.) 17 May 2019 (2019-05-17) claims 1-10	1-10
X	CN 1869043 A (SHENYANG UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 29 November 2006 (2006-11-29) claims 1 and 2	10
A	CN 1869043 A (SHENYANG UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 29 November 2006 (2006-11-29) claims 1 and 2	1-9
A	CN 107531743 A (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 02 January 2018 (2018-01-02) entire document	1-10
A	CN 102712672 A (LIN, Chongqing et al.) 03 October 2012 (2012-10-03) entire document	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2019

Date of mailing of the international search report

27 November 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/091965

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109762043	A	17 May 2019	None			
CN	1869043	A	29 November 2006	CN	100540561	C	16 September 2009
CN	107531743	A	02 January 2018	TW	201704251	A	01 February 2017
				WO	2016173524	A1	03 November 2016
CN	102712672	A	03 October 2012	JP	5909774	B2	27 April 2016
				US	9295677	B2	29 March 2016
				AU	2010286253	A1	19 April 2012
				SG	178562	A1	29 March 2012
				SG	178562	B	08 December 2014
				EP	2470553	A4	20 February 2013
				HK	1176622	A1	10 November 2017
				WO	2011022838	A1	03 March 2011
				EP	2470553	A1	04 July 2012
				US	2012277198	A1	01 November 2012
				JP	2013502442	A	24 January 2013
				HK	1176622	A0	02 August 2013
				BR	112012004284	A2	13 June 2017
				CN	102712672	B	14 September 2016
				WO	2011022838	A8	16 June 2011

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/091965

A. 主题的分类 C07J 9/00 (2006.01) i 按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号) C07J 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用)) CNABS; VEN; CNTXT; EPTXT; WOTXT; USTXT; CNKI; STN; 华南理工大学, 中山百灵生物技术有限公司, 张雷, 黄欢, 李杉, 张和平, 鹅去氧胆酸, 二羟基, 胆烷酸, 氧化, 脱氢, Chenodeoxycholic acid, Dihydroxyl, Choline acid, Oxidat+, Dehydrogenat+																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 109762043 A (华南理工大学 等) 2019年 5月 17日 (2019 - 05 - 17) 权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1869043 A (沈阳化工学院) 2006年 11月 29日 (2006 - 11 - 29) 权利要求1、2</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1869043 A (沈阳化工学院) 2006年 11月 29日 (2006 - 11 - 29) 权利要求1、2</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107531743 A (正大天晴药业集团股份有限公司 等) 2018年 1月 2日 (2018 - 01 - 02) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102712672 A (林重庆 等) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 109762043 A (华南理工大学 等) 2019年 5月 17日 (2019 - 05 - 17) 权利要求1-10	1-10	X	CN 1869043 A (沈阳化工学院) 2006年 11月 29日 (2006 - 11 - 29) 权利要求1、2	10	A	CN 1869043 A (沈阳化工学院) 2006年 11月 29日 (2006 - 11 - 29) 权利要求1、2	1-9	A	CN 107531743 A (正大天晴药业集团股份有限公司 等) 2018年 1月 2日 (2018 - 01 - 02) 全文	1-10	A	CN 102712672 A (林重庆 等) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 全文	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	CN 109762043 A (华南理工大学 等) 2019年 5月 17日 (2019 - 05 - 17) 权利要求1-10	1-10																		
X	CN 1869043 A (沈阳化工学院) 2006年 11月 29日 (2006 - 11 - 29) 权利要求1、2	10																		
A	CN 1869043 A (沈阳化工学院) 2006年 11月 29日 (2006 - 11 - 29) 权利要求1、2	1-9																		
A	CN 107531743 A (正大天晴药业集团股份有限公司 等) 2018年 1月 2日 (2018 - 01 - 02) 全文	1-10																		
A	CN 102712672 A (林重庆 等) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 全文	1-10																		
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																				
国际检索实际完成的日期 2019年 10月 24日		国际检索报告邮寄日期 2019年 11月 27日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 李成伟 电话号码 (86-512) 88996541																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/091965

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	109762043	A	2019年 5月 17日	无			
CN	1869043	A	2006年 11月 29日	CN	100540561	C	2009年 9月 16日
CN	107531743	A	2018年 1月 2日	TW	201704251	A	2017年 2月 1日
				WO	2016173524	A1	2016年 11月 3日
CN	102712672	A	2012年 10月 3日	JP	5909774	B2	2016年 4月 27日
				US	9295677	B2	2016年 3月 29日
				AU	2010286253	A1	2012年 4月 19日
				SG	178562	A1	2012年 3月 29日
				SG	178562	B	2014年 12月 8日
				EP	2470553	A4	2013年 2月 20日
				HK	1176622	A1	2017年 11月 10日
				WO	2011022838	A1	2011年 3月 3日
				EP	2470553	A1	2012年 7月 4日
				US	2012277198	A1	2012年 11月 1日
				JP	2013502442	A	2013年 1月 24日
				HK	1176622	A0	2013年 8月 2日
				BR	112012004284	A2	2017年 6月 13日
				CN	102712672	B	2016年 9月 14日
				WO	2011022838	A8	2011年 6月 16日