(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
2016 年 3 月 31 日 (31.03.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/045480 A1

(51) 国际专利分类号:
C07J 9/00 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/088238

(22) 国际申请日: 2015 年 8 月 27 日 (27.08.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201410509597.2 2014 年 9 月 28 日 (28.09.2014) CN

(71) 申请人: **上海源力生物技术有限公司 (UNITRIS BIOPHARMA CO., LTD)** [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 399 号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: **张富尧 (ZHANG, Fuyao)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 399 号 5 号楼 5 楼, Shanghai 201203 (CN)。 **陈谦益 (CHEN, Qianyi)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 399 号 5 号楼 5 楼, Shanghai 201203 (CN)。 **刘鹏 (LIU, Peng)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 399 号 5 号楼 5 楼, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: **北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.)**; 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。

(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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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。

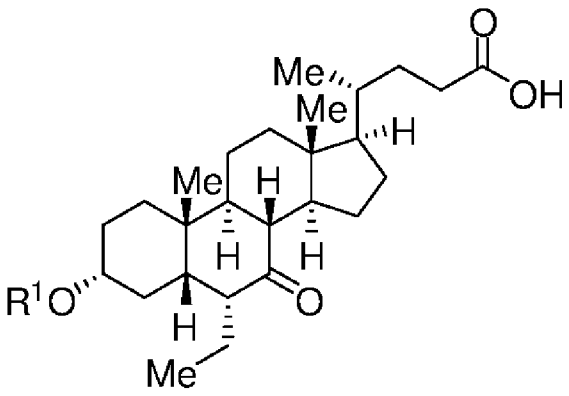
(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

(54) **Title**: METHOD FOR PREPARING OBETICHOLIC ACID

(54) **发明名称** : 一种奥贝胆酸的制备方法



(III)

(57) **Abstract**: Provided are a compound represented by formula (III) and a preparation method therefor, wherein R^1 is a hydroxyl protective group and preferably is MOM; and also provided is a method for preparing obeticholic acid by using the compound. The preparation method has moderate reaction conditions, few by-products and simple and convenient operation, and is suitable for large-scale production.

(57) **摘要**: 提供一种如式（III）所示的化合物及其制备方法，其中 R^1 为羟基保护基，优选 MOM，以及通过该化合物制备奥贝胆酸的方法。所述制备方法反应条件温和，副产物少，操作简便，适于大规模生产。

WO 2016/045480 A1

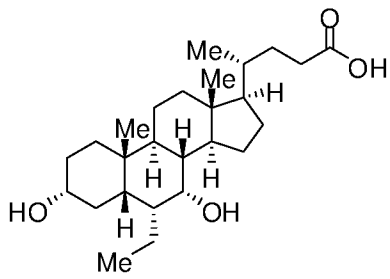
一种奥贝胆酸的制备方法

技术领域

本发明涉及一种奥贝胆酸的制备方法。

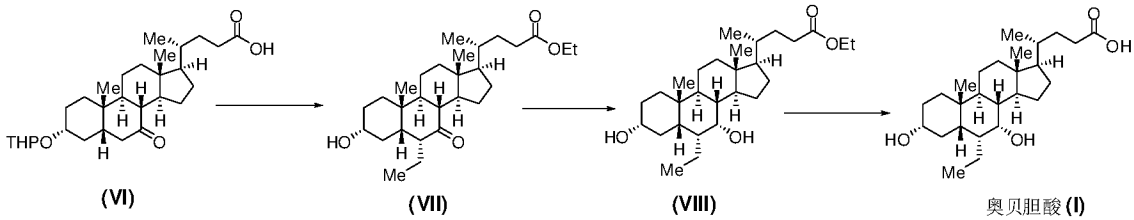
背景技术

奥贝胆酸（如式 I 所示）是一种半合成鹅去氧胆酸衍生物，用于治疗门静脉血压过高以及肝脏疾病，包括原发性胆汁性肝硬化、胆汁酸腹泻、非酒精性脂肪性肝炎。奥贝胆酸是通过激活 FXR 受体发挥作用，FXR 是一种核受体，主要在肝脏、肠、肾脏中表达，它能够调节与胆汁酸、脂肪和糖代谢相关基因的表达，还能调节免疫反应。激活 FXR 能够抑制胆汁酸合成，预防胆汁酸过度积累导致的毒性反应。



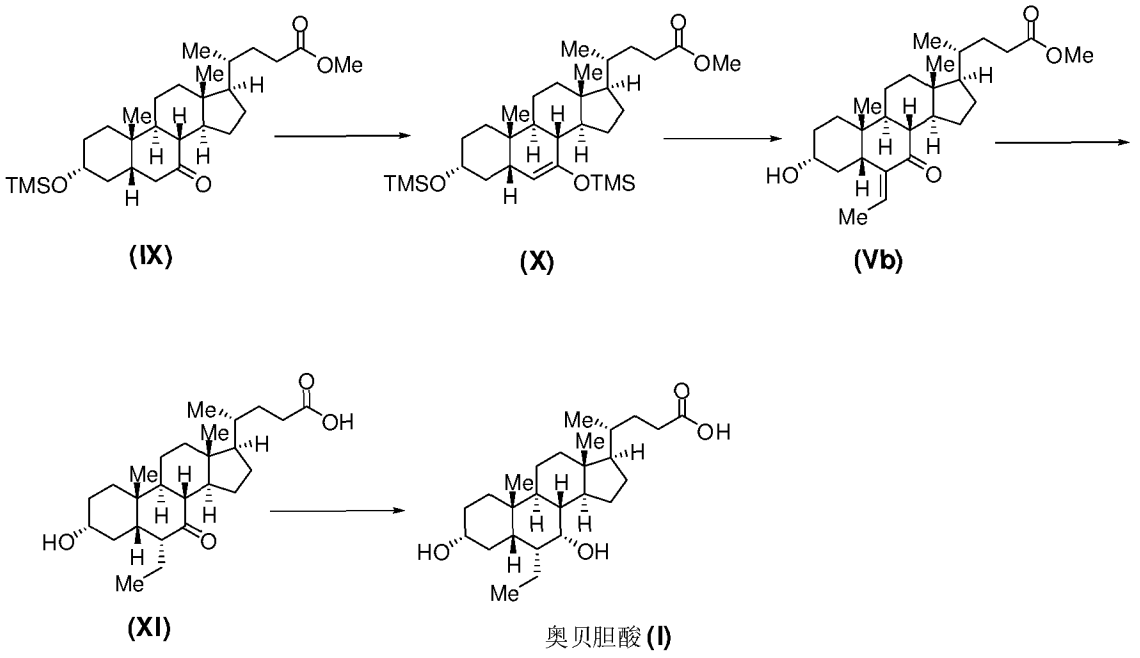
奥贝胆酸 **(I)**

WO2002072598 首次公开了奥贝胆酸的制备方法（如下所示），该方法通过化合物 **VI** 在强碱性条件下用碘乙烷直接烷基化得到化合物 **VII**，化合物 **VII** 经过还原和羧基脱保护制得奥贝胆酸。但由于用碘乙烷直接烷基化的选择性差和收率过低，该合成过程很难实现放大合成。



奥贝胆酸合成方法（WO2002072598）

WO2006122977 对以上合成工艺进行了改进（如下所示），该方法通过把化合物 **IX** 转化为硅基保护的烯醇化合物 **X**，化合物 **X** 与乙醛缩合脱水后得到化合物 **Vb**，化合物 **Vb** 经过在碱性条件下钯碳加氢还原得到化合物 **XI**，化合物 **XI** 经过羰基还原后制得奥贝胆酸。



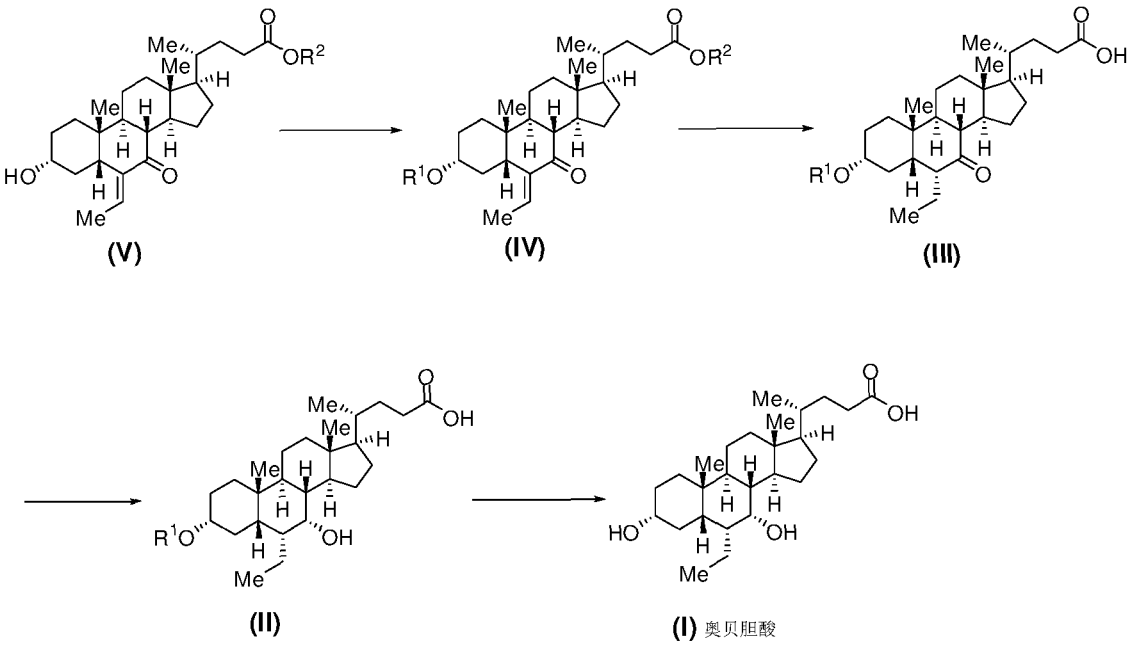
奥贝胆酸合成方法（WO2006122977）

该合成工艺虽然可以实现放大合成，然而，在化合物 **Vb** 在强碱性条件下钯碳加氢还原和强碱性高温处理制备化合物 **XI** 过程中产生大量的副产物，从而导致该步反应的分离收率较低（约 60%），该步反应的低收率可能是由于化合物 **Vb** 和 **XI** 中的未保护羟基在强碱性（30% NaOH）和高温（95-105°C）条件下发生脱水等副反应造成的。

发明内容

针对现有奥贝胆酸的合成方法中存在的缺点，发明人经过潜心研究发现，通过对化合物 **V** 的羟基进行保护，可以避免强碱性和高温条件下发生脱水等副反应，大大提高了奥贝胆酸的合成效率，从而提供了一种副产物少，操作简便，合成成本低廉，适于大规模生产的奥贝胆酸制备方法。

本发明提供了一种合成奥贝胆酸的新方法，



其中，R^1 为羟基保护基， R^2 为羧基保护基。

具体来说，该合成方法包括以下步骤：

1）式 V 化合物通过羟基保护得到如式 IV 所示的化合物；

2）式 IV 在碱性条件下通过钯碳催化加氢反应制得如式 III 所示的化合物；

3）式 III 经过还原制得如式 II 所示的化合物；

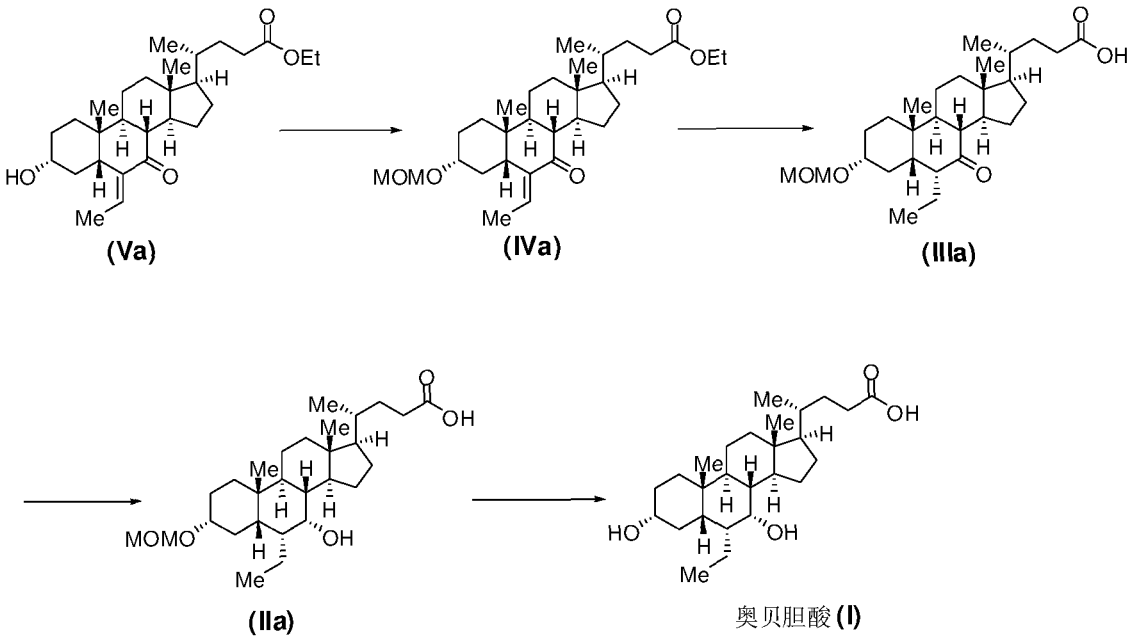
4）式 II 在酸性条件下脱除羟基保护制得如式 I 所示的奥贝胆酸。

其中，化合物 V 根据 WO2006122977 中描述的方法合成得到。

本发明一个优选的实施方案中，羟基保护基 R^1 为 MOM，羧基保护基 R^2 为乙基。

本发明另一个优选的实施方案中，羟基保护基 R^1 为 MOM，羧基保护基 R^2 为甲基。

在一个特别优选的实施方案中，本发明提供奥贝胆酸的合成路线如下：



具体来说，该合成方法包括以下步骤：

1）式 Va 化合物与 MOMCl 反应得到如式 IVa 所示的化合物；

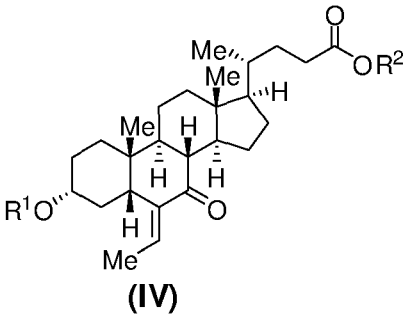
2）式 IVa 在碱性条件下通过钯碳催化加氢反应制得如式 IIIa 所示的化合物；

3）式 IIIa 经过硼氢化钠还原制得如式 IIa 所示的化合物；

4）式 IIa 经过盐酸水解脱除羟基保护制得如式 I 所示的奥贝胆酸。

其中，化合物 Va 根据 WO2006122977 中描述的方法合成得到。

本发明还提供一种如式 IV 所示的化合物，

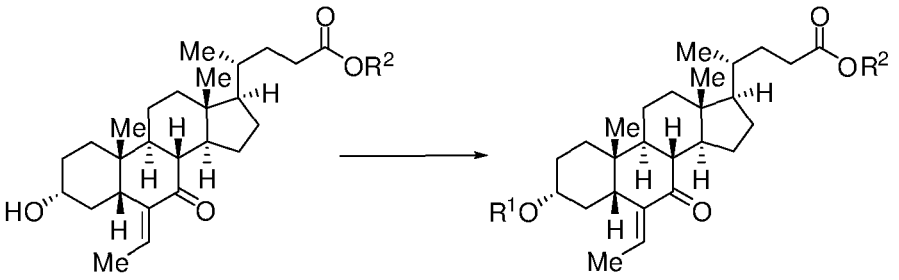


其中， R^1 为羟基保护基， R^2 为羧基保护基。

本发明一个优选的实施方案中，羟基保护基 R^1 为 MOM，羧基保护基 R^2 为乙基。

本发明另一个优选的实施方案中，羟基保护基 R^1 为 MOM，羧基保护基 R^2 为甲基。

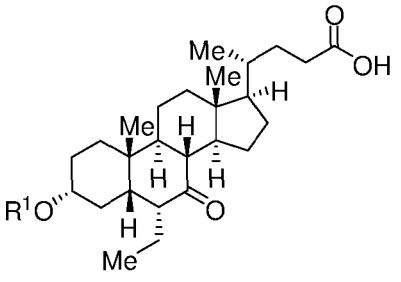
本发明进一步提供一种如式 IV 所示的化合物的制备方法，化合物 IV 通过如式 V 所示的化合物进行羟基保护后制得。



(V) (IV)

其中， R^1 为羟基保护基， R^2 为羧基保护基。

本发明还提供一种如式 III 所示的化合物，

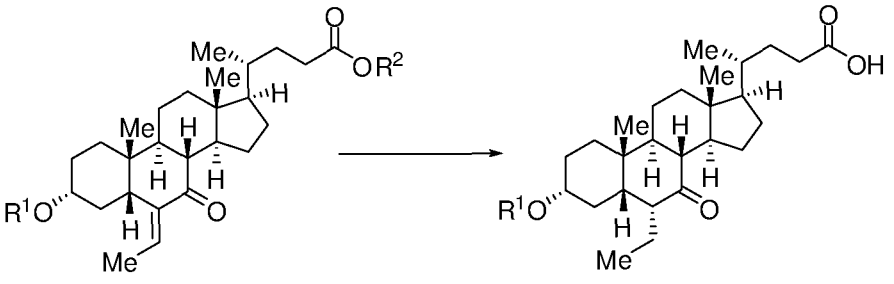


(III)

其中， R^1 为羟基保护基。

本发明一个优选的实施方案中，羟基保护基 R^1 为 MOM。

本发明进一步提供一种如式 III 所示的化合物的制备方法，化合物 III 通过如式 VI 所示的化合物在碱性条件下通过钯碳催化加氢反应制得，

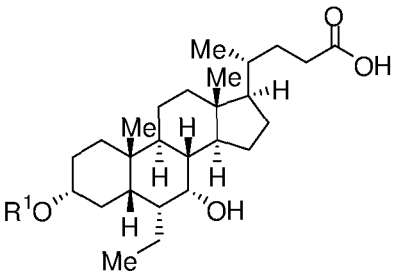


(IV) (III)

其中， R^1 为羟基保护基。

本发明一个优选的实施方案中，羟基保护基 R^1 为 MOM。

本发明还提供一种如式 II 所示的化合物，

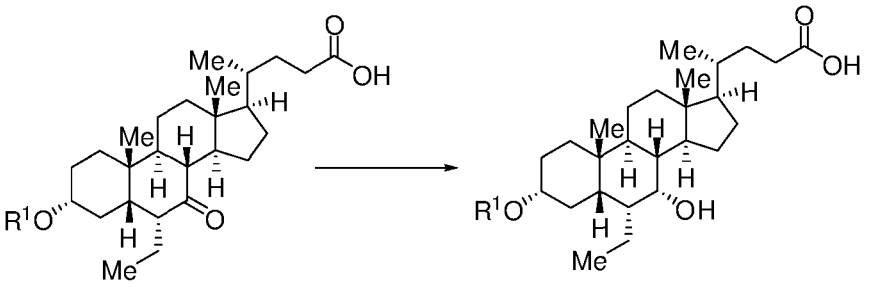


(II)

其中， R^1 为羟基保护基。

本发明一个优选的实施方案中，羟基保护基 R^1 为 MOM。

本发明进一步提供一种如式 II 所示的化合物的制备方法，化合物 II 通过如式 III 所示的化合物经过还原反应后制得，



(III) (II)

其中， R^1 为羟基保护基。

本发明一个优选的实施方案中，羟基保护基 R^1 为 MOM。

本发明所使用的术语，除有相反的表述外，具有如下的含义：

本发明的羟基保护基是本领域已知的适当的用于羟基保护的基团，参见文献（“Protective Groups in Organic Synthesis”，5Th Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts）中的羟基保护基团。作为示例，优选地，所述的羟基保护基可以是(C_{1-10} 烷基或芳基)$_3$ 硅烷基，例如：三乙基硅基，三异丙基硅基，叔丁基二甲基硅基，叔丁基二苯基硅基等；可以是 C_{1-10} 烷基或取代烷基，优选烷氧基或芳基取代的烷基，更优选 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基或苯基取代的 C_{1-6} 烷基，最优选 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基，例如：甲基，叔丁基，烯丙基，苄基，甲氧基甲基，乙氧基乙基，2-四氢吡喃基（THP）等；可以是(C_{1-10} 烷基或芳香基)酰基，例如：甲酰基，乙酰基，苯甲酰基等；可以是(C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基)磺酰基；也可以是(C_{1-6} 烷氧基或 C_{6-10} 芳基氧基)羰基。

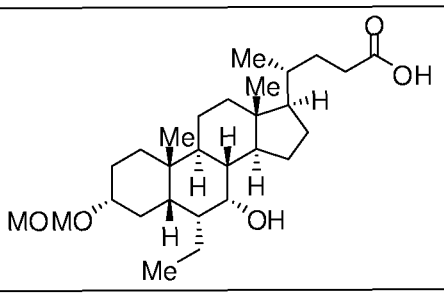
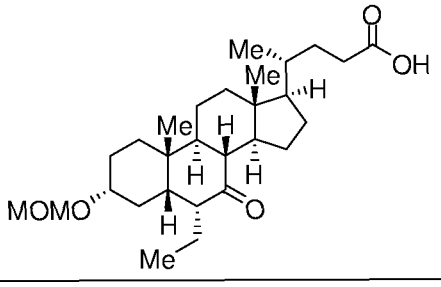
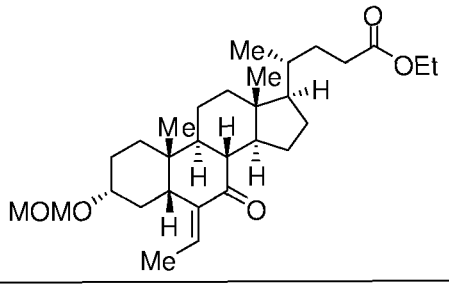
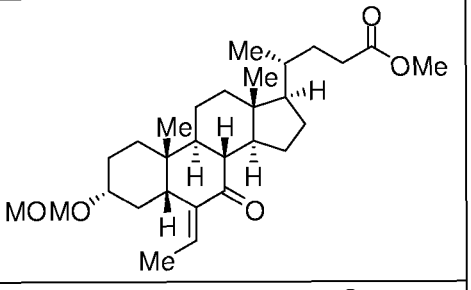
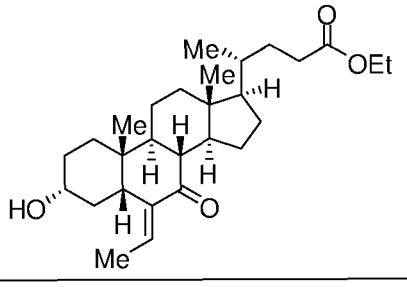
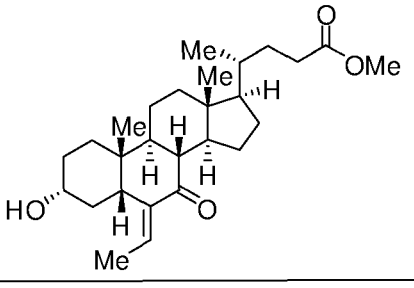
“羧酸保护基”是本领域已知的适当的用于羧酸保护的基团，参见文献（“Protective Groups in Organic Synthesis”，5Th Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts）

中的羧酸保护基团，作为示例，优选地，所述的羧酸保护基可以是取代或非取代的 C_{1-10} 的直链或支链烷基、取代或非取代的 C_{2-10} 的直链或支链烯基或炔基、取代或非取代的 C_{3-8} 的环状烷基、取代或非取代的 C_{5-10} 的芳基或杂芳基、或(C_{1-8} 烷基或芳基)$_3$ 硅烷基；优选 C_{1-6} 的直链或支链烷基，更优选 C_{1-4} 的直链或支链烷基。

本发明中所采用英文缩写具有如下意义：

缩写	全称
MOMCl	氯甲基甲醚
MOM	甲氧基甲基
TMS	三甲基硅基

下表为实施例中所涉及的化合物的结构式

化合物	结构式	化合物	结构式
IIa			
IIIa			
IVa		IVb	
Va		Vb	

具体实施方式

以下将结合具体实例详细地解释本发明，使得本专业技术人员更全面地理解本发明,具体实例仅用于说明本发明的技术方案，并不以任何方式限定本发明。

实施例 1：制备化合物 IVa

将化合物 **Va**（646 克，根据 WO2006122977 中的方法制得）溶于 7 升二氯甲烷中，加入 762 毫升二异丙乙基胺，冷却到 0°C，加入 166 毫升 MOMCl，反应体系升温至 20°C，反应 16 小时，加水淬灭反应，加入 10 升乙酸乙酯萃取，分出有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后得到 696 克化合物 **IVa**，产率 98%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.16 (q, 1H), 4.76 – 4.59 (m, 2H), 4.28 – 4.01 (m, 2H), 3.70 – 3.48 (m, 1H), 3.42 – 3.29 (m, 3H), 2.56 (dd, 1H), 2.46 – 2.14 (m, 4H), 2.07 – 1.87 (m, 4H), 1.87 – 1.68 (m, 5H), 1.55 – 1.04 (m, 16H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (t, 3H), 0.78 – 0.62 (m, 3H).

实施例 2：制备化合物 IIIa

将化合物 **IVa**（696 g）溶于乙醇（7 升）中，加入钯碳（76 g, 10wt%） 和 500 克 30% 氢氧化钠水溶液，在氢气（1.5 大气压）和 20℃下反应 16 h， 然后升温到 95°C，搅拌 16 小时，冷却到 20°C 后，过滤，浓缩后的母液用 2N 盐酸中和，加 10 升乙酸乙酯萃取，萃取液经浓缩后，析晶，过滤，干燥后得到 606 克化合物 **IIIa**，产率 92%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.74 – 4.55 (m, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 3H), 2.68 (dd, 1H), 2.49 – 2.13 (m, 4H), 2.02 – 1.65 (m, 9H), 1.58 – 1.02 (m, 15H), 0.95 (dd, 4H), 0.86 – 0.77 (m, 3H), 0.67 (d, 3H).

实施例 3：制备化合物 IIa

将化合物 **IIIa**（606 克）溶于 7 升乙醇中，冷却到 0°C，加入 50 克硼氢化钠，升温到 20°C，反应 8 小时，缓慢滴加磷酸直至 pH=6，固体析出，过滤，固体用水洗涤，干燥后得到 584 克化合物 **IVa**，产率 96%。

1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.66 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.25-1.07 (m, 28H), 0.90(m, 8H), 0.65 (s, 3H).

实施例 4：制备奥贝胆酸

将化合物 **IIa**（584 克）溶于 6 升四氢呋喃中，冷却到 0°C，加入 5 升 4N 盐酸水溶液，升温到 20°C，反应 8 小时，加 10 升乙酸乙酯萃取，萃取液经浓缩后，析晶，过滤，干燥得到 497 克奥贝胆酸，产率 94%。

1HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.65 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.03-1.65 (m, 8H), 1.60-1.06 (m, 18H), 0.90(m, 9H), 0.67 (s, 3H).

实施例 5：制备化合物 IVb

将化合物 **Vb**（500 克，根据 WO2006122977 中的方法制得）溶于 5 升二氯甲烷中，加入 650 毫升二异丙乙基胺，冷却到 0°C，加入 147 毫升 MOMCl，反应体系逐渐升到 20°C，反应 16 小时，加水淬灭反应，加入 10 升乙酸乙酯萃取，分出有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后得到 524 克化合物 **IVb**，产率 95%。

1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.16 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.96 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.56-1.01 (m, 14H), 0.93(m，3H), 0.62 (s, 3H).

实施例 6：制备化合物 IIIa

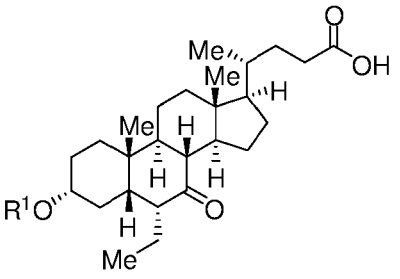
将化合物 **IVb**（70 g）溶于乙醇（750 豪升）中，加入钯碳（8 g, 10wt%） 和 50 克 30% 氢氧化钠水溶液，在氢气（1.5 大气压）和 20℃下反应 10 h， 然后升温到 100°C，搅拌 10 小时，冷却到 20°C 后，过滤，浓缩后的母液用 2N 盐酸中和，加 1 升乙酸乙酯萃取，萃取液经浓缩后，析晶，过滤，干燥后得到 65 克化合物 **IIIa**，产率 95%。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.62 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.34 (m, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.25 (m, 4H), 1.82 (m, 9H), 1.58 – 1.02 (m, 15H), 0.95 (m, 4H), 0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

由于已根据其特殊的实施方案描述了本发明，某些修饰和等价变化对于精通此领域的技术人员是显而易见的且包括在本发明的范围内。

权利要求书:

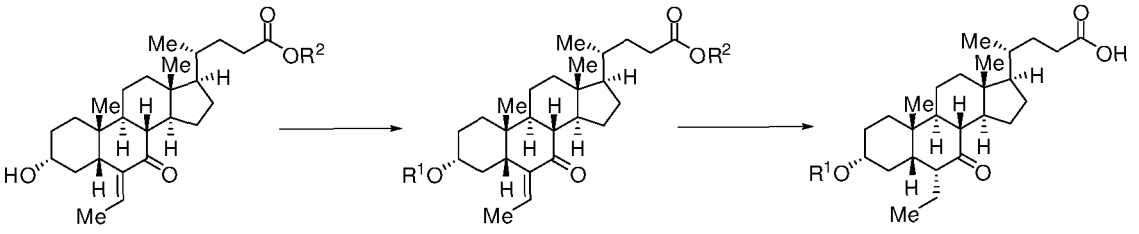
1、一种如式 III 所示的化合物，



(III)

其中，R^1 为羟基保护基，优选为 MOM。

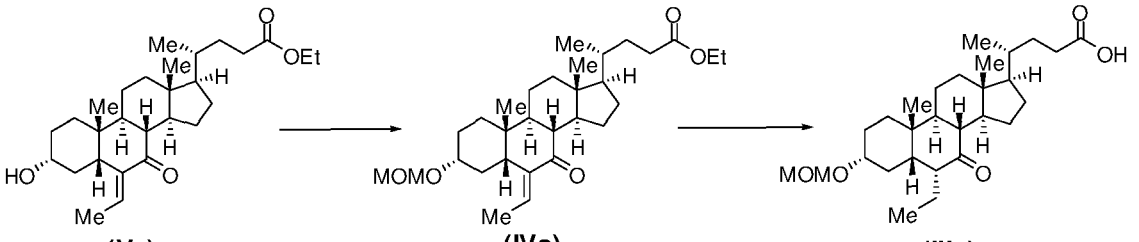
2、一种如式 III 所示的化合物的制备方法，其特征在于通过如式 V 所示的化合物经过羟基的保护制得化合物 IV，化合物 IV 通过加氢反应制得化合物 III，优选为在碱性条件下通过钯碳催化加氢反应，



(V) **(IV)** **(III)**

其中，R^1 为羟基保护基，优选为 MOM；R^2 为羧基保护基，优选为 $C_{1\text{-}10}$ 的直链或支链烷基，更优选为乙基或甲基。

3、一种如式 IIIa 所示的化合物的制备方法，其特征在于包括如下步骤，

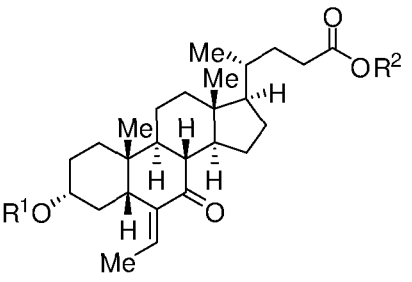


(Va) **(IVa)** **(IIIa)**

1） 式 Va 化合物与 MOMCl 反应得到如式 IVa 所示的化合物；

2） 式 IVa 在碱性条件下通过钯碳催化加氢反应制得如式 IIIa 所示的化合物。

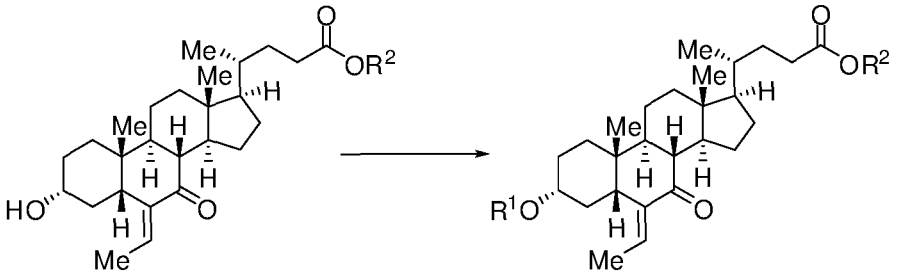
4、一种如式 IV 所示的化合物，



(IV)

其中，R^1 和 R^2 如权利要求 2 中定义。

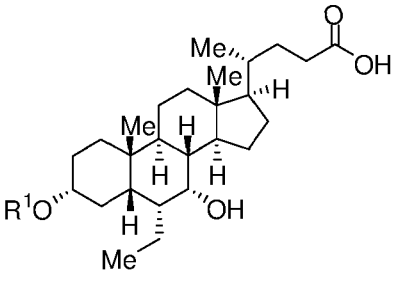
5、一种如式 IV 所示的化合物的制备方法，其特征在于，通过如式 V 所示的化合物经过羟基保护后制得，



(V) (IV)

其中，R^1 和 R^2 如权利要求 2 中定义。

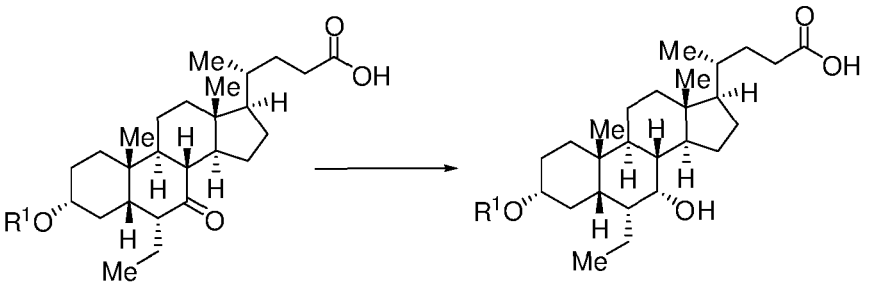
6、一种如式 II 所示的化合物，



(II)

其中，R^1 如权利要求 1 中定义。

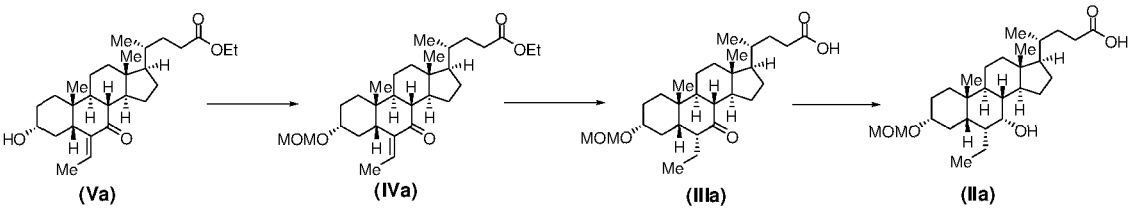
7、一种如式 II 所示的化合物的制备方法，其特征在于，通过如式 III 所示的化合物经过羰基还原后制得，优选使用硼氢化钠还原，



(III) (II)

其中，R^1 如权利要求 1 中定义。

8、一种如式 IIa 所示的化合物的制备方法，其特征在于包括如下步骤，



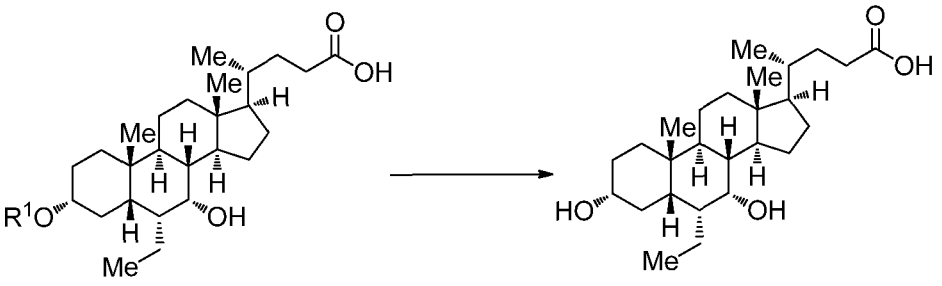
(Va) (IVa) (IIIa) (IIa)

1）式 Va 化合物与 MOMCl 反应得到如式 IVa 所示的化合物；

2）式 IVa 在碱性条件下通过钯碳催化加氢反应制得如式 IIIa 所示的化合物；

3）式 IIIa 经过硼氢化钠还原制得如式 IIa 所示的化合物。

9、一种奥贝胆酸的制备方法，其特征在于包括式 II 所示化合物经过羟基保护基脱除制备奥贝胆酸的步骤，



(II) (I) 奥贝胆酸

其中，R^1 如权利要求 1 中定义。

10、根据权利要求 9 所述的奥贝胆酸的制备方法，其特征在于还包括权利要求 7 所述的制备式 II 所示的化合物的步骤。

11、根据权利要求 10 所述的奥贝胆酸的制备方法，其特征在于还包括权利要求 2 所述的制备如式 III 所示的化合物的步骤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/088238

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 9/00 (2006.01) i; A61K 31/575 (2006.01) i; A61P 9/10 (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; A61K; A61P

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)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN); +chenodeoxycholic, obeticholic, synthe+, prepar+, 459789-99-2, 865244-30-0, 915038-25-4, 915038-26-5, 915038-27-6, 863239-59-2, 915038-24-3, compound, ZHANG, Fuyao, hepatitis, hepatocirrhosis, obeticholic acid, chenodeoxycholic acid, SHANGHAI YUANLI BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/0062526 A1 (YU, DONNA D.et al.) 05 March 2009 (05.03.2009) see claim 21	1, 6, 7, 9, 10
X	CLAUDIO D'Amoreet al. 'Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Potent Dual Agonists of Nuclear and Membrane Bile Acid Receptors' Journal of Medicinal Chemistry, vol. 57, section 3, 04 January 2014 (04.01.2014), see page 939, compound 8	1
PX	CN 104558086 A (KANGMEI (BEIJING) LTD. et al.) 29 April 2015 (29.04.2015) see description, pages 3 and 4, compound III	4
A	WO 2014/085474 A1 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC.) 05 June 2014 (05.06.2014) see description, pages 31 and 32	1-11

☒ 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	Date of mailing of the international search report
28 October 2015	24 November 2015
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer FENG, Qingwei Telephone No. (86-10) 61648375

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/088238

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/122977 A2 (ERREGIERRE S. P. A) 23 November 2006 (2311.2006) see description, the whole document	1-11
A	VALENTINA Sepeet al. 'Conicasterol E, a Small Heterodimer Partner Sparing Farnesoid X Receptor Modulator Endowed with a Pregnane X Receptor Agonistic Activity, from the Marine Sponge Theonella swinhoei' Journal of Medicinal Chemistry, vol. 55, section 1, 29 November 2011 (29.11.2011), see pages 84-93	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/088238

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 2009/0062526 A1	05 March 2009	US 8338628 B2	25 December 2012
CN 104558086 A	29 April 2015	None	
WO 2014/085474 A1	05 June 2014	US 2014148428 A1	29 May 2014
		AU 2013352288 A1	04 June 2015
		KR 20150089052 A	04 August 2015
		TW 201434469 A	16 September 2014
		CA 2891348 A1	05 June 2014
		JP 5127700 B2	23 January 2013
		AU 2006248906 B2	12 April 2012
		CA 2608539 A1	23 November 2006
		DE 602006011457 D1	11 February 2010
WO 2006/122977 A2	23 November 2006	JP 2008540612 A	20 November 2008
		EP 1888614 A2	20 February 2008
		CN 101203526 A	18 June 2008
		CN 101203526 B	05 September 2012
		US 7994352 B2	9 August 2011
		US 2008214515 A1	04 September 2008
		WO 2006122977 A3	18 January 2007
		CA 2608539 C	26 February 2013
		EP 1888614 B1	30 December 2009

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2015/088238

A. 主题的分类

C07J 9/00(2006.01)i; A61K 31/575(2006.01)i; A61P 9/10(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 A61K A61P

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））

WPI,EPODOC,CNKI,CNPAT,REGISTRY(STN),CAPLUS(STN);奥贝胆酸,鹅去氧胆酸,肝炎,肝硬化,制备,合成,张富尧,上海源力生物技术有限公司,+chenodeoxycholic,obeticholic,synthe+,prepar+,459789-99-2,865244-30-0,915038-25-4,915038-26-5,915038-27-6,863239-59-2,915038-24-3

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	US 2009/0062526 A1 (YU DONNA D.等) 2009年 3月 5日 (2009-03-05) 参见权利要求21	1，6-7，9-10
X	CLAUDIO D'Amore等. "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Potent Dual Agonists of Nuclear and Membrane Bile Acid Receptors" Journal of Medicinal Chemistry, 第57卷，第3期，2014年 1月 4日 (2014-01-04), 参见第939页化合物8	1
PX	CN 104558086 A (康美北京药物研究院有限公司等) 2015年 4月 29日 (2015-04-29) 参见说明书第3-4页，化合物III	4
A	WO 2014/085474 A1 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC.) 2014年 6月 5日 (2014-06-05) 参见说明书第31-32页	1-11
A	WO 2006/122977 A2 (ERREGIERRE S.P.A) 2006年 11月 23日 (2006-11-23) 参见说明书全文	1-11

☑ 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	国际检索报告邮寄日期
2015年 10月 28日	2015年 11月 24日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国	冯清伟
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)61648375

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	VALENTINA Sepe等. "Conicasterol E, a Small Heterodimer Partner Sparing Farnesoid X Receptor Modulator Endowed with a Pregnane X Receptor Agonistic Activity, from the Marine Sponge Theonella swinhoei" Journal of Medicinal Chemistry, 第55卷, 第1期, 2011年 11月 29日 (2011-11-29), 参见第84-93页	1-11

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2015/088238

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)
US	2009/0062526	A1	2009年 3月 5日	US	8338628	B2	2012年 12月 25日
CN	104558086	A	2015年 4月 29日		无		
WO	2014/085474	A1	2014年 6月 5日	US	2014148428	A1	2014年 5月 29日
				AU	2013352288	A1	2015年 6月 4日
				KR	20150089052	A	2015年 8月 4日
				TW	201434469	A	2014年 9月 16日
				CA	2891348	A1	2014年 6月 5日
WO	2006/122977	A2	2006年 11月 23日	JP	5127700	B2	2013年 1月 23日
				AU	2006248906	B2	2012年 4月 12日
				CA	2608539	A1	2006年 11月 23日
				DE	602006011457	D1	2010年 2月 11日
				JP	2008540612	A	2008年 11月 20日
				EP	1888614	A2	2008年 2月 20日
				CN	101203526	A	2008年 6月 18日
				CN	101203526	B	2012年 9月 5日
				US	7994352	B2	2011年 8月 9日
				US	2008214515	A1	2008年 9月 4日
				WO	2006122977	A3	2007年 1月 18日
				CA	2608539	C	2013年 2月 26日
				EP	1888614	B1	2009年 12月 30日