

(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8月25日 (25.08.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/131414 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07J 9/00 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/073891
- (22) 国际申请日: 2016年2月16日 (16.02.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510084738.5 2015年2月16日 (16.02.2015) CN
- (71) 申请人: 苏州泽璟生物制药有限公司 (SUZHOU ZELGEN BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市昆山市晨丰路 209 号, Jiangsu 215300 (CN)。
- (72) 发明人: 吕彬华 (LV, Binhua); 中国江苏省苏州市昆山市晨丰路 209 号, Jiangsu 215300 (CN)。 盛泽林 (SHENG, Zelin); 中国江苏省苏州市昆山市晨丰路 209 号, Jiangsu 215300 (CN)。 李成伟 (LI, Chengwei); 中国江苏省苏州市昆山市晨丰路 209 号, Jiangsu 215300 (CN)。
- (74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS,LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (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: DEUTERATED CHENODEOXYCHOLIC ACID DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING COMPOUND THEREOF

(54) 发明名称: 氘代鹅去氧胆酸衍生物以及包含该化合物的药物组合物

(57) Abstract: The present invention relates to a deuterated chenodeoxycholic acid derivative and pharmaceutical composition comprising the compound thereof. Specifically, disclosed are a deuterated chenodeoxycholic acid derivative represented by formula (I) and a pharmaceutical composition comprising the compound or polymorph thereof, pharmaceutically acceptable salts, hydrates or solvates. The above compound of the present invention is used to treat and/or prevent nonalcoholic steatohepatitis, nonalcoholic fatty liver diseases, gallstones, primary biliary cirrhosis, cirrhosis, etc.

(57) 摘要: 本发明涉及氘代鹅去氧胆酸衍生物以及包含该化合物的药物组合物。具体地, 本发明公开了式(I)所示的氘代鹅去氧胆酸衍生物以及含有该化合物、或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的药物组合物。本发明的上述化合物可用于治疗和/或预防非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、胆结石、原发性胆汁性肝硬化、肝硬化等。



WO 2016/131414 A1

氘代鹅去氧胆酸衍生物以及包含该化合物的药物组合物

技术领域

5 本发明属于医药领域。具体地，本发明涉及新型的氘代鹅去氧胆酸衍生物以及含该化合物的药物组合物。

背景技术

法尼醇 X 受体 (Farnesoid X Receptor, FXR) 是核受体 (Nuclear Receptor) 家族的一员，它主要表达在肝脏、小肠等肠道系统之中，参与胆汁酸代谢与胆固醇代谢等环节。胆汁酸具有多种生理功能，在脂肪的吸收、转运、分配及胆固醇的动态平衡等过程中发挥重要作用。法尼醇 X 受体作为鹅去氧胆酸等胆汁酸的受体，通过调控参与胆汁酸代谢的基因表达来维持胆汁酸在体内的平衡。另外，法尼醇 X 受体在体内葡萄糖的动态平衡和胰岛素抵抗等方面也发挥着重要功能。因此，法尼醇 X 受体激动剂有望开发成治疗非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、胆结石、原发性胆汁性肝硬化、肝硬化、肝纤维化、糖尿病、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、肥胖、高甘油三酯血症等的药物。

鹅去氧胆酸及衍生物是一类法尼醇 X 受体的激动剂。在专利 WO2010059859 和 WO2005082925 中公开了系列鹅去氧胆酸衍生物，其中，化合物奥贝胆酸 (Obeticholic acid) 是选择性的法尼醇 X 受体激动剂，化学名为 3,7-二羟基-6-乙基-5-胆-24-酸 (3,7-dihydroxy-6-ethyl-5-cholan-24-oic acid)，具有治疗非酒精性脂肪肝炎以及非酒精性脂肪肝相关疾病中的用途。目前奥贝胆酸处于三期临床研究中。

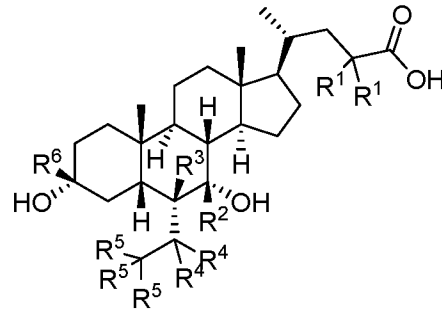
虽然奥贝胆酸在改善肝脏炎症和纤维化水平等方面表现出较好的临床效果，并有一定的减轻体重和增加胰岛素敏感等作用，但是，也发现瘙痒以及低密度脂蛋白升高等副作用，因此，寻找具有选择性、高活性和安全性的法尼醇 X 受体激动剂还具有很大的挑战性。

因此，本领域仍需要开发具有对法尼醇 X 受体具有很好激活作用或更好药效学/药代动力学性能的化合物。

30 发明内容

本发明的目的是提供一类新型的具有法尼醇 X 受体激活活性和更好药效学/药代动力学性能的化合物及其用途。

在本发明的第一方面中，提供了一种式(I)所示的氘代鹅去氧胆酸衍生物、或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



(I)

5 式中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢或氘；

附加条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 中至少一个是氘。

在另一优选例中，氘在氘取代位置的氘同位素含量至少是大于天然氘同位素含量(0.015%)，较佳地大于 30%，更佳地大于 50%，更佳地大于 75%，更佳地大于 95%，更佳地大于 99%。

在另一优选例中，式(I)化合物至少含有 1 个氘原子，更佳地 2 个氘原子，更佳地 3 个氘原子，更佳地 5 个氘原子，更佳地 6 个氘原子。

在另一优选例中， R^1 为氢或氘。

在另一优选例中， R^2 为氢或氘。

15 在另一优选例中， R^3 为氢或氘。

在另一优选例中， R^4 和 R^5 独立地选自氢或氘。

在另一优选例中， R^6 为氢或氘。

在另一优选例中， R^1 是氘。

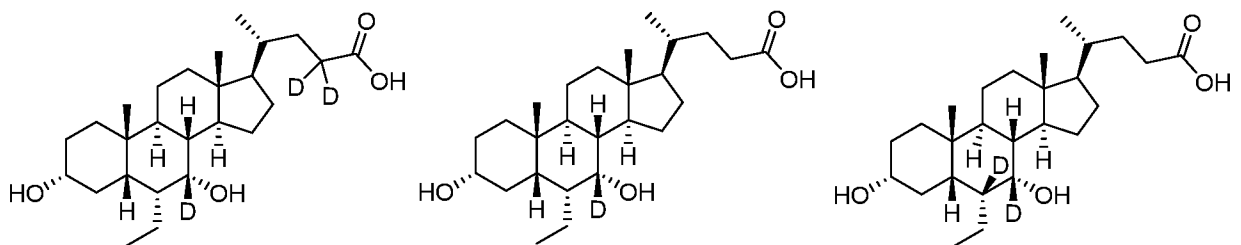
在另一优选例中， R^2 是氘。

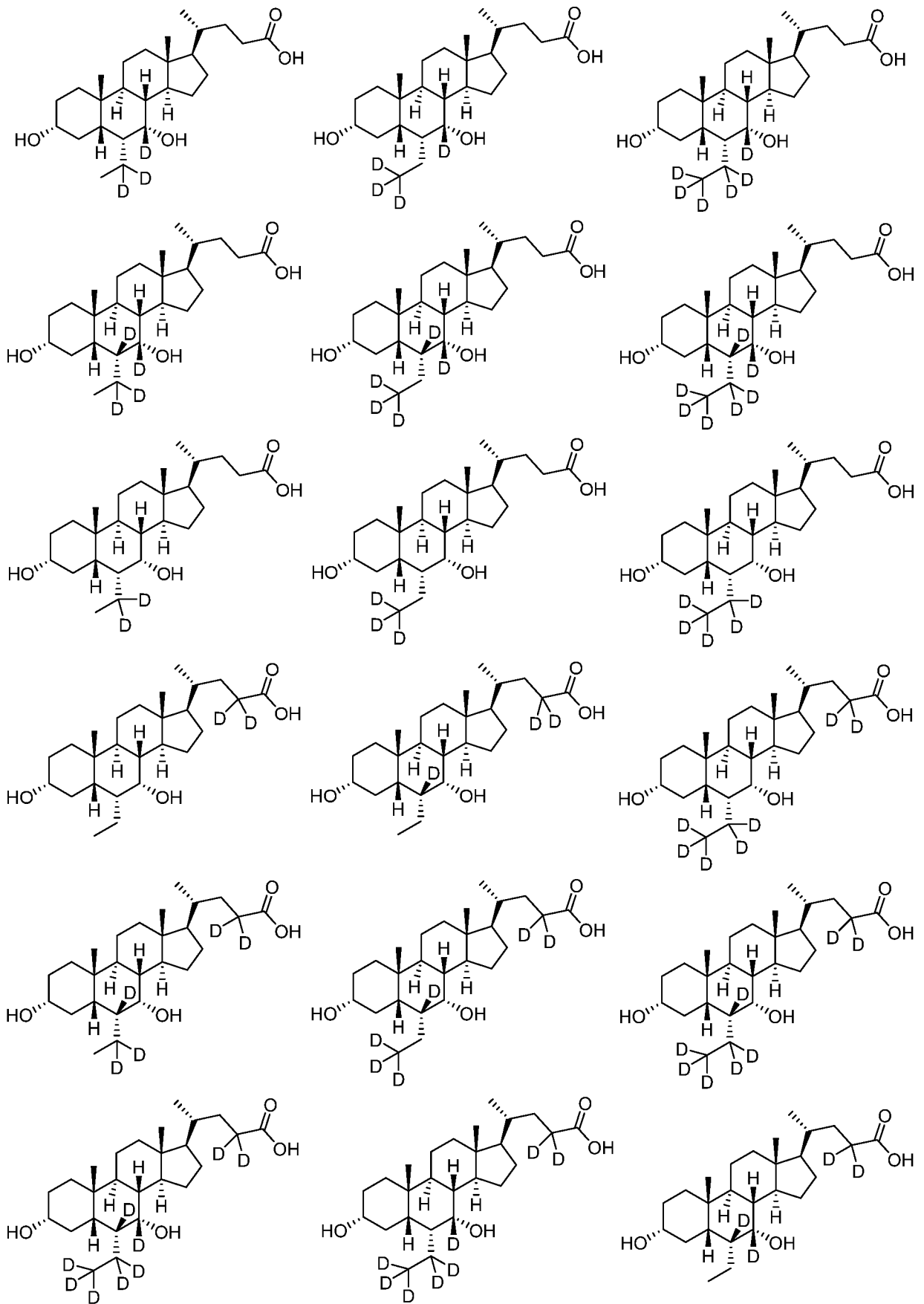
20 在另一优选例中， R^3 是氘。

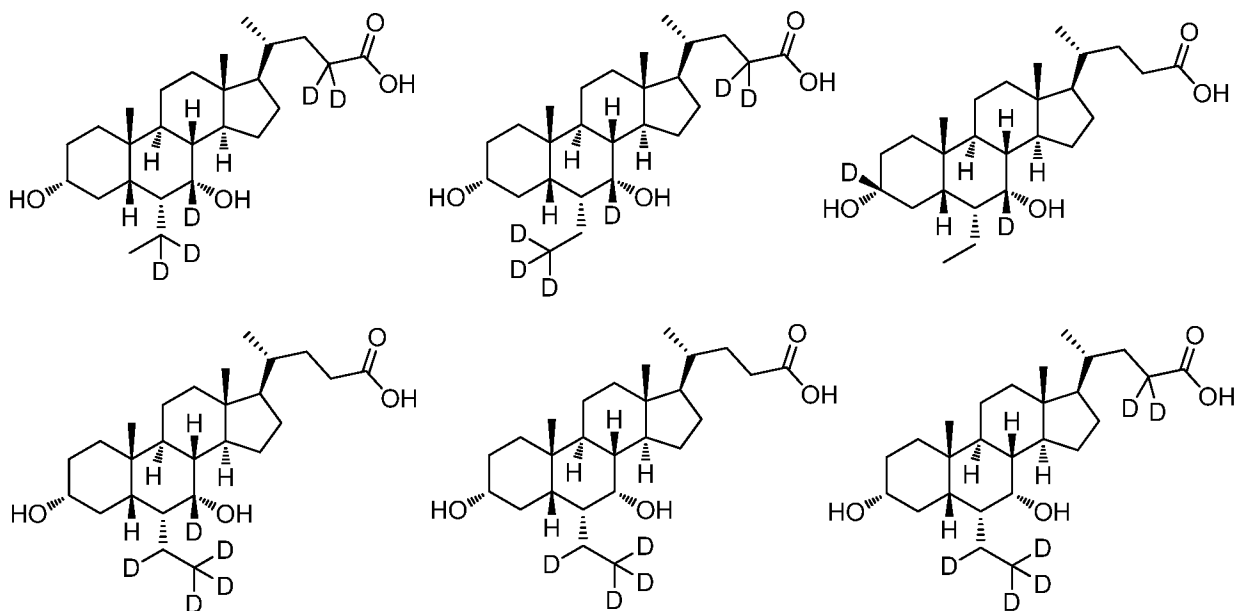
在另一优选例中， R^4 为氘和/或 R^5 为氘。

在另一优选例中， R^2 为氘和/或 R^1 为氘。

在另一优选例中，所述化合物是选自下组的化合物或其药学上可接受的盐：

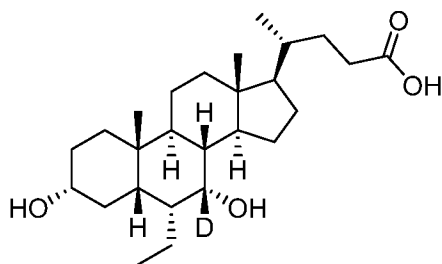




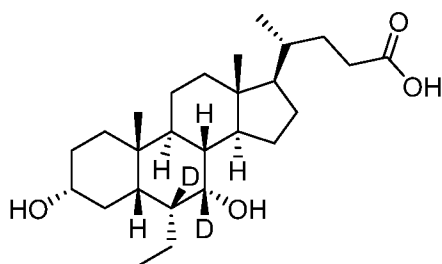


在另一优选例中，所述化合物是选自下组的化合物或其药学上可接受的盐：
3,7-二羟基-6-乙基-7-氘-5-胆-24-酸；

5

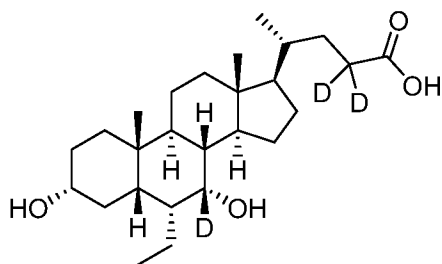


3,7-二羟基-6-乙基-6,7-二氘-5-胆-24-酸；

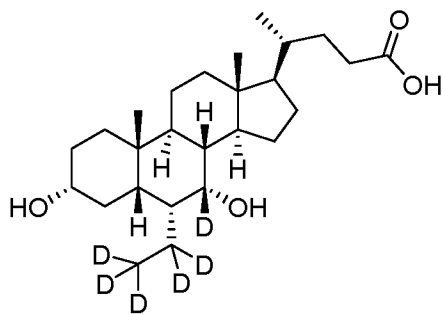


3,7-二羟基-6-乙基-7,23,23-三氘-5-胆-24-酸；

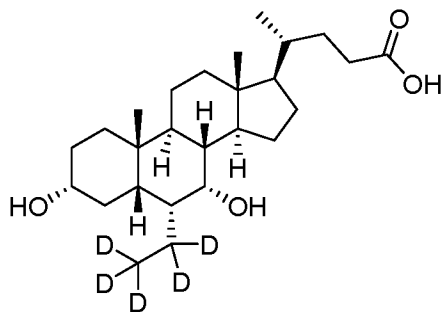
10



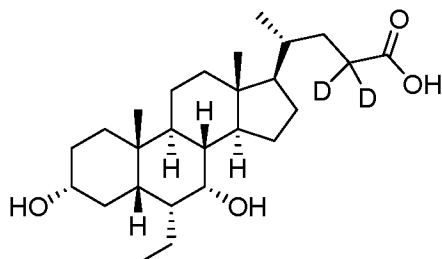
3,7-二羟基-6-（乙基-d₅）-7-氘-5-胆-24-酸；



3,7-二羟基-6-（乙基-*d*5）-5-胆-24-酸；

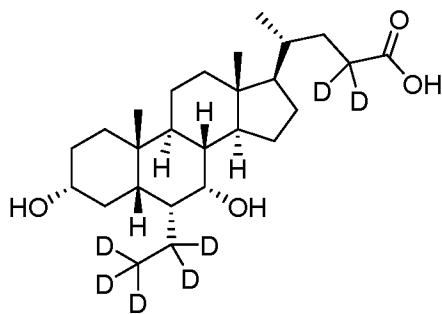


3,7-二羟基-6-乙基-23,23-二氘-5-胆-24-酸；

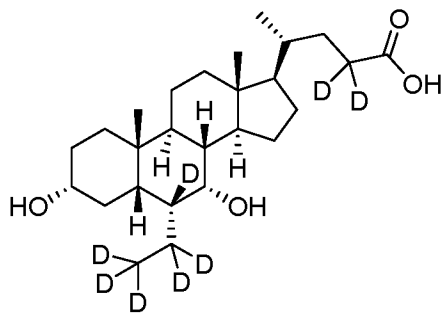


5

3,7-二羟基-6-（乙基-*d*5）-23,23-二氘-5-胆-24-酸；

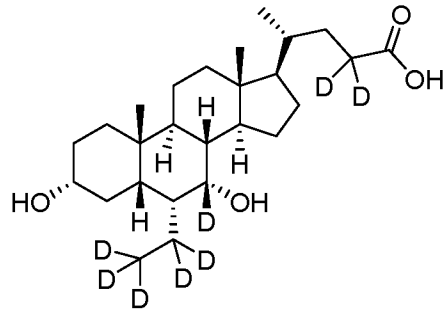


3,7-二羟基-6-（乙基-*d*5）-6,23,23-三氘-5-胆-24-酸；

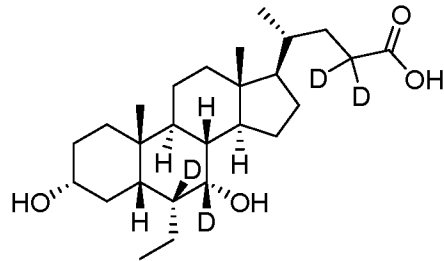


10

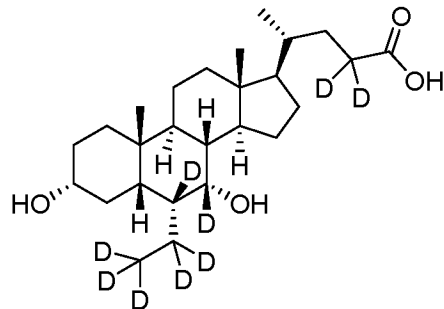
3,7-二羟基-6-（乙基-*d*5）-7,23,23-三氘-5-胆-24-酸；



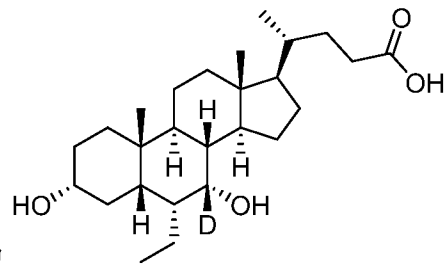
3,7-二羟基-6-乙基-6,7,23,23-四氘-5-胆-24-酸;

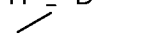


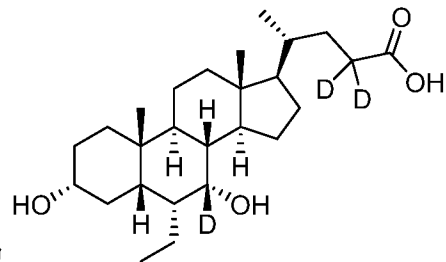
3,7-二羟基-6-（乙基-*d5*）-6,7,23,23-四氘-5-胆-24-酸;




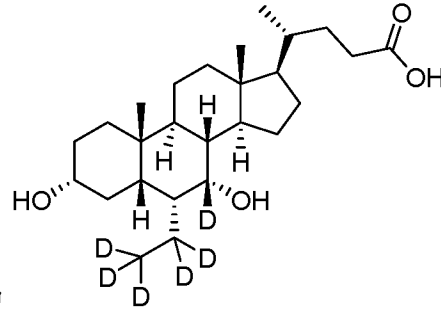
5



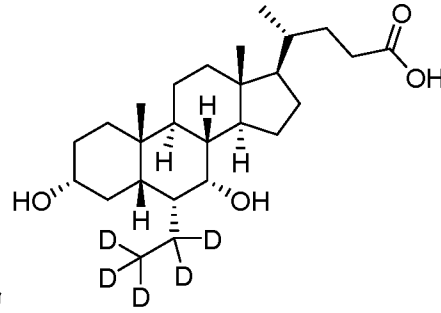
在另一优选例中，所述的化合物为  ；其具有如下特征：MS 计算值: 421；MS 测量值: 422 (M+H)⁺，444 (M+Na)⁺。



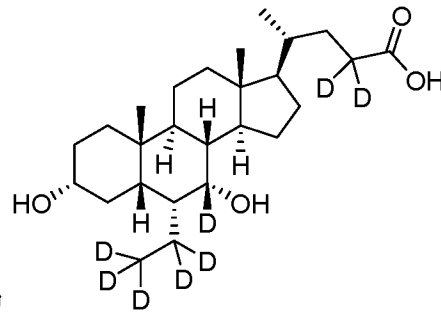
10 在另一优选例中，所述的化合物为  ；其具有如下特征：MS 计算值: 423；MS 测量值: 424 (M+H)⁺，446(M+Na)⁺。



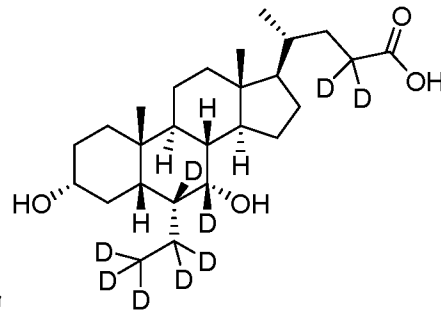
在另一优选例中,所述的化合物为 ; 其具有如下特征: MS 计算值: 426; MS 测量值: 427 (M+H)⁺, 449 (M+Na)⁺。



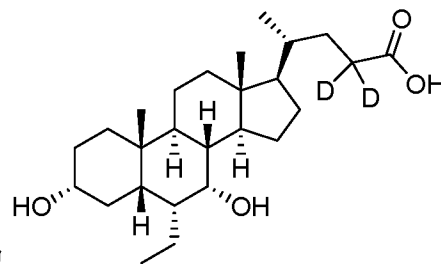
在另一优选例中,所述的化合物为 ; 其具有如下特征: MS 计算值: 425; MS 测量值: 426 (M+H)⁺, 448 (M+Na)⁺。



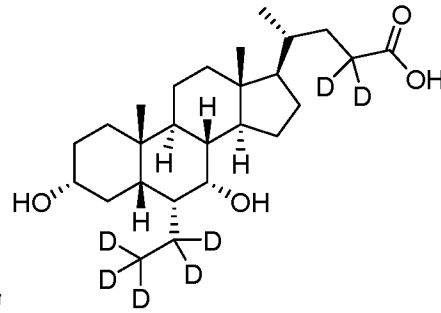
5 在另一优选例中,所述的化合物为 ; 其具有如下特征: MS 计算值: 428; MS 测量值: 429 (M+H)⁺, 451 (M+Na)⁺。

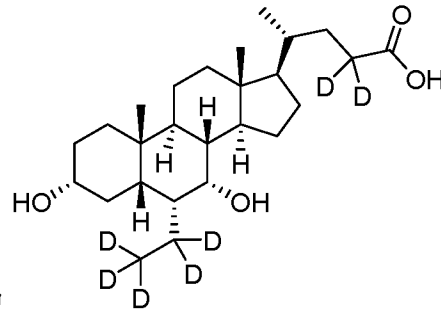


在另一优选例中,所述的化合物为 ; 其具有如下特征: MS 计算值: 429; MS 测量值: 430 (M+H)⁺, 452 (M+Na)⁺。



10 在另一优选例中,所述的化合物为 ; 其具有如下特征: MS 计算值: 422; MS 测量值: 423 (M+H)⁺, 445 (M+Na)⁺。



在另一优选例中，所述的化合物为 ；其具有如下特征：MS 计算值: 427；MS 测量值: 428 (M+H)⁺，450 (M+Na)⁺。

在另一优选例中，所述的化合物不包括非氘代的化合物。

在另一优选例中，所述的非氘代的化合物为奥贝胆酸，即 3,7-二羟基-5-乙基-5-胆-24-酸。

在另一优选例中，所述的化合物由实施例 1-4 所述的方法制备的。

在本发明的第二方面中，提供了一种制备药物组合物的方法，包括步骤：将药学上可接受的载体与本发明第一方面中所述的化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物进行混合，从而形成药物组合物。

10 在本发明的第三方面中，提供了一种药物组合物，它含有药学上可接受的载体和本发明第一方面中所述的化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

在另一优选例中，所述的药物组合物为注射剂、囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂。

15 在另一优选例中，所述的药物组合物还含有另外的治疗药物，所述的另外治疗药物为治疗癌症、心血管疾病、炎症、感染、免疫性疾病、代谢性疾病、或器官移植的药物。

20 在另一优选例中，所述的癌症包括(但不限于)：肺癌、乳腺癌、前列腺癌、食道癌、直肠癌、结肠癌、血癌(或恶性血液病)、骨癌、肾癌、胃癌、肝癌或大肠癌。

在另一优选例中，所述的癌症为肝癌。

25 更佳地，所述的另外的治疗药物包括(但不限于)：索拉非尼、瑞格非尼、多纳非尼、顺铂、阿霉素、吉西他滨、FOLFOX、地西他滨、卡培他滨、他汀类药物(洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、美伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、罗伐他汀等)、罗格列酮、吡格列酮、二甲双胍、阿卡波糖、伏格列波糖、磺脲类降糖药物(格列吡嗪、格列齐特、格列美脲等)、二肽基肽酶-4(DPP-4)

抑制剂降糖药物（如西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀等）、
钠依赖葡萄糖转运体（SGLT2）抑制剂降糖药物（如达格列净、卡格列净等）、胰
高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂（如艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽等）、
干扰素、聚乙二醇干扰素、抗丙肝药物（如索非布韦、特拉匹维、Boceprevir、
5 ACH-3102、Daclatasvir、Deleobuvir、Ledipasvir等）、抗乙肝药物（如拉米夫定、
阿德福韦酯，替比夫定，恩替卡韦，替诺福韦酯，克拉夫定等）。

在本发明的第四方面中，提供了本发明第一方面中所述的化合物，或其晶型、
药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物本发明第三方面所述的药物组合物的用途，
10 它们被用于制备法尼醇 X 受体（FXR）激动剂和/或 G-蛋白偶联胆酸受体（GPBAR
或 TGR5）激动剂的药物组合物。

在另一优选例中，所述的药物组合物用于制备治疗和预防以下疾病的药物：
非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、胆结石、原发性胆汁性肝硬化、肝硬化、
肝纤维化、糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖。

15 在本发明的第五方面中，提供了一种法尼醇 X 受体（FXR）激动剂和/或 G-
蛋白偶联胆酸受体（GPBAR 或 TGR5）激动剂的治疗方法或一种疾病(如癌症、
非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、胆结石、原发性胆汁性肝硬化、肝硬化、
肝纤维化、糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖)的治疗方法，它包括步骤：给需要治疗
20 的对象施用本发明第一方面中所述的化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水
合物或溶剂合物，或施用本发明第三方面中所述的药物组合物。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)
中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。
限于篇幅，在此不再一一累述。

25 **具体实施方式**
本发明人经过研究，意外地发现，本发明的氘代鹅去氧胆酸衍生物及其药学
上可接受的盐与未氘代的化合物相比，具有明显更优异的药物动力学和/或药效学
性能，因此更适合作为法尼醇 X 受体（FXR）激动剂和/或 G-蛋白偶联胆酸受体
30 （GPBAR 或 TGR5）激动剂的化合物，进而更适用制备治疗法尼醇 X 受体（FXR）
和/或 G-蛋白偶联胆酸受体（GPBAR 或 TGR5）相关疾病的药物。在此基础上完

成了本发明。

定义

如本文所用，“卤素”指 F、Cl、Br、和 I。更佳地，卤原子选自 F、Cl 和 Br。

5 如本文所用，“更优异的药物动力学和/或药效学性能”是指更长的药物半衰期($t_{1/2}$)，或者更高的药物暴露量(AUC)，或者更高的最大药物浓度(C_{max})，或者更低的药物清除率。

如本文所用，“氘代”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代。

10 如本文所用，“非氘代的化合物”是指含氘原子比例不高于天然氘同位素含量(0.015%)的化合物。

在另一优选例中，氘在氘取代位置的氘同位素含量是大于天然氘同位素含量(0.015%)，更佳地大于 50%，更佳地大于 75%，更佳地大于 95%，更佳地大于 97%，更佳地大于 99%，更佳地大于 99.5%。

15 在另一优选例中，式(I)化合物至少含有 1 个氘原子，更佳地 2 个氘原子、3 个氘原子，更佳地 4 个氘原子，更佳地 6 个氘原子。

优选地，式(I)化合物中，O 为 ^{16}O 。

在另一优选例中，所述化合物中， ^{16}O 在氧原子所在位置的同位素含量 $\geq 95\%$ ，更佳地 $\geq 99\%$ 。

20 活性成分

如本文所用，术语“本发明化合物”指式(I)所示的化合物。该术语还包括及式(I)化合物的各种晶型形式、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

25 其中，术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于：脯氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸。另一类优选的盐是本发明化合物与碱形成的盐，例如碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如镁盐或钙盐)、铵盐(如低级的烷醇铵盐以及其它药学上可接受的胺盐)，例如甲胺盐、乙胺盐、丙胺盐、二甲基胺盐、三甲基胺盐、二乙基胺盐、三乙基胺盐、叔丁基胺盐、乙二胺盐、羟乙胺盐、二羟乙胺盐、三羟乙胺盐，以及分别由吗啉、哌嗪、30 赖氨酸形成的胺盐。

术语“溶剂合物”指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。“水合物”

是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

此外，本发明化合物还包括式(I)所示的鹅去氧胆酸衍生物的手性对映异构体、或消旋体。

此外，本发明化合物还包括式(I)所示的鹅去氧胆酸衍生物的葡萄糖苷酸结合物
5 (glucuronides)、牛磺酸 (taurine) 结合物。

此外，本发明化合物还包括式(I)所示的鹅去氧胆酸衍生物的前药。术语“前药”包
括其本身可以是具有生物学活性的或非活性的，当用适当的方法服用后，其在人体内
进行代谢或化学反应而转变成式(I)的一类化合物，或式(I)的一个化合物所组成的
盐或溶液。所述的前药包括(但不限于)所述化合物的羧酸酯、碳酸酯、磷酸酯、
10 硝酸酯、硫酸酯、砷酯、亚砷酯、氨基化合物、氨基甲酸盐、偶氮化合物、磷酰
胺、葡萄糖苷、醚、乙缩醛等形式。

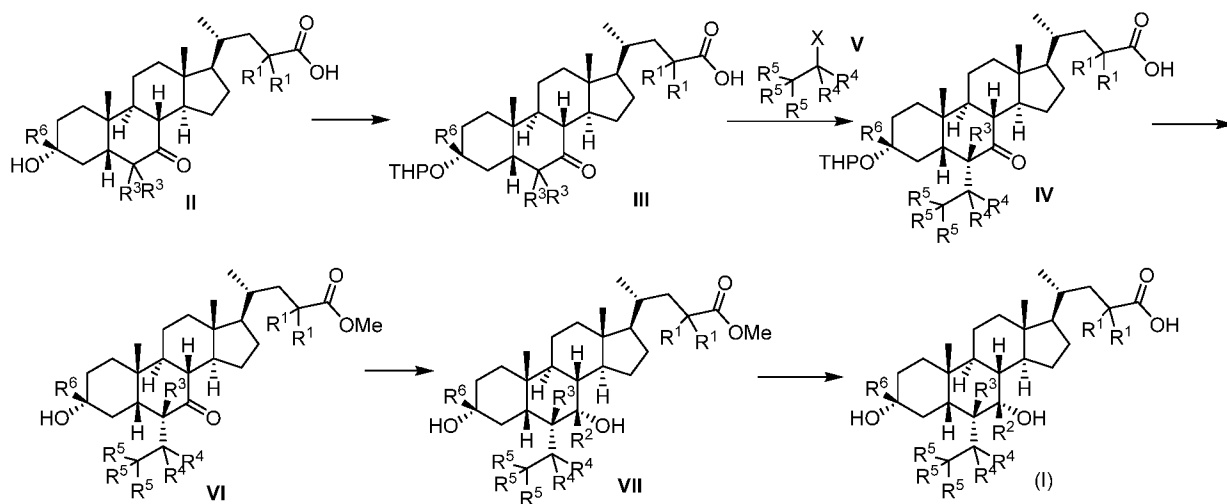
制备方法

下面更具体地描述本发明式(I)结构化合物的制备方法，但这些具体方法不对
15 本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域
已知的各种合成方法组合起来而方便地制得，这样的组合可由本发明所属领域的
技术人员容易地进行。

本发明使用的未氘代的鹅去氧胆酸衍生物及其生理上相容的盐的制备方法是
已知的。对应氘代的鹅去氧胆酸衍生物的制备可以用相应的氘代起始化合物为原
20 料，用同样的路线合成。例如，本发明式(I)化合物可按 WO02072598 中所述的制
备方法制备，不同点在于在反应中用氘代的原料代替非氘代的原料。

通常，在制备流程中，各反应通常在惰性溶剂中，在室温至回流温度(如 0℃～
200℃，优选 0℃～100℃)下进行。反应时间通常为 0.1 小时-60 小时，较佳地为
0.5-48 小时。

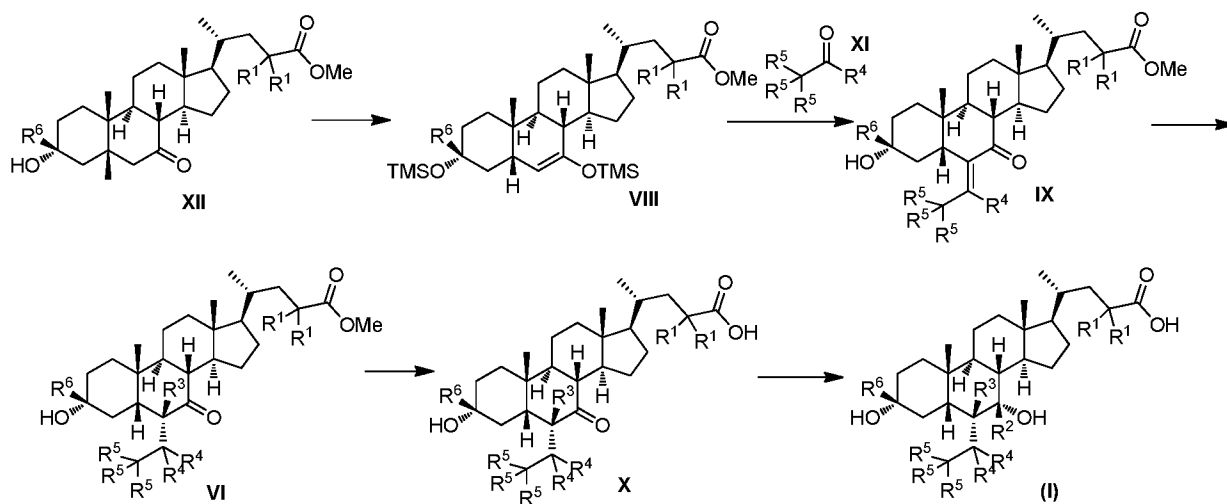
25 下面的通用制备路线一和二可以用于合成本发明式(I)结构的化合物。



合成路线一

其中： R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 的定义同前，X 是卤素。

如合成路线一所示，化合物 II 经 THP 保护羟基得到化合物 III；III 经碱作用
5 下和化合物 V 发生取代反应得到化合物 IV；化合物 IV 在酸和甲醇中发生脱保护和酯化反应得到化合物 VI；化合物 VI 经还原得到化合物 VII，最后经水解反应可得到本发明化合物 I。上述反应在惰性溶剂，如二氯甲烷、乙腈、正己烷、甲苯、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、乙酸、丁醇、丙醇等中，温度 $0\sim 200^{\circ}\text{C}$ 下进行。



合成路线二

如合成路线二所示，甲酯化合物 XII 经 TMS 保护羟基得到化合物 VIII；VIII
和醛类化合物 XI 经羟醛缩合再消除得到化合物 IX；化合物 IX 经还原得到化合物
15 VI；化合物 VI 经水解得到化合物 X，最后经还原作用得到本发明化合物 I。上述反应在惰性溶剂，如二氯甲烷、乙腈、正己烷、甲苯、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、乙酸、丁醇、丙醇等中，温度 $-100^{\circ}\text{C}\sim$

200℃下进行。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的对法尼醇 X 受体 (FXR) 和/或 G-蛋白偶联胆
5 酸受体 (GPBAR 或 TGR5) 激活活性, 因此本发明化合物及其各种晶型, 药学上
可接受的无机或有机盐, 水合物或溶剂合物, 以及含有本发明化合物为主要活性
成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解由对法尼醇 X 受体 (FXR) 和/或
G-蛋白偶联胆酸受体 (GPBAR 或 TGR5) 介导的疾病。根据现有技术, 本发明化
合物可用于治疗以下疾病: 癌症、非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、胆结
10 石、原发性胆汁性肝硬化、肝硬化、肝纤维化、糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖等。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接
受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是: 化合物的
量足以明显改善病情, 而不至于产生严重的副作用。通常, 药物组合物含有
0.5-2000mg 本发明化合物/剂, 更佳地, 含有 1-500mg 本发明化合物/剂。较佳地,
15 所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是: 一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶
物质, 它们适合于人使用, 而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在
此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和, 而不明显
降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲
20 基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬
脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元
醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基
硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制, 代表性的施用方式包
25 括(但并不限于): 口服、十二指肠、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局
部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些
固体剂型中, 活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合, 如柠檬酸钠
或磷酸二钙, 或与下述成分混合: (a) 填料或增容剂, 例如, 淀粉、乳糖、蔗糖、
30 葡萄糖、甘露醇和硅酸; (b) 粘合剂, 例如, 羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚
乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶; (c) 保湿剂, 例如, 甘油; (d) 崩解剂, 例如,

琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

5 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

10 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

15 除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

20 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

25 用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

30 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 0.5~2000mg，优选 1~500mg。当然，具体剂量还应考

虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

本发明的化合物与现有技术中已知的非氘代化合物相比，具有一系列优点。本发明的主要优点包括：

5 (1) 本发明化合物对法尼醇 X 受体(FXR)和/或 G-蛋白偶联胆酸受体(GPBAR 或 TGR5) 具有优异的激活活性。

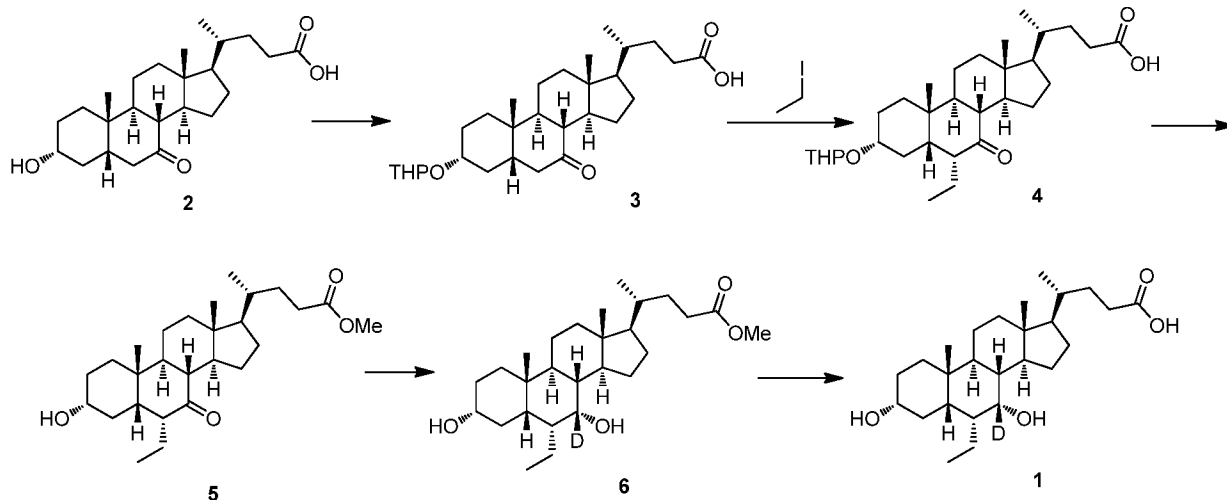
(2) 通过氘化这一技术改变化合物在生物体中的代谢，使化合物具有更好的药代动力学参数特性。在这种情况下，可以改变剂量并形成长效制剂，改善适用性。

10 (3) 用氘取代化合物中的氢原子，由于其氘同位素效应，能够提高化合物在动物体内的药物浓度，以提高药物疗效。

(4) 用氘取代化合物中的氢原子,由于某些代谢产物被抑制，可能提高化合物的安全性。

15 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

20 **实施例 1 制备 3,7-二羟基-6-乙基-7-氘-5-胆-24-酸(化合物 1)**



1、制备 3-四氢吡喃氧基-7-酮-5-胆-24-酸(化合物 3)

向烧瓶中加入 3-羟基-7-酮-5-胆-24-酸 (10.0 g, 25.6 mmol) 和二氧六环 (150 mL)，搅拌溶解。向其依次加入对甲苯磺酸一水合物(0.49 g, 2.56 mmol)和 3, 4-

二氢-2H-吡喃(4.31 g, 51.2 mmol)。室温搅拌 1 小时后，向其滴加氨气甲醇溶液调节 pH 值为 8~9。浓缩除去挥发性有机物后，乙酸乙酯萃取。依次用饱和的碳酸氢钠水溶液、水和饱和食盐水洗涤。硫酸钠干燥，过滤。滤液经旋转蒸发仪真空下除去溶剂得到粗品。粗品经硅胶柱层析（洗脱液：乙酸乙酯/石油醚=1/3）分离纯化得到类白色固体目标产物(9.72 g, 80%)。

2、制备 3~四氢吡喃氧基-6-乙基-7-酮-5-胆-24-酸 (化合物 4)

向烧瓶中二异丙基胺（5.8 g, 57.6 mmol）和无水四氢呋喃（400mL），冷却到-78 °C。保持温度低于-60 °C，向其依次滴加正丁基锂(23.1 mL, 2.5M 正己烷溶液)和六甲基磷酰三胺(HMPA, 10.3 g, 57.6 mmol)。加完后，保持温度-70 °C 搅拌 1 小时。向其滴加已预冷到-78 °C 的 3~四氢吡喃氧基-7-酮-5-胆-24-酸(9.1 g, 19.2 mmol)的无水四氢呋喃（200 mL）溶液，搅拌 30 分钟。向其慢慢滴加碘乙烷(29.9 g, 192 mmol)的无水四氢呋喃(1000 mL)溶液，室温搅拌过夜。真空下除去有机挥发物，10%盐酸调节 pH 值 2~3，乙酸乙酯萃取。合并有机相，依次用 5%硫代硫酸钠水溶液、水和饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得目标化合物，不经纯化直接用于下一步反应。

3、制备 3-羟基-6-乙基-7-酮-5-胆-24-酸甲酯(化合物 5)

将上一步制备得到的 3~四氢吡喃氧基-6-乙基-7-酮-5-胆-24-酸粗品溶解在氯化氢甲醇溶液(2N, 120 mL)中，回流搅拌 16 小时。真空浓缩蒸除有机挥发物，乙酸乙酯萃取，合并有机物，依次用纯水、饱和碳酸氢钠水溶液及食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得残余物。残余物经硅胶柱层析(20%~40%乙酸乙酯/正己烷)分离纯化得到固体(1.8 g, 两步收率 21.7%)。

4、制备 3,7-二羟基-6-乙基-7-氧-5-胆-24-酸甲酯(化合物 6)

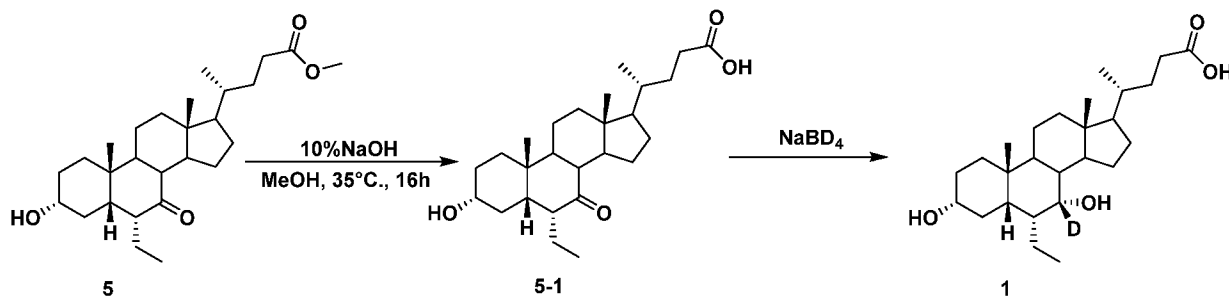
向烧瓶中依次加入 3-羟基-6-乙基-7-酮-5-胆-24-酸甲酯(1.5 g, 3.5 mmol)和甲醇(6 mL)，搅拌，加入氘代硼氢化钠(NaBD₄, 0.3 g, 7 mmol, Sigma-Aldrich)。室温下搅拌 3 小时。水淬灭反应，高真空浓缩。乙酸乙酯萃取。合并有机相依次用纯水及食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到白色固体目标产物(1.3 g, 85%)。

5、制备 3,7-二羟基-6-乙基-7-氧-5-胆-24-酸(化合物 1)

向反应瓶中依次加入 3,7-二羟基-6-乙基-7-氧-5-胆-24-酸甲酯(1.2 g, 2.8 mmol)、氢氧化钠水溶液(10%, 2.24 g, 5.6 mmol)和四氢呋喃/甲醇/水(1/3/2, 20 mL)。混合物在 40 °C 下搅拌 6 小时。3N 盐酸调节 pH 值 2~3，乙酸乙酯萃取。合并有机相依次用纯水及食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩得到固体粗

品, 经硅胶柱层析(5% 甲醇/二氯甲烷)分离纯化得到目标产物(0.87 g, 75%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ 3.46 (m, 1H), 2.35-0.74 (m, 27H), 0.95 (d, 3H), 0.89-0.92 (m, 6H), 0.68 (s, 3H)。 ESI-MS (m/z): 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 444 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

化合物 1 的另一种制备方法:



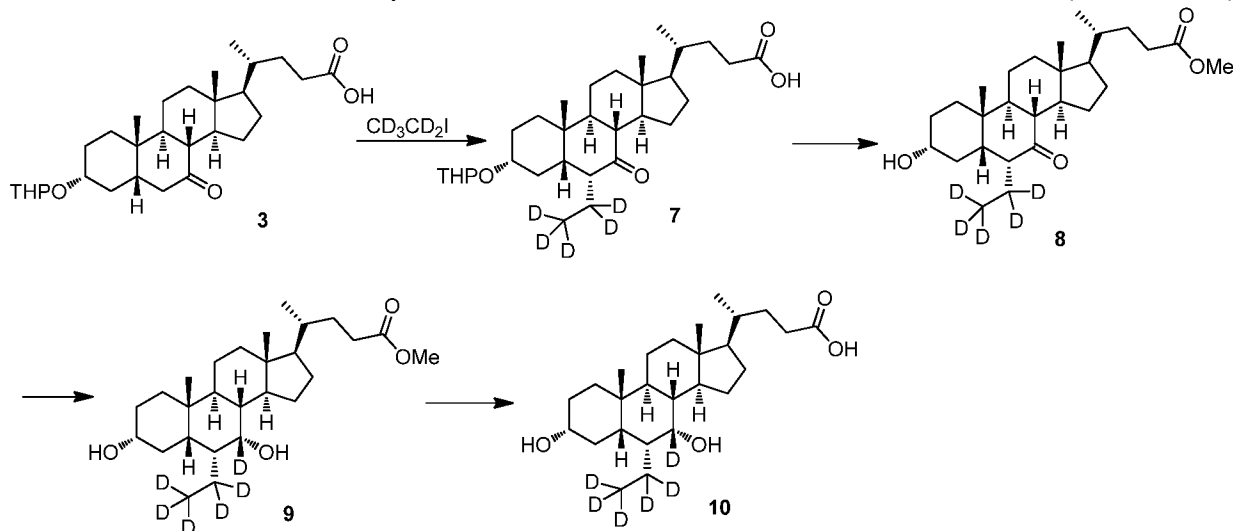
5

向反应瓶中依次加入 3 α -羟基-6 α -乙基-7-酮-5 β -胆-24-酸甲酯(2.0 g, 4.6 mmol)、氢氧化钠水溶液(10%, 4.0 ml)和甲醇/水(3/1, 20 mL)。混合物在 35 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时。浓缩, 加水 10 ml, 加 1N 盐酸调节 pH 值 2~3, 过滤, 纯水洗涤干燥得化合物 5-1(1.7 g, 88%)。

10 向反应瓶中依次加入化合物 5-1(1.0 g, 2.4 mmol)、氢氧化钠水溶液(50%, 0.5 ml)和水(8.0 mL)。搅拌下加入硼氘化钠(103 mg, 2.4 mmol), 混合物在 100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌过夜。冷却至室温, 加 1N 盐酸调节 pH 值 2~3, 过滤, 纯水洗涤干燥得目标化合物(520 mg, 51%)。NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.95 (brs, 1H), 4.23-4.01 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.93-0.83 (m, 34H), 0.61 (s, 3H)。

15

实施例 2 制备 3,7-二羟基-6-(乙基- d_5)-7-氧-5-胆-24-酸(化合物 10)



1、制备 3-四氢吡喃氧基-6-(乙基- d_5)-7-酮-5-胆-24-酸 (化合物 7)

向烧瓶中二异丙基胺 (2.3 g, 23 mmol) 和无水四氢呋喃 (200mL), 冷却到 -78 °C。保持温度低于 -60 °C, 向其依次滴加正丁基锂(9.2 mL, 2.5M 正己烷溶液) 和六甲基磷酰三胺(HMPA, 4.2 g, 23 mmol)。加完后, 保持温度 -70 °C 搅拌 1 小时。向其滴加已预冷到 -78 °C 的 3-四氢吡喃氧基-7-酮-5-胆-24-酸(3.6 g, 7.6 mmol)的无水四氢呋喃 (100 mL) 溶液, 搅拌 30 分钟。向其慢慢滴加五氘代碘乙烷(6.2 g, 38 mmol)的无水四氢呋喃(200 mL)溶液, 室温搅拌过夜。真空下除去有机挥发物, 10%盐酸调节 pH 值 2~3, 乙酸乙酯萃取。合并有机相, 依次用 5%硫代硫酸钠水溶液、水和饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得目标化合物, 不经纯化直接用于下一步反应。

10 2、制备 3-羟基-6-(乙基-d5)-7-酮-5-胆-24-酸甲酯(化合物 8)

将上一步制备得到的 3-四氢吡喃氧基-6-(乙基-d5)-7-酮-5-胆-24-酸粗品溶解在氯化氢甲醇溶液(2N, 30 mL)中, 回流搅拌 16 小时。真空浓缩蒸除有机挥发物, 乙酸乙酯萃取, 合并有机物, 依次用纯水、饱和碳酸氢钠水溶液及食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得残余物。残余物经硅胶柱层析(20%~40%乙酸乙酯/正己烷)分离纯化得到固体(0.6 g, 两步收率 18%)。

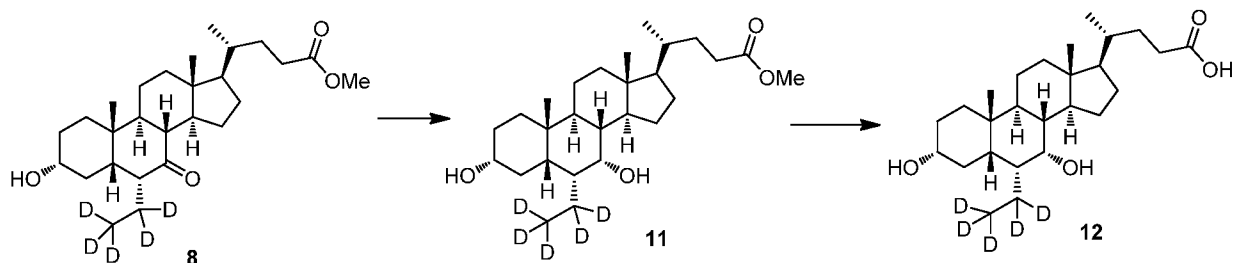
3、制备 3,7-二羟基-6-(乙基-d5)-7-氘-5-胆-24-酸甲酯(化合物 9)

向烧瓶中依次加入 3-羟基-6-(乙基-d5)-7-酮-5-胆-24-酸甲酯(0.3 g, 0.68 mmol)和甲醇(3 mL), 搅拌, 加入氘代硼氢化钠(NaBD₄, 60 mg, 1.4 mmol)。室温下搅拌 3 小时。水淬灭反应, 高真空浓缩。乙酸乙酯萃取。合并有机相依次用纯水及食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到白色固体目标产物(0.25 g, 82%)。

4、制备 3,7-二羟基-6-(乙基-d5)-7-氘-5-胆-24-酸(化合物 10)

向反应瓶中依次加入 3,7-二羟基-6-(乙基-d5)-7-氘-5-胆-24-酸甲酯(0.24 g, 0.54 mmol)、氢氧化钠水溶液(10%, 0.44 g, 1.1 mmol)和四氢呋喃/甲醇/水(1/3/2, 5 mL)。混合物在 40 °C 下搅拌 6 小时。3N 盐酸调节 pH 值 2~3, 乙酸乙酯萃取。合并有机相依次用纯水及食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩得到固体粗品, 经硅胶柱层析(5% 甲醇/二氯甲烷)分离纯化得到目标产物(0.18 g, 78%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 3.47 (m, 1H), 2.36-0.74 (m, 25H), 0.95 (d, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。 ESI-MS (m/z): 427 (M+H)⁺, 449 (M+Na)⁺。

30 实施例 3 制备 3,7-二羟基-6-(乙基-d5)-5-胆-24-酸(化合物 12)



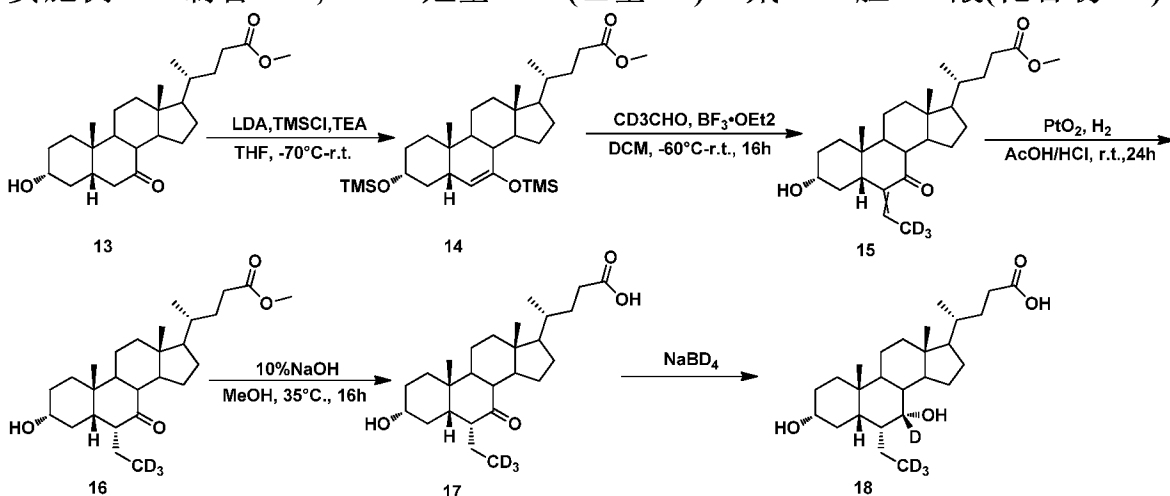
1、制备 3,7-二羟基-6-(乙基-d5)-5-胆-24-酸甲酯(化合物 11)

向烧瓶中依次加入 3-羟基-6-(乙基-d5)-7-酮-5-胆-24-酸甲酯(0.3 g, 0.68 mmol)和甲醇(3 mL), 搅拌, 加入硼氢化钠(NaBH_4 , 60 mg, 1.4 mmol)。室温下搅拌 3 小时。水淬灭反应, 高真空浓缩。乙酸乙酯萃取。合并有机相依次用纯水及食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到白色固体目标产物(0.24 g, 81%)。

2、制备 3,7-二羟基-6-(乙基-d5)-5-胆-24-酸(化合物 12)

向反应瓶中依次加入 3,7-二羟基-6-(乙基-d5)-5-胆-24-酸甲酯(0.24 g, 0.54 mmol)、氢氧化钠水溶液(10%, 0.44 g, 1.1 mmol)和四氢呋喃/甲醇/水(1/3/2, 5 mL)。混合物在 40°C 下搅拌 6 小时。3N 盐酸调节 pH 值 2~3, 乙酸乙酯萃取。合并有机相依次用纯水及食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩得到固体粗品, 经硅胶柱层析(5% 甲醇/二氯甲烷)分离纯化得到目标产物(0.16 g, 72%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.97 (brs, 1H), 4.32 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.14-3.13 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.93-0.84 (m, 29H), 0.61 (s, 3H)。ESI-MS (m/z): 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 448 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

实施例 4 制备 3,7-二羟基-6-(乙基-d3)-7-炔-5-胆-24-酸(化合物 18)



1、制备 3 α ,7-二(三甲基甲硅氧基)-5 β -胆-6-烯-24-酸甲酯(化合物 14)

向四口烧瓶中依次加入二异丙基氨基锂(68 ml, 135.9 mmol, 2M in THF/heptane/ethylbenzene)、无水四氢呋喃(50 ml); -70°C 搅拌下, 向混合液中加入三甲基氯硅烷(12.1 g, 111.1 mmol), 氮气保护下搅拌 30 分钟; -70°C 左右缓慢滴

入 2,3 α -羟基-7-氧代-胆烷酸-24-甲酯的四氢呋喃溶液(10.0 g, 化合物 13 溶于 50 ml 四氢呋喃), 约半小时滴完, -70℃左右搅拌 1 小时; -70℃左右加入三乙胺(35.2 g, 348 mmol), 搅拌 1 小时后自然升温至室温, 搅拌过夜; 冰浴下, 向混合液中缓慢滴入小苏打溶液淬灭反应, 萃取, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和小苏打和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=2%)得到目标化合物 12.9 g, 收率: 95%。

2、制备 3 α -羟基-6-(亚乙基-*d*3)-7-酮-5 β -胆-24-酸甲酯(化合物 15)

向四口烧瓶中依次加入上一步制备的 3 α ,7-二三甲基甲硅氧基-5 β -胆-6-烯-24-酸甲酯(11.0 g, 18.2 mmol)、二氯甲烷(60 ml); -40℃搅拌下, 向混合液中加入(乙基-*d*3)醛(2.1 ml, 36.4 mmol), -60℃左右搅拌 10 分钟; 缓慢滴入三氟化硼乙醚的二氯甲烷混合液(10.0 ml BF₃.OEt₂ 溶于 20 ml 二氯甲烷), 加完后控温-60℃搅拌 3 小时, 自然升温至室温搅拌过夜; 冰浴下, 向混合液中缓慢滴入小苏打溶液, 搅拌均匀, 萃取, 二氯甲烷(60 ml)洗涤水相, 合并有机相中加入 3N 盐酸, 冰浴搅拌 1 小时, 饱和小苏打淬灭, 再次萃取并用二氯甲烷洗涤水相, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=25%~35%)得目标化合物 6.1 g, 收率: 70%。

3、制备 3-羟基-6-(乙基-*d*3)-7-酮-5-胆-24-酸甲酯(化合物 16)

向烧瓶中依次加入 3 α -羟基-6-(亚乙基-*d*3)-7-酮-5 β -胆-24-酸甲酯(0.18 g, 0.42 mmol)和醋酸(10 mL), 浓盐酸(0.5 ml), 二氧化铂(20mg); 室温换气后加氢反应 12h, 过滤浓缩得到目标化合物(0.17 g, 94%)。

4、制备 3-羟基-6-(乙基-*d*3)-7-酮-5-胆-24-酸(化合物 17)

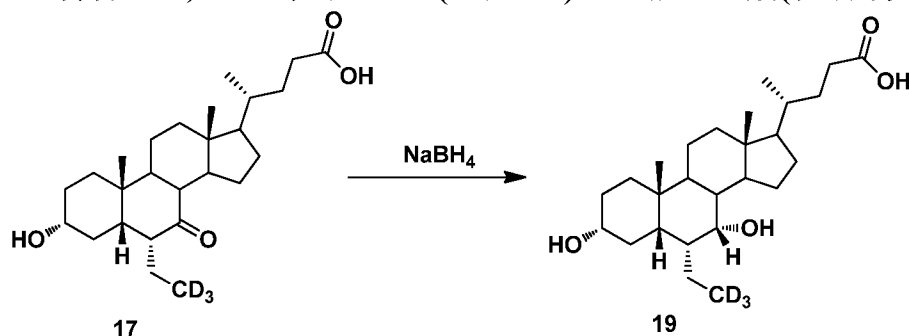
向反应瓶中依次加入 3 α -羟基-6 α -(乙基-*d*3)-7-酮-5 β -胆-24-酸甲酯(0.17 g, 0.39 mmol)、氢氧化钠水溶液(10%, 8.0 ml)和甲醇/水(4.5/1, 11 mL)。混合物在 35℃下搅拌 16 小时。浓缩, 加水, 加 1N 盐酸调节 pH 值 2~3, 过滤, 纯水洗涤干燥得目标化合物(0.14 g, 79%)。

5、制备 3,7-二羟基-6-(乙基-*d*3)-7-酮-5-胆-24-酸(化合物 18)

向反应瓶中依次加入 3-羟基-6-(乙基-*d*3)-7-酮-5-胆-24-酸(65 mg, 0.15 mmol)、氢氧化钠水溶液(50%, 200 mg)和水(3.0 mL)。搅拌下加入硼氟化钠(13 mg, 0.30 mmol)。混合物在 100℃下搅拌 16 小时。冷却至室温, 加 1N 盐酸调节 pH 值 2~3, 过滤, 纯水洗涤干燥得目标化合物(45 mg, 69%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.95 (brs, 1H), 4.31 (s, J = 4.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

3.14-3.13 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.93-0.84 (m, 31H), 0.61 (s, 3H)。ESI-MS (m/z): 425 (M+H)⁺, 447 (M+Na)⁺。

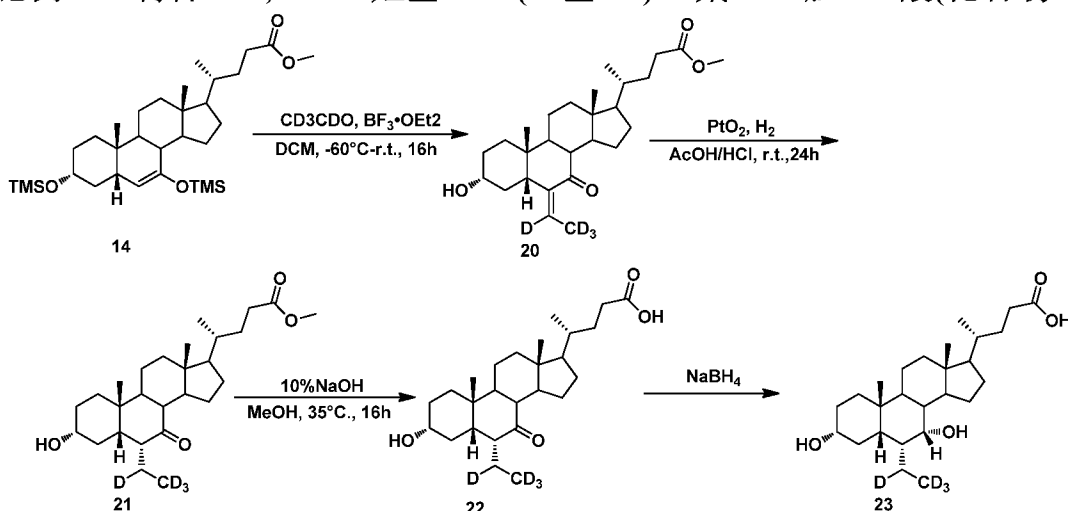
实施例 5 制备 3 α ,7-二羟基-6-(乙基-*d*3)-5 β -胆-24-酸(化合物 19)



5 向反应瓶中依次加入 3 α -羟基-6-(乙基-*d*3)-7-酮-5 β -胆-24-酸(65 mg, 0.15 mmol)、氢氧化钠水溶液(50%, 200 mg)和水(3.0 mL)。搅拌下加入硼氢化钠(13 mg, 0.30 mmol)。混合物在 100 $^{\circ}$ C 下搅拌 16 小时。冷却至室温, 加 1N 盐酸调节 pH 值 2~3, 过滤, 纯水洗涤干燥得目标化合物(51 mg, 78%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.97 (brs, 1H), 4.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.14-3.13 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.93-0.84 (m, 31H), 0.61 (s, 3H)。ESI-MS (m/z): 424 (M+H)⁺, 446(M+Na)⁺。

10

实施例 6 制备 3 α ,7-二羟基-6-(乙基-*d*4)-7-炔-5 β -胆-24-酸(化合物 23)



15 1、制备 3 α -羟基-6-(亚乙基-*d*4)-7-酮-5 β -胆-24-酸甲酯(化合物 20)

向四口烧瓶中依次 3 α ,7-二甲基甲硅氧基-5 β -胆-6-烯-24-酸甲酯(11.0 g, 18.2 mmol)、二氯甲烷(60 ml); -40 $^{\circ}$ C 搅拌下, 向混合液中加入乙醛-*d*4(2.1 ml, 36.4 mmol), -60 $^{\circ}$ C 左右搅拌 10 分钟; -60 $^{\circ}$ C 左右缓慢滴入三氟化硼乙醚的二氯甲烷混合液 (10.0 ml BF₃.OEt₂ 溶于 20 ml 二氯甲烷), 加完后控温-60 $^{\circ}$ C 搅拌 3 小时, 自然升温至室温搅拌过夜; 冰浴下, 向混合液中缓慢滴入小苏打溶液, 搅拌均匀,

20

萃取，二氯甲烷洗涤水相，合并有机相中加入 3N 盐酸，冰浴搅拌 1 小时，饱和小苏打淬灭，再次萃取并用二氯甲烷洗涤水相，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=25%~35%)得目标化合物 5.2 g，收率：59%。

2、制备 3 α -羟基-6 α -(乙基-d4)-7-酮-5 β -胆-24-酸甲酯(化合物 21)

5 向烧瓶中依次加入 3 α -羟基-6-(亚乙基-d4)-7-酮-5 β -胆烷-24-酸甲酯(0.18 g, 0.42 mmol)和醋酸(10 mL)，浓盐酸(0.5 ml)，二氧化铂(20 mg)，室温换气后加氢反应 12h，过滤浓缩得到目标化合物(0.16 g, 88%)。

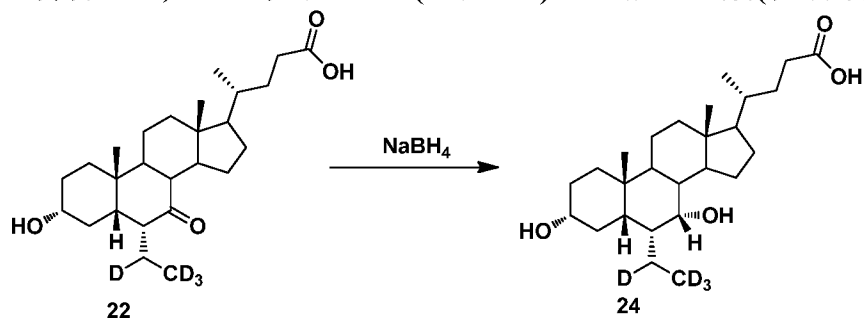
3、制备 3-羟基-6-(乙基-d4)-7-酮-5-胆-24-酸(化合物 22)

10 向反应瓶中依次加入 3 α -羟基-6 α -(乙基-d4)-7-酮-5 β -胆-24-酸甲酯(0.16 g, 0.36 mmol)、氢氧化钠水溶液(10%，8.0 ml)和甲醇/水(4.5/1, 11 mL)。混合物在 35°C 下搅拌 16 小时。浓缩，加水，加 1N 盐酸调节 pH 值 2~3，过滤，纯水洗涤干燥得目标化合物(0.12 g, 73%)。

4、制备 3,7-二羟基-6-(乙基-d4)-7-酮-5-胆-24-酸(化合物 23)

15 向反应瓶中依次加入 3-羟基-6-(乙基-d4)-7-酮-5-胆-24-酸(60 mg, 0.14 mmol)、氢氧化钠水溶液(50%，200 mg)和水(3.0 mL)。搅拌下加入硼氢化钠(13 mg, 0.30 mmol)混合物在 100°C 下搅拌 16 小时。冷却至室温，加 1N 盐酸调节 pH 值 2~3，过滤，纯水洗涤干燥得目标化合物(40 mg, 67%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.97 (brs, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.93-0.84 (m, 30H), 0.61 (s, 3H)。
20 ESI-MS (m/z): 426 (M+H)⁺, 448 (M+Na)⁺。

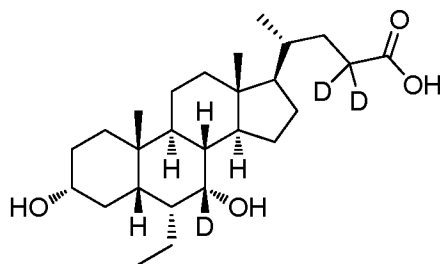
实施例 7 制备 3,7-二羟基-6-(乙基-d4)-5-胆-24-酸(化合物 24)



25 向反应瓶中依次加入 3-羟基-6-(乙基-d4)-7-酮-5-胆-24-酸(30 mg, 0.07 mmol)、氢氧化钠水溶液(50%，50 mg)和水(2.0 mL)。搅拌下加入硼氢化钠(10 mg, 0.15 mmol)混合物在 100°C 下搅拌 16 小时。冷却至室温，加 1N 盐酸调节 pH 值 2~3，过滤，纯水洗涤干燥得目标化合物(22 mg, 70%)。 ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ : 11.97 (brs, 1H), 4.32 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.14-3.13 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.93-0.84 (m, 30H), 0.61 (s, 3H)。ESI-MS (m/z): 425 ($M+H$)⁺, 447 ($M+Na$)⁺。

5 实施例 8 制备 3,7-二羟基-6-乙基-7,23,23-三氘-5-胆-24-酸(化合物 25)



25

10 将 3,7-二羟基-6-乙基-7,23,23-三氘-5-胆-24-酸(0.2g)溶解在氘氧化钠的氘水溶液中，室温搅拌 24 小时。高真空旋干蒸除溶剂，将残留物溶解在氘氧化钠的氘水溶液中，室温下继续搅拌 24 小时。3N 盐酸调节 pH 值 2~3，乙酸乙酯萃取。合并有机相依次用纯水及食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩得到固体粗品，经硅胶柱层析(5% 甲醇/二氯甲烷)分离纯化得到目标化合物。ESI-MS (m/z): 424 ($M+H$)⁺, 446 ($M+Na$)⁺。

15 实施例 9: 大鼠中的药代动力学评价

雄性 Sprague-Dawley 大鼠，7-8 周龄，体重约 210g，每组 6 只，十二指肠给药 1 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ 剂量的(a)对照组：奥贝胆酸或(b)试验组：实施例 1~8 制备的化合物。给药 1 小时，给药流速 2.5mL/h。比较其血浆药代动力学和胆汁排泄动力学差异。

20 大鼠采用标准饲料饲养，给予水。试验前 16 小时开始禁食。药物用生理盐水溶解。左股静脉采血，采血的时间点为给药前 0.5 小时、给药后 0.5 小时、1 小时、1.5 小时、2 小时、2.5 小时、3 小时和 3.5 小时。给药期间和给药后 2.5 小时内间隔 15min 分别收集胆汁。

25 血浆和胆汁在进行分析前保存在-70℃。用 LC-MS/MS 测定血浆和胆汁中本发明化合物的浓度。药代动力学参数基于每只动物在不同时间点的血药浓度和胆汁中药物浓度进行计算。

从结果看出，相对于对照化合物奥贝胆酸，本发明化合物在动物体内具有更高的血浆暴露量和药物胆汁排泄量 (Biliary Secretion)，因而具有更好的药效学和

治疗效果。

实施例 10：本发明化合物对法尼醇 X 受体 (FXR) 的体外药效学评价

本发明化合物的法尼醇 X 受体 (FXR) 激活是通过 Recruitment Coactivator Assay, 即 AlphaScreen 技术测定, 具体的体外药效学评价试验方案参照文献 J Pharmacol Exp Ther 350:56-68, July 2014。

实验结果如表 1 所示。可见, 本发明所述的化合物对法尼醇 X 受体 (FXR) 具有优异的激活活性。

表 1

化合物	对 FXR 激活活性(EC ₅₀)
鹅去氧胆酸	>10000 nM, <20000 nM
奥贝胆酸	<300 nM
实施例 1	<200 nM
实施例 2	<200 nM
实施例 3	<200 nM
实施例 4	<200 nM
实施例 5	<200 nM
实施例 6	<200 nM
实施例 7	<200 nM
实施例 8	<200 nM

10

实施例 11 药物组合物

化合物 (实施例 1~8) 10 g

羧甲基淀粉钠 12 g

微晶纤维素 180g

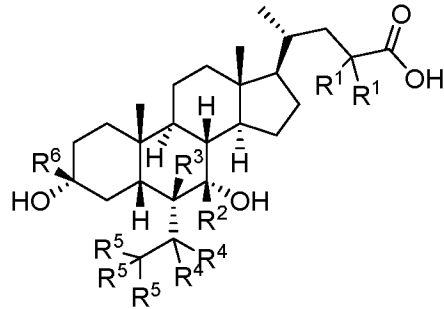
15 按常规方法, 将上述物质混合均匀后, 装入普通明胶胶囊, 得到 1000 颗胶囊。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考, 就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解, 在阅读了本发明的上述内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

20

权 利 要 求

1. 一种式(I)所示的氘代鹅去氧胆酸衍生物、或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



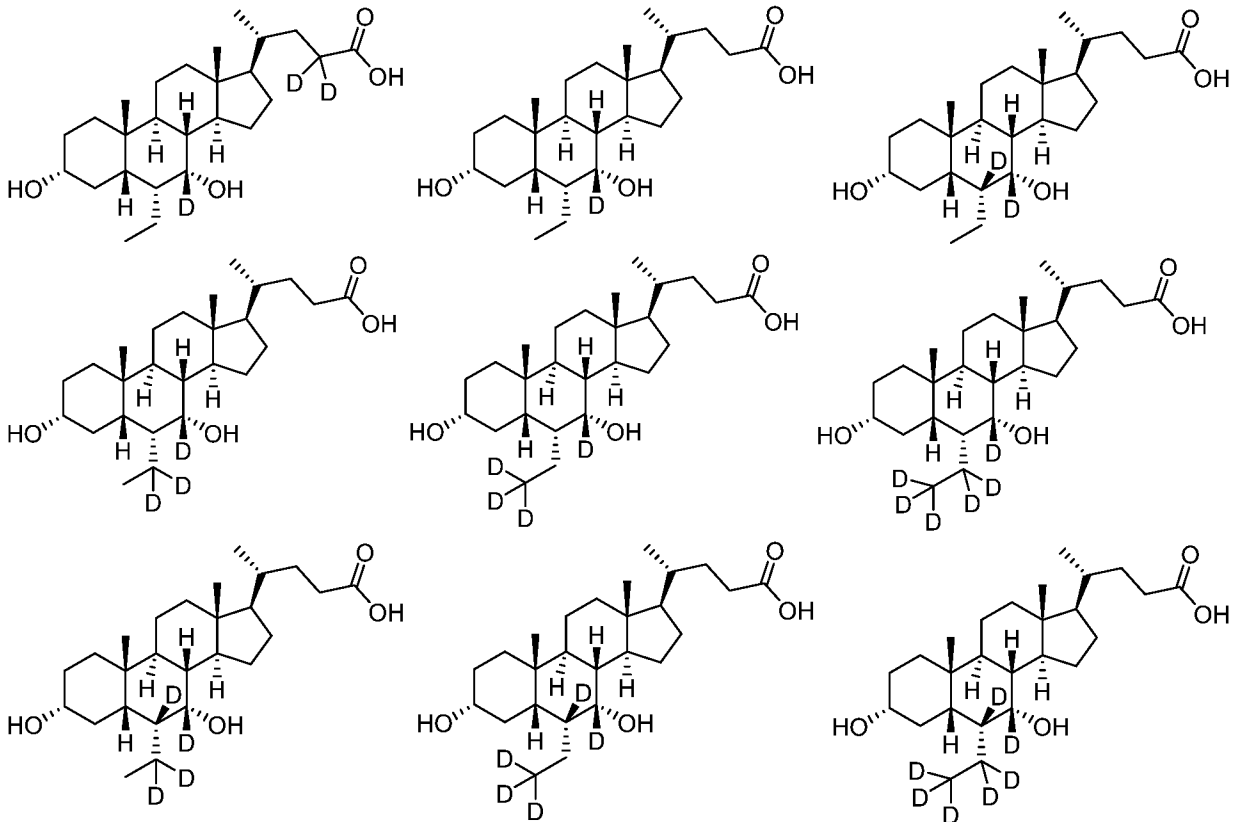
(I)

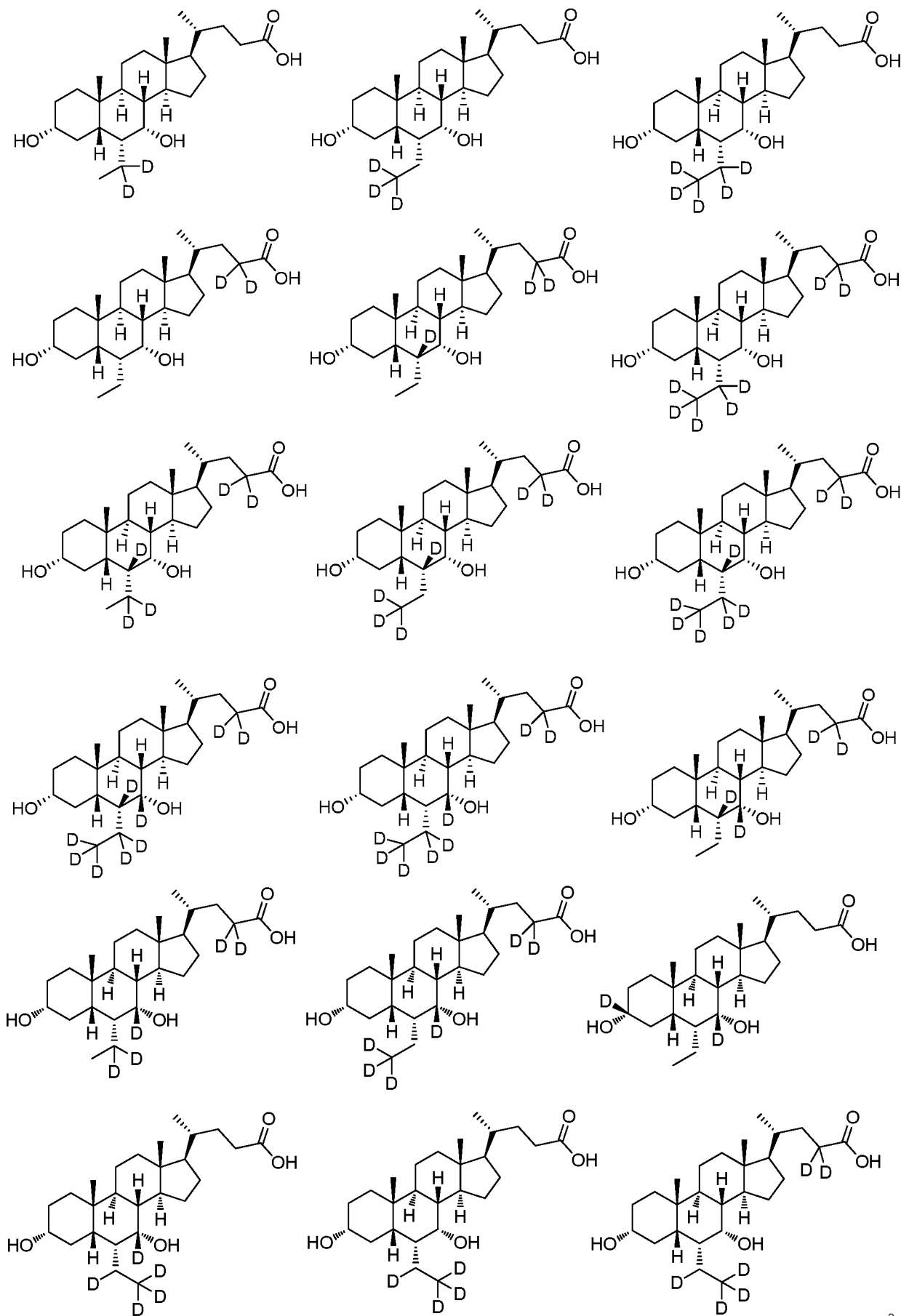
其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢或氘；

附加条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 中至少一个是氘。

2. 如权利要求 1 中任一所述的化合物，其特征在于， R^2 为氘和/或 R^1 为氘。
3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物是选自下组的化合物或其药学上可接受的盐：





4. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物不包括非氘代的

化合物。

5. 如权利要求 4 所述的化合物，其特征在于，所述的非氘代的化合物是 3 α ,7 α -二羟基-6 α -乙基-5 β -胆-24-酸。

6. 一种药物组合物，其特征在于，它含有药学上可接受的载体和权利要求 1-5 任一项所述的化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

7. 如权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于，它还含有另外的治疗药物，所述的另外的治疗药物为治疗癌症、心血管疾病、炎症、感染、免疫性疾病、或代谢性疾病的药物。

8. 如权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物为注射剂、囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂。

9. 一种权利要求 1 所述的化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或如权利要求 6 所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备法尼醇 X 受体 (FXR) 激动剂和/或 G-蛋白偶联胆酸受体 (GPBAR 或 TGR5) 激动剂的药物组合物。

10. 如权利要求 9 所述的用途，其特征在于，所述的药物组合物用于制备用于治疗 and 预防以下疾病的药物：非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、胆结石、原发性胆汁性肝硬化、肝硬化、肝纤维化、糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/073891

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 9/00 (2006.01) i; A61K 31/575 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 35/02 (2006.01) i; A61P 1/16 (2006.01) i; A61P 3/10 (2006.01) i; A61P 3/04 (2006.01) i; A61P 9/10 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i; A61P 37/02 (2006.01) i; A61P 31/00 (2006.01) i; A61P 3/00 (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 9/00, A61K 31/575, 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, CNPAT, VEN, CNKI, STN(REG, CAPLUS): deuterium, steroid, cholic acid, obeticholic acid, deuterated, farnesoid, FXR, TGR5, GPBAR, structure formula of formula I

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005082925 A2 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS INC.), 09 September 2005 (09.09.2005), the whole document, especially compound of formula I and claims 1-12	1-10
Y	WO 02072598 A1 (ROBERTO, P.), 19 September 2002 (19.09.2002), the whole document, especially compound of formula (I) and claims 1-22	1-10
PX	WO 2015061421 A1 (METSELEX INC.), 30 April 2015 (30.04.2015), the whole document	1-10
A	JIANG, Wenfeng et al., "Application of Deuteration in Drug Research", QILU PHARMACEUTICAL AFFAIRS, volume 29, number 11, 31 December 2010 (31.12.2010), pages 682-684	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
18 April 2016 (18.04.2016)

Date of mailing of the international search report
09 May 2016 (09.05.2016)

Name and mailing address of the ISA/CN:
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
WANG, Jinghua
Telephone No.: (86-10) **62086341**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/073891

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date		
WO 2005082925 A2	09 September 2005	US 7812011 B2	12 October 2010		
		EP 1568706 A1	31 August 2005		
		PT 1776377 E	11 November 2008		
		AT 402945 T	15 August 2008		
		CY 1108455 T1	09 April 2014		
		EP 1776377 A2	25 April 2007		
		DE 602005008611 D1	11 September 2008		
		SI 1776377 T1	30 April 2009		
		US 2008039435 A1	14 February 2008		
		WO 2005082925 A3	24 November 2005		
		DK 1776377 T3	24 November 2008		
		ES 2313305 T3	01 March 2009		
		EP 1776377 B1	30 July 2008		
		WO 02072598 A1	19 September 2002	AT 303399 T	15 September 2005
				EP 1392714 A1	03 March 2004
				US 2005080064 A1	14 April 2005
				US 2015166598 A1	18 June 2015
JP 2004519492 A	02 July 2004				
US 8969330 B2	03 March 2015				
NO 20034011 D0	11 September 2003				
US 2007142340 A1	21 June 2007				
US 8377916 B2	19 February 2013				
IL 157816 A	04 May 2009				
EP 1392714 B1	31 August 2005				
ES 2248581 T3	16 March 2006				
DE 60205891 D1	06 October 2005				
NO 326134 B1	06 October 2008				
US 7138390 B2	21 November 2006				
US 7786102 B2	31 August 2010				
JP 4021327 B2	12 December 2007				
US 8058267 B2	15 November 2011				
US 2014024631 A1	23 January 2014				
IL 157816 D0	28 March 2004				
NO 20034011 A	12 November 2003				
JP 2007269815 A	18 October 2007				
AU 2002308295 B2	23 August 2007				
US 2012053163 A1	01 March 2012				
US 2010022498 A1	28 January 2010				
CA 2440680 A1	19 September 2002				
DE 60205891 T2	22 June 2006				
CA 2440680 C	01 June 2010				
DK 1392714 T3	09 January 2006				
WO 2015061421 A1	30 April 2015	US 2015112089 A1	23 April 2015		

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07J 9/00(2006.01)i; A61K 31/575(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07J9/00, A61K31/575, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>WPI, EPODOC, CNPAT, VEN, CNKI, STN(REG, CAPLUS) 胆酸, 奥贝胆酸, 氘, 甾, cholic acid, obeticholic acid, deuterated, farnesoid, FXR, TGR5, GPBAR, 式I结构式</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <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>Y</td> <td>WO 2005082925 A2 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS INC.) 2005年 9月 9日 (2005 - 09 - 09) 全文, 尤其式I化合物和权利要求1-12</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 02072598 A1 (PELLICCIARI ROBERTO) 2002年 9月 19日 (2002 - 09 - 19) 全文, 尤其式(I)化合物和权利要求1-22</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>WO 2015061421 A1 (METSELEX INC.) 2015年 4月 30日 (2015 - 04 - 30) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>江文峰等. "氘代作用在药物研究中的应用" 齐鲁药事, 第29卷, 第11期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 第682-684页</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	Y	WO 2005082925 A2 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS INC.) 2005年 9月 9日 (2005 - 09 - 09) 全文, 尤其式I化合物和权利要求1-12	1-10	Y	WO 02072598 A1 (PELLICCIARI ROBERTO) 2002年 9月 19日 (2002 - 09 - 19) 全文, 尤其式(I)化合物和权利要求1-22	1-10	PA	WO 2015061421 A1 (METSELEX INC.) 2015年 4月 30日 (2015 - 04 - 30) 全文	1-10	Y	江文峰等. "氘代作用在药物研究中的应用" 齐鲁药事, 第29卷, 第11期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 第682-684页	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
Y	WO 2005082925 A2 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS INC.) 2005年 9月 9日 (2005 - 09 - 09) 全文, 尤其式I化合物和权利要求1-12	1-10															
Y	WO 02072598 A1 (PELLICCIARI ROBERTO) 2002年 9月 19日 (2002 - 09 - 19) 全文, 尤其式(I)化合物和权利要求1-22	1-10															
PA	WO 2015061421 A1 (METSELEX INC.) 2015年 4月 30日 (2015 - 04 - 30) 全文	1-10															
Y	江文峰等. "氘代作用在药物研究中的应用" 齐鲁药事, 第29卷, 第11期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 第682-684页	1-10															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2016年 4月 18日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2016年 5月 9日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>王景华</p> <p>电话号码 (86-10)62086341</p>															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/073891

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)
WO	2005082925	A2	2005年 9月 9日	US	7812011	B2	2010年 10月 12日
				EP	1568706	A1	2005年 8月 31日
				PT	1776377	E	2008年 11月 11日
				AT	402945	T	2008年 8月 15日
				CY	1108455	T1	2014年 4月 9日
				EP	1776377	A2	2007年 4月 25日
				DE	602005008611	D1	2008年 9月 11日
				SI	1776377	T1	2009年 4月 30日
				US	2008039435	A1	2008年 2月 14日
				WO	2005082925	A3	2005年 11月 24日
				DK	1776377	T3	2008年 11月 24日
				ES	2313305	T3	2009年 3月 1日
				EP	1776377	B1	2008年 7月 30日
				WO	02072598	A1	2002年 9月 19日
				EP	1392714	A1	2004年 3月 3日
				US	2005080064	A1	2005年 4月 14日
				US	2015166598	A1	2015年 6月 18日
				JP	2004519492	A	2004年 7月 2日
				US	8969330	B2	2015年 3月 3日
				NO	20034011	D0	2003年 9月 11日
				US	2007142340	A1	2007年 6月 21日
				US	8377916	B2	2013年 2月 19日
				IL	157816	A	2009年 5月 4日
				EP	1392714	B1	2005年 8月 31日
				ES	2248581	T3	2006年 3月 16日
				DE	60205891	D1	2005年 10月 6日
				NO	326134	B1	2008年 10月 6日
				US	7138390	B2	2006年 11月 21日
				US	7786102	B2	2010年 8月 31日
				JP	4021327	B2	2007年 12月 12日
				US	8058267	B2	2011年 11月 15日
				US	2014024631	A1	2014年 1月 23日
				IL	157816	D0	2004年 3月 28日
				NO	20034011	A	2003年 11月 12日
				JP	2007269815	A	2007年 10月 18日
				AU	2002308295	B2	2007年 8月 23日
				US	2012053163	A1	2012年 3月 1日
				US	2010022498	A1	2010年 1月 28日
				CA	2440680	A1	2002年 9月 19日
				DE	60205891	T2	2006年 6月 22日
				CA	2440680	C	2010年 6月 1日
				DK	1392714	T3	2006年 1月 9日
WO	2015061421	A1	2015年 4月 30日	US	2015112089	A1	2015年 4月 23日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)