

# (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  
2018年1月18日 (18.01.2018)



(10) 国际公布号  
**WO 2018/010651 A1**

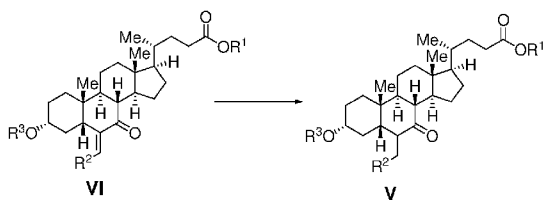
- (51) 国际专利分类号:  
**C07J 9/00** (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/092554
- (22) 国际申请日: 2017年7月12日 (12.07.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201610551378.X 2016年7月13日 (13.07.2016) CN
- (71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。
- (72) 发明人: 张顺吉 (ZHANG, Shunji); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 王生 (WANG, Sheng); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 刘路 (LIU, Lu); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 田伟伟 (TIAN, Weiwei); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (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层程伟, 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, 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))。

(54) Title: METHOD FOR MANUFACTURING OBETICHOLIC ACID AND INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 一种奥贝胆酸及其中间体的制备方法



(57) Abstract: The present invention relates to a method for manufacturing an obeticholic acid and an intermediate thereof. The invention specifically relates to a method for manufacturing a compound represented by formula V. The method comprises: using a compound represented by formula VI and performing a hydrogenation reaction in the presence of an acidic substance and catalyst to obtain the compound represented by formula V, and using the compound represented by formula V to manufacture the obeticholic acid. The method has the advantages of mild reaction conditions, high yield, little byproducts, ease of operation, and applicability in large scale production.

(57) 摘要: 本发明涉及一种奥贝胆酸及其中间体的制备方法。具体而言, 本发明涉及一种如式V所示的化合物的制备方法, 包括通过如式VI所示的化合物在酸性物质和催化剂的存在下加氢反应制得化合物V, 以及通过化合物V制备奥贝胆酸的方法。该方法具有反应条件温和, 收率高, 副产物少, 操作简便, 适合大规模生产等优点。

WO 2018/010651 A1

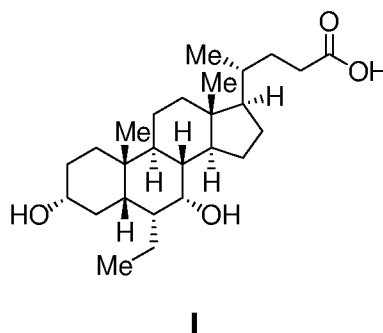
## 一种奥贝胆酸及其中间体的制备方法

## 技术领域

5 本发明涉及一种奥贝胆酸及其中间体的制备方法。

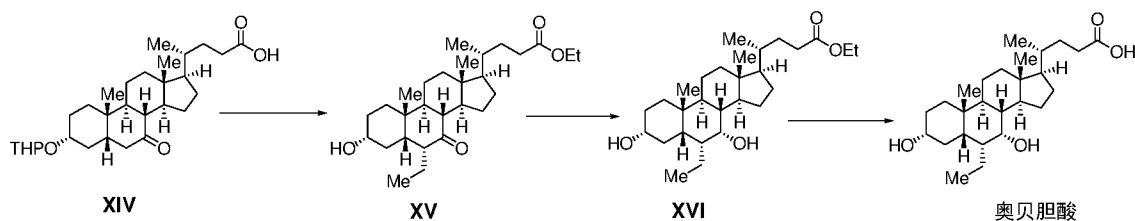
## 背景技术

奥贝胆酸(如式 I 所示), 化学名为  $6\alpha$ -乙基- $3\alpha, 7\alpha$ -二羟基- $5\beta$ -胆烷酸, 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。



15

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 XIV 在强碱性条件下用碘乙烷直接烷基化得到化合物 XV, 化合物 XV 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。

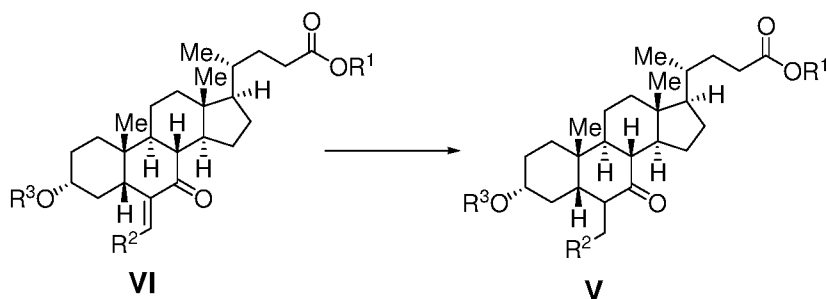


20

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 VIII 转化为硅基保护的烯醇化合物 IX, 化合物 IX 与乙醛缩合脱水后得到化合物 X, 化合物 X 先水解得到 XI, 再经过在碱性条件下钨碳加氢还原得到化合物 XII, 化合物 XII 经过羰基还原后制得奥贝胆酸。该合成工艺虽然可以实现放大合成, 但氢化还原步骤收率偏低, 导致终产品收率偏低。

25





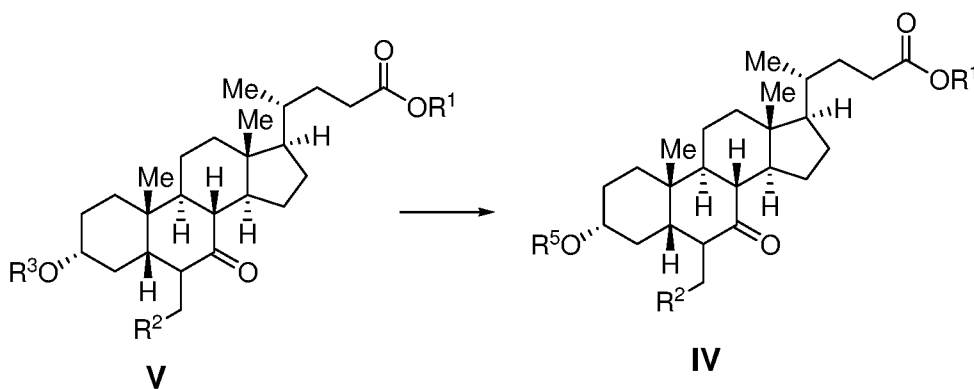
其中， $R^1$  为氢或羧基保护基，优选为氢或  $C_{1-10}$  烷基，更优选为氢、甲基或乙基； $R^2$  为  $C_{1-5}$  烷基，优选为甲基； $R^3$  为氢或羟基保护基，优选为氢或甲氧基甲基。

所述酸性物质可以是质子酸或者路易斯酸，优选有机酸或无机酸，更优选  $C_{1-5}$  烷羧酸，最优选乙酸或甲酸。所述催化剂可以是催化氢化反应常用的催化剂，优选为钨碳、 $PtO_2$  或兰尼镍。氢化反应优选在 1 和 3 个大气压之间的压力下进行。

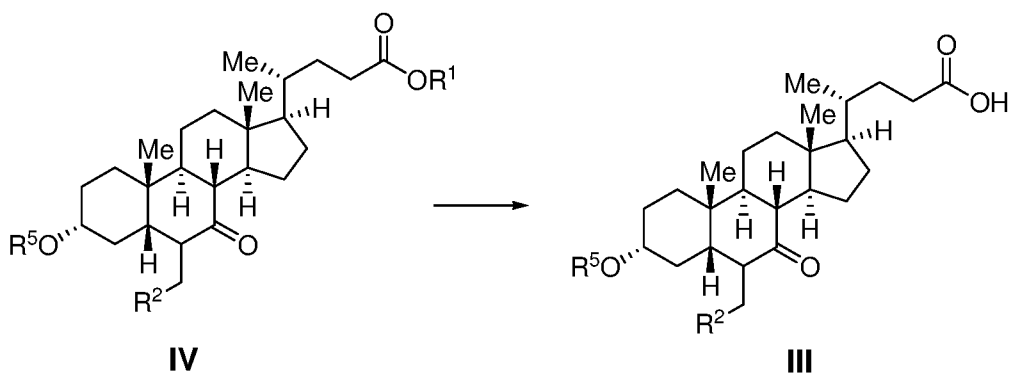
本发明另一方面提供了一种奥贝胆酸的制备方法，包括上述制备如式 V 所示的化合物的步骤，其中  $R^2$  为甲基。

在此步反应中，优选地， $R^1$  为羧基保护基，优选甲基或乙基； $R^3$  为氢；  
10 另一优选地， $R^1$  为氢， $R^3$  为氢。

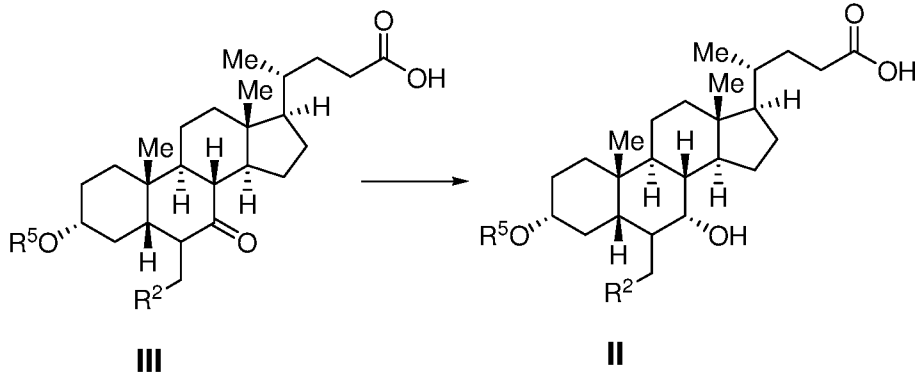
当  $R^1$  为羧基保护基， $R^3$  为氢时，还可进一步将化合物 V 的  $3\alpha$ -羟基保护得式 IV 化合物，其中， $R^5$  为羟基保护基，优选甲氧基甲基。



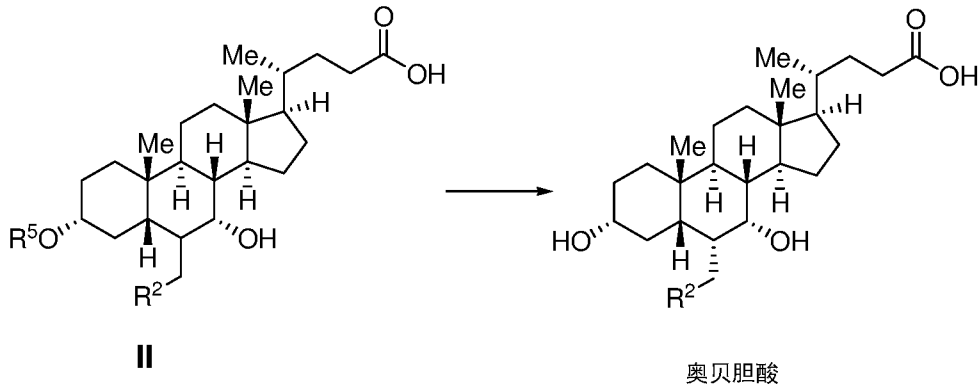
15 式 IV 化合物可进一步地在碱性条件下水解得式 III 化合物。



式 III 化合物可进一步地经过还原剂还原得式 II 化合物，其中还原剂优选硼氢化物，更优选硼氢化钠。



式 II 化合物可进一步地脱羟基保护基最终得到奥贝胆酸。

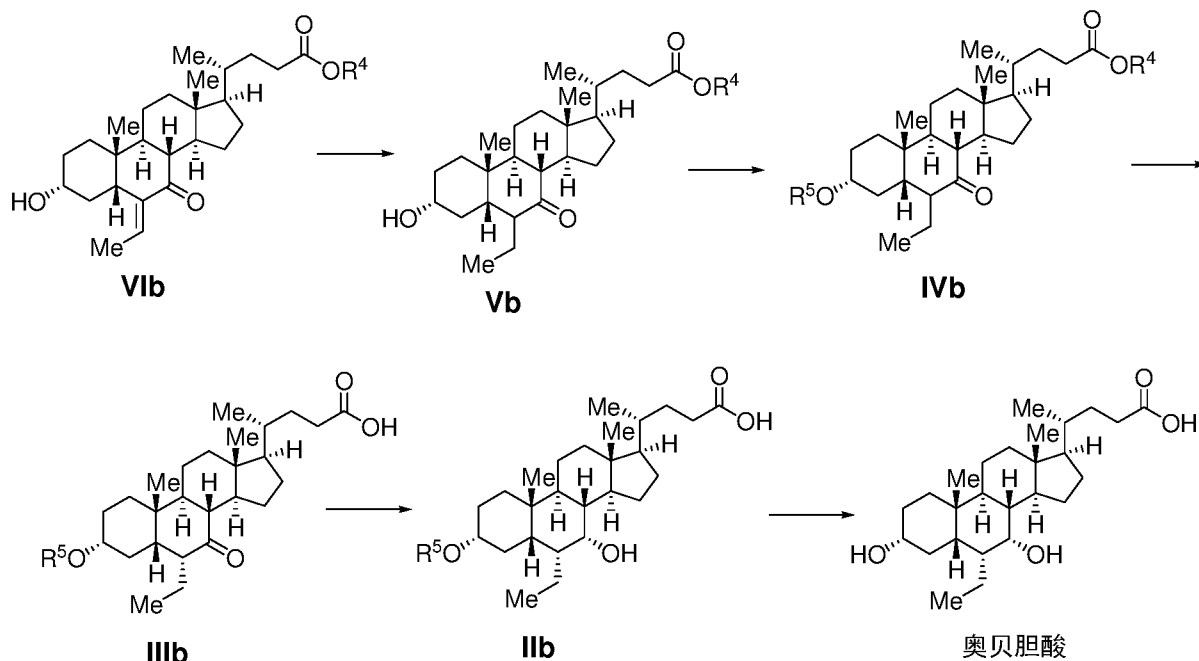


5 任选地，制备方法还包括热处理选自化合物 V、IV、III 的化合物的步骤，所述热处理包括在碱性条件下加热所述化合物，加热温度优选 95-105℃。所述热处理步骤可在制备化合物 V、IV 或 III 的步骤中的任意一个步骤后进行，热处理方法为现有技术中公开的方法，即在碱性条件下加热所述产物，具体的为将反应产物在碱性条件下以 95-105℃ 的温度加热体系数小时使得 6-β-乙基差向异构化为 6-α-乙基，该步骤反应稳定，转化率高，产率基本在 90% 以上。

10

当 R<sup>1</sup> 为氢，R<sup>3</sup> 为氢时，式 V 化合物还可进一步经过还原剂还原得奥贝胆酸，任选地还包括热处理式 V 化合物的步骤，其中还原剂优选硼氢化物，更优选硼氢化钠，所述热处理包括在碱性条件下加热所述化合物，加热温度优选 95-105℃。

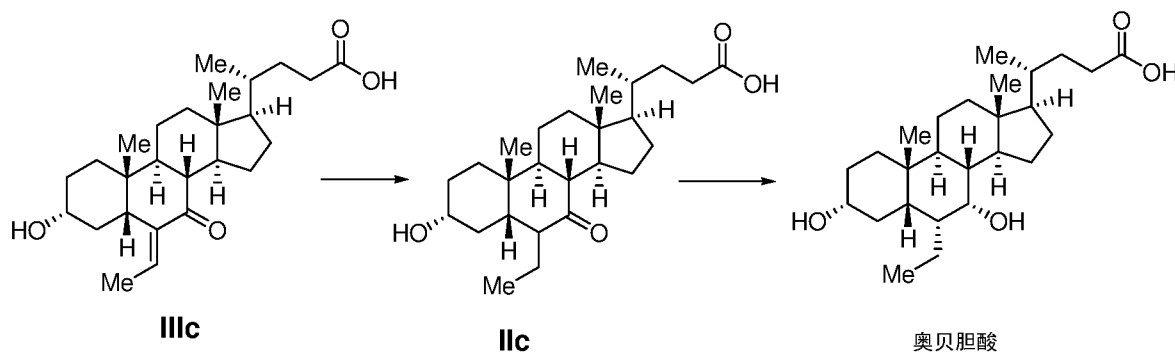
本发明另一方面还提供了一种奥贝胆酸的制备方法，包括如下步骤：



- 1) 式 VIb 化合物在酸性物质和催化剂的存在下加氢反应制得式 Vb 化合物；
- 2) 将式 Vb 化合物的 3  $\alpha$ -羟基保护得式 IVb 化合物；
- 5 3) 式 IVb 化合物在碱性条件下水解，以及任选地热处理反应产物得式 IIIb 化合物；
- 4) 式 IIIb 化合物经过硼氢化物还原得式 IIb 化合物；
- 5) 式 IIb 化合物脱羟基保护基得到奥贝胆酸，

其中， $R^4$  为羧基保护基，优选甲基或乙基； $R^5$  为羟基保护基，优选甲氧基甲基；  
 10 所述酸性介质优选甲酸或乙酸；所述催化剂优选钨碳；所述硼氢化物优选硼氢化钠，所述热处理包括在碱性条件下加热所述产物，加热温度优选 95-105 $^{\circ}\text{C}$ 。

本发明另一方面还提供了一种奥贝胆酸的制备方法，包括如下步骤：







15

- 1) 式 IIIc 化合物在酸性物质和催化剂的存在下加氢反应得式 IIc 化合物；
- 2) 任选地热处理式 IIc 化合物；
- 3) 式 IIc 化合物经过硼氢化物还原得到奥贝胆酸，

其中，所述酸性介质优选甲酸或乙酸；所述催化剂优选钨碳；所述硼氢化物硼氢

化钠，所述热处理包括在碱性条件下加热所述式 IIc 化合物，加热温度优选 95-105℃。

本发明所述化合物的化学结构中，键“/”并未指定构型，即键“/”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。

5 本发明所述的奥贝胆酸及其中间体的制备方法中，由于催化氢化反应在酸性条件下进行，不仅反应收率提高，产物纯度也大幅提高，同时反应在放大后也能保持很好的反应效果。在随后将中间体的 3 $\alpha$ -羟基进行保护，有效地降低了反应副产物的生成，提高了产物纯度，使得终产品纯化难度大大降低，提高了工业生产的效率。

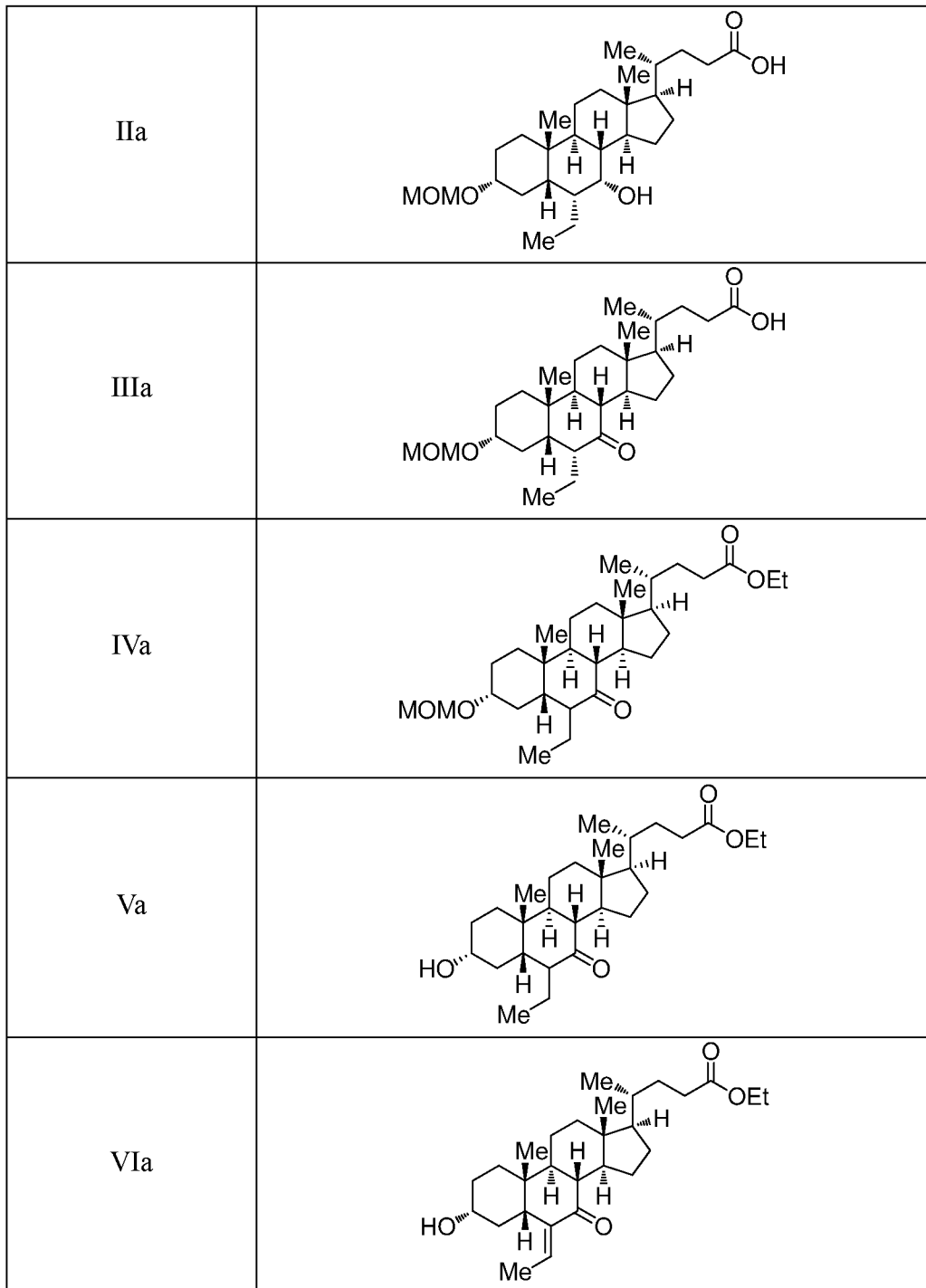
10 本发明的羟基保护基是本领域已知的适当的用于羟基保护的基团，参见文献 (“Protective Groups in Organic Synthesis”, 5<sup>th</sup> Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts) 中的羟基保护基团。作为示例，优选地，所述的羟基保护基可以是(C<sub>1-10</sub> 烷基或芳基)<sub>3</sub> 硅烷基，例如：三乙基硅基，三异丙基硅基，叔丁基二甲基硅基，叔丁基二苯基硅基等；可以是 C<sub>1-10</sub> 烷基或取代烷基，优选烷氧基或芳基取代的烷基，更优选  
15 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基或苯基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基，最优选 C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基，例如：甲基，叔丁基，烯丙基，苄基，甲氧基甲基 (MOM)，乙氧基乙基，2-四氢吡喃基 (THP) 等；可以是(C<sub>1-10</sub> 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<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>6-10</sub> 芳基)磺酰基；也可以是(C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>6-10</sub> 芳基氧基)羰基。

20 “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”, 5<sup>th</sup> 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<sub>1-10</sub> 的直链或支链烷基、取代或非取代的 C<sub>2-10</sub> 的直链或支链烯基或炔基、取代或非取代的 C<sub>3-8</sub> 的环状烷基、取代或非取代的 C<sub>5-10</sub> 的芳基或杂芳基、或(C<sub>1-8</sub> 烷基  
25 或芳基)<sub>3</sub> 硅烷基；优选 C<sub>1-6</sub> 的直链或支链烷基，更优选 C<sub>1-4</sub> 的直链或支链烷基。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 10 个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或戊基等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基或叔丁基、戊基、庚基等。烷基可以是取代  
30 的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羰基。

实施例中所涉及的化合物的结构式如下

化合物	结构式
-----	-----



### 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  
5 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 Va

将化合物 **VIa** (6 千克, 根据 WO2006122977 中的方法制得) 溶于乙酸 (48 升) 中, 加入钨碳 (0.5 千克, 10wt%) 在氢气 (1.5 大气压) 和 20°C 下反应 16 小

时，过滤，浓缩后的残余液用乙酸乙酯（50 升）稀释，依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗 1 次，无水硫酸钠干燥后过滤，浓缩得到 5.8 千克化合物 **Va**，产率 96%，HPLC 纯度为 97.2%。

1HNMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  4.14-4.07 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 1H), 2.71-2.46 (m, 1H),  
5 2.41-2.32 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.17-0.78 (m, 36H), 0.74-0.68(m, 3H).

### 实施例 2: 制备化合物 **IVa**

将化合物 **Va**（5.8 千克）溶于二氯甲烷（50 升）中，加入二异丙基乙基胺（5.6 升），滴加溴甲基甲醚 1.4 升，室温反应 16~20 小时，依次用稀盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗 1 次，无水硫酸钠干燥后过滤，浓缩得到 5.8 千克化合物 **IVa**，产率 91%，HPLC 纯度为 95.5%。

1HNMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  4.60-4.54 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 1H),  
3.25 (s, 3H), 2.64-2.40 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.10-0.72 (m,  
15 36H), 0.67-0.60(m, 3H).

### 实施例 3: 制备化合物 **IIIa**

将化合物 **IVa**（5.8 千克）溶于 40 升甲醇中，冷却到 0℃，加入 30%氢氧化钠溶液 10 升，升温至 90~100℃反应 15h，加稀盐酸调节至弱酸性，浓缩后加 50 升乙酸乙酯，饱和食盐水洗 1 次，干燥后浓缩得到 5 千克化合物 **IIIa**，产率 91%，  
20 HPLC 纯度为 95.8%。

1HNMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  4.64-4.60 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.31 (s, 3H),  
2.86-2.80 (dd, 1H), 2.53-2.47 (dd, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H),  
2.06-0.77(m, 31H), 0.71 (s, 3H).

### 实施例 4: 制备化合物 **IIa**

将化合物 **IIIa**（5 千克）溶于 60 升乙醇中，冷却到 0℃，加入 400 克硼氢化钠，升温到 20℃，反应 8 小时，缓慢滴加 1M 盐酸直至 pH=6，固体析出，过滤，固体用水洗涤，干燥后得到 4.4 千克化合物 **IIa**，产率 88%，HPLC 纯度为 96%。

1HNMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  4.65 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.36-2.27 (m, 4H), 2.38-2.30  
30 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.03-0.87(m, 34H), 0.70 (s, 3H).

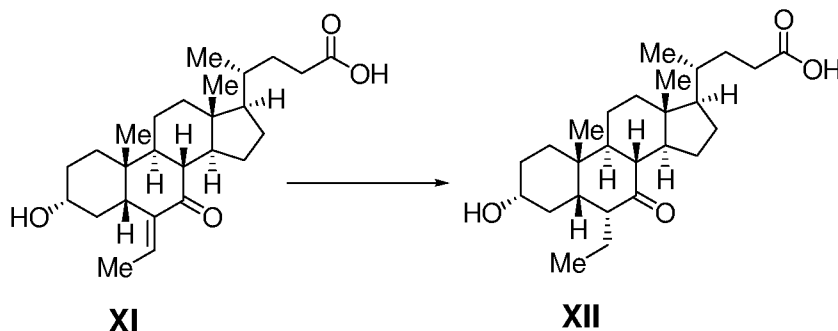
### 实施例 5: 制备奥贝胆酸

将化合物 **IIa**（4.4 千克）溶于 50 升四氢呋喃中，冷却到 0℃，加入 40 升 4N 盐酸水溶液，升温到 20℃，反应 8 小时，加 40 升乙酸乙酯萃取，萃取液经浓缩后，  
35 析晶，过滤，干燥得到 3.8 千克奥贝胆酸，产率 95%，HPLC 纯度为 98.4%。

1HNMR (400 MHz, DMSO-d)  $\delta$  11.95 (s, 1H), 4.32-4.28 (d, 1H), 4.07-4.02 (d, 1H),

3.52-3.47 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.94-0.79(m, 34H), 0.61 (s, 3H).

### 实施例 6: 制备化合物 XII



5

将化合物 **XI** (1 千克, 根据 WO2006122977 中的方法制得) 溶于乙酸 (10 升) 中, 加入钨碳 (100 克, 10wt%) 在氢气 (1.5 大气压) 和 20°C 下反应 16 h, 过滤, 浓缩后的残余液用乙酸乙酯 (10 升) 稀释, 依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后溶于 10 升甲醇中, 冷却到 0°C, 加入 30% 氢氧化钠溶液 3 升, 升温至 90~100°C 反应 15h, 加稀盐酸调节至弱酸性, 浓缩后加 10 升乙酸乙酯, 饱和食盐水洗 1 次, 浓缩后用乙酸丁酯重结晶得到 850 克化合物 **XII**, 产率 85%, HPLC 纯度为 98.1%。

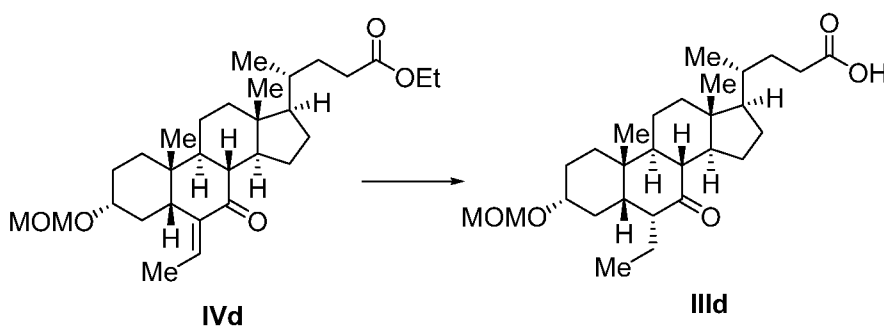
10

### 实施例 7: 制备奥贝胆酸

将化合物 **XII** (850 克) 溶于 10 升乙醇中, 冷却到 0°C, 加入 80 克硼氢化钠, 升温到 20°C, 反应 8 小时, 缓慢滴加 1M 盐酸直至 pH=6, 固体析出, 过滤, 固体用水洗涤, 再用乙酸丁酯重结晶, 得到 700 克奥贝胆酸, 产率 82%, HPLC 纯度为 98%。

15

### 对比例 1

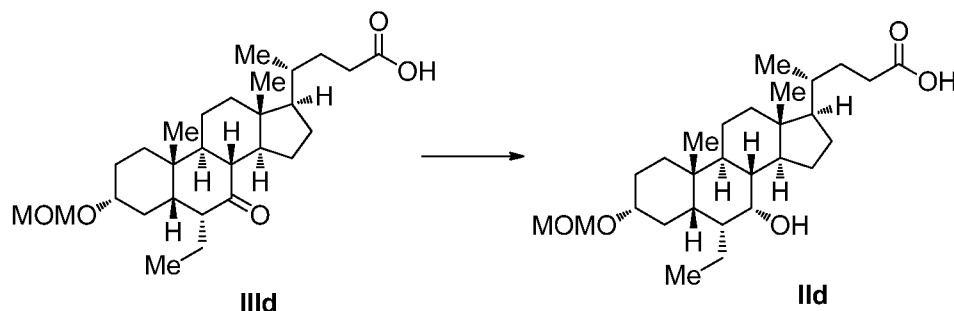


20

根据 WO2016045480 中实施例 2 的方法, 将化合物 IVd (3kg) 溶于乙醇 (25 升)

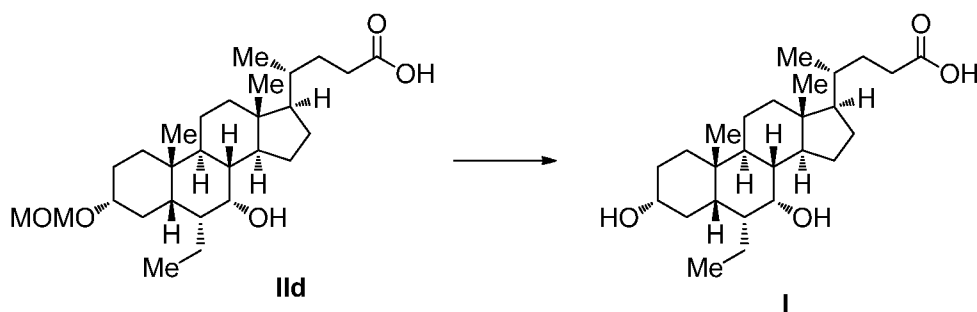
中, 加入钯碳(300g, 10wt%), 和 2.2kg 30%氢氧化钠水溶液, 在氢气(1.5 大气压)和 20°C 下反应 20h, 过滤, 减压浓缩后母液用 2N 盐酸中和, 乙酸乙酯萃取, 减压浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=30: 1)得到 2.05kg 化合物 III d, 产率 72%, 纯度 80.5%。

5



根据 WO2016045480 中实施例 3 的方法, 将化合物 III d (2.05kg) 溶于 25L 无水乙醇中, 加入 170g 硼氢化钠, 升温至 20°C 下反应 10h。缓慢滴加磷酸调节 pH=6, 减压浓缩, 乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相得 1.96kg 化合物 II d, 产率 95%。

10



根据 WO2016045480 中实施例 3 的方法, 将化合物 II d (1.96kg) 溶于 20L 四氢呋喃中, 反应液冷却至 0°C, 加入 15 升 4N 盐酸水溶液, 升温至 20~30°C 后反应 8 小时, TLC 显示杂质较多; 反应液减压浓缩, 剩余物乙酸乙酯萃取, 再次减压浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇: 乙酸乙酯=30: 1: 1), 得奥贝胆酸 1.25kg, 收率 58%, HPLC 纯度为 89.6%。

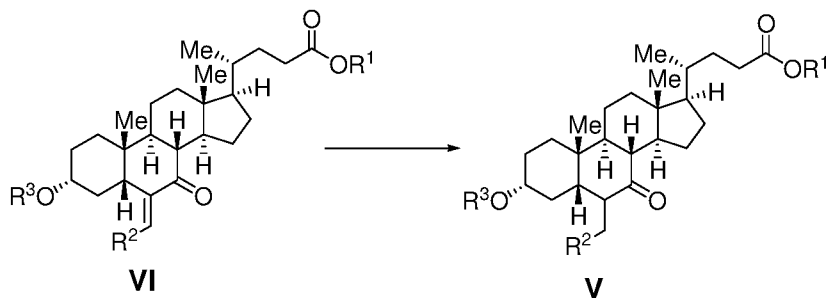
15

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。

20

## 权利要求书:

1. 一种如式 V 所示的化合物的制备方法, 包括通过如式 VI 所示的化合物在酸性物质和催化剂的存在下加氢反应制得化合物 V 的步骤,



5

其中,  $R^1$  为氢或羧基保护基;  $R^2$  为  $C_{1-5}$  烷基;  $R^3$  为氢或羟基保护基。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于,  $R^1$  为氢或  $C_{1-10}$  烷基, 优选为氢、甲基或乙基。

10

3. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于,  $R^2$  为甲基。

4. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于,  $R^3$  为氢或甲氧基甲基。

15

5. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于, 所述酸性物质选自有机酸或无机酸, 优选  $C_{1-5}$  烷基酸, 更优选乙酸或甲酸。

6. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于, 所述催化剂为钨碳、 $PtO_2$  或兰尼镍。

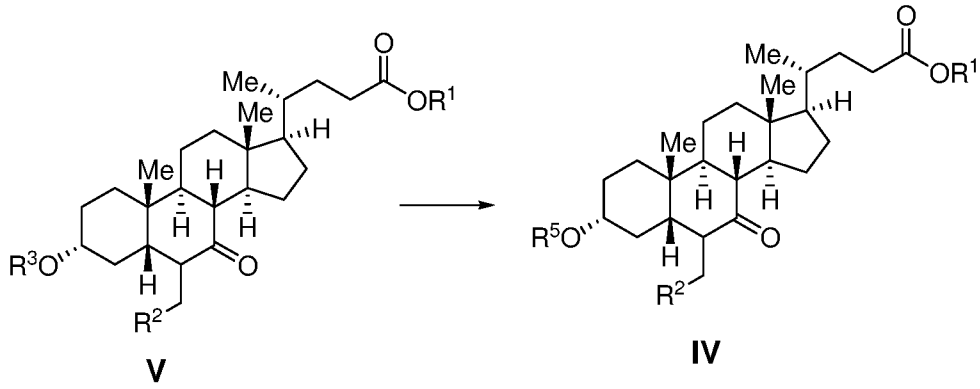
20

7. 一种奥贝胆酸的制备方法, 其特征在于包括根据权利要求 1~6 所述的制备如式 V 所示的化合物的步骤, 其中  $R^2$  为甲基。

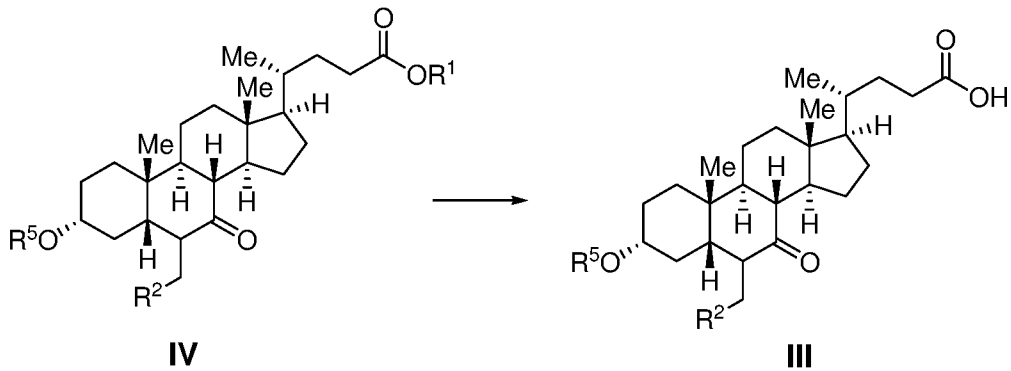
25

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法, 其特征在于,  $R^1$  为羧基保护基, 优选甲基或乙基;  $R^3$  为氢。

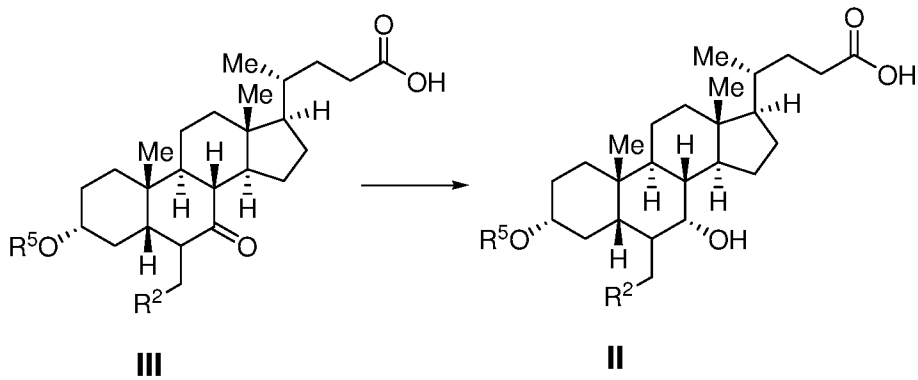
9. 根据权利要求 8 所述的制备方法, 其特征在于, 还包括将式 V 化合物的  $3\alpha$ -羟基保护得式 IV 化合物的步骤, 其中,  $R^5$  为羟基保护基, 优选甲氧基甲基,



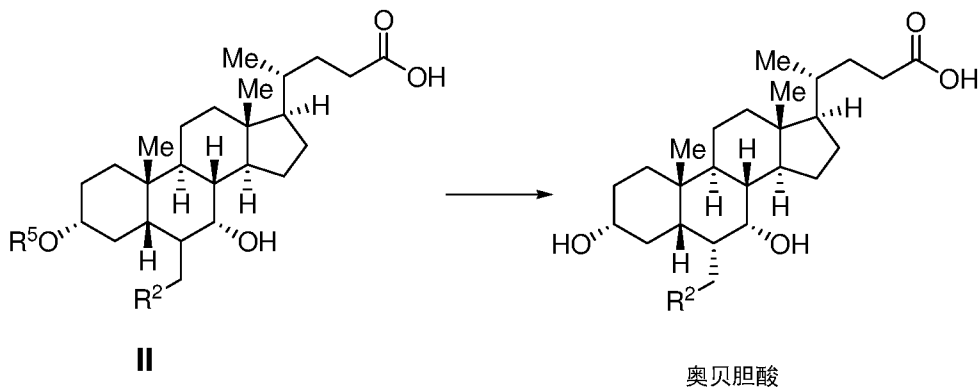
还包括式 IV 化合物在碱性条件下水解得式 III 化合物的步骤，



- 5 还包括式 III 化合物经过还原剂还原得式 II 化合物的步骤，所述还原剂优选硼氢化物，更优选硼氢化钠，



还包括式 II 化合物脱羟基保护基得到奥贝胆酸的步骤，



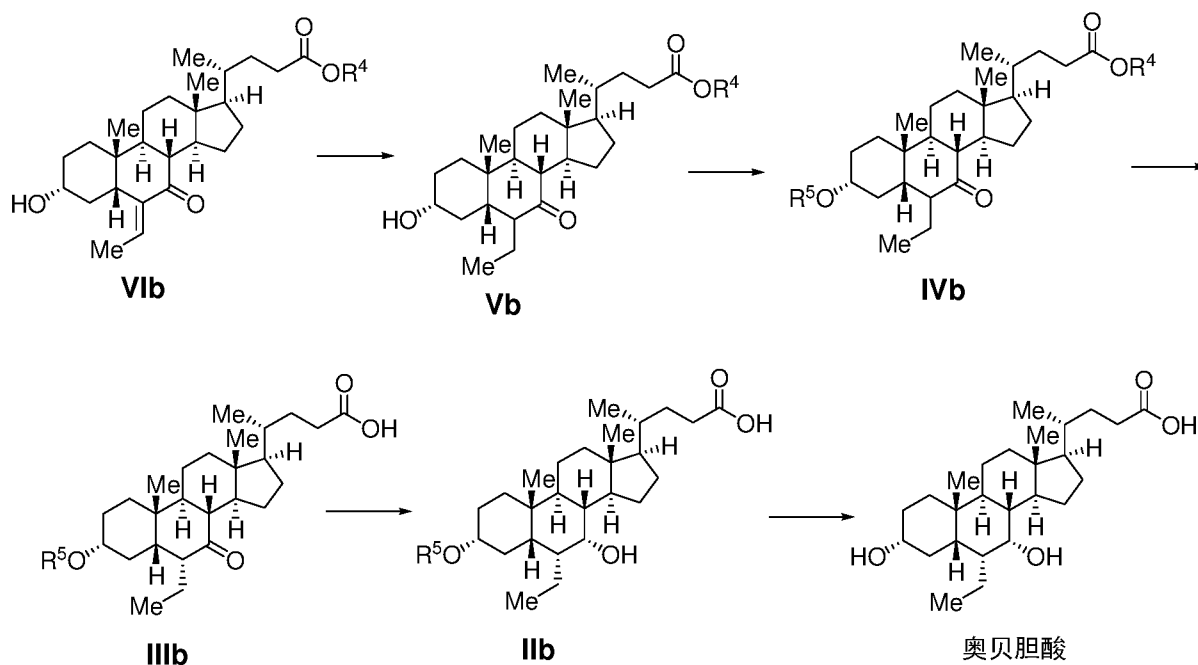
- 10 以及，任选地包括热处理选自化合物 V、IV、III 的化合物的步骤，所述热处理包

括在碱性条件下加热所述化合物，加热温度优选 95-105℃。

10. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于， $R^1$  为氢， $R^3$  为氢。

5 11. 根据权利要求 10 所述的制备方法，其特征在于，还包括式 V 化合物经过还原剂还原得奥贝胆酸的步骤，还包括任选地热处理式 V 化合物的步骤，其中还原剂优选硼氢化物，更优选硼氢化钠，所述热处理包括在碱性条件下加热所述化合物，加热温度优选 95-105℃。

10 12. 一种奥贝胆酸的制备方法，包括如下步骤：



1) 式 VIb 化合物在酸性物质和催化剂的存在下加氢反应制得式 Vb 化合物；

2) 将式 Vb 化合物的 3 $\alpha$ -羟基保护得式 IVb 化合物；

15 3) 式 IVb 化合物在碱性条件下水解，以及任选地热处理反应产物得式 IIIb 化合物；

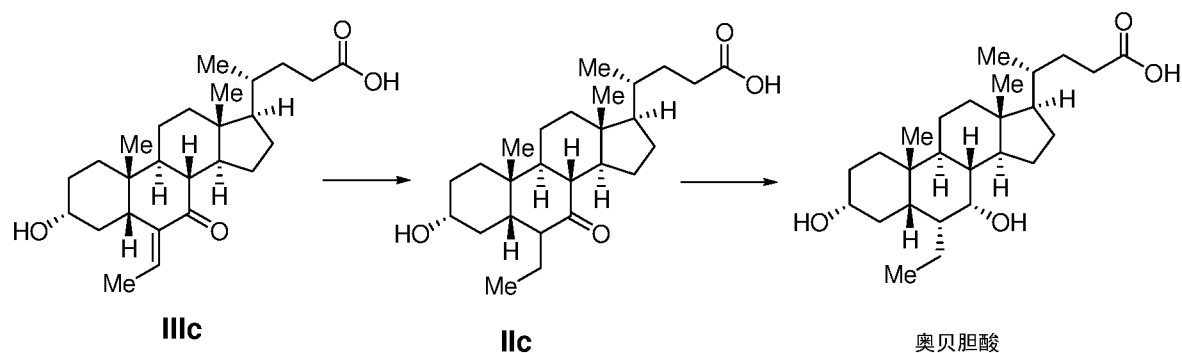
4) 式 IIIb 化合物经过硼氢化物还原得式 IIb 化合物；

5) 式 IIb 化合物脱羟基保护基得到奥贝胆酸，

其中， $R^4$  为羧基保护基，优选甲基或乙基； $R^5$  为羟基保护基，优选甲氧基甲基；

20 所述酸性介质优选甲酸或乙酸；所述催化剂优选钨碳；所述硼氢化物优选硼氢化钠，所述热处理包括在碱性条件下加热所述产物，加热温度优选 95-105℃。

13. 一种奥贝胆酸的制备方法，包括如下步骤：



- 1) 式 IIIc 化合物在酸性物质和催化剂的存在下加氢反应得式 IIc 化合物;
- 2) 任选地热处理式 IIc 化合物;
- 5 3) 式 IIc 化合物经过硼氢化物还原得到奥贝胆酸,

其中, 所述酸性介质优选甲酸或乙酸; 所述催化剂优选钨碳; 所述硼氢化物优选硼氢化钠, 所述热处理包括在碱性条件下加热所述式 IIc 化合物, 加热温度优选 95-105℃。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2017/092554**

## 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 9/-

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)

CAPLUS, REGISTRY, CASREACT, CNABS, DWPI, CNKI: reaction search carried out on 6-ethylene linkage according to the structure of formula VI, 6-ECDCA, Obeticholic acid, CAS Nos. 459789-99-2, 1887002-81-4, 1516887-31-2

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016045480 A1 (UNITRIS BIOPHARMA CO., LTD.), 31 March 2016 (31.03.2016), description, pages 7-9, tables, and embodiments 1-6	1-13
A	WO 2006122977 A2 (ERREGIERRE SPA), 23 November 2006 (23.11.2006), embodiment 1, steps f), g) and h')	1-13
X	CN 105669811 A (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.), 15 June 2016 (15.06.2016), description, page 16, embodiment 1, preparation of II-a from B-I-a and embodiment 2	1-8, 10-11
PX	WO 2016173524 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.), 03 November 2016 (03.11.2016), description, page 29, reaction route	1-13
PX	WO 2016173493 A1 (SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO., LTD.), 03 November 2016 (03.11.2016), description, page 23, embodiment 1, flowcharts	1-13
PX	CN 106008639 A (SHENZHEN TAJIRUI BIO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 October 2016 (12.10.2016), description, page 12, preparation of 5 from 4	1-13

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>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  
20 September 2017 (20.09.2017)

Date of mailing of the international search report  
**01 November 2017 (01.11.2017)**

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  
**ZHAO, Zhenzhen**  
Telephone No.: (86-10) **62086358**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/092554

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HE, Yan et al., "Application of Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis", NATURAL SCIENCE JOURNAL OF HARBIN NORMAL UNIVERSITY, volume 21, number 05, 31 December 2005 (31.12.2005), the whole document, page 56, right column, paragraph 1	1-13
X	CLAUDIO, D'.A. et al., "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Potent Dual Agonists of Nuclear and Membrane Bile Acid Receptors", J. MED. CHEM., volume 57, number 3, 04 January 2014 (04.01.2014), page 939, step e	1-6
A	CLAUDIO, D'.A. et al., "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Potent Dual Agonists of Nuclear and Membrane Bile Acid Receptors", J. MED. CHEM., volume 57, number 3, 04 January 2014 (04.01.2014), page 939, step e	7-13
A	CN 105669811 A (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.), 15 June 2016 (15.06.2016), description, page 16, embodiment 1, preparation of II-a from B-I-a and embodiment 2	9, 12-13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/CN2017/092554**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2016045480 A1	31 March 2016	CN 106459136 A	22 February 2017
WO 2006122977 A2	23 November 2006	JP 5127700 B2	23 January 2013
		CA 2608539 A1	23 November 2006
		AU 2006248906 B2	12 April 2012
		DE 602006011457 D1	11 February 2010
		JP 2008540612 A	20 November 2008
		EP 1888614 A2	20 February 2008
		IT MI20050912 A1	20 November 2006
		AU 2006248906 A1	23 November 2006
		DK 1888614 T3	10 May 2010
		CN 101203526 A	18 June 2008
		US 7994352 B2	09 August 2011
		CN 101203526 B	05 September 2012
		US 2008214515 A1	04 September 2008
		ES 2338698 T3	11 May 2010
		AT 453657 T	15 January 2010
		WO 2006122977 A3	18 January 2007
		EP 1888614 B1	30 December 2009
		CA 2608539 C	26 February 2013
CN 105669811 A	15 June 2016	HK 1223628 A1	04 August 2017
WO 2016173524 A1	03 November 2016	TW 201704251 A	01 February 2017
WO 2016173493 A1	03 November 2016	CN 106083978 A	09 November 2016
CN 106008639 A	12 October 2016	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/092554

<p><b>A. 主题的分类</b> C07J 9/00(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>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07J 9/-</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)) CAPLUS, REGISTRY, CASREACT, CNABS, DWPI, CNKI 依据式VI的结构进行了6-烯键反应检索, 奥贝胆酸, 6-ECDCA, Obeticholic acid, CAS No. 459789-99-2, 1887002-81-4, 1516887-31-2</p>																							
<p><b>C. 相关文件</b></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>A</td> <td>WO 2016045480 A1 (UNITRIS BIOPHARMA CO LTD) 2016年 3月 31日 (2016 - 03 - 31) 说明书第7-9页, 表格, 实施例1-6</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2006122977 A2 (ERREGIERRE SPA) 2006年 11月 23日 (2006 - 11 - 23) 实施例1步骤f), g), h')</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 105669811 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 说明书第16页, 实施例1中 B-I-a制备II-a, 实施例2</td> <td>1-8, 10-11</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2016173524 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD等) 2016年 11月 3日 (2016 - 11 - 03) 说明书第29页反应路线</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2016173493 A1 (SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO LTD) 2016年 11月 3日 (2016 - 11 - 03) 说明书第23页实施例1的流程图</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 106008639 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2016年 10月 12日 (2016 - 10 - 12) 说明书第12页4制备5</td> <td>1-13</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	A	WO 2016045480 A1 (UNITRIS BIOPHARMA CO LTD) 2016年 3月 31日 (2016 - 03 - 31) 说明书第7-9页, 表格, 实施例1-6	1-13	A	WO 2006122977 A2 (ERREGIERRE SPA) 2006年 11月 23日 (2006 - 11 - 23) 实施例1步骤f), g), h')	1-13	X	CN 105669811 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 说明书第16页, 实施例1中 B-I-a制备II-a, 实施例2	1-8, 10-11	PX	WO 2016173524 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD等) 2016年 11月 3日 (2016 - 11 - 03) 说明书第29页反应路线	1-13	PX	WO 2016173493 A1 (SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO LTD) 2016年 11月 3日 (2016 - 11 - 03) 说明书第23页实施例1的流程图	1-13	PX	CN 106008639 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2016年 10月 12日 (2016 - 10 - 12) 说明书第12页4制备5	1-13
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
A	WO 2016045480 A1 (UNITRIS BIOPHARMA CO LTD) 2016年 3月 31日 (2016 - 03 - 31) 说明书第7-9页, 表格, 实施例1-6	1-13																					
A	WO 2006122977 A2 (ERREGIERRE SPA) 2006年 11月 23日 (2006 - 11 - 23) 实施例1步骤f), g), h')	1-13																					
X	CN 105669811 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 说明书第16页, 实施例1中 B-I-a制备II-a, 实施例2	1-8, 10-11																					
PX	WO 2016173524 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD等) 2016年 11月 3日 (2016 - 11 - 03) 说明书第29页反应路线	1-13																					
PX	WO 2016173493 A1 (SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO LTD) 2016年 11月 3日 (2016 - 11 - 03) 说明书第23页实施例1的流程图	1-13																					
PX	CN 106008639 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2016年 10月 12日 (2016 - 10 - 12) 说明书第12页4制备5	1-13																					
<p><input checked="" 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: “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</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 “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 “&amp;” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期 2017年 9月 20日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期 2017年 11月 1日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址 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 传真号 (86-10) 62019451</p>		<p>授权官员 赵贞贞 电话号码 (86-10) 62086358</p>																					

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	何艳等. "催化氢化在有机合成中的应用" 哈尔滨师范大学自然科学学报, 第21卷, 第05期, 2005年 12月 31日 (2005 - 12 - 31), 全文, 第56页右栏第一段	1-13
X	CLAUDIO, D' Amore等. "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Potent Dual Agonists of Nuclear and Membrane Bile Acid Receptors" J. Med. Chem., 第57卷卷, 第3期, 2014年 1月 4日 (2014 - 01 - 04), 第939页步骤e	1-6
A	CLAUDIO, D' Amore等. "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Potent Dual Agonists of Nuclear and Membrane Bile Acid Receptors" J. Med. Chem., 第57卷卷, 第3期, 2014年 1月 4日 (2014 - 01 - 04), 第939页步骤e	7-13
A	CN 105669811 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 说明书第16页, 实施例1中 B-I-a制备II-a, 实施例2	9, 12-13

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/092554

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	2016045480	A1	2016年 3月 31日	CN	106459136	A	2017年 2月 22日
WO	2006122977	A2	2006年 11月 23日	JP	5127700	B2	2013年 1月 23日
				CA	2608539	A1	2006年 11月 23日
				AU	2006248906	B2	2012年 4月 12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
				IT	MI20050912	A1	2006年 11月 20日
				AU	2006248906	A1	2006年 11月 23日
				DK	1888614	T3	2010年 5月 10日
				CN	101203526	A	2008年 6月 18日
				US	7994352	B2	2011年 8月 9日
				CN	101203526	B	2012年 9月 5日
				US	2008214515	A1	2008年 9月 4日
				ES	2338698	T3	2010年 5月 11日
				AT	453657	T	2010年 1月 15日
				WO	2006122977	A3	2007年 1月 18日
				EP	1888614	B1	2009年 12月 30日
				CA	2608539	C	2013年 2月 26日
CN	105669811	A	2016年 6月 15日	HK	1223628	A1	2017年 8月 4日
WO	2016173524	A1	2016年 11月 3日	TW	201704251	A	2017年 2月 1日
WO	2016173493	A1	2016年 11月 3日	CN	106083978	A	2016年 11月 9日
CN	106008639	A	2016年 10月 12日		无		

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)