



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109678921 A

(43)申请公布日 2019.04.26

(21)申请号 201811337639.3

(22)申请日 2018.11.12

(66)本国优先权数据

201711214048.2 2017.11.28 CN

(71)申请人 华东师范大学

地址 200062 上海市普陀区中山北路3663号

(72)发明人 仇文卫 肖洁心 王杰

(74)专利代理机构 上海麦其知识产权代理事务所(普通合伙) 31257

代理人 董红曼

(51)Int.Cl.

C07J 9/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书11页

(54)发明名称

一种熊去氧胆酸的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种熊去氧胆酸的制备方法。采用胆酸为原料,经过3 $\alpha$ -羟基选择性保护、7 $\alpha$ -羟基选择性氧化,酯基保护、12 $\alpha$ -羟基甲磺酸酯化、选择性水解3位、24位保护基,消除,催化加氢制备得到所述熊去氧胆酸。本发明方法采用廉价的胆酸为原料,合成方法新颖、成本低、收率高、反应条件温和,操作简便,环境友好,便于工业化生产。

1. 一种熊去氧胆酸的制备方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:

(a) 在溶剂中,式(1)所示的胆酸与二酸酐类化合物发生酯化反应,选择性酯化3位羟基,得到式(2)化合物;

(b) 在溶剂中,式(2)化合物和氧化剂发生选择性氧化反应,选择性氧化7位羟基,得到式(3)化合物;

(c) 在溶剂中,式(3)化合物在缩合催化剂的作用下,与醇反应,得到式(4)化合物;

(d) 在溶剂中,式(4)化合物在催化剂的作用下,12位羟基与甲磺酰氯MsCl发生缩合反应,得到式(5)化合物;

方法一:

(e) 在溶剂中,式(5)化合物在水和碱的作用下发生水解反应,选择性水解3位、24位酯基保护基,得到式(6)化合物;

(f) 在溶剂中,式(6)化合物在碱催化下发生消除反应,得到式(7)化合物;

(g) 在溶剂中,式(7)化合物在催化剂、碱、氢气和金属氢化物的作用下发生还原反应,还原7位羰基和11位双键,得到式(I)化合物熊去氧胆酸;

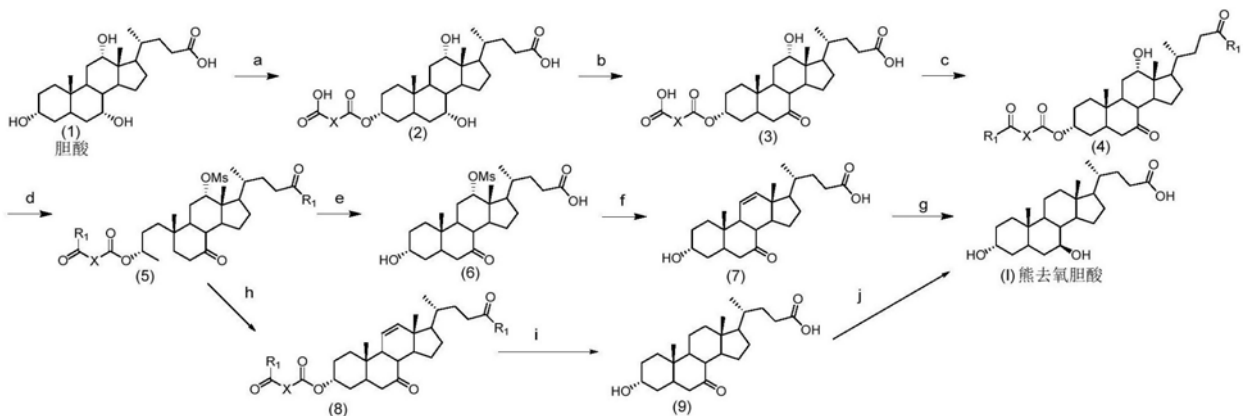
方法二:

(h) 在溶剂中,式(5)化合物在碱的催化下发生消除反应,得到式(8)化合物;

(i) 在溶剂中,式(8)化合物在催化剂、氢气及碱和水的作用下进行反应,11位双键被还原,酯基保护基被水解,得到式(9)所示的化合物;

(j) 在溶剂中,式(9)化合物在催化剂、碱和还原剂作用下反应,7位羰基被还原成7 $\beta$ -羟基,得到式(I)所示的熊去氧胆酸;

所述制备方法的反应路线如下:



其中X为饱和或不饱和烷基,R<sub>1</sub>为C1-C10的烷氧基或苄氧基。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(a)中,所述溶剂为吡啶、三乙胺、二乙胺、二异丙基乙基胺中的一种或多种;和/或,所述二酸酐类化合物为马来酸酐,丁二酸酐,戊二酸酐,己二酸酐中的一种或多种;和/或,所述式(1)所示的胆酸、二酸酐类化合物的摩尔比为1:(1~5);所述酯化反应的温度为0~100℃。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(b)中,所述溶剂选自丙酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、水中的一种或多种;和/或,所述氧化剂为N-溴代琥珀酰亚胺NBS,氯铬酸吡啶PCC,三氧化铬中的一种或多种;和/或,所述式(2)化合物、氧化剂的摩尔比为1:(1~5);所述选择性氧化反应的温度为0~100℃。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(c)中,所述缩合催化剂选自硫酸,盐酸,对甲苯磺酸,二环己基碳二亚胺DCC,1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐EDCI中的一种或多种;和/或,所述溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺DMF中的一种或多种;所述醇为C1-C10的一级醇。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(c)中,所述式(3)化合物与缩合催化剂的摩尔比为1:(1~5),所述式(3)化合物与醇的摩尔比为1:(1~10);和/或,所述反应的温度为0~100℃。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(d)中,所述溶剂为非质子溶剂,选自二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈、甲苯、氯仿、丙酮、吡啶中的一种或多种;和/或,所述催化剂为有机碱,选自吡啶、三乙胺、二乙胺、乙二胺、DMAP、N,N-二异丙基乙胺中的一种或多种。

7. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(d)中,所述式(4)化合物与甲磺酰氯MsCl、催化剂的摩尔比为1:(1~10):(1~10);和/或,所述缩合反应的温度为0~60℃。

8. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(e)中,所述溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮、四氢呋喃、乙腈、DMSO中的一种或多种;和/或,所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾中的一种或多种;和/或,所述水和溶剂的体积比为1:(1~20);所述式(5)化合物、碱的摩尔比为1:(2~20);和/或,所述水解反应的温度为0~60℃。

9. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(f)中,所述溶剂为高沸点溶剂,选自甲苯、N-甲基吡咯烷酮NMP、N,N-二甲基甲酰胺DMF、N,N-二甲基丙烯基脲DMPU、二甲基亚砷DMSO中的一种或多种;所述碱为无机碱,选自氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、乙酸钠、乙酸钾中的一种或多种。

10. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(f)中,所述式(6)化合物与碱的摩尔比为1:(1~20);所述消除反应的温度为20~150℃;所述消除反应的时间为5~20h。

11. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(g)中,所述溶剂为醇类,选自甲醇,乙醇,异丙醇,叔丁醇,仲丁醇中的一种或多种;和/或,所述催化剂为雷尼镍和/或钨碳;所述氢气压力为0.1~10MPa;和/或,所述碱为甲醇钠,乙醇钠,叔丁醇钾,叔丁醇钠,异丙醇钾中的一种或多种;和/或,所述金属氢化物为硼氢化试剂,选自硼氢化钾,硼氢化钠中的一种或多种;和/或,所述还原反应的温度为0~100℃。

12. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(g)中,所述式(7)化合物与催化剂的质量比为1:(5~10);所述式(7)化合物与金属氢化物、碱的摩尔比为1:(5~10):(1~5)。

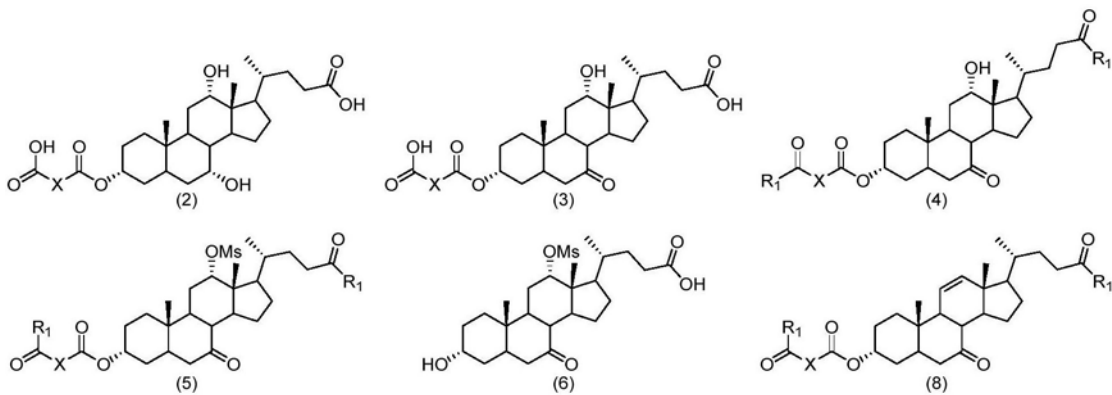
13. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(h)中,所述溶剂为高沸点溶剂,选自甲苯、N-甲基吡咯烷酮NMP、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基丙烯基脲DMPU、二甲基亚砷DMSO中的一种或多种;和/或,所述碱为无机碱,选自氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、乙酸钠、乙酸钾中的一种或多种;和/或,所述式(5)化合物与碱的摩尔比为1:(1~20);和/或,所述消除反应的温度为20~150℃;和/或,所述消除反应的时间为5~20h。

14. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(i)中,所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、四氢呋喃中的一种或多种;和/或,所述催化剂为钨碳,雷尼镍中的一种或两种;和/或,所述碱为氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化锂,叔丁醇钾,甲醇钠,乙醇钠中的一种或多种;和/或,所述氢气压力为0.1~10MPa;和/或,所述式(8)化合物、催化剂的质量比

为1: (0.1~5) ;和/或,所述反应的温度为0~100℃。

15. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(j)中,所述溶剂为醇类溶剂,选自乙醇,异丙醇,叔丁醇,仲丁醇中的一种或多种;和/或,所述催化剂为雷尼镍;和/或,所述碱为叔丁醇钾、叔丁醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠中的一种或多种;和/或,所述还原剂为硼氢化钾、硼氢化钠中的一种或两种;和/或,所述式(9)化合物、催化剂的重量比为1: (5-10) ;和/或,所述式(9)化合物、碱、还原剂的摩尔比为1: (1~10) : (1~10) ;和/或,所述反应的温度为0~60℃。

16. 3-羧酸烷酰氧基-7,12-羟基-5β-胆酸、3-羧酸烷酰氧基-7-羰基-12-羟基-5β-胆酸、3-羧酸酯烷酰氧基-7-羰基-12-羟基-5β-胆酸酯、3-羧酸酯烷酰氧基-7-羰基-12-甲磺酰氧基-5β-胆酸酯、3-羟基-7-羰基-12-甲磺酰氧基-5β-胆酸、3-羧酸酯烷酰氧基-7-羰基-5β-11-胆烯酸酯,其特征在于,其结构分别如式(2)、式(3)、式(4)、式(5)、式(6)、式(8)所示:



其中,X为饱和或不饱和烷烃,R<sub>1</sub>为C1-C10的烷氧基或苄氧基。

## 一种熊去氧胆酸的制备方法

## 技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体涉及一种熊去氧胆酸的制备方法。

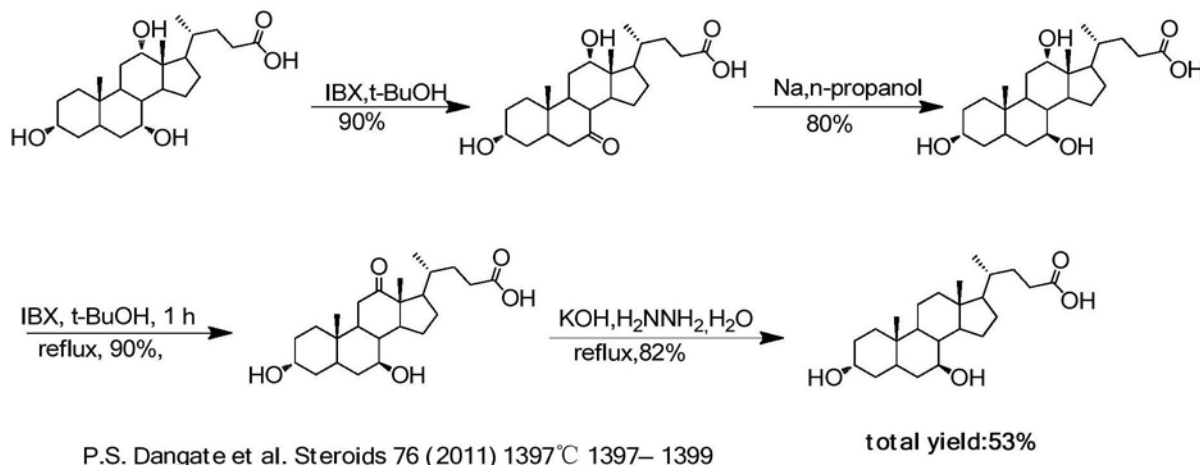
## 背景技术

[0002] 熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic Acid),化学名3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -二羟基-5 $\beta$ -胆甾烷-24-酸。熊去氧胆酸可促进内源性胆汁酸的分泌,减少重吸收;拮抗疏水性胆汁酸的细胞毒作用,保护肝细胞膜;溶解胆固醇性结石,并具有免疫调节作用,是保肝抗炎的常用药品。2015年我国熊去氧胆酸市场有8.5亿左右,但95%医院市场为进口产品,德国福克大药厂市场占有率最大,2015年其熊去氧胆酸(商品名为优思弗)在中国的销售额达6.6亿人民币。

[0003] 近年来,在化学合成熊去氧胆酸的研究上,虽有文献(Steroids,76,2011,1397-1399)以及专利(WO2014020024A1)和(CN 103319560 A)的报道,但是都存在着原料昂贵,反应条件苛刻,产率较低等问题,大多都不适合工业化生产。

[0004] 文献报道的熊去氧胆酸的合成步骤如下:

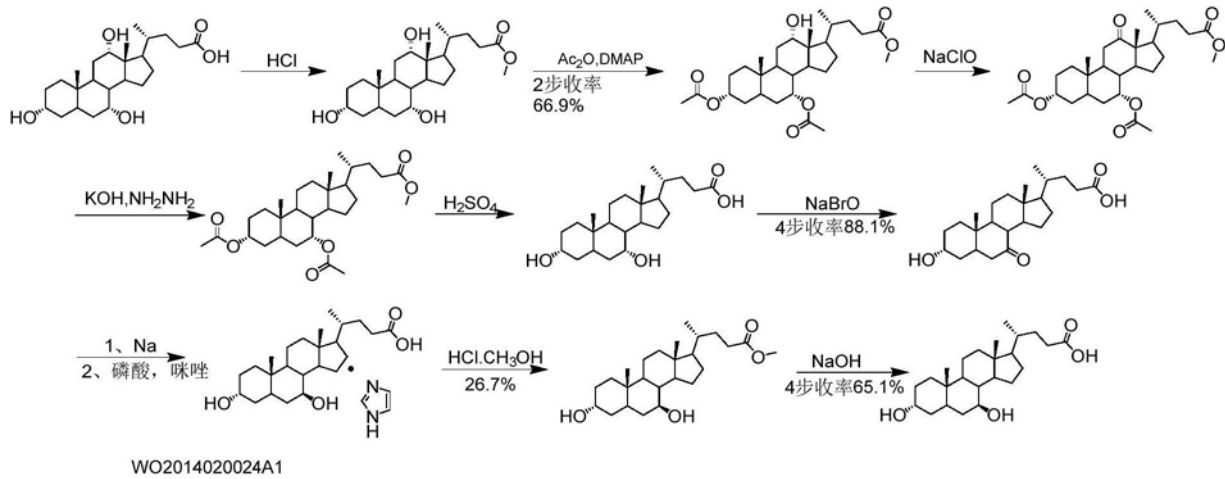
[0005]



## 路线 (a)

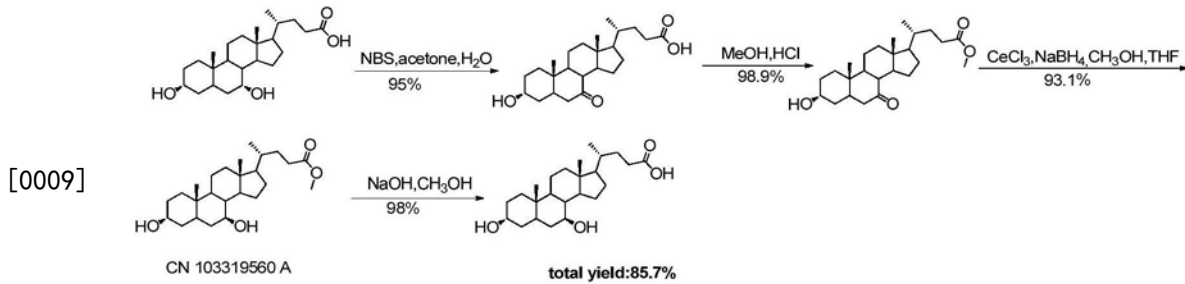
[0006] (1) 合成路线(a)是以胆酸为原料,使用IBX在常温下选择性氧化7位羟基,加热下选择性氧化12位羟基。这条路线虽然以较高收率(53%)合成了熊去氧胆酸。但是,其在实际生产中的可行性还有待考证,并且IBX单价较高,易爆,因此这条路线不适合工业上大规模生产。与此同时,反应用到了黄鸣龙还原,需要高温,对设备要求高,耗能多,工业化难度大,成本高。

[0007]



## 路线 (b)

[0008] (2) 合成路线 (b) 缺点是共十步反应, 较为繁琐, 且用到了黄鸣龙还原及金属钠, 高温及危险性大, 总收率 (10%) 低。



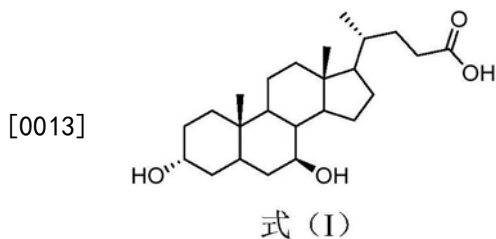
## 路线 (c)

[0010] (3) 合成路线 (c) 用鹅去氧胆酸为原料, 合成熊去氧胆酸, 虽然收率 (85.7%) 较高, 但是以鹅去氧胆酸为原料, 成本高。

## 发明内容

[0011] 本发明克服现有技术的上述缺陷, 提供一种高效、简便的制备熊去氧胆酸的化学方法, 采用廉价的胆酸为原料, 合成熊去氧胆酸。本发明合成方法新颖、成本低、收率高、环境友好, 便于工业化生产。

[0012] 熊去氧胆酸的结构如式 (I) 所示:



[0014] 本发明提供了一种熊去氧胆酸的制备方法, 包括以下步骤:

[0015] (a) 在溶剂中, 式 (1) 所示的胆酸与二酞酸类化合物发生酯化反应, 选择性酯化 3 位羟基, 得到式 (2) 化合物;

[0016] (b) 在溶剂中,式(2)化合物和氧化剂发生选择性氧化反应,选择性氧化7位羟基,得到式(3)化合物;

[0017] (c) 在溶剂中,式(3)化合物在缩合催化剂的作用下,与醇反应,得到式(4)化合物;

[0018] (d) 在溶剂中,式(4)化合物在催化剂的作用下,12位羟基与甲磺酰氯(MsCl)发生缩合反应,得到式(5)化合物;

[0019] 方法一:

[0020] (e) 在溶剂中,式(5)化合物在水和碱的作用下发生水解反应,选择性水解3位、24位酯基保护基,得到式(6)化合物;

[0021] (f) 在溶剂中,式(6)化合物在碱的催化下发生消除反应,得到式(7)化合物;

[0022] (g) 在溶剂中,式(7)化合物在催化剂、碱、氢气和金属氢化物的作用下发生还原反应,还原7位羰基和11位双键,得到式(I)化合物熊去氧胆酸。

[0023] 方法二:

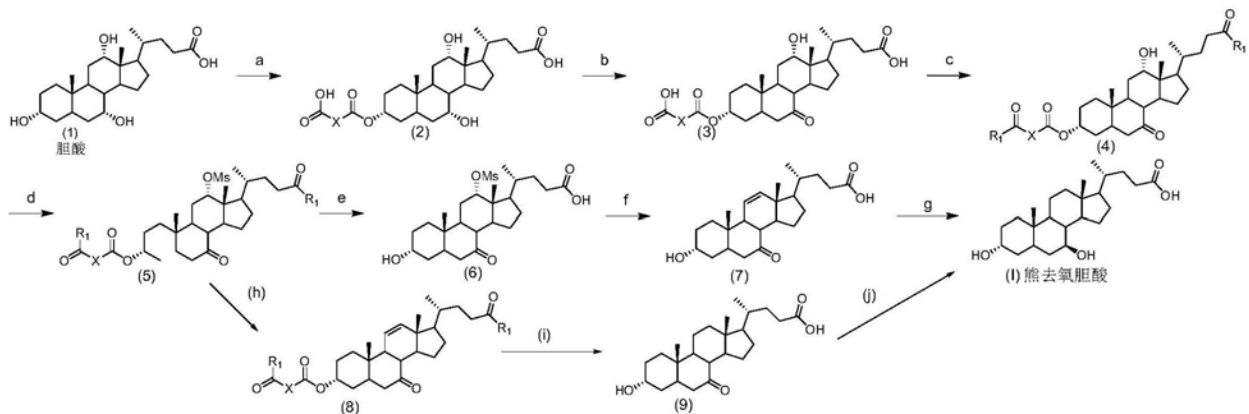
[0024] (h) 在溶剂中,式(5)化合物在碱的催化下发生消除反应,得到式(8)化合物;

[0025] (i) 在溶剂中,式(8)化合物在催化剂、氢气及碱和水的作用下进行反应,11位双键被还原,酯基保护基被水解,得到式(9)所示的化合物;

[0026] (j) 在溶剂中,式(9)化合物在催化剂、碱和还原剂作用下反应,7位羰基被还原成 $\beta$ -羟基,得到式(I)所示的熊去氧胆酸。

[0027] 所述制备方法的反应路线如下:

[0028]



[0029] 其中,X为饱和或不饱和烷基, $R_1$ 为C1-C10的烷氧基或苄氧基。

[0030] 优选地,X为饱和或不饱和C1-C10的烷基, $R_1$ 为C1-C10的烷氧基或苄氧基。

[0031] 进一步优选地,X为甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基, $R_1$ 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、苄氧基。

[0032] 进一步优选地,X为乙基, $R_1$ 为苄氧基。

[0033] 本发明步骤(a)中,所述溶剂为吡啶、三乙胺、二乙胺、二异丙基乙基胺中的一种或多种;优选地,为吡啶。

[0034] 本发明步骤(a)中,所述二酸酐类化合物为马来酸酐,丁二酸酐,戊二酸酐,己二酸酐等中的一种或多种;优选地,为丁二酸酐。

[0035] 本发明步骤(a)中,所述式(1)所示的胆酸、二酸酐类化合物的摩尔比为1:(1~5);优选地,为1:2。

[0036] 本发明步骤(a)中,所述酯化反应的温度为0~100℃;优选地,为20~100℃;进一步优选地,为80℃。

[0037] 本发明步骤(a)中,所述酯化反应的时间为1~20h;优选地,为8~20h;进一步优选地,为14h。

[0038] 本发明步骤(a)中,二酸酐类化合物的加料方式为分批加入或一次性加入。

[0039] 在一具体实施方式中,所述步骤(a)具体按照如下步骤进行:将式(1)化合物胆酸溶于溶剂中,加入二酸酐类化合物。反应结束后,倒入水中,抽滤,滤饼烘干,得到式(2)化合物。

[0040] 本发明步骤(b)中,所述溶剂选自丙酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、水等中的一种或多种;优选地,为丙酮和水的混合溶剂;进一步优选地,为丙酮:水(体积比)=3:1的混合溶剂。

[0041] 本发明步骤(b)中,所述式(2)化合物、氧化剂的摩尔比为1:(1~5);优选地,为1:1.3。

[0042] 本发明步骤(b)中,所述氧化剂为N-溴代琥珀酰亚胺(NBS),氯铬酸吡啶(PCC),三氧化铬等中的一种或多种;优选地,为N-溴代琥珀酰亚胺。

[0043] 本发明步骤(b)中,所述选择性氧化反应的温度为0~100℃;优选地,为25℃。

[0044] 本发明步骤(b)中,所述选择性氧化反应的时间为1~10h;优选地,为2h。

[0045] 本发明步骤(b)优选在避光条件下进行。

[0046] 在一具体实施方式中,所述步骤(b)具体按照如下步骤进行:将式(2)化合物溶于溶剂中,加入N-溴代琥珀酰亚胺(NBS),避光反应。反应结束后,加入亚硫酸氢钠,旋蒸除去部分溶剂,倒入水中,抽滤,烘干,得到式(3)化合物。

[0047] 本发明步骤(c)中,所述缩合催化剂为硫酸,盐酸,对甲苯磺酸,二环己基碳二亚胺(DCC),1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)等中的一种或多种;优选地,为二环己基碳二亚胺(DCC)。

[0048] 本发明步骤(c)中,所述式(3)化合物与缩合催化剂的摩尔比为1:(1~5);优选地,为1:2.4。

[0049] 本发明步骤(c)中,所述式(3)化合物与醇的摩尔比为1:(1~10);优选地,为1:2。

[0050] 本发明步骤(c)中,所述溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)等中的一种或多种;优选地,为二氯甲烷。

[0051] 本发明步骤(c)中,所述醇为C1-C10的一级醇,包括甲醇,乙醇,丙醇,苄醇等中的一种或多种;优选地,为苄醇。

[0052] 本发明步骤(c)中,所述反应的温度为0~100℃;优选地,为0~80℃;进一步优选地,为25℃。

[0053] 本发明步骤(c)中,所述反应的时间为1~20h;优选地,为3h。

[0054] 在一具体实施方式中,所述步骤(c)具体按照如下步骤进行:将式(3)化合物溶于溶剂中,加入缩合催化剂,再加入醇。反应结束后,加稀盐酸洗,水洗,饱和氯化钠溶液洗,有机相减压浓缩至干得式(4)化合物。

[0055] 本发明步骤(d)中,所述溶剂为非质子溶剂,选自二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈、甲苯、氯仿、丙酮、吡啶等中的一种或多种;优选地,为二氯甲烷。



[0056] 本发明步骤(d)中,所述式(4)化合物与MsCl、催化剂的摩尔比为1:(1~10):(1~10);优选地,为1:5:5。

[0057] 本发明步骤(d)中,所述催化剂为有机碱,选自吡啶、三乙胺、二乙胺、乙二胺、DMAP、N,N-二异丙基乙胺等中的一种或多种;优选地,为DMAP。

[0058] 本发明步骤(d)中,所述缩合反应的温度为0~60℃;优选地,为20~60℃;进一步优选地,为25℃。

[0059] 本发明步骤(d)中,所述缩合反应的时间为2~10h;优选地,为8h。

[0060] 在一具体实施方式中,所述步骤(d)具体按照如下步骤进行:将式(4)化合物溶于溶剂中,加入甲磺酰氯(MsCl),催化剂,在合适的温度下反应。反应结束后,加入稀盐酸,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠溶液洗,有机相减压浓缩至干,得到式(5)化合物。

[0061] 本发明步骤(e)中,所述溶剂选自甲醇,乙醇,丙酮,乙腈,DMSO,四氢呋喃等中的一种或多种;优选地,为四氢呋喃。

[0062] 本发明步骤(e)中,所述碱选自氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化钾,甲醇钠,乙醇钠,叔丁醇钾等中的一种或多种;优选地,为氢氧化钠。

[0063] 本发明步骤(e)中,所述水和溶剂的体积比为1:(1~20);优选地,为1:5。

[0064] 本发明步骤(e)中,所述式(5)化合物、碱的摩尔比为1:(2~20);优选地,为1:(2~10);进一步优选地,为1:10。

[0065] 本发明步骤(e)中,所述水解反应的时间为1~8h;优选地,为3h。

[0066] 本发明步骤(e)中,所述水解反应的温度为0~60℃;优选地,为25℃。

[0067] 在一具体实施方式中,所述步骤(e)具体按照如下步骤进行:将式(5)化合物溶于溶剂中,加入碱和水,在合适的温度下反应。反应结束后,加入稀盐酸,将反应液倒入水中,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠溶液洗,有机相浓缩至干,柱层析得到式(6)化合物。

[0068] 本发明步骤(f)中,所述溶剂为高沸点溶剂,选自甲苯、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基丙基脲(DMPU)、二甲基亚砷(DMSO)等中的一种或多种;优选地,为N-甲基吡咯烷酮(NMP)。

[0069] 本发明步骤(f)中,所述碱为无机碱,选自氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸钾,碳酸钠,乙酸钾,乙酸钠等中的一种或多种;优选地,为碳酸钾。

[0070] 本发明步骤(f)中,所述式(6)化合物与碱的摩尔比为1:(1~20);优选地,为1:(1~10);进一步优选地,为1:10。

[0071] 本发明步骤(f)中,所述消除反应的温度为20~150℃;优选地,为100~140℃;进一步优选地,为125℃。

[0072] 本发明步骤(f)中,所述消除反应的时间为5~20h;优选地,为5~10h;进一步优选地,为125℃反应8h。

[0073] 在一具体实施方式中,所述步骤(f)具体按照如下步骤进行:将式(6)化合物溶于高沸点溶剂中,加入碱,在合适的温度下反应。反应结束后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取,水洗、饱和氯化钠溶液洗,有机相减压浓缩至干,得到式(7)化合物。

[0074] 本发明步骤(g)中,所述溶剂为醇类,选自甲醇,乙醇,异丙醇,叔丁醇,仲丁醇等中的一种或多种;优选地,为异丙醇。

[0075] 本发明步骤(g)中,所述催化剂为钨碳或者雷尼镍等中的一种或几种;优选地,为雷尼镍;进一步优选地,为雷尼镍(50 $\mu$ m)。

[0076] 本发明步骤(g)中,所述碱为甲醇钠,乙醇钠,叔丁醇钾,叔丁醇钠,异丙醇钾等中的一种或几种;优选地,为叔丁醇钾。

[0077] 本发明步骤(g)中,所述金属氢化物为硼氢化试剂,选自硼氢化钾或者硼氢化钠等中的一种或多种;优选地,为硼氢化钾。

[0078] 本发明步骤(g)中,所述氢气压力为0.1~10MPa;优选地,为3MPa。

[0079] 本发明步骤(g)中,所述式(7)化合物与催化剂的质量比为1:(5~10);优选地,为1:5。

[0080] 本发明步骤(g)中,所述式(7)化合物与金属氢化物、碱的摩尔比为1:(5~10):(1~5);优选地为1:3:1.05。

[0081] 本发明步骤(g)中,所述还原反应的时间为5~24小时,优选地,为24小时。

[0082] 本发明步骤(g)中,所述还原反应的温度为0~100 $^{\circ}$ C;优选地,20~60 $^{\circ}$ C;进一步优选地,为50 $^{\circ}$ C。

[0083] 在一具体实施方式中,所述步骤(g)具体按照如下步骤进行:将式(7)化合物于高压反应釜内溶于溶剂中,在催化剂的作用下,在碱、氢气和金属氢化物的作用下,在合适的温度下反应。反应结束加醋酸调pH为酸性,抽滤除去催化剂,乙酸乙酯萃取,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,浓缩柱层析得式(I)化合物熊去氧胆酸。

[0084] 本发明步骤(h)中,所述溶剂为高沸点溶剂,选自甲苯、N-甲基吡咯烷酮NMP、N,N-二甲基甲酰胺DMF、N,N-二甲基丙烯基脲DMPU、二甲基亚砷DMSO等中的一种或多种;优选地,为N-甲基吡咯烷酮NMP。

[0085] 本发明步骤(h)中,所述碱为无机碱,选自氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸钠,碳酸钾,乙酸钠,乙酸钾中的一种或多种;优选地,为乙酸钾。

[0086] 本发明步骤(h)中,所述式(5)化合物与碱的摩尔比为1:(1~20);优选地,为1:(1~10);进一步优选地,为1:10。

[0087] 本发明步骤(h)中,所述消除反应的温度为20~150 $^{\circ}$ C;优选地,为125 $^{\circ}$ C。

[0088] 本发明步骤(h)中,所述消除反应的时间为5~20h;优选地,为5~10h;进一步优选地,为8h;进一步优选地,为125 $^{\circ}$ C反应8h。

[0089] 在一具体实施方式中,所述步骤(h)具体按照如下步骤进行:将式(5)化合物溶于高沸点溶剂中,加入碱,在合适的温度下反应。反应结束后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取,水洗、饱和氯化钠溶液洗,有机相减压浓缩至干,得到式(8)化合物。

[0090] 本发明步骤(i)中,所述催化剂为钨碳或者雷尼镍中的一种或几种;优选地,为雷尼镍。

[0091] 本发明步骤(i)中,所述氢气压力为0.1~10MPa;优选地,为3MPa。

[0092] 本发明步骤(i)中,所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、四氢呋喃等中的一种或多种;优选地,为异丙醇。

[0093] 本发明步骤(i)中,所述式(8)化合物、催化剂的质量比为1:(0.1~5);优选地,为1:3。

[0094] 本发明步骤(i)中,所述碱为氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化锂,叔丁醇钾,甲醇钠,乙

醇钠等中的一种或多种;优选地,为氢氧化钠。

[0095] 本发明步骤(i)中,所述反应时间为1~48h;优选地,为20~30h;进一步优选地为24h。

[0096] 本发明步骤(i)中,所述反应温度为0~100℃;优选地,为50℃。

[0097] 在一具体实施方式中,所述步骤(i)具体按照如下步骤进行:将式(8)化合物置于高压反应釜内溶于溶剂中,在催化剂的作用下,在氢气的作用下,在合适的温度下,脱除酯基保护基和还原11位双键。打开高压反应釜,加入水和弱酸搅拌。反应结束后,抽滤除去催化剂,加入碱和水反应2h,加入稀盐酸调节pH呈酸性,旋蒸除去部分溶剂,倒入水中,用乙酸乙酯萃取,减压浓缩,得目标化合物式(9)。

[0098] 本发明步骤(j)中,所述催化剂为雷尼镍。

[0099] 本发明步骤(j)中,所述溶剂为醇类溶剂,选自乙醇,异丙醇,叔丁醇、仲丁醇等中的一种或多种;优选地,为异丙醇。

[0100] 本发明步骤(j)中,所述还原剂为硼氢化钾、硼氢化钠等中的一种或多种;优选地,为硼氢化钾。

[0101] 本发明步骤(j)中,所述式(9)化合物、催化剂的重量比为1:(5-10);优选地,为1:5。

[0102] 本发明步骤(j)中,所述式(9)化合物、碱、还原剂的摩尔比为1:(1~10):(1~10);优选地,为1:1:3。

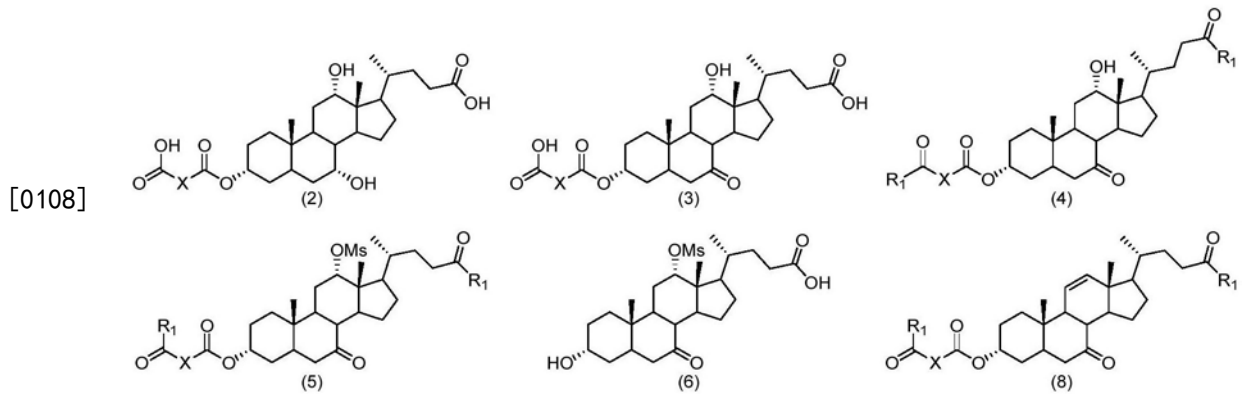
[0103] 本发明步骤(j)中,所述碱为叔丁醇钾、叔丁醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠等中的一种或多种;优选地,为叔丁醇钾。

[0104] 本发明步骤(j)中,所述反应温度为0~60℃;优选地,为40℃。

[0105] 本发明步骤(j)中,所述反应时间为5-48h;优选地,为24h。

[0106] 在一具体实施方式中,所述步骤(j)具体按照如下步骤进行:将式(9)化合物溶解在合适的溶剂中,加入催化剂,在合适的温度下反应。反应结束后,抽滤除去催化剂。滤液加水和乙酸乙酯萃取,然后水洗,饱和氯化钠溶液洗,有机相减压浓缩至干,得到目标化合物式(I)熊去氧胆酸。

[0107] 本发明还提出了新的化合物3-羧酸烷酰氧基-7,12-羟基-5 $\beta$ -胆酸、3-羧酸烷酰氧基-7-羰基-12-羟基-5 $\beta$ -胆酸、3-羧酸酯烷酰氧基-7-羰基-12-羟基-5 $\beta$ -胆酸酯、3-羧酸酯烷酰氧基-7-羰基-12-甲磺酰氧基-5 $\beta$ -胆酸酯、3-羟基-7-羰基-12-甲磺酰氧基-5 $\beta$ -胆酸、3-羧酸酯烷酰氧基-7-羰基-5 $\beta$ -11-胆烯酸酯,其结构分别如式(2)、式(3)、式(4)、式(5)、式(6)、式(8)所示:



[0109] 其中, X为饱和或不饱和烷烃, R<sub>1</sub>为C1-C10的烷氧基或苄氧基。

[0110] 优选地, X为甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基, R<sub>1</sub>为甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、苄氧基。

[0111] 进一步优选地, X为乙基, R<sub>1</sub>为苄氧基。

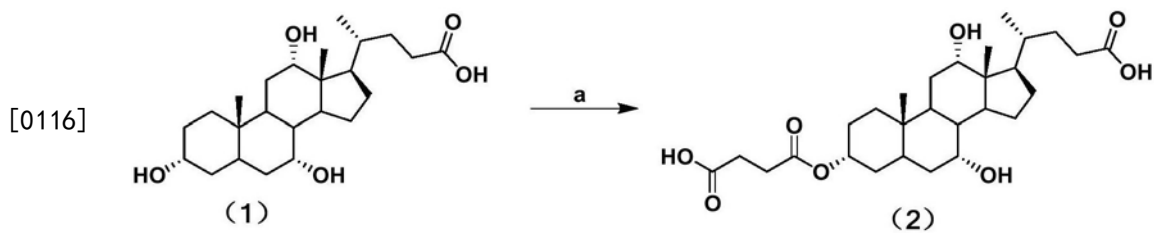
[0112] 本发明的有益效果在于, 本发明提供一种熊去氧胆酸的合成方法, 原料价廉易得, 相较于以猪去氧胆酸, 鹅去氧胆酸为原料成本更低, 相较于包含黄鸣龙还原及金属钠, 金属钾的路线反应条件温和, 对设备的要求不高, 操作简便, 环境友好, 效率高、收率高、便于大规模工业化生产。

### 具体实施方式

[0113] 结合以下具体实施例, 对本发明作进一步详细说明, 实施本发明的过程、条件、试剂、实验方法等, 除以下专门提及的内容之外, 均为本领域的普遍知识和公知常识, 本发明没有特别限制内容。

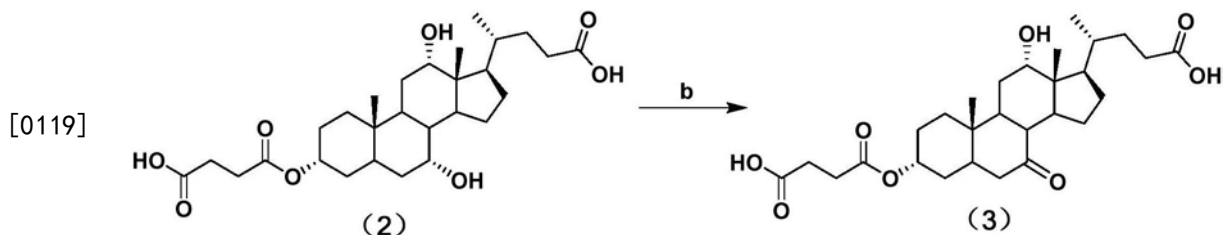
[0114] 实施例一

[0115] 1、式(2)化合物的合成



[0117] 胆酸(10.00g, 24.5mmol)溶解在吡啶(50mL)中, 加入丁二酸酐(3.43g, 34.3mmol), 升温至80℃反应7小时, 补加2.00g丁二酸酐, 反应7小时。TLC检测原料反应完全后, 将反应液冷却至室温, 倒入2M盐酸中, 搅拌15min静置, 冷藏。抽滤, 滤饼, 干燥后得式(2)化合物(12.50, 白色固体, 99%)。

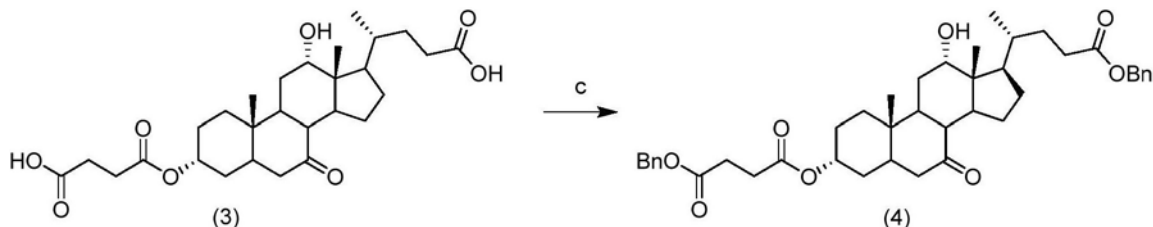
[0118] 2、式(3)化合物的合成



[0120] 式(2)化合物粗品(12.50g, 24.5mmol)溶解在丙酮(90mL)和水(30mL)混合溶剂中, 加入NBS(7.81g, 43.8mmol), 升至40℃避光反应2小时。TLC检测原料反应完全后, 冷却至室温, 加入30mL亚硫酸氢钠溶液将反应淬灭。反应液倒入冰水中, 冷藏静置1小时, 抽滤, 滤饼干燥即得式(3)化合物(12.10g, 白色固体, 97%)。产品无需纯化, 直接投下一步反应。

[0121] 3、式(4)化合物的合成

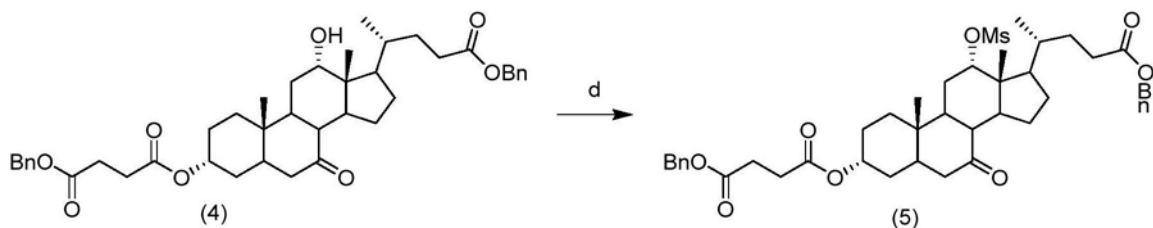
[0122]



[0123] 将式(3)化合物(11.50g, 22.7mmol)溶解在80mL二氯甲烷中, 加入DCC(11.22g, 54.5mmol)和DMAP(280mg, 2.3mmol), 加入苄醇(25mL, 0.23mol), 室温反应3小时。TLC检测反应完全后, 抽滤除去未反应的DCC和生成的DCU, 滤液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取(100mL×3)水相, 合并有机相, 用氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后硅胶柱层析(PE:EA=3:1)得到式(4)化合物(15.30g, 白色固体, 产率98%)。

[0124] 4、式(5)化合物的合成

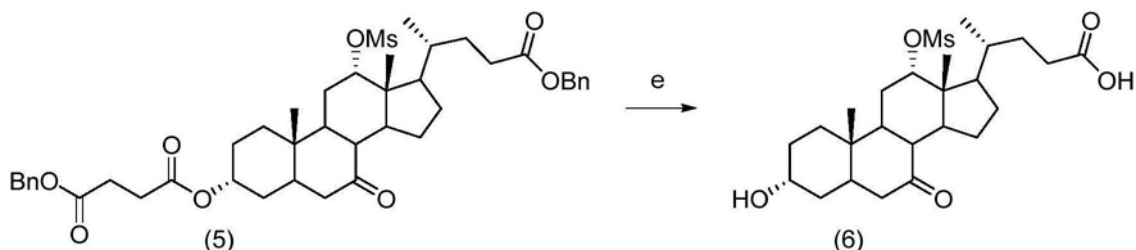
[0125]



[0126] 将式(4)化合物(15.30g, 22.3mmol)溶解在60mL吡啶中, 氮气保护, 滴加MsCl(3.6mL, 45.4mmol), 室温25℃反应8小时。TLC检测反应完全后, 冰浴下加入2M盐酸和水, 用乙酸乙酯萃取(80mL×3)水相, 合并有机相, 分别用2M盐酸, 水, 饱和氯化铵溶液, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后硅胶柱层析(PE:EA=3:1)得到式(5)化合物(16.50g, 白色固体, 产率97%)。

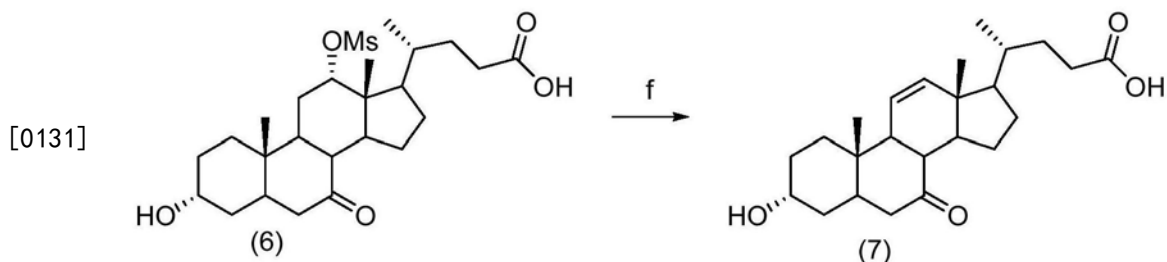
[0127] 5、式(6)化合物的合成

[0128]



[0129] 将式(5)化合物(7.78g, 10mmol)溶解于100mL甲醇中, 加入氢氧化钠(240mg, 60mmol), 水20mL, 25℃反应3小时。TLC检测反应完毕后, 旋蒸去除部分溶剂, 倒入水中, 乙酸乙酯萃取(80mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩, 柱层析(DCM:MeOH=20:1)得式(6)化合物(4.44g, 白色固体, 92%)。

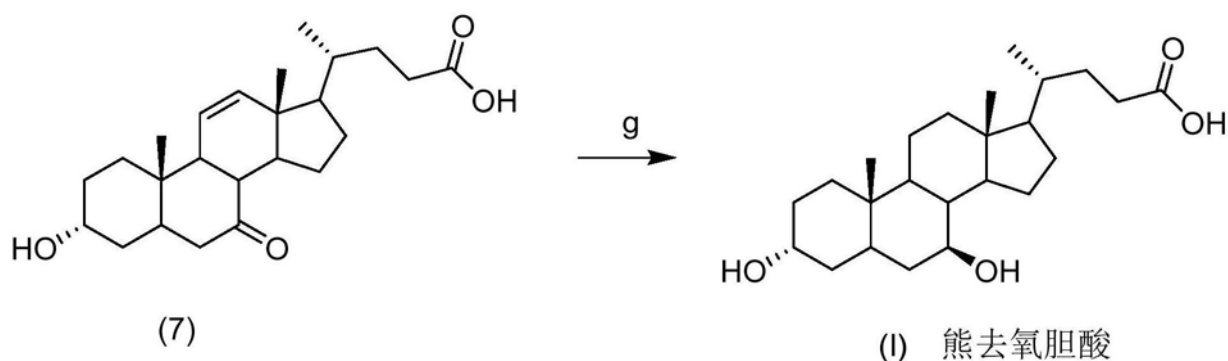
[0130] 6、式(7)化合物的合成



[0132] 将式(6)化合物(2.22g, 4.13mmol)溶解在N-甲基吡咯烷酮(30mL)中,加入碳酸钾(5.41g, 41.3mmol),氮气保护,加热至130℃反应8小时。TLC检测反应完全后,抽滤除去碳酸钾,滤液加入水,用乙酸乙酯萃取(50mL×3),合并有机相,分别用水、饱和氯化铵、饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩后硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1)得式(7)化合物(1.60g,白色固体,收率90%)。

[0133] 7、式(I)化合物熊去氧胆酸的合成

[0134]

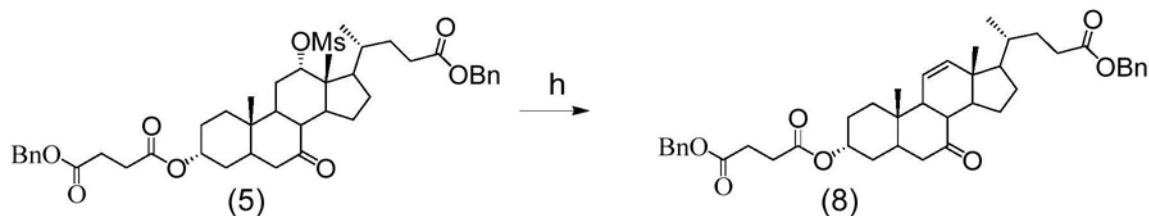


[0135] 将式(7)化合物(2.00g, 5.1mmol)溶解在40mL异丙醇中,加入雷尼镍(5.00g),叔丁醇钾(610mg, 5.4mmol),硼氢化钾(800mg, 14.7mmol), H<sub>2</sub>(4MPa), 40℃反应24个小时。TLC检测反应完毕后,硅藻土抽滤,加水100mL, DCM萃取(40mL×3),水洗,饱和食盐水洗,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1)纯化,得式(I)化合物熊去氧胆酸(1.86g,白色固体,收率93%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.61-3.57 (m, 2H), 0.94 (d, J=6.0Hz, 6H), 0.68 (s, 3H)。

[0136] 实施例二

[0137] 8、式(8)化合物的合成

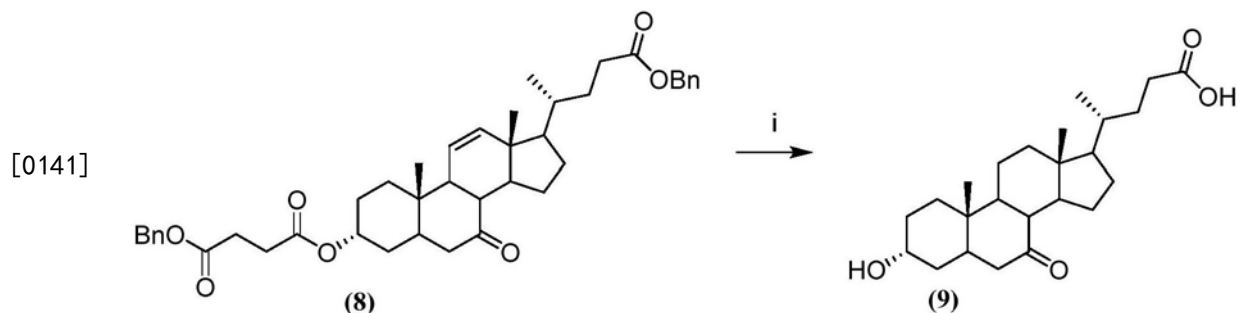
[0138]



[0139] 将式(5)化合物(10.20g, 13.1mmol)溶解在N-甲基吡咯烷酮(60mL)中,加入乙酸钾(12.8g, 131mmol),氮气保护,加热至125℃反应8小时。TLC检测反应完全后,抽滤,滤液加入水(150mL),用乙酸乙酯萃取(80mL×3),合并有机相,分别用水、饱和氯化铵、饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩后硅胶柱层析(PE:EA=4:1)得式(8)化合物(8.04g,白

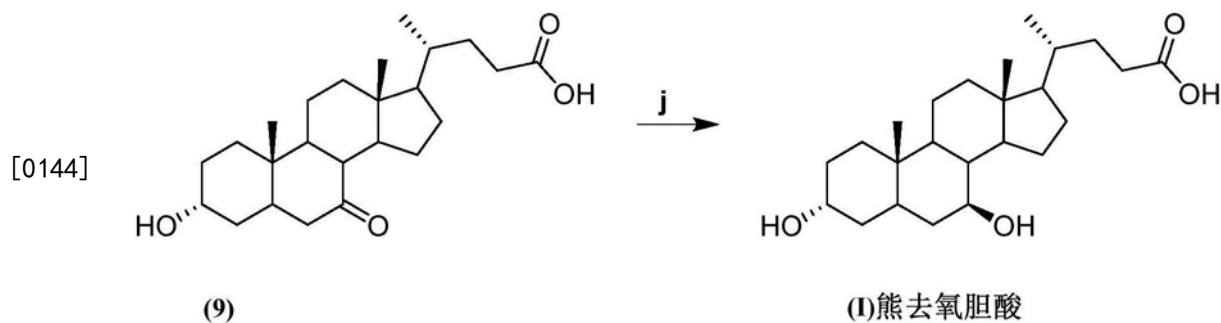
色固体, 收率90%)。

[0140] 9、式(9)化合物的合成



[0142] 将式(8)化合物(1.00g, 1.49mmol)溶解在异丙醇(10mL)中, 加入雷尼镍(3.00g),  $H_2$ (3MPa),  $50^\circ C$ 反应24小时。TLC检测反应完毕, 抽滤除去雷尼镍, 滤液中加入2M氢氧化钠水溶液(20mL), 室温反应2小时, 加2M盐酸调节pH=3, 反应液倒入100mL水中, 乙酸乙酯萃取(20mL  $\times$  3), 合并有机相, 水洗, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析(DCM:MeOH=15:1)纯化, 得式(9)化合物(552mg, 白色固体, 收率95%)。 $^1H$  NMR(500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 3.64-3.57(m, 1H), 1.19(s, 3H), 0.93(d,  $J=5.2$ Hz, 3H), 0.65(s, 3H)。

[0143] 10、式(I)化合物熊去氧胆酸的合成



[0145] 将式(9)化合物(200mg, 0.51mmol)溶解在40mL异丙醇中, 加入雷尼镍(1.00g), 叔丁醇钾(57mg, 0.51mmol), 硼氢化钾(83mg, 1.53mmol),  $40^\circ C$ 反应24个小时。TLC检测反应完毕后, 硅藻土抽滤, 滤液加水30mL, 二氯甲烷萃取(10mL  $\times$  3), 水洗, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1)纯化, 得式(I)化合物熊去氧胆酸(186mg, 白色固体, 收率92%)。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 3.61-3.57(m, 2H), 0.94(d,  $J=6.0$ Hz, 6H), 0.68(s, 3H)。

[0146] 本发明保护内容不局限以上实施例。在不背离发明构思的精神和范围下, 本领域技术人员能够想到的变化和优点都被包括在本发明中, 并且以所附的权利要求书为保护范围。