



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108264532 B

(45) 授权公告日 2021.02.26

(21) 申请号 201611259069.1

C07J 17/00 (2006.01)

(22) 申请日 2016.12.30

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108264532 A

WO 2016045480 A1, 2016.03.31

CN 105777835 A, 2016.07.20

CN 109311933 A, 2019.02.05

(43) 申请公布日 2018.07.10

CN 105315320 A, 2016.02.10

(73) 专利权人 上海现代制药股份有限公司
地址 200137 上海市浦东新区建陆路378号
专利权人 上海现代制药营销有限公司

CN 101434632 A, 2009.05.20

WO 02072598 A1, 2002.09.19

审查员 李迪

(72) 发明人 张杰 王国平 李春刚 傅民
黄文武 刘超 陆庆龄 邹强

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
代理人 薛琦 陈卓

(51) Int. Cl.

C07J 9/00 (2006.01)

C07J 31/00 (2006.01)

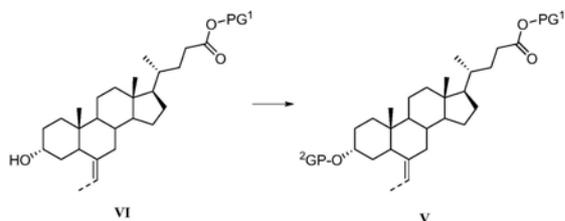
权利要求书4页 说明书34页

(54) 发明名称

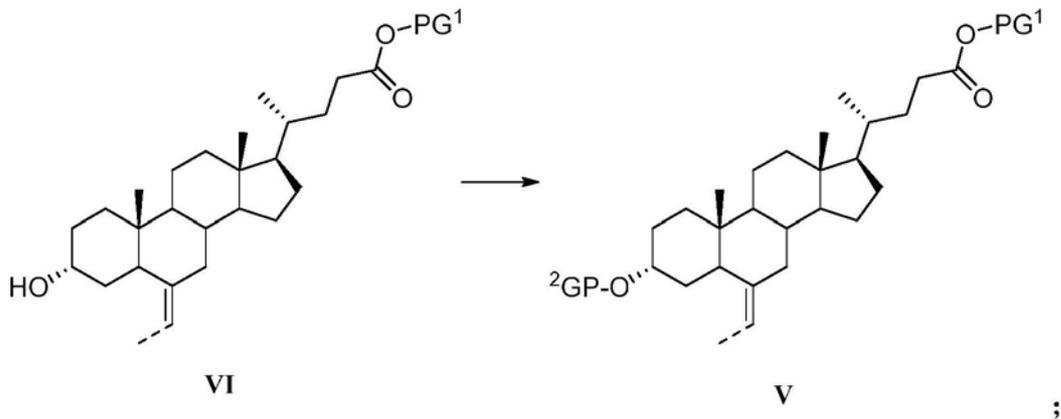
一种奥贝胆酸的制备方法及其中间体

(57) 摘要

本发明公开了一种奥贝胆酸的制备方法及其中间体。本发明提供了一种化合物V的制备方法,其包括下述步骤:将化合物VI与羟基保护试剂进行羟基保护反应,得到化合物V即可。本发明的制备方法操作简便、成本低廉、条件温和、环境友好、适合工业化。



1. 一种化合物V的制备方法,其包括下述步骤:将化合物VI与羟基保护试剂进行羟基保护反应,得到化合物V即可;



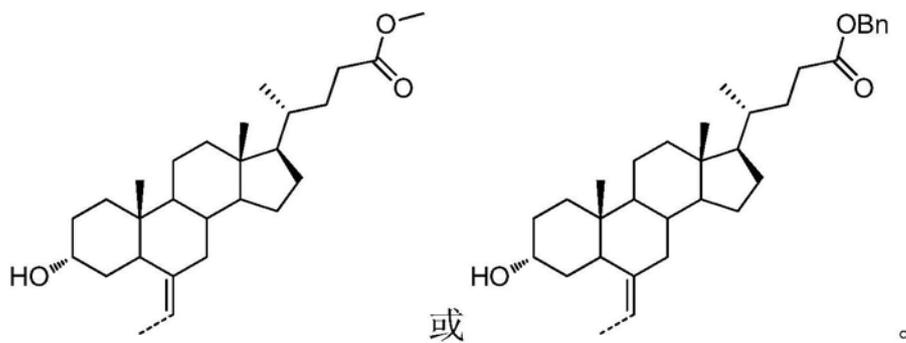
其中,PG¹为羧基保护基;PG²为羟基保护基;化合物V和化合物VI中的 独立地是指该乙叉基为E构型、Z构型或E构型和Z构型的混合物。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的羧基保护基为甲基、乙基、异丙基、苄基或乙酰基;

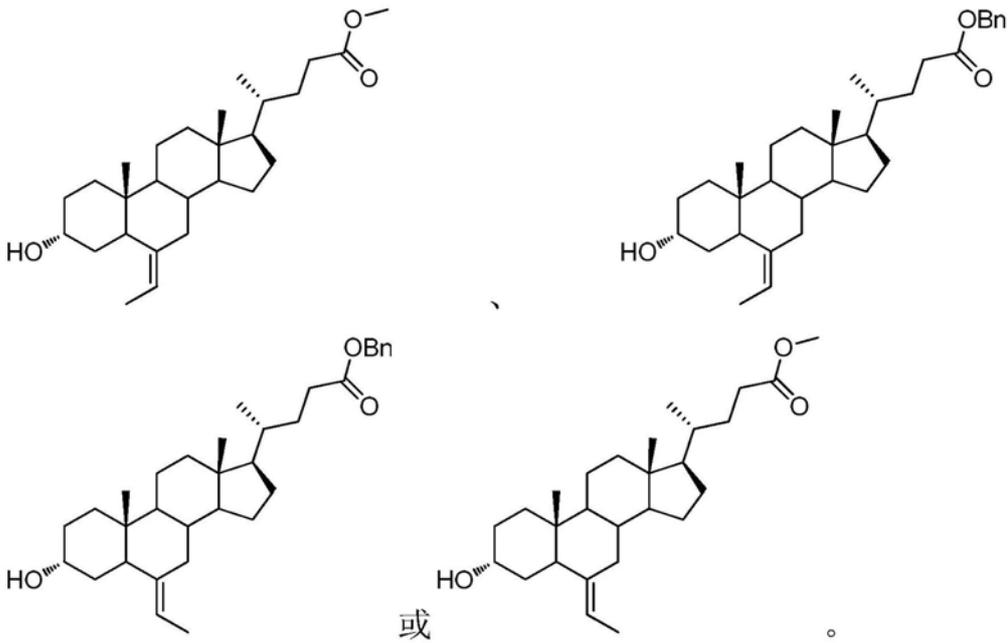
和/或,所述的羟基保护基为苄基、乙酰基、三氟乙酰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基、三甲基硅基或二氢吡喃基;

和/或,所述的羟基保护反应的条件为:在有机溶剂中,在碱的存在下,将化合物VI与羟基保护试剂进行羟基保护反应,得到所述的化合物V即可。

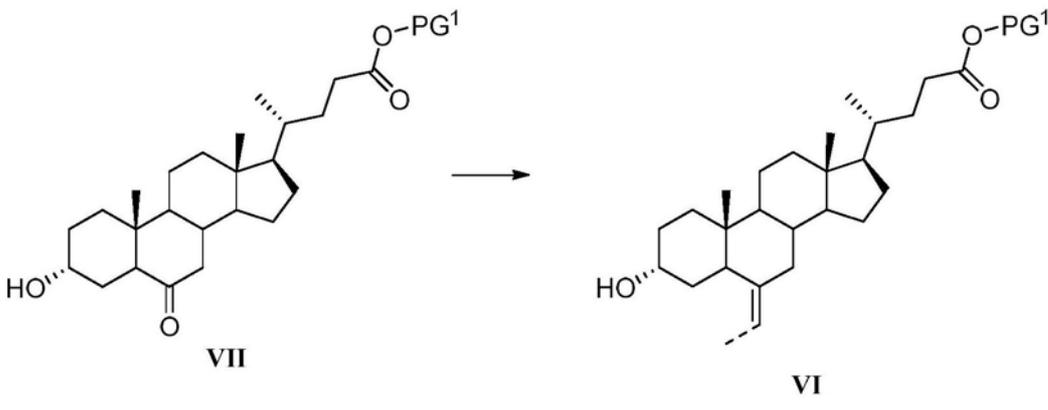
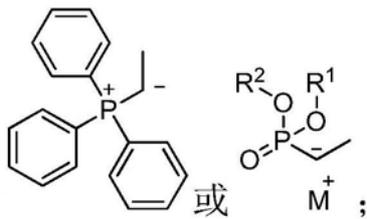
3. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述的化合物VI为:



4. 如权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述的化合物VI为

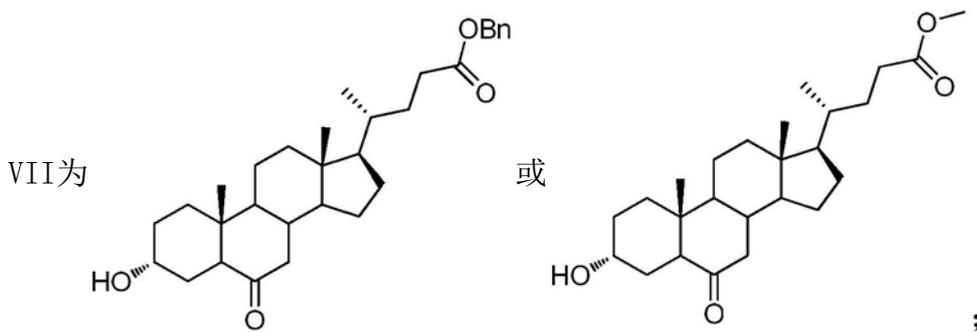


5. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,其还包括下述步骤:在有机溶剂中,化合物VII与磷叶立德进行叶立德反应,得到化合物VI即可;所述的磷叶立德为



其中, R^1 和 R^2 独立地为 C_1-C_4 的烷基, M^+ 为碱金属离子, PG^1 为羧基保护基。

6. 如权利要求5所述的制备方法,其特征在于,在所述的叶立德反应中,所述的化合物



和/或,在所述的叶立德反应中,所述的有机溶剂为四氢呋喃、2,5-二甲基四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙醚、N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺中的一种或多种;

和/或,在所述的叶立德反应中,所述的有机溶剂与所述的化合物VII的体积质量比为5~20mL/g;

和/或,在所述的叶立德反应中,所述的磷叶立德为亚乙基三苯基磷或亚乙基膦酸二乙酯钠盐;

和/或,在所述的叶立德反应中,所述的磷叶立德与所述的化合物VII的摩尔比为1.0~5.0;

和/或,所述的叶立德反应的温度为-10°C~65°C;

和/或,所述的叶立德反应的时间以所述的叶立德反应完全为准。

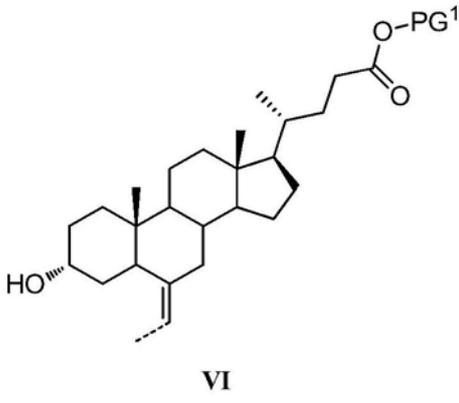
7.如权利要求6所述的制备方法,其特征在于,在所述的叶立德反应中,所述的有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、或者、“四氢呋喃和2,5-二甲基四氢呋喃的混合溶液”;

和/或,在所述的叶立德反应中,所述的有机溶剂与所述的化合物VII的体积质量比为7.5~10mL/g;

和/或,在所述的叶立德反应中,所述的磷叶立德与所述的化合物VII的摩尔比为3.2~4.0;

和/或,所述的叶立德反应的温度为20°C~25°C。

8.一种化合物VI,

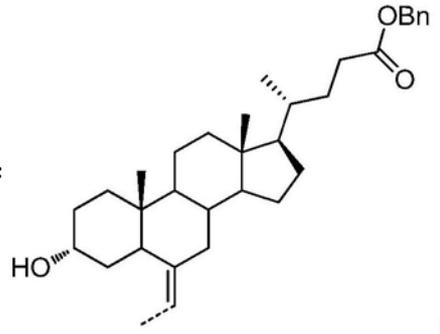


其中,PG¹为羧基保护基;化合物VI中的  是指该乙叉基为E构型、Z构型或E构型和Z构型的混合物;

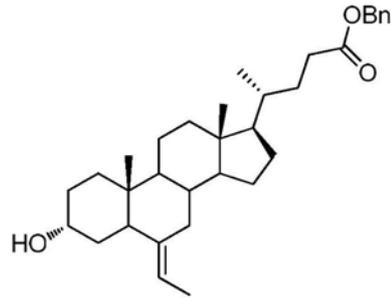
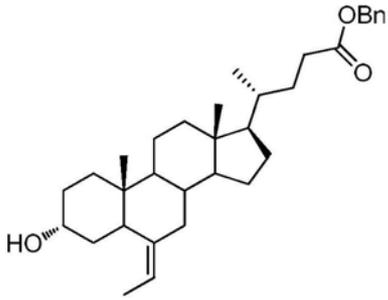
所述的化合物VI不为3 α -羟基-(6Z)-亚乙基-5 β -胆烷-24-酸甲酯。

9.如权利要求8所述的化合物VI,其特征在于,所述的羧基保护基为甲基、乙基、异丙基、苄基或乙酰基。

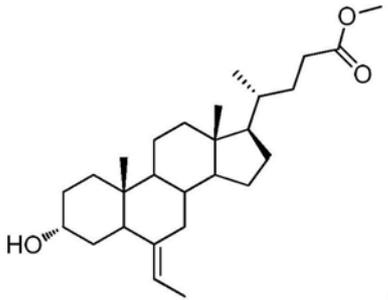
10. 如权利要求9所述的化合物VI,其特征在于,其为:



11. 如权利要求10所述的化合物VI,其特征在于,其为



或



一种奥贝胆酸的制备方法及其中间体

技术领域

[0001] 本发明涉及一种奥贝胆酸的制备方法及其中间体。

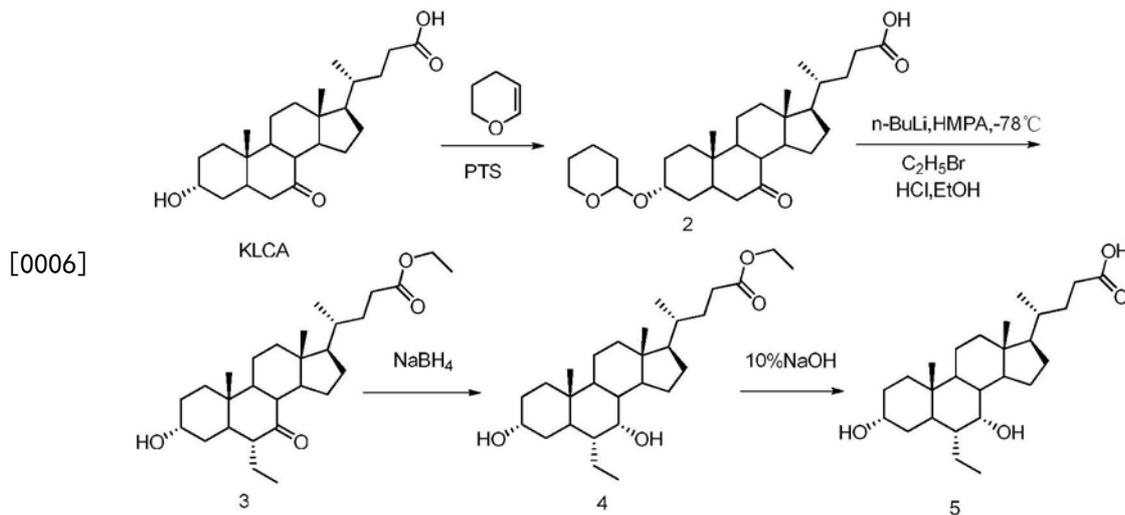
背景技术

[0002] 奥贝胆酸 (Obeticholic acid), 化学名3 α , 7 α -二羟基-6 α -乙基-5 β -胆烷酸, 是 Intercept 制药公司研制的新药, 又称INT747或6 α -乙基鹅去氧胆酸, 是半合成的鹅去氧胆酸 (CDCA) 的衍生物, 可激活法尼酯X受体 (FXR), 具有抗淤胆、抗纤维化的效果, 其在研适应症包括原发性胆汁性肝硬化 (PBC), 非酒精性脂肪肝 (NASH), 原发性硬化性胆管炎 (PSC), 门静脉高压症和腹泻。其中原发性胆汁性肝硬化 (PBC) FDA于2016年5月29日批准上市, 非酒精性脂肪肝 (NASH) 也正在进行III期临床试验。

[0003] 现对奥贝胆酸的已公开报道的合成工艺按照时间顺序综述如下:

[0004] 合成路线1:

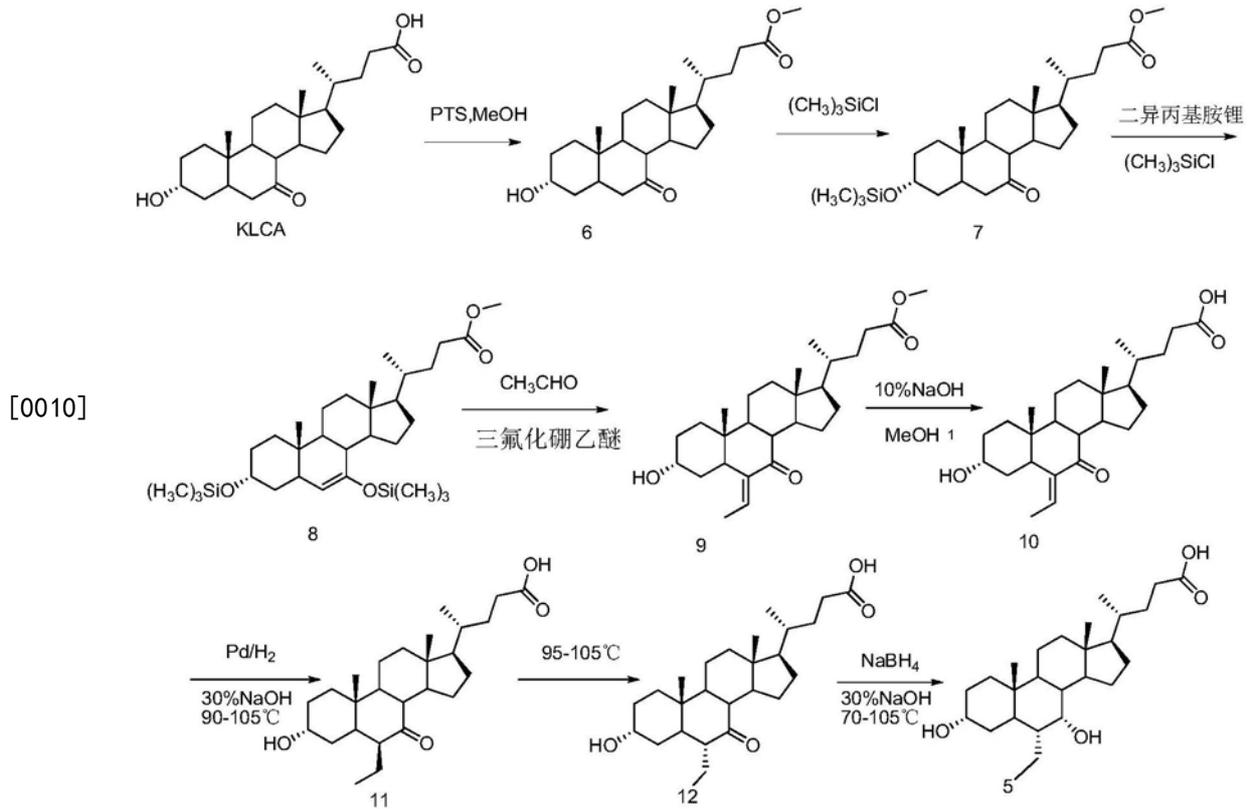
[0005] 专利W002072598及文献Journal of Medicinal Chemistry, 2002, 45 (17) : 3569-3572 于2002年首次公开报道了包含奥贝胆酸在内的鹅去氧胆酸衍生物的制备方法, 其中奥贝胆酸的合成路线如下所示:



[0007] 该工艺以7-酮石胆酸 (7-KLCA) 为起始原料, 依次经过3 α -羟基保护、羧酸成乙酯的同时6 α -乙基化、7-羰基还原和酯水解等四步骤化学反应得到奥贝胆酸。

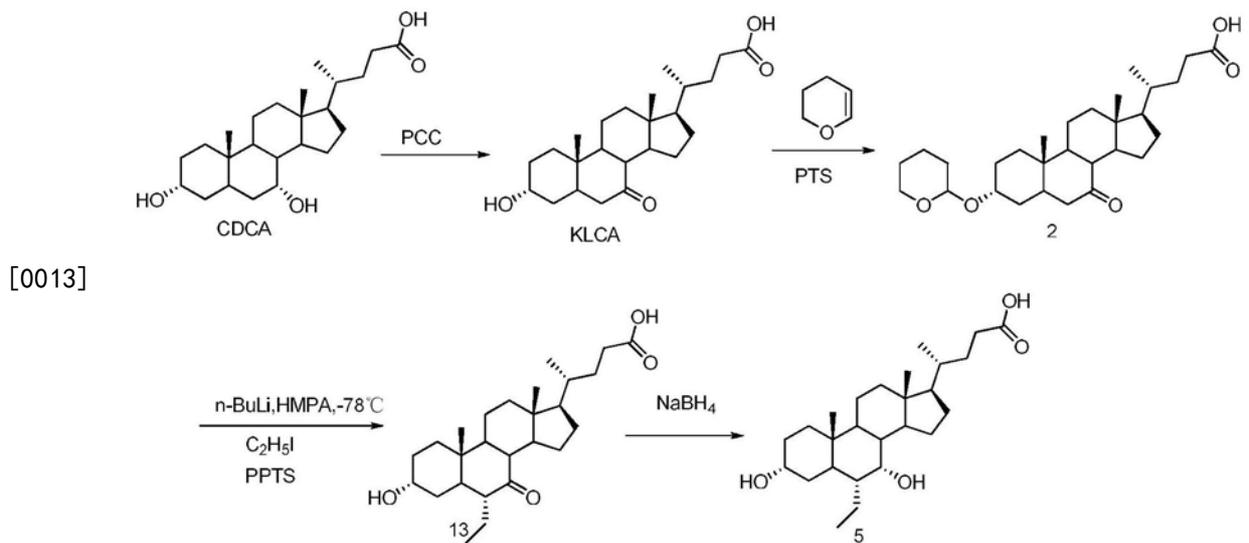
[0008] 合成路线2:

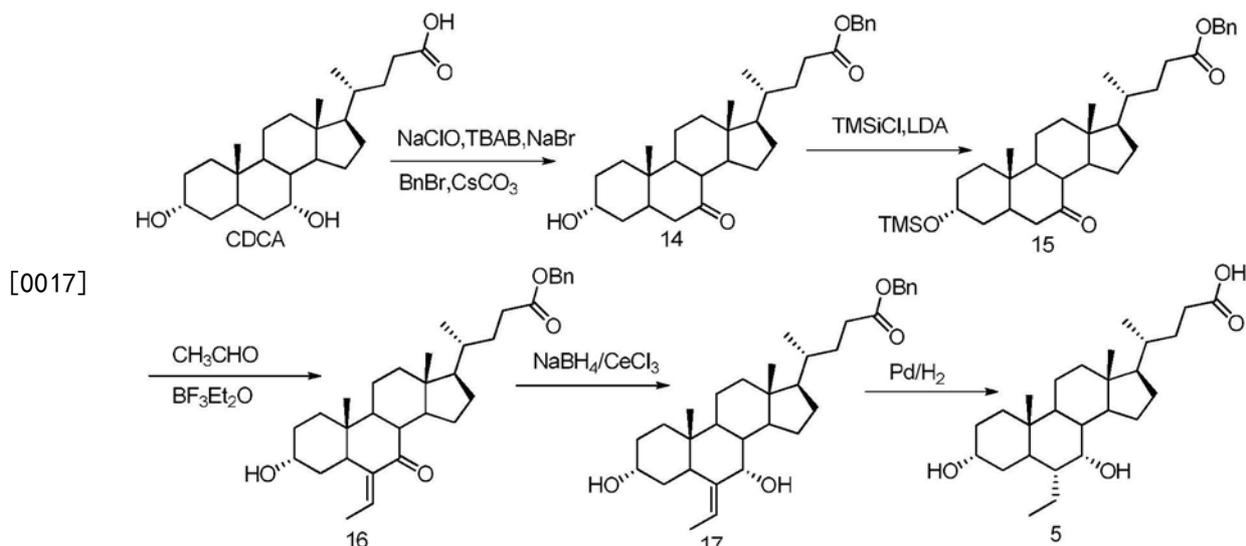
[0009] 专利W02006122977 (中国同族专利CN101203526) 公开的方法是以KLCA为起始原料, 分别经过C-24羧酸酯化、3-羟基硅醚保护、7-羰基形成硅烯醇醚、与乙醛羟醛缩合、C-24酯水解、6-亚乙基氢化、6-乙基构型转化和7-羰基的选择性还原八步反应。成路线如下所示:



[0011] 合成路线3:

[0012] 专利US2009062526和文献Steroids,2012,77:1335-1338分别于2009年和2012年公开和报道了一种基于专利W002072598中奥贝胆酸制备方法的改进工艺,工艺路线如下:





[0018] 通过以上几条路线的分析,目前已报道的4条奥贝胆酸合成工艺存在以下缺点:

[0019] 1)、上述4条路线均采用鹅去氧胆酸为起始原料,该原料价格昂贵,经过多步骤反应后致使奥贝胆酸的制备成本高昂;

[0020] 2)、上述路线1、3用到易燃易爆的试剂丁基锂,路线2、4用到易燃易爆的试剂二异丙基氨基锂,生产过程中存在较大风险,反应条件苛刻,温度达到-78℃,对设备要求高,需深冷条件下完成反应,且工艺的总收率低,导致该路线产业化的实用性很差。

[0021] 3)、路线1用到溴乙烷,路线3用碘乙烷进行乙基化,生产过程中对劳动保护要求较高,且该试剂符合为ICH指导原则中基因毒预警结构,产品中的检测限度要求较高。路线2、4反应用到低沸点无水乙醛,该试剂不稳定,生产、运输、储存不便,限制规模化生产。

[0022] 4)路线1、3中反应产物均需要经过色谱柱分离纯化,柱层析分离成本昂贵,且产能受到设备限制,从而造成大规模生产成本居高。

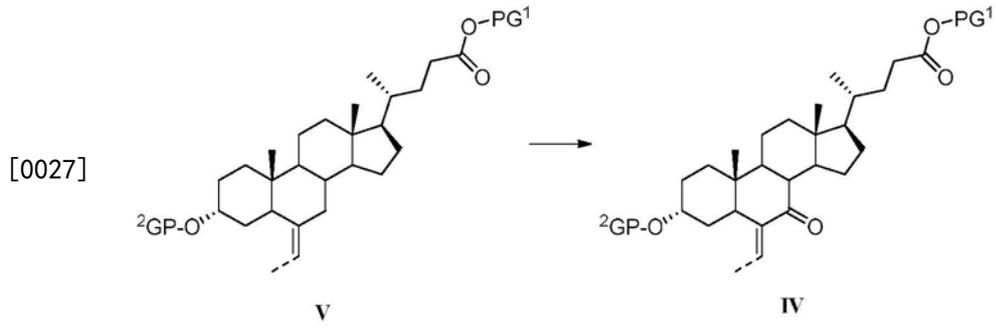
[0023] 5)路线2、4用到三氟化硼乙醚试剂,生产过程中产生易爆毒性气体硼烷,生产过程中需要特殊防护。

[0024] 因此,本领域亟需一种操作简便、成本低廉、条件温和、环境友好、适合工业化生产的奥贝胆酸的制备方法。

发明内容

[0025] 本发明所要解决的问题是现有的奥贝胆酸制备方法操作繁琐、成本高、反应条件苛刻、污染大等缺陷,因而提供了一种与现有技术不同的奥贝胆酸的制备方法及其中间体,本发明的制备方法操作简便、成本低廉、条件温和、环境友好、适合工业化。

[0026] 本发明提供了一种化合物IV的制备方法,其包括下述步骤:在有机溶剂中,将化合物V与氧化剂进行氧化反应,得到化合物IV即可;



[0028] 其中,PG¹为羧基保护基;PG²为羟基保护基;化合物V和化合物IV中的 独立地是指该乙叉基为E构型、Z构型或E构型和Z构型的混合物(较佳地,化合物V和化合物IV中的 构型一致)。

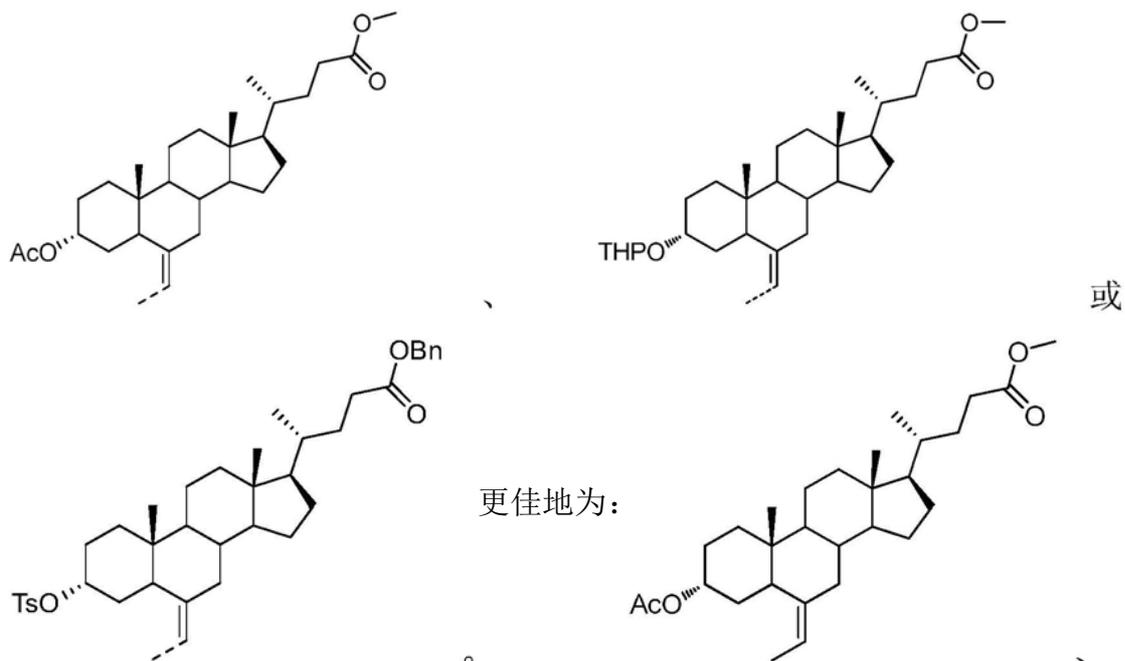
[0029] 在所述的氧化反应中,所述的羧基保护基为本领域该类反应常规的羧基保护基,包括但不限于甲基、乙基、异丙基、苄基或乙酰基,本发明特别优选甲基或苄基。

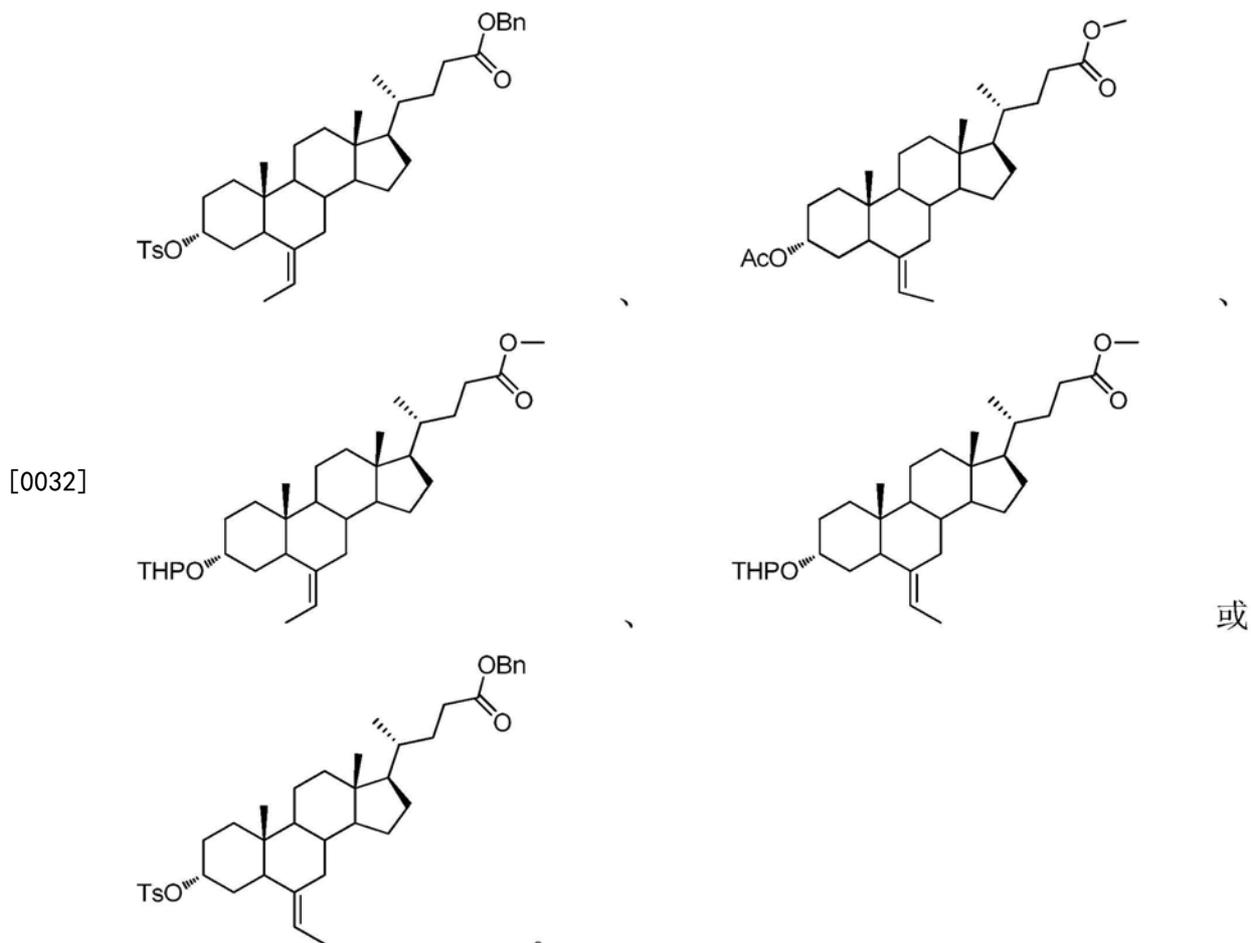
[0030] 在所述的氧化反应中,所述的羟基保护基为本领域该类反应常规的羟基保护基,

包括但不限于苄基、乙酰基、三氟乙酰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基(Fmoc,)、

三甲基硅基或二氢吡喃基(THP,),本发明特别优选乙酰基或二氢吡喃基。

[0031] 在所述的氧化反应中,所述的化合物V较佳地为:





[0033] 在所述的氧化反应中,所述的氧化剂可为本领域该类反应常规的氧化剂(例如叔丁基过氧化氢、collins试剂、PCC、PDC、“三氧化铬和3,5-二甲基吡唑”、二氧化锰、双氧水、二氧化硒以及间氯过氧苯甲酸中的一种或多种)。本发明特别优选三氧化铬和吡啶(collins试剂)、二氧化硒和叔丁基过氧化氢、三氧化铬和3,5-二甲基吡唑、或者、重铬酸吡啶鎓和叔丁基过氧化氢。

[0034] 在所述的氧化反应中,所述的有机溶剂可为本领域该类反应常规的有机溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃或DMF)。当所述的氧化剂为三氧化铬和3,5-二甲基吡唑时,所述的有机溶剂可为乙腈和/或二氯甲烷;所述的有机溶剂与所述的化合物V的体积质量比可为本领域该类反应常规的体积质量比,例如10~15mL/g(又例如12.5~14mL/g)。当所述的氧化剂为重铬酸吡啶鎓和叔丁基过氧化氢时,所述的有机溶剂可为乙腈;所述的有机溶剂与所述的化合物V的体积质量比可为本领域该类反应常规的体积质量比,例如10~15mL/g。当所述的氧化剂为二氧化硒和叔丁基过氧化氢时,所述的有机溶剂可为丙酮、四氢呋喃和二氯甲烷中的一种或多种;所述的有机溶剂与所述的化合物V的体积质量比可为本领域该类反应常规的体积质量比,例如10~15mL/g(又例如12~14mL/g)。

[0035] 在所述的氧化反应中,所述的氧化剂与所述的化合物V的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如1~25。

[0036] 在所述的氧化反应中,当所述的氧化剂为三氧化铬和3,5-二甲基吡唑时,所述的三氧化铬与所述的化合物V的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如15~25(又例如18.5~20)。

[0037] 在所述的氧化反应中,当所述的氧化剂为三氧化铬和3,5-二甲基吡啶时,所述的3,5-二甲基吡啶与所述的化合物V的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如15~25(又例如18.5~20)。

[0038] 在所述的氧化反应中,当所述的氧化剂为三氧化铬和3,5-二甲基吡啶时,所述的氧化反应在硅胶存在的条件下进行、或者、在硅胶不存在的条件下进行。如存在,所述的硅胶与所述的三氧化铬的质量比可为本领域该类反应常规的质量比,例如0.05~0.10(又例如0.07)。

[0039] 在所述的氧化反应中,当所述的氧化剂为三氧化铬和3,5-二甲基吡啶时,所述的3,5-二甲基吡啶与所述的三氧化铬的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如1~1.2(以形成络合物)。

[0040] 在所述的氧化反应中,当所述的氧化剂为重铬酸吡啶鎓和叔丁基过氧化氢时,所述的重铬酸吡啶鎓与所述的化合物V的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如2~5(又例如3~4)。

[0041] 在所述的氧化反应中,当所述的氧化剂为重铬酸吡啶鎓和叔丁基过氧化氢时,所述的叔丁基过氧化氢与所述的化合物V的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如5~10(又例如6.5~8)。

[0042] 在所述的氧化反应中,当所述的氧化剂为重铬酸吡啶鎓和叔丁基过氧化氢时,所述的叔丁基过氧化氢与所述的重铬酸吡啶鎓的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如2.0~4.0(又例如2.2~3.0)。

[0043] 在所述的氧化反应中,当所述的氧化剂为重铬酸吡啶鎓和叔丁基过氧化氢时,所述的氧化反应在硅藻土存在的条件下进行、或者、在硅藻土不存在的条件下进行。如存在,所述的硅藻土与所述的化合物V的质量比可为本领域该类反应常规的质量比,例如2.0~4.0(又例如2.7~3.0)。

[0044] 在所述的氧化反应中,当所述的氧化剂为二氧化硒和叔丁基过氧化氢时,还可通过控制氧化条件在7位上阶段性、手性氧化,得到7-羟基产物。

[0045] 在所述的氧化反应中,当所述的氧化剂为二氧化硒和叔丁基过氧化氢时,所述的二氧化硒与所述的化合物V的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如0.1~1.2(又例如0.25~1.0)。

[0046] 在所述的氧化反应中,当所述的氧化剂为二氧化硒和叔丁基过氧化氢时,所述的叔丁基过氧化氢与所述的化合物V的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如2.0~3.0。

[0047] 在所述的氧化反应中,当所述的氧化剂为二氧化硒和叔丁基过氧化氢时,所述的二氧化硒与所述的叔丁基过氧化氢的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如0.05~0.5(又例如0.12~0.20)。

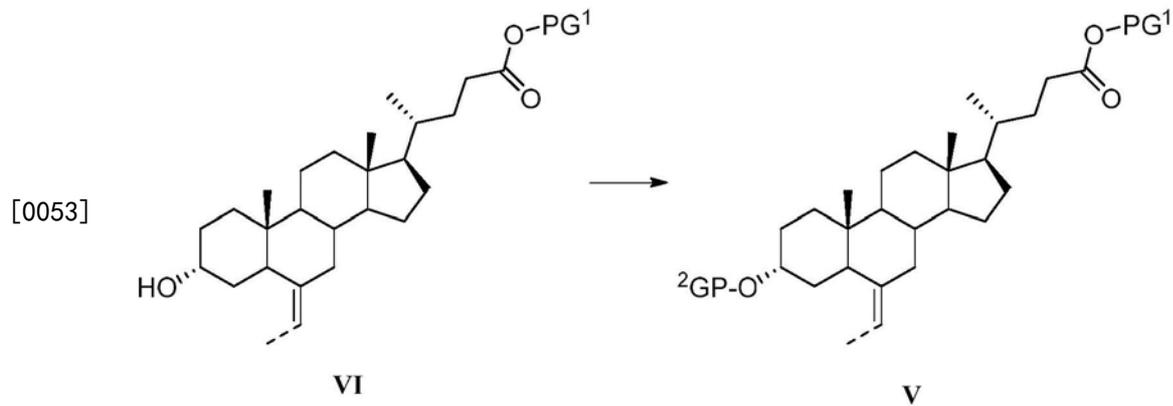
[0048] 所述的氧化反应的温度可为本领域该类反应常规的温度(例如-20℃~60℃,又例如-20℃~25℃)。当所述的氧化剂为三氧化铬和3,5-二甲基吡啶时,所述的温度可为-20℃~0℃(又例如-10~0℃)。当所述的氧化剂为重铬酸吡啶鎓和叔丁基过氧化氢时,所述的温度可为-20℃~0℃。当所述的氧化剂为二氧化硒和叔丁基过氧化氢时,所述的温度可为0℃~20℃。

[0049] 所述的氧化反应的进程可采用本领域常规的检测方式进行监测,如薄层色谱(TLC)、气相色谱(GC)、核磁共振波谱(NMR)或高效液相色谱(HPLC)等。所述的氧化反应的时间以所述的氧化反应反应完全为准,例如3h、6h或24h。

[0050] 所述的氧化反应的后处理步骤可为本领域该类反应常规的后处理步骤,例如:过滤,柱层析,得到所述的化合物IV即可。

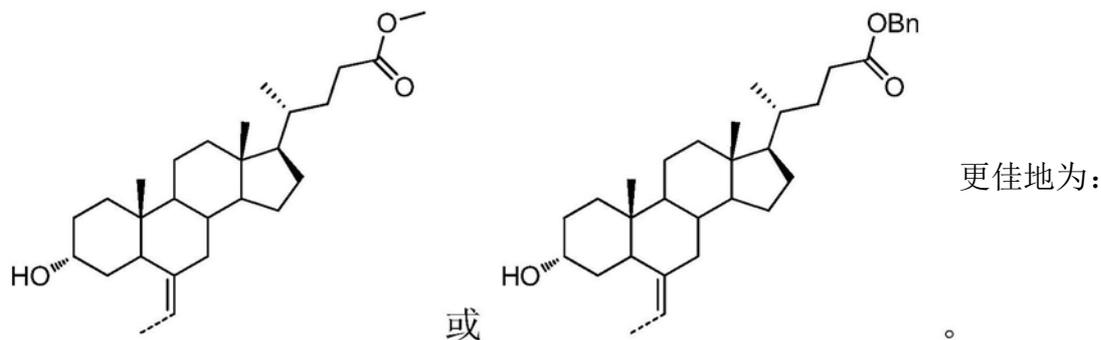
[0051] 所述的氧化反应的加料方式可为本领域该类反应常规的加料方式。当所述的氧化剂为三氧化铬和3,5-二甲基吡唑时,所述的加料方式可为:将所述的三氧化铬、所述的3,5-二甲基吡唑、所述的有机溶剂(和所述的硅胶)混合,向其中滴加所述的化合物V和所述的有机溶剂。当所述的氧化剂为重铬酸吡啶鎓和叔丁基过氧化氢时,所述的加料方式可为:将所述的化合物V、所述的有机溶剂混合,向其中依次加入所述的重铬酸吡啶鎓、所述的叔丁基过氧化氢。

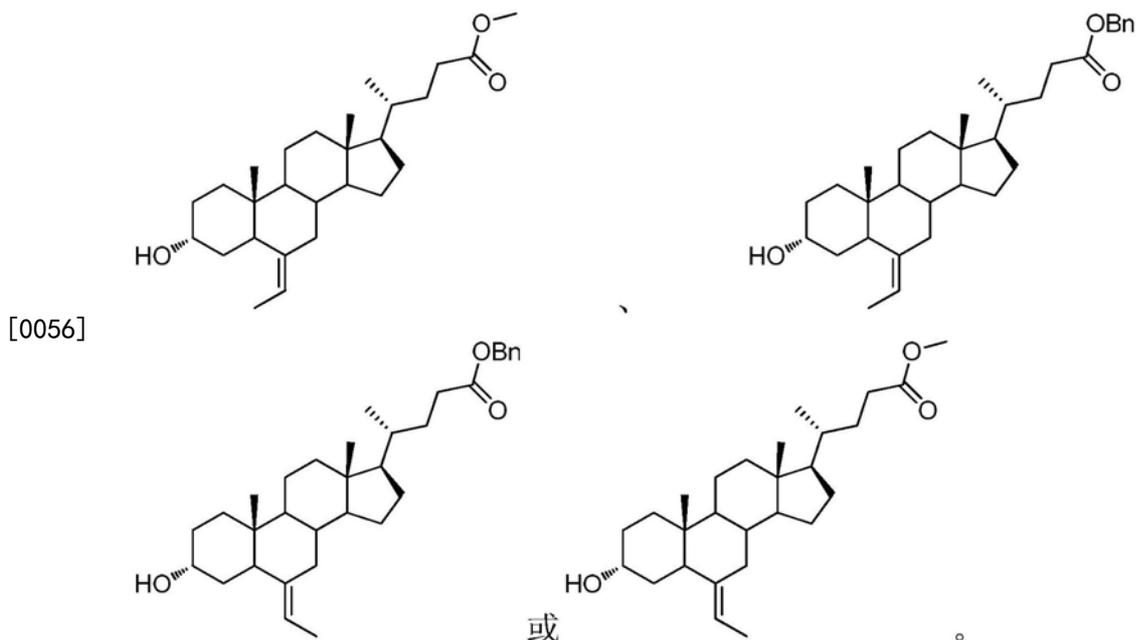
[0052] 所述的化合物IV的制备方法,还可包括下述步骤:将化合物VI与羟基保护试剂进行羟基保护反应,得到所述的化合物V即可;



[0054] 所述的羟基保护反应的方法和条件可为本领域该类反应常规的方法和条件,本发明特别优选下述条件:在有机溶剂中,在碱的存在下,将化合物VI与羟基保护试剂进行羟基保护反应,得到所述的化合物V即可;

[0055] 在所述的羟基保护反应中,所述的化合物VI较佳地为





[0057] 在所述的羟基保护反应中,所述的有机溶剂可为本领域该类反应常规的有机溶剂,例如二氯甲烷。

[0058] 在所述的羟基保护反应中,所述的有机溶剂与所述的化合物VI的体积质量比可为本领域该类反应常规的体积质量比,例如5~10mL/g。

[0059] 在所述的羟基保护反应中,所述的碱可为本领域该类反应常规的碱,例如三乙胺和DMAP(两者的质量比可为56)。

[0060] 在所述的羟基保护反应中,所述的碱与所述的化合物VI的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如4~5。

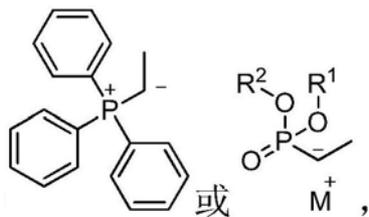
[0061] 在所述的羟基保护反应中,所述的羟基保护试剂可为本领域该类反应常规的羟基保护试剂,例如醋酐。

[0062] 在所述的羟基保护反应中,所述的羟基保护试剂与所述的化合物VI的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如3.0~4.0(又例如3.5~3.7)。

[0063] 所述的羟基保护反应的温度可为本领域该类反应常规的温度,例如20℃~25℃。

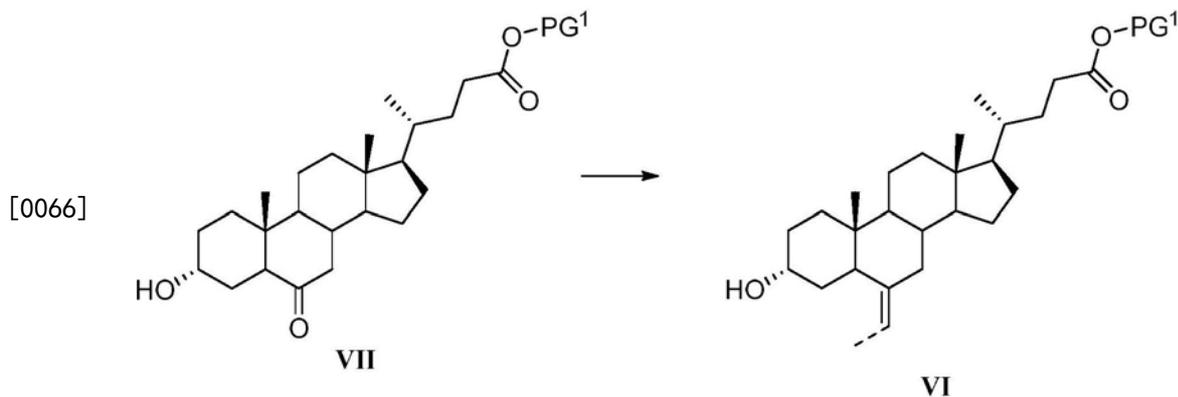
[0064] 所述的羟基保护反应的进程可采用本领域常规的检测方式进行监测,如薄层色谱(TLC)、气相色谱(GC)、核磁共振波谱(NMR)或高效液相色谱(HPLC)等。所述的羟基保护反应的时间以所述的羟基保护反应反应完全为准,例如2h。

[0065] 所述的化合物IV的制备方法,还可包括下述步骤:在有机溶剂中,化合物VII与磷叶立德进行叶立德反应,得到所述的化合物VI即可;所述的磷叶立德为

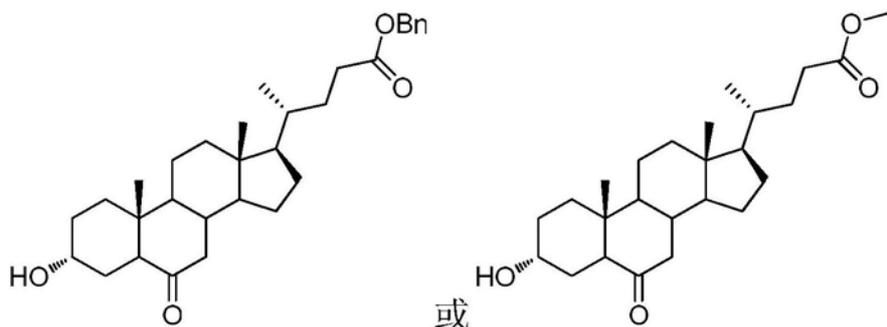


其中, R^1 和 R^2 独立地为 C_1 - C_4 的烷基(例如乙基), M^+ 为碱金属离子

(例如锂离子、钠离子或钾离子);



[0067] 在所述的叶立德反应中,所述的化合物VII较佳地为



[0068] 在所述的叶立德反应中,所述的有机溶剂可为本领域该类反应常规的有机溶剂,较佳地为四氢呋喃、2,5-二甲基四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙醚、N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺中的一种或多种,更佳地为四氢呋喃、乙醚、或者、“四氢呋喃和2,5-二甲基四氢呋喃”。

[0069] 在所述的叶立德反应中,所述的有机溶剂与所述的化合物VII的体积质量比可为本领域该类反应常规的体积质量比,例如5~20mL/g(又例如7.5~10mL/g)。

[0070] 在所述的叶立德反应中,所述的磷叶立德较佳地为亚乙基三苯基膦或亚乙基膦酸二乙酯钠盐。

[0071] 在所述的叶立德反应中,所述的磷叶立德与所述的化合物VII的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比(例如1.0~5.0),较佳地为3.2~4.0。

[0072] 所述的叶立德反应的温度可为本领域该类反应常规的温度(例如-10℃~65℃,又例如25℃~50℃),较佳地为20℃~25℃。

[0073] 所述的叶立德反应的进程可采用本领域常规的检测方式进行监测,如薄层色谱(TLC)、气相色谱(GC)、核磁共振波谱(NMR)或高效液相色谱(HPLC)等。所述的叶立德反应的时间以所述的叶立德反应反应完全为准,例如1~2h。

[0074] 所述的化合物IV的制备方法,还可包括所述的磷叶立德的制备步骤,其可为本领域该类反应常规的方法和条件。本发明优选:在有机溶剂中将碱与乙基试剂进行脱氢反应,得到所述的磷叶立德即可,所述的乙基试剂为乙基三苯基溴化膦或乙基膦酸二C₁~C₄烷基(例如乙基)酯;

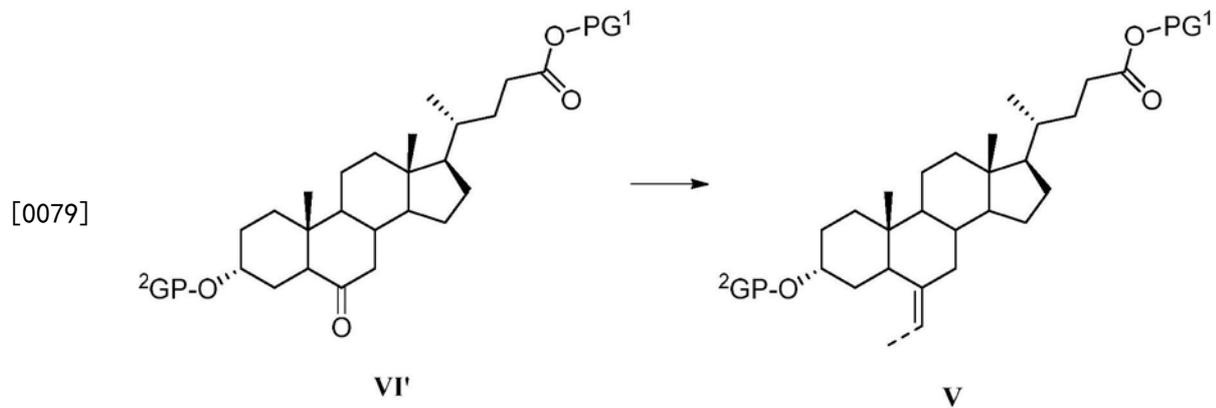
[0075] 在所述的脱氢反应中,所述的有机溶剂可为本领域该类反应常规的有机溶剂(例如四氢呋喃、2,5-二甲基四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙醚、N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺中的一种或多种),较佳地为四氢呋喃、乙醚

或2,5-二甲基四氢呋喃。

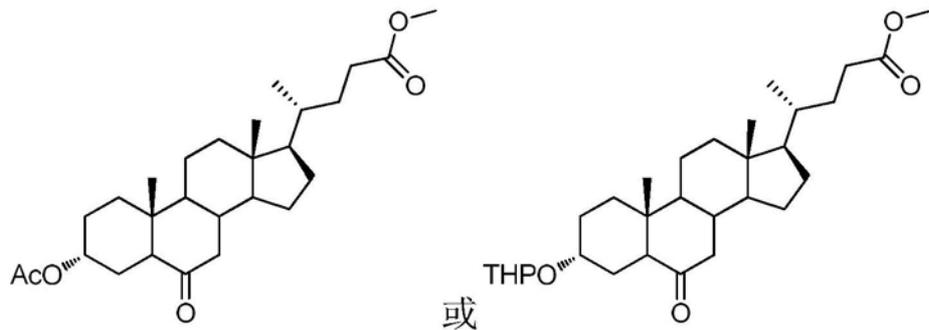
[0076] 在所述的脱氢反应中,所述的碱可为本领域该类反应常规的有机碱和/或无机碱(例如叔丁醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇锂、氨基钠、氨基钾、苯基锂、钠氢、正丁基锂、DBU、DIPEA、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、乙醇钾和碳酸钾中的一种或多种),较佳地为叔丁醇钾或叔丁醇钠。

[0077] 在所述的脱氢反应中,所述的碱与乙基试剂的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比(例如0.25~5.0),较佳地为1.5~2.0。

[0078] 所述的化合物IV的制备方法,还可包括下述步骤:在有机溶剂中,化合物VI'与磷叶立德进行叶立德反应,得到所述的化合物V即可;所述的磷叶立德为



[0080] 在所述的叶立德反应中,所述的化合物VI' 较佳地为



[0081] 在所述的叶立德反应中,所述的有机溶剂可为本领域该类反应常规的有机溶剂,较佳地为四氢呋喃、2,5-二甲基四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙醚、N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺中的一种或多种,更佳地为四氢呋喃、乙醚、或者、“四氢呋喃和2,5-二甲基四氢呋喃”。

[0082] 在所述的叶立德反应中,所述的有机溶剂与所述的化合物VI' 的体积质量比可为本领域该类反应常规的体积质量比,例如5~20mL/g(又例如7.5~10mL/g)。

[0083] 在所述的叶立德反应中,所述的磷叶立德较佳地为亚乙基三苯基磷或亚乙基膦酸二乙酯钠盐。

[0084] 在所述的叶立德反应中,所述的磷叶立德与所述的化合物VI'的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比(例如1.0~5.0),较佳地为3.2~4.0。

[0085] 所述的叶立德反应的温度可为本领域该类反应常规的温度(例如-10℃~65℃,又例如25℃~50℃),较佳地为20℃~25℃。

[0086] 所述的叶立德反应的进程可采用本领域常规的检测方式进行监测,如薄层色谱(TLC)、气相色谱(GC)、核磁共振波谱(NMR)或高效液相色谱(HPLC)等。所述的叶立德反应的时间以所述的叶立德反应反应完全为准,例如1~2h。

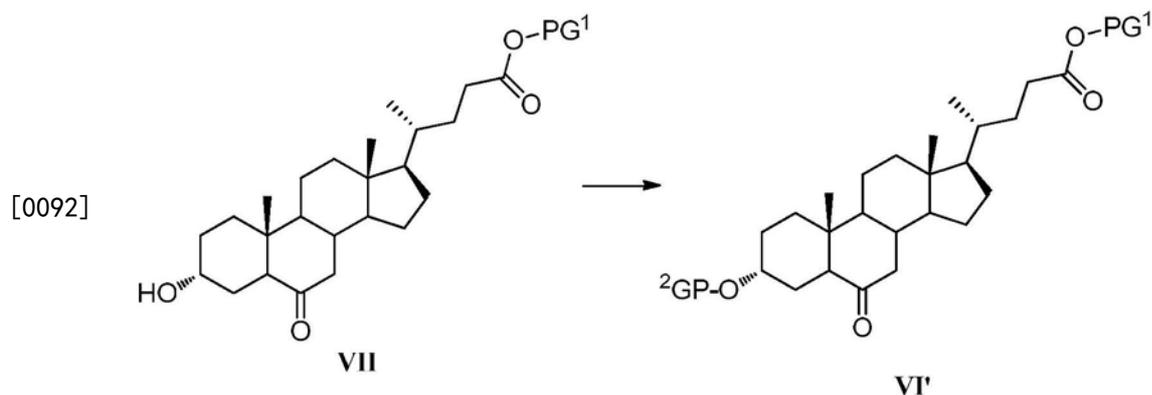
[0087] 所述的化合物IV的制备方法,还可包括所述的磷叶立德的制备步骤,其可为本领域该类反应常规的方法和条件。本发明优选:在有机溶剂中将碱与乙基试剂进行脱氢反应,得到所述的磷叶立德即可,所述的乙基试剂为乙基三苯基溴化磷或乙基膦酸二C₁~C₄烷基(例如乙基)酯;

[0088] 在所述的脱氢反应中,所述的有机溶剂可为本领域该类反应常规的有机溶剂(例如四氢呋喃、2,5-二甲基四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、二氯甲烷、氯仿、乙腈、乙醚、N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺中的一种或多种),较佳地为四氢呋喃、乙醚或2,5-二甲基四氢呋喃。

[0089] 在所述的脱氢反应中,所述的碱可为本领域该类反应常规的有机碱和/或无机碱(例如叔丁醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇锂、氨基钠、氨基钾、苯基锂、钠氢、正丁基锂、DBU、DIPEA、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、乙醇钾和碳酸钾中的一种或多种),较佳地为叔丁醇钾或叔丁醇钠。

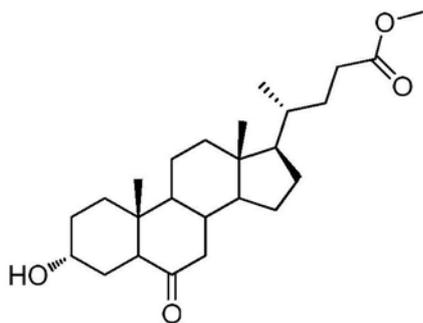
[0090] 在所述的脱氢反应中,所述的碱与乙基试剂的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比(例如0.25~5.0),较佳地为1.5~2.0。

[0091] 所述的化合物IV的制备方法,还可包括下述步骤:将化合物VII与羟基保护试剂进行羟基保护反应,得到所述的化合物VI'即可;



[0093] 所述的羟基保护反应的方法和条件可为本领域该类反应常规的方法和条件,本发明优选下述条件:在有机溶剂中,在碱的存在下,将化合物VII与羟基保护试剂进行羟基保护反应,得到所述的化合物VI'即可;

[0094] 在所述的羟基保护反应中,所述的化合物VII较佳地为



[0095] 在所述的羟基保护反应中,所述的有机溶剂可为本领域该类反应常规的有机溶剂,例如二氯甲烷。

[0096] 在所述的羟基保护反应中,所述的有机溶剂与所述的化合物VII的体积质量比可为本领域该类反应常规的体积质量比,例如5~10mL/g。

[0097] 在所述的羟基保护反应中,所述的碱可为本领域该类反应常规的碱,例如三乙胺和DMAP(两者的质量比可为56)。

[0098] 在所述的羟基保护反应中,所述的碱与所述的化合物VII的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如4~5。

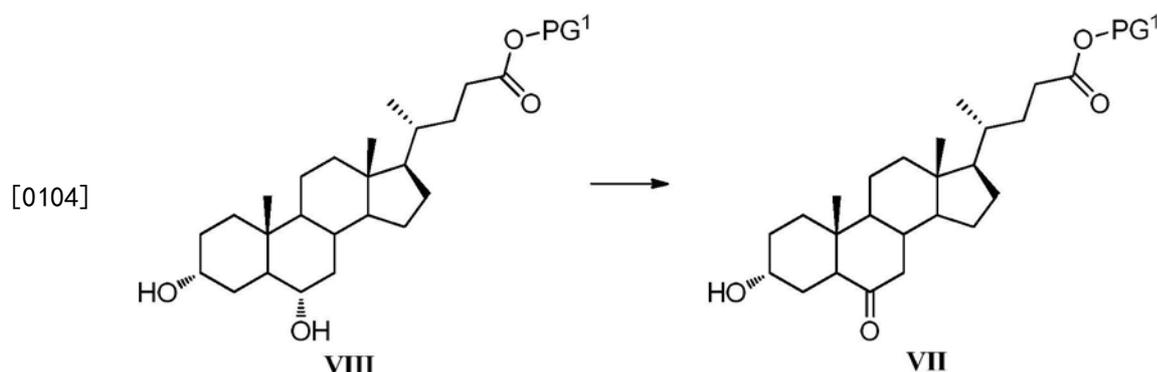
[0099] 在所述的羟基保护反应中,所述的羟基保护试剂可为本领域该类反应常规的羟基保护试剂,例如醋酐。

[0100] 在所述的羟基保护反应中,所述的羟基保护试剂与所述的化合物VII的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如3.0~4.0(又例如3.5~3.7)。

[0101] 所述的羟基保护反应的温度可为本领域该类反应常规的温度,例如20℃~25℃。

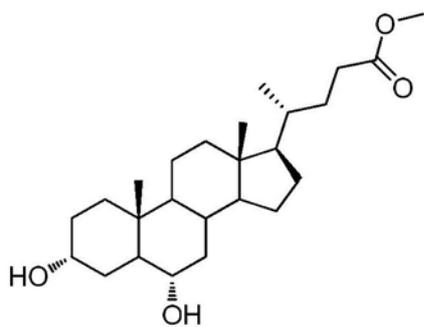
[0102] 所述的羟基保护反应的进程可采用本领域常规的检测方式进行监测,如薄层色谱(TLC)、气相色谱(GC)、核磁共振波谱(NMR)或高效液相色谱(HPLC)等。所述的羟基保护反应的时间以所述的羟基保护反应反应完全为准,例如2h。

[0103] 所述的化合物IV的制备方法,还可包括下述步骤:将化合物VIII与氧化剂进行氧化反应,得到所述的化合物VII即可;



[0105] 所述的氧化反应的方法和条件可为本领域该类反应常规的方法和条件,本发明优选下述条件:在溶剂中,将化合物VIII与氧化剂进行氧化反应,得到所述的化合物VII即可;所述的溶剂为有机溶剂和水;

[0106] 在所述的氧化反应中,所述的化合物VIII较佳地为



[0107] 在所述的氧化反应中,所述的有机溶剂可为本领域该类反应常规的有机溶剂,例如丙酮。

[0108] 在所述的氧化反应中,所述的有机溶剂与所述的水的体积比可为本领域该类反应常规的体积比,例如2~3。

[0109] 在所述的氧化反应中,所述的溶剂与所述的化合物VIII的体积质量比可为本领域该类反应常规的体积质量比,例如5~10mL/g。

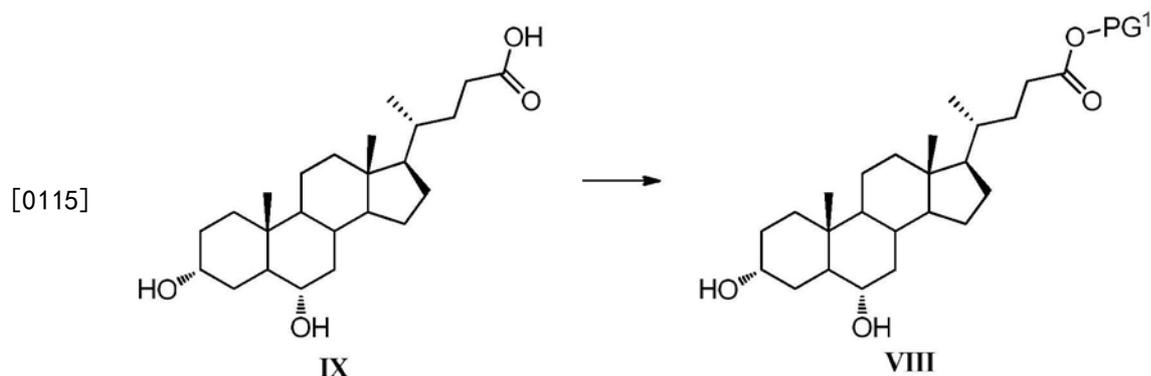
[0110] 在所述的氧化反应中,所述的氧化剂可为本领域该类反应常规的氧化剂,例如N-溴代丁二酰亚胺(NBS)、N-氯代丁二酰亚胺(NCS)、次氯酸钠或PCC,较佳地为N-溴代丁二酰亚胺。

[0111] 在所述的氧化反应中,所述的氧化剂与所述的化合物VIII的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如2.0~3.0。

[0112] 所述的氧化反应的温度可为本领域该类反应常规的温度,例如-5~0℃。

[0113] 所述的氧化反应的进程可采用本领域常规的检测方式进行监测,如薄层色谱(TLC)、气相色谱(GC)、核磁共振波谱(NMR)或高效液相色谱(HPLC)等。所述的氧化反应的时间以所述的氧化反应反应完全为准,例如2h。

[0114] 所述的化合物IV的制备方法,还可包括下述步骤:将化合物IX与羧基保护试剂进行羧基保护反应,得到所述的化合物VIII即可;



[0116] 所述的羧基保护反应的方法和条件可为本领域该类反应常规的方法和条件,本发明优选下述条件:在催化剂的存在下,将化合物IX与羧基保护试剂进行羧基保护反应,得到所述的化合物VIII即可;

[0117] 在所述的羧基保护反应中,所述的羧基保护试剂可为本领域该类反应常规的羧基保护试剂,例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇或丁醇。

[0118] 在所述的羧基保护反应中,所述的羧基保护试剂与所述的化合物IX的体积质量比

可为本领域该类反应常规的体积质量比,例如5~10mL/g。

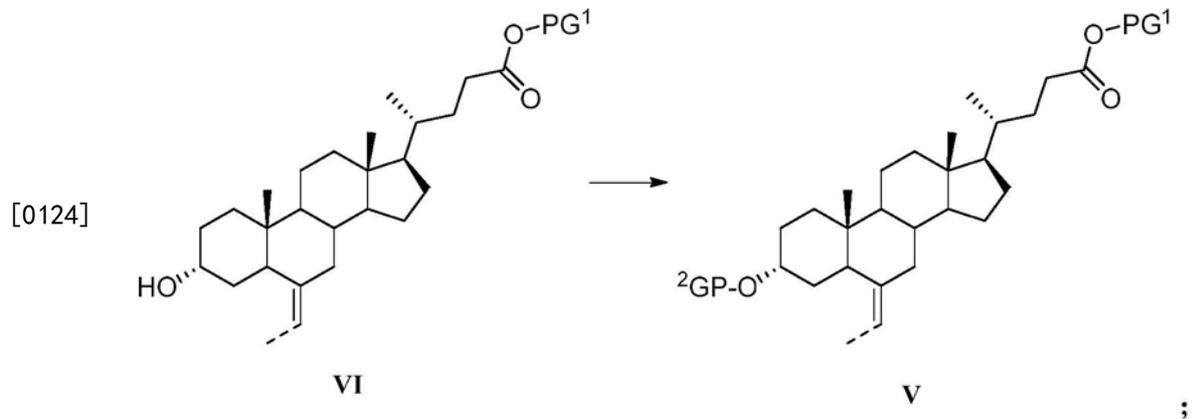
[0119] 在所述的羧基保护反应中,所述的催化剂可为本领域该类反应常规的催化剂,例如硫酸、甲磺酸或对甲苯磺酸。

[0120] 在所述的羧基保护反应中,所述的催化剂与所述的化合物IX的质量比可为本领域该类反应常规的质量比,例如0.05~0.10。

[0121] 所述的羧基保护反应的温度可为本领域该类反应常规的温度,例如50~55℃。

[0122] 所述的羧基保护反应的进程可采用本领域常规的检测方式进行监测,如薄层色谱(TLC)、气相色谱(GC)、核磁共振波谱(NMR)或高效液相色谱(HPLC)等。所述的羧基保护反应的时间以所述的羧基保护反应反应完全为准,例如1h。

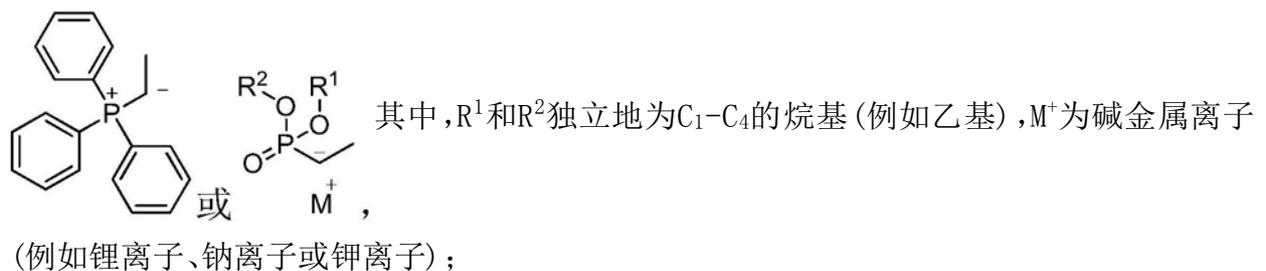
[0123] 本发明还提供了一种化合物V的制备方法,其包括下述步骤:将化合物VI与羟基保护试剂进行羟基保护反应,得到化合物V即可;

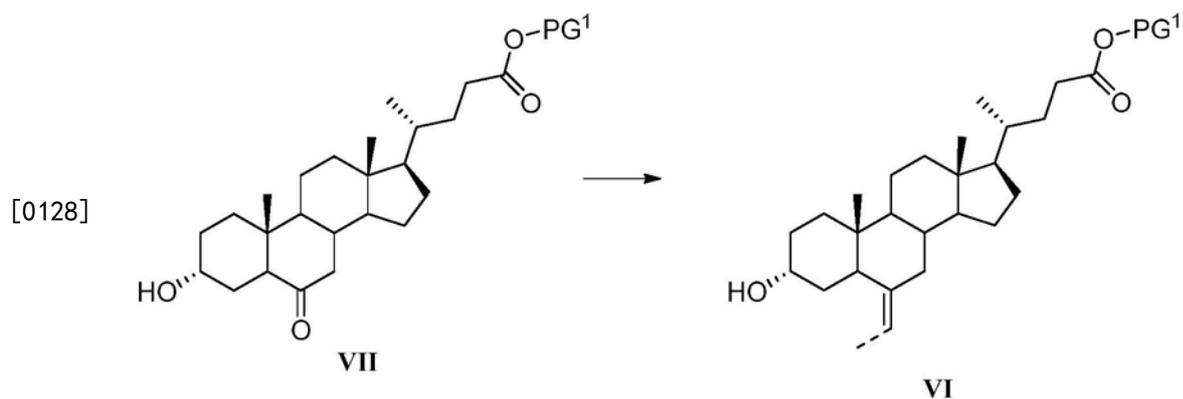


[0125] 其中,PG¹、PG²和  的定义均如上所述。

[0126] 所述的羟基保护反应的条件均如上所述。

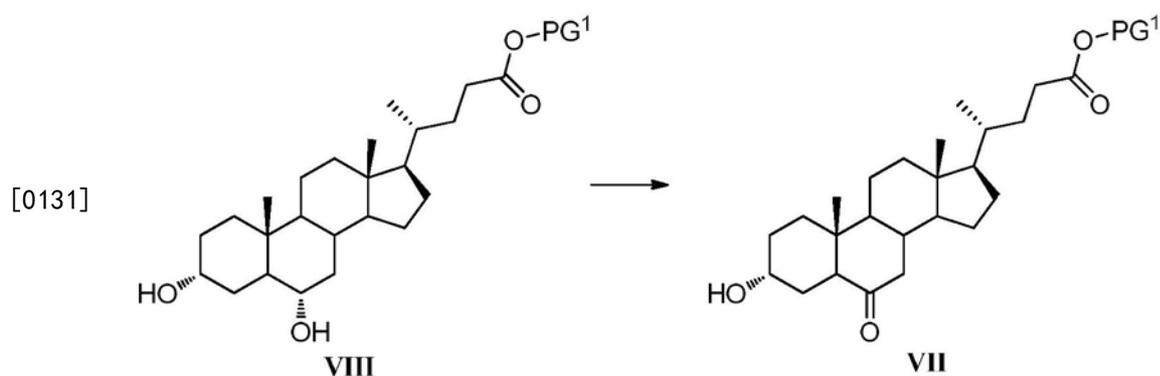
[0127] 所述的化合物V的制备方法,还可包括下述步骤:在有机溶剂中,化合物VII与磷叶立德进行叶立德反应,得到所述的化合物VI即可;所述的磷叶立德为





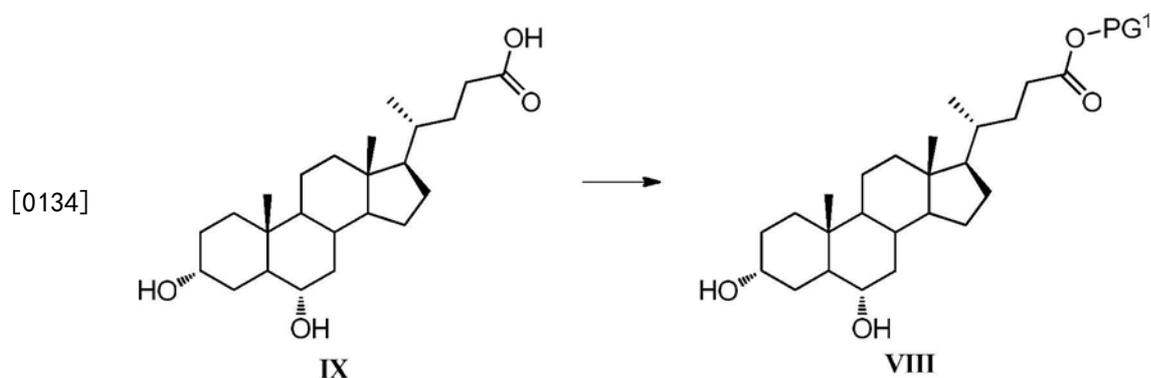
[0129] 所述的叶立德反应的条件均如上所述。

[0130] 所述的化合物V的制备方法,还可包括下述步骤:将化合物VIII与氧化剂进行氧化反应,得到所述的化合物VII即可;



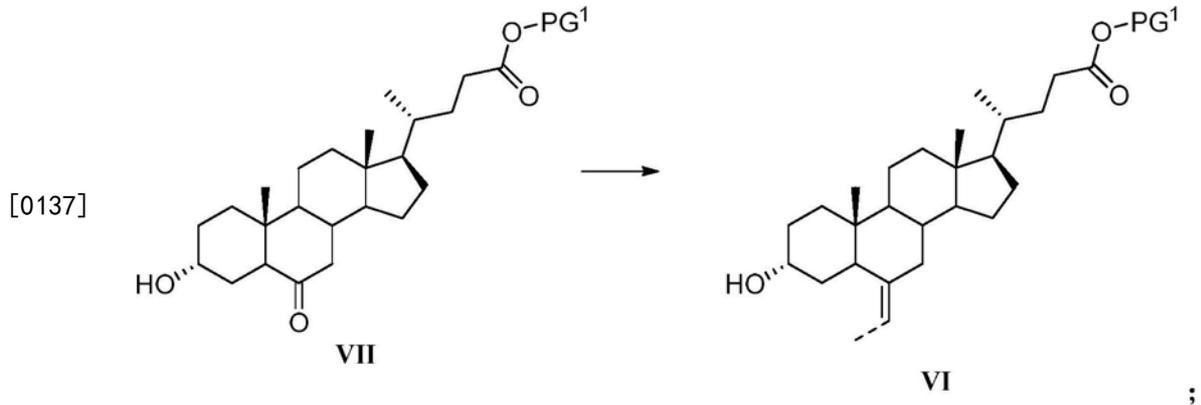
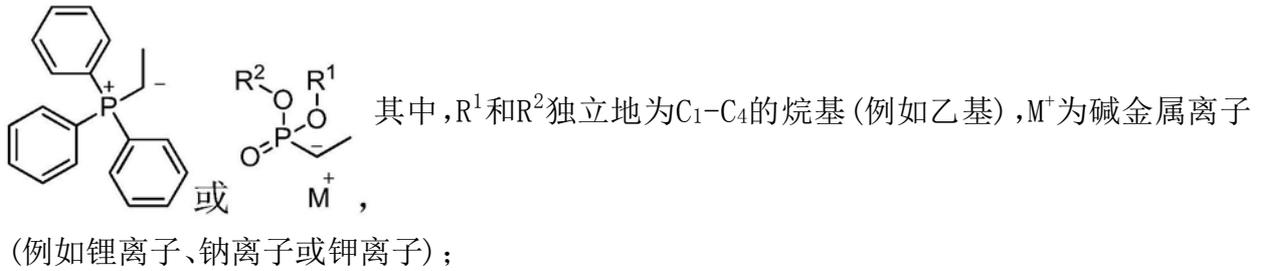
[0132] 所述的氧化反应的条件均如上所述。

[0133] 所述的化合物V的制备方法,还可包括下述步骤:将化合物IX与羧基保护试剂进行羧基保护反应,得到所述的化合物VIII即可;



[0135] 所述的羧基保护反应的条件均如上所述。

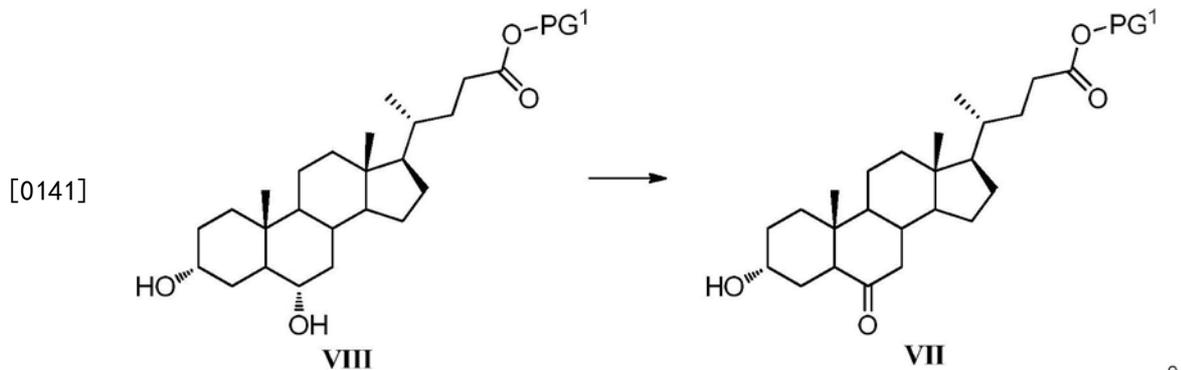
[0136] 本发明还提供了一种化合物VI的制备方法,其包括下述步骤:在有机溶剂中,化合物VII与磷叶立德进行叶立德反应,得到化合物VI即可;所述的磷叶立德为



[0138] 其中, PG^1 和 的定义均如上所述。

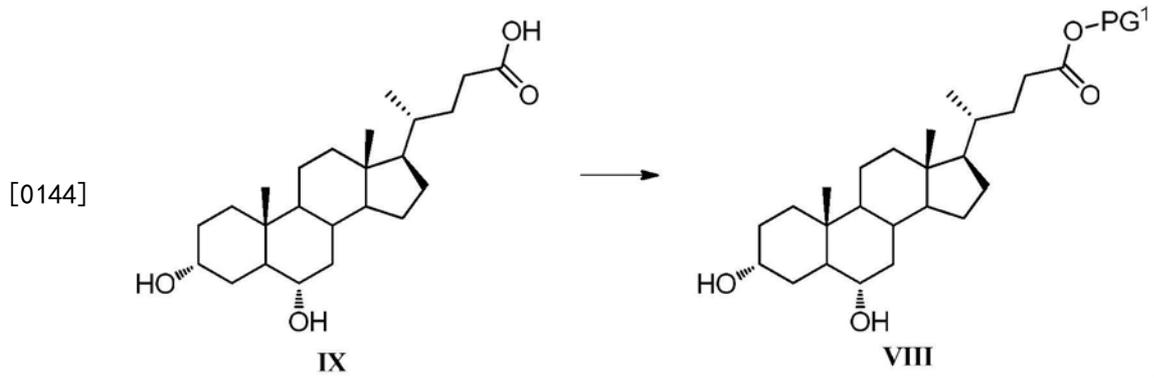
[0139] 所述的叶立德反应的条件均如上所述。

[0140] 所述的化合物VI的制备方法,还可包括下述步骤:将化合物VIII与氧化剂进行氧化反应,得到所述的化合物VII即可;



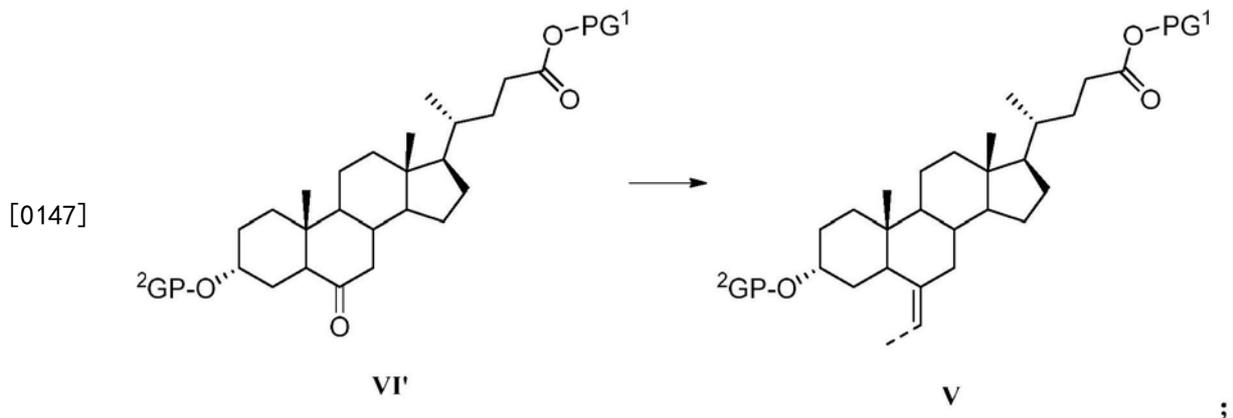
[0142] 所述的氧化反应的条件均如上所述。

[0143] 所述的化合物V的制备方法,还可包括下述步骤:将化合物IX与羧基保护试剂进行羧基保护反应,得到所述的化合物VIII即可;



[0145] 所述的羧基保护反应的条件均如上所述。

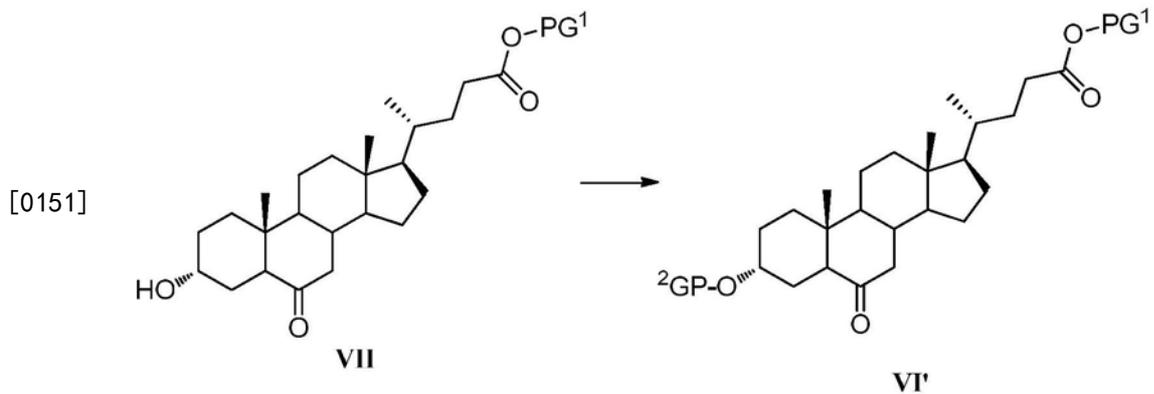
[0146] 本发明还提供了一种化合物V的制备方法,其包括下述步骤:在有机溶剂中,化合物VI'与磷叶立德进行叶立德反应,得到化合物V即可;所述的磷叶立德为



[0148] 其中, PG^1 、 PG^2 和 的定义均如上所述。

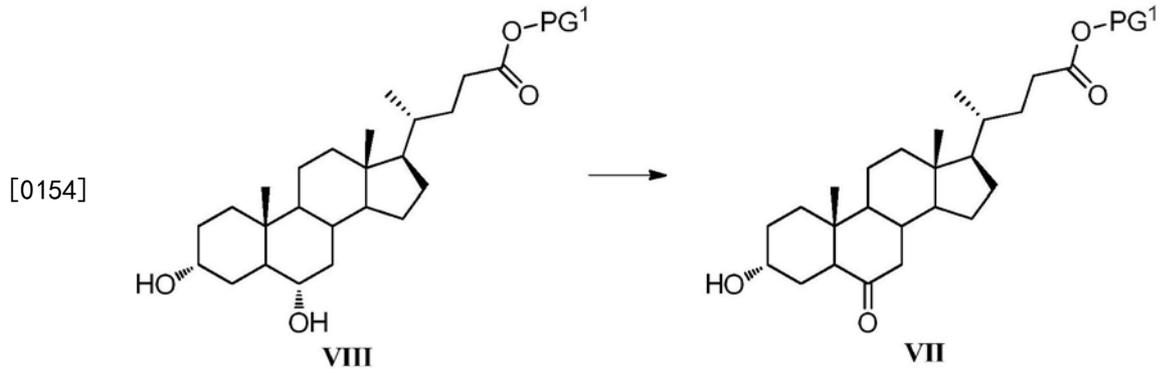
[0149] 所述的叶立德反应的条件均如上所述。

[0150] 所述的化合物V的制备方法,还可包括下述步骤:将化合物VII与羟基保护试剂进行羟基保护反应,得到所述的化合物VI'即可;



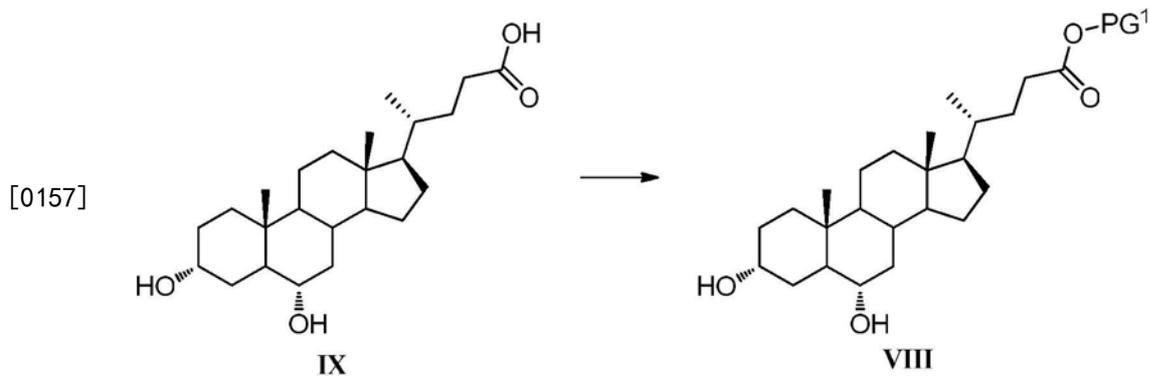
[0152] 所述的羟基保护反应的条件均如上所述。

[0153] 所述的化合物V的制备方法,还可包括下述步骤:将化合物VIII与氧化剂进行氧化反应,得到所述的化合物VII即可;



[0155] 所述的氧化反应的方法和条件均如上所述。

[0156] 所述的化合物V的制备方法,还可包括下述步骤:将化合物IX与羧基保护试剂进行羧基保护反应,得到所述的化合物VIII即可;

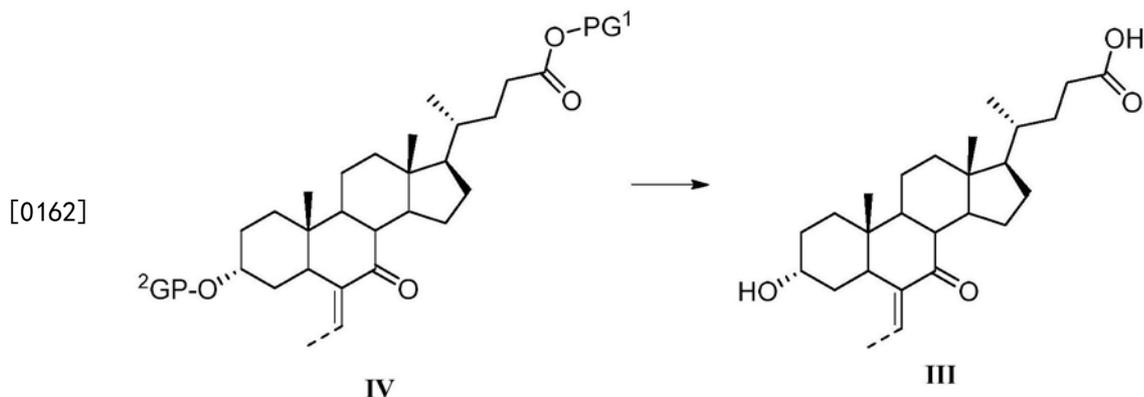


[0158] 所述的羧基保护反应的方法和条件均如上所述。

[0159] 本发明还提供了一种化合物III的制备方法,其包括下述步骤:

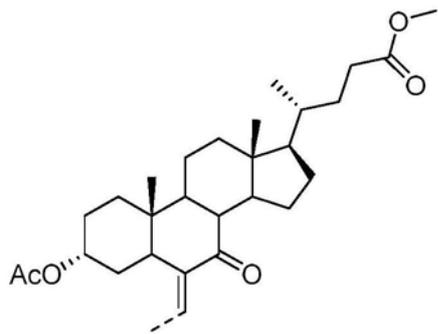
[0160] (1) 按照上述的化合物IV的制备方法,制得化合物IV;

[0161] (2) 将所述的化合物IV进行脱保护反应,得到化合物III即可;



[0163] 所述的脱保护反应的方法和条件可为本领域该类反应常规的方法和条件,本发明优选下述条件:在溶剂中,在碱的存在下,将化合物IV进行脱保护反应,得到所述的化合物III即可;所述的溶剂为醇类溶剂和水;

[0164] 在所述的脱保护反应中,所述的化合物IV较佳地为



[0165] 在所述的脱保护反应中,所述的醇类溶剂可为本领域该类反应常规的醇类溶剂,例如甲醇。

[0166] 在所述的脱保护反应中,所述的醇类溶剂与所述的水的体积比可为本领域该类反应常规的体积比,例如6~10。

[0167] 在所述的脱保护反应中,所述的溶剂与所述的化合物IV的体积质量比可为本领域该类反应常规的体积质量比,例如5~6mL/g。

[0168] 在所述的脱保护反应中,所述的碱可为本领域该类反应常规的碱,例如氢氧化钠或氢氧化钾。

[0169] 在所述的脱保护反应中,所述的碱与所述的化合物IV的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如2.0~3.0。

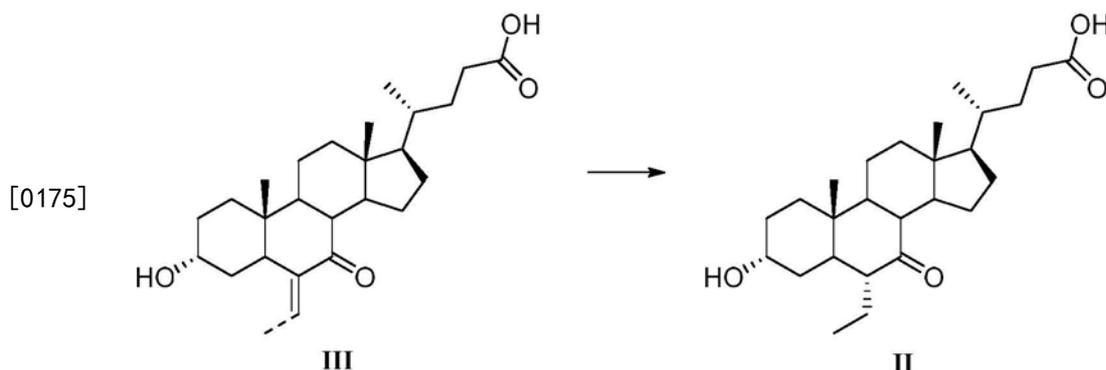
[0170] 所述的脱保护反应的温度可为本领域该类反应常规的温度,例如60~65℃。

[0171] 所述的脱保护反应的进程可采用本领域常规的检测方式进行监测,如薄层色谱(TLC)、气相色谱(GC)、核磁共振波谱(NMR)或高效液相色谱(HPLC)等。所述的脱保护反应的时间以所述的脱保护反应反应完全为准,例如1h。

[0172] 本发明还提供了一种化合物II的制备方法,其包括下述步骤:

[0173] (1) 按照上述的化合物III的制备方法,制得化合物III;

[0174] (2) 将所述的化合物III进行还原反应,得到化合物II即可;



[0176] 所述的还原反应的方法和条件可为本领域该类反应常规的方法和条件,本发明优选下述条件:在氢气氛围下,在水中,在碱和钯碳的存在下,将化合物III进行还原反应,得到所述的化合物II即可;所述的溶剂为醇类溶剂和水;

[0177] 在所述的还原反应中,所述的水与所述的化合物III的体积质量比可为本领域该类反应常规的体积质量比,例如5~10mL/g。

[0178] 在所述的还原反应中,所述的钨碳可为本领域该类反应常规的钨碳,例如5%钨碳。

[0179] 在所述的还原反应中,所述的钨碳与所述的化合物III的质量比可为本领域该类反应常规的质量比,例如0.10~0.20。

[0180] 在所述的还原反应中,所述的碱可为本领域该类反应常规的碱,例如氢氧化钠或氢氧化钾。

[0181] 在所述的还原反应中,所述的碱与所述的化合物III的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如2.0~3.0。

[0182] 所述的还原反应的压力可为本领域该类反应常规的压力,例如0.5MPa。

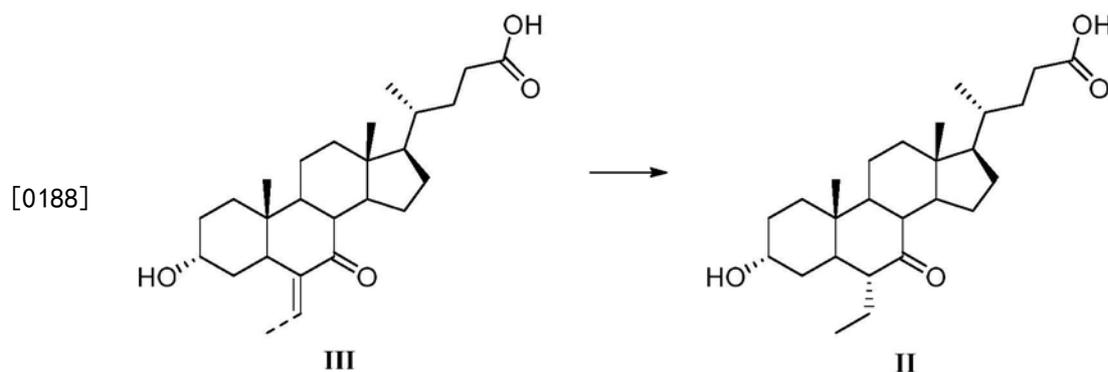
[0183] 所述的还原反应的温度可为本领域该类反应常规的温度,例如90~100℃。

[0184] 所述的还原反应的进程可采用本领域常规的检测方式进行监测,如薄层色谱(TLC)、气相色谱(GC)、核磁共振波谱(NMR)或高效液相色谱(HPLC)等。所述的还原反应的时间以所述的还原反应反应完全为准,例如4.5h。

[0185] 本发明还提供了一种化合物I的制备方法,其包括下述步骤:

[0186] (1) 按照上述的化合物II的制备方法,制得化合物II;

[0187] (2) 将所述的化合物II进行还原反应,得到化合物I即可;



[0189] 所述的还原反应的方法和条件可为本领域该类反应常规的方法和条件,本发明优选下述条件:在水中,在金属还原剂和碱的存在下,将化合物II进行还原反应,得到所述的化合物I即可;所述的溶剂为醇类溶剂和水;

[0190] 在所述的还原反应中,所述的水与所述的化合物II的体积质量比可为本领域该类反应常规的体积质量比,例如5~10mL/g。

[0191] 在所述的还原反应中,所述的金属还原剂可为本领域该类反应常规的金属还原剂,例如硼氢化钠或硼氢化钾。

[0192] 在所述的还原反应中,所述的金属还原剂与所述的化合物II的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如1.0~1.2。

[0193] 在所述的还原反应中,所述的碱可为本领域该类反应常规的碱,例如氢氧化钠或氢氧化钾。

[0194] 在所述的还原反应中,所述的碱与所述的化合物II的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,例如2.0~3.0。

[0195] 所述的还原反应的温度可为本领域该类反应常规的温度,例如90~100℃。

[0196] 所述的还原反应的进程可采用本领域常规的检测方式进行监测,如薄层色谱

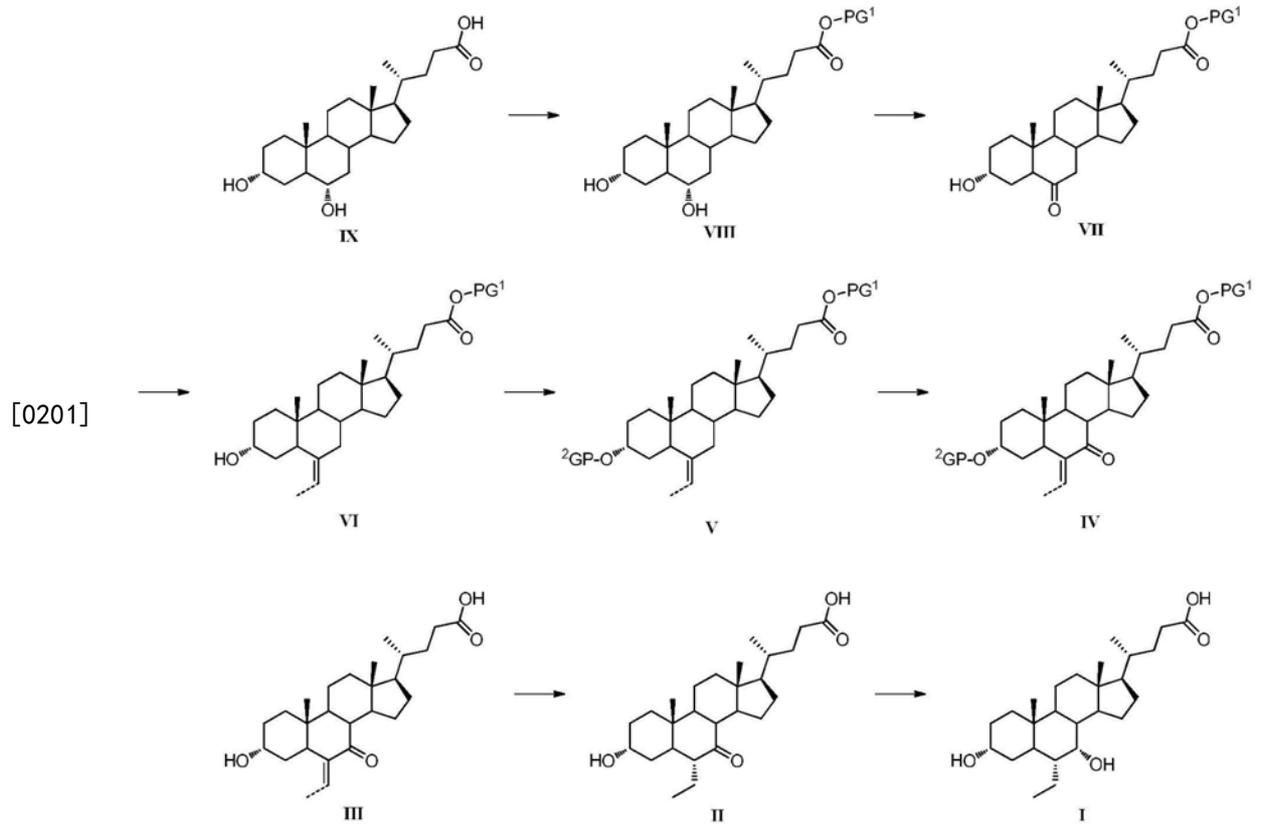
(TLC)、气相色谱(GC)、核磁共振波谱(NMR)或高效液相色谱(HPLC)等。所述的还原反应的时间以所述的还原反应反应完全为准,例如4.5h。

[0197] 所述的还原反应的后处理可为本领域该类反应常规的后处理,例如:萃取,重结晶,得到所述的化合物I即可。

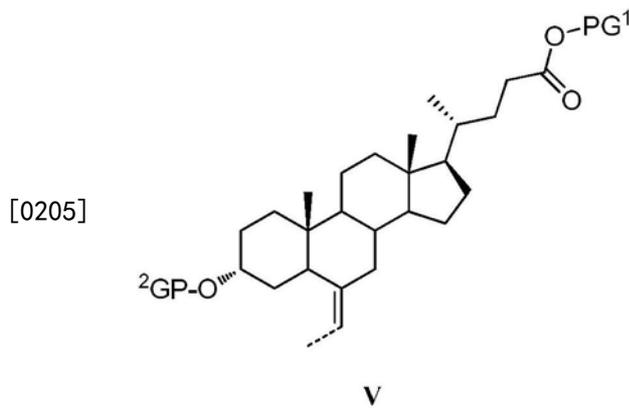
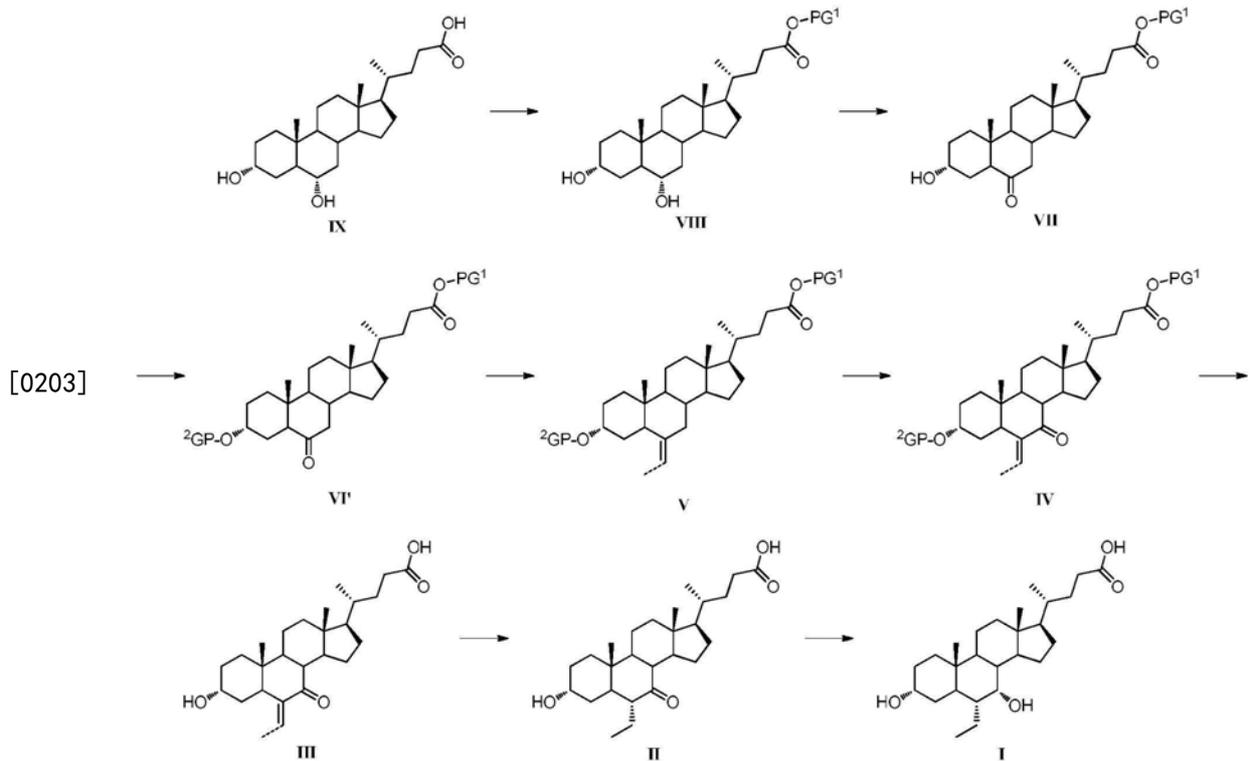
[0198] 其中,所述的萃取溶剂为乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丙酯或乙酸丁酯。

[0199] 所述的重结晶为蒸发重结晶,即蒸馏除去或挥发除去部分萃取溶剂重结晶;同时,还可向其中加入不良溶剂,以促进重结晶,例如正庚烷(即重结晶溶剂为“乙酸丁酯和正庚烷”)。

[0200] 较佳地,所述的化合物I的制备路线如下所示:



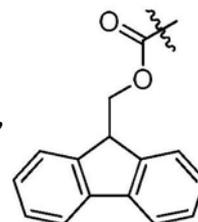
[0202] 或者,



[0206] 其中,PG¹为羧基保护基;PG²为羟基保护基; 是指该乙叉基为E构型、Z构型或E构型和Z构型的混合物。

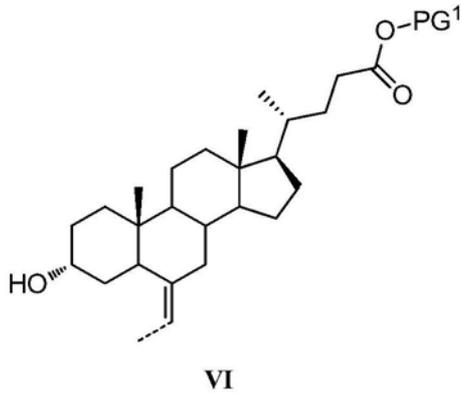
[0207] 其中,所述的羧基保护基为本领域该类反应常规的羧基保护基,包括但不限于甲基、乙基、异丙基、苄基或乙酰基,本发明特别优选甲基或苄基。

[0208] 其中,所述的羟基保护基为本领域该类反应常规的羟基保护基,包括但不限于苄基、乙酰基、三氟乙酰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基(Fmoc,



基、乙酰基、三氟乙酰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基(Fmoc,)、三甲基硅基或二

[0211]

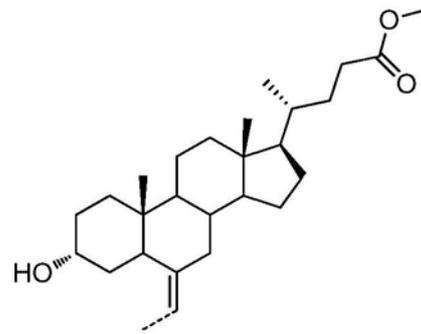


;

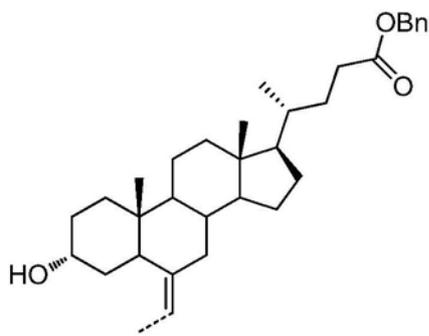
[0212] 其中,PG¹为羧基保护基; 是指该乙叉基为E构型、Z构型或E构型和Z构型的混合物。

[0213] 其中,所述的羧基保护基为本领域该类反应常规的羧基保护基,包括但不限于甲基、乙基、异丙基、苄基或乙酰基,本发明特别优选甲基或苄基。

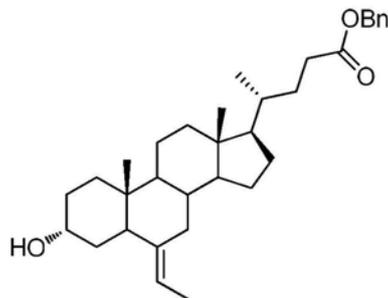
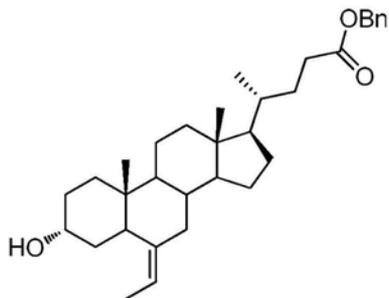
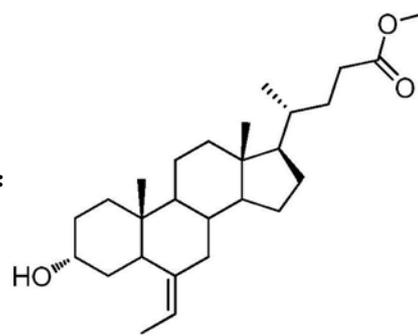
[0214] 其中,所述的化合物VI较佳地为



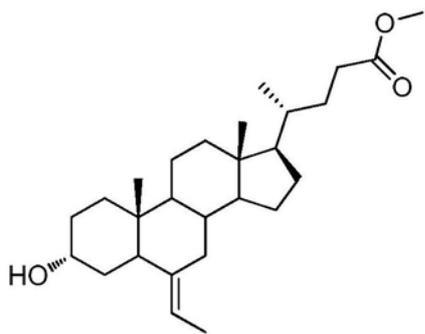
或



更佳地为:



或



[0215] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

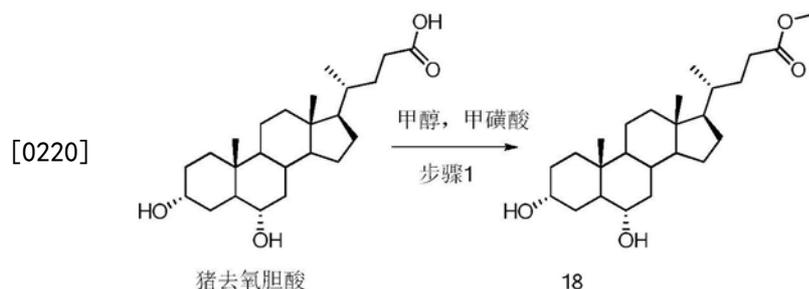
[0216] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0217] 本发明的积极进步效果在于:该制备方法操作简便、成本低廉、条件温和、环境友好、适合工业化。

具体实施方式

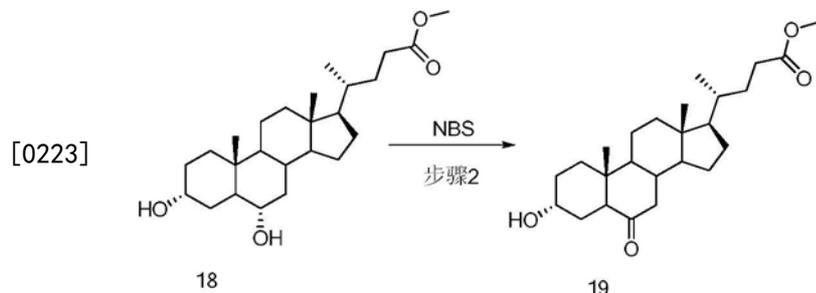
[0218] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0219] 参考实施例1 synthesis 2016,48,588-594



[0221] 在四口烧瓶中加入猪去氧胆酸(100g,260mmol),甲醇500ml,甲磺酸5.0g,升温至50-55℃,反应1h,蒸馏至无甲醇蒸出,加入300ml二氯甲烷和500ml水洗提取,有机相用100ml5%的碳酸氢钠洗涤,干燥蒸干得油状物98.4g。

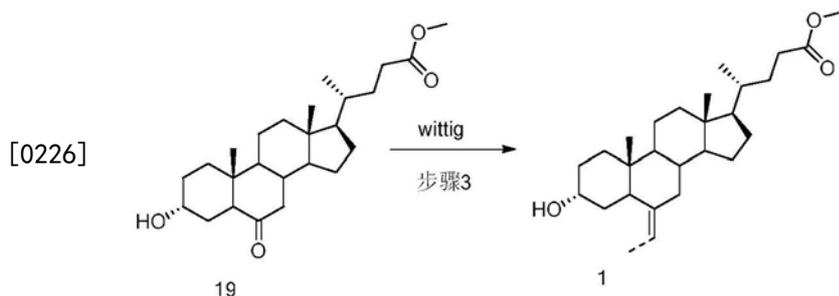
[0222] 参考实施例2 synthesis 2016,48,588-594



[0224] 在四口烧瓶中加入参考实施例1制备的化合物18(95g,230mmol),加入丙酮/水=3:1混合溶剂1000mL,搅拌溶解,冷却至-5-0℃,分10批加入NBS(83.3g,460mmol),加毕,升至室温搅拌1h,加入饱和的无水亚硫酸钠溶液500ml搅拌至溶液颜色有红褐色变成无色,蒸

馏出丙酮,加入乙酸乙酯500ml提取分液,水层再用100ml乙酸乙酯提取,合并有机层,用5%无水亚硫酸钠溶液和饱和食盐水各500ml洗涤,干燥蒸干,得油状物化合物83.1g (88.0%)

[0225] 实施例1化合物1的制备



[0227] N_2 保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(242.4g,650mmol)、四氢呋喃(300ml),叔丁醇钾(111g,990mmol),25℃搅拌30min,滴加入参考实施例2制备的化合物19(80g,198mmol)的四氢呋喃溶液(100ml),搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,将溶液蒸干,加入乙酸乙酯(500ml)和水(600ml)提取分液,有机层用饱和食盐水400ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体(61.9g,76.0%,E+Z纯度98.3%)。EI-MS(M/Z), $[M+H]^+$:417.6; 1H NMR(400MHz,DMSO), δ :0.89(s,3H),1.19(s,3H),3.65(s,3H),4.0(m,1H),5.18(m,1H)

[0228] 实施例2化合物1的制备

[0229] N_2 保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(242.4g,653mmol)、四氢呋喃(300ml),叔丁醇钾(111g,990mmol),65℃搅拌30min,滴加入化合物19(80g,198mmol)的四氢呋喃溶液(100ml),搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,将溶液蒸干,加入乙酸乙酯(500ml)和水(600ml)提取分液,有机层用饱和食盐水400ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体(58.8g,72.2%)。鉴定数据同实施例1。

[0230] 实施例3化合物1的制备

[0231] N_2 保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(2.4g,6.5mmol)、四氢呋喃(10ml),叔丁醇钾(1.1g,9.9mmol),-10℃搅拌30min,滴加入化合物19(0.8g,1.9mmol)的四氢呋喃溶液(5ml),搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,将溶液蒸干,加入乙酸乙酯(20ml)和水(20ml)提取分液,有机层用饱和食盐水20ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体(0.56g,68.4%)。鉴定数据同实施例1。

[0232] 实施例4化合物1的制备

[0233] N_2 保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(151.7g,409.6mmol)、四氢呋喃(200ml),叔丁醇钾(11.1g,99.0mmol),25-30℃搅拌30min,滴加入化合物19(40.0g,99.0mmol)的四氢呋喃溶液(50ml),搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,将溶液蒸干,加入乙酸乙酯(300ml)和水(400ml)提取分液,有机层用饱和食盐水400ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体(24.4g,59.7%)。鉴定数据同实施例1。

[0234] 实施例5化合物1的制备

[0235] N_2 保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(18.5g,50mmol)、四氢呋喃150ml,叔丁醇钾(27.7g,247.5mmol),25-30℃搅拌30min,滴加入化合物19(20g,50mmol)的四氢呋喃溶液50ml,搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,将溶液蒸干,加入乙酸乙酯150ml和水200ml提取分液,有机层用饱和食盐水200ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体10.8g

(54.3%)。鉴定数据同实施例1。

[0236] 实施例6化合物1的制备

[0237] N₂保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(60.6g,162.5mmol)、2,5-二甲基四氢呋喃150ml,叔丁醇钾(27.7g,247.5mmol),25-30℃搅拌30min,滴加入化合物19(20g,50mmol)的四氢呋喃溶液50ml,搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,将溶液蒸干,加入乙酸乙酯150ml和水200ml提取分液,有机层用饱和食盐水200ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体14.4g(70.1%)。鉴定数据同实施例1。

[0238] 实施例7化合物1的制备

[0239] N₂保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(60.6g,162.5mmol)、2-甲基四氢呋喃150ml,叔丁醇钾(27.7g,247.5mmol),25-30℃搅拌30min,滴加入化合物19(20g,50mmol)的四氢呋喃溶液50ml,搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,将溶液蒸干,加入乙酸乙酯150ml和水200ml提取分液,有机层用饱和食盐水200ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体13.8g(67.2%)。鉴定数据同实施例1。

[0240] 实施例8化合物1的制备

[0241] N₂保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(60.6g,162.5mmol)、乙醚150ml,叔丁醇钾(27.7g,247.5mmol),25-30℃搅拌30min,滴加入化合物19(20g,50mmol)的乙醚溶液50ml,搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,将溶液蒸干,加入乙酸乙酯150ml和水200ml提取分液,有机层用饱和食盐水200ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体14.9g(72.3%)。鉴定数据同实施例1。

[0242] 实施例9化合物1的制备

[0243] N₂保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(60.6g,162.5mmol)、氯仿150ml,叔丁醇钾(27.7g,247.5mmol),5-10℃搅拌30min,滴加入化合物19(20g,50mmol)的乙醚溶液50ml,搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,加入水200ml提取分液,有机层用饱和食盐水200ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体12.7g(61.4%)。鉴定数据同实施例1。

[0244] 实施例10化合物1的制备

[0245] N₂保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(60.6g,162.5mmol)、二氯甲烷150ml,叔丁醇钾(27.7g,247.5mmol),25-30℃搅拌30min,滴加入化合物19(20g,50mmol)的乙醚溶液50ml,搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,加入水200ml提取分液,有机层用饱和食盐水200ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体11.4g(65.1%)。鉴定数据同实施例1。

[0246] 实施例11化合物1的制备

[0247] N₂保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(60.6g,162.5mmol)、DMF100ml,叔丁醇钾(27.7g,247.5mmol),25-30℃搅拌30min,滴加入化合物19(20g,50mmol)的乙醚溶液50ml,搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,加入乙酸乙酯400ml水400ml提取分液,有机层用饱和食盐水300ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体8.4g(48.1%)。鉴定数据同实施例1。

[0248] 实施例12化合物1的制备

[0249] N₂保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(60.6g,162.5mmol)、DMF100ml,叔丁醇钾(27.7g,247.5mmol),25-30℃搅拌30min,滴加入化合物19(20g,50mmol)的乙醚溶液

50ml, 搅拌1-2h, 反应液用6mol/L的盐酸调制酸性, 加入乙酸乙酯400ml水400ml提取分液, 有机层用饱和食盐水300ml洗涤2次, 干燥蒸干, 柱层析获得固体7.9g (45.2%)。鉴定数据同实施例1。

[0250] 实施例13化合物1的制备

[0251] N₂保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷 (60.6g, 162.5mmol)、DMAC 100ml, 叔丁醇钾 (27.7g, 247.5mmol), 25-30℃搅拌30min, 滴加入化合物19 (20g, 50mmol) 的乙醚溶液50ml, 搅拌1-2h, 反应液用6mol/L的盐酸调制酸性, 蒸除乙醚, 加入乙酸乙酯400ml水400ml提取分液, 有机层用饱和食盐水300ml洗涤2次, 干燥蒸干, 柱层析获得固体7.7g (44.3%)。鉴定数据同实施例1。

[0252] 实施例14化合物1的制备

[0253] N₂保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷 (60.6g, 162.5mmol)、四氢呋喃150ml, 钠氢 (5.9g, 247.5mmol), 25-30℃搅拌30min, 滴加入化合物19 (20g, 50mmol) 的四氢呋喃溶液50ml, 搅拌1-2h, 反应液用6mol/L的盐酸调制酸性, 将溶液蒸干, 加入乙酸乙酯150ml和水200ml提取分液, 有机层用饱和食盐水200ml洗涤2次, 干燥蒸干, 柱层析获得固体12.5g (60.7%)。鉴定数据同实施例1。

[0254] 实施例15化合物1的制备

[0255] N₂保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷 (60.6g, 162.5mmol)、四氢呋喃150ml, 乙醇钾 (20.8g, 247.5mmol), 25-30℃搅拌30min, 滴加入化合物19 (20g, 50mmol) 的四氢呋喃溶液50ml, 搅拌1-2h, 反应液用6mol/L的盐酸调制酸性, 将溶液蒸干, 加入乙酸乙酯150ml和水200ml提取分液, 有机层用饱和食盐水200ml洗涤2次, 干燥蒸干, 柱层析获得固体10.4g (50.4%)。鉴定数据同实施例1。

[0256] 实施例16化合物1的制备

[0257] N₂保护下在四口瓶中投入乙基磷酸二乙酯 (26.8g, 162.5mmol)、四氢呋喃150ml, 叔丁醇钾 (27.7g, 247.5mmol), 滴加入化合物19 (20g, 50mmol) 的四氢呋喃溶液50ml, 0℃搅拌1-2h, 反应液用6mol/L的盐酸调制酸性, 将溶液蒸干, 加入乙酸乙酯150ml和水200ml提取分液, 有机层用饱和食盐水200ml洗涤2次, 干燥蒸干, 柱层析获得固体15.5g (75.2%)。鉴定数据同实施例1。

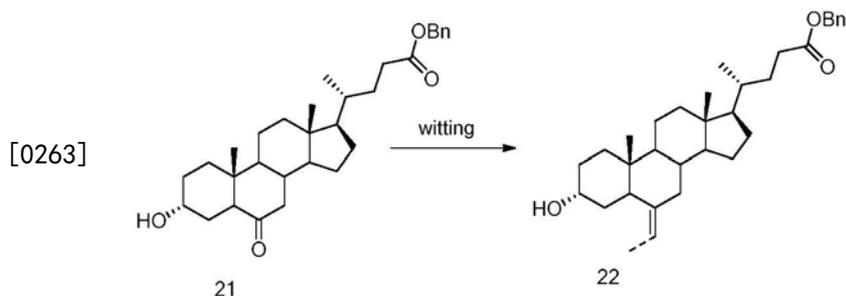
[0258] 实施例17化合物1的制备

[0259] 在四口瓶中投入乙基磷酸二乙酯 (26.8g, 162.5mmol)、四氢呋喃150ml, 氢氧化钠 (9.9g, 247.5mmol) 水溶液40ml, 滴加入化合物3 (20g, 50mmol) 的四氢呋喃溶液50ml, 25-30℃搅拌1-2h, 反应液用6mol/L的盐酸调制酸性, 将溶液蒸干, 加入乙酸乙酯150ml和水200ml提取分液, 有机层用饱和食盐水200ml洗涤2次, 干燥蒸干, 柱层析获得固体14.1g (68.4%)。鉴定数据同实施例1。

[0260] 实施例18化合物1的制备

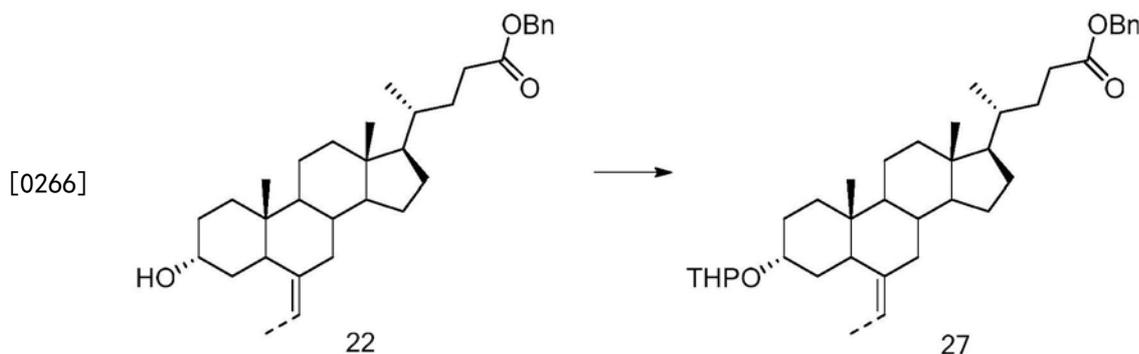
[0261] N₂保护下在四口瓶中投入乙基磷酸二乙酯 (26.8g, 162.5mmol)、乙醚150ml, 氢氧化钠 (9.9g, 247.5mmol) 水溶液40ml, 滴加入化合物3 (20g, 50mmol) 的乙醚溶液50ml, 25-30℃搅拌1-2h, 反应液用6mol/L的盐酸调制酸性, 将溶液蒸干, 加入乙酸乙酯150ml和水200ml提取分液, 有机层用饱和食盐水200ml洗涤2次, 干燥蒸干, 柱层析获得固体13.2g (64.1%)。鉴定数据同实施例1。

[0262] 实施例19化合物22的制备



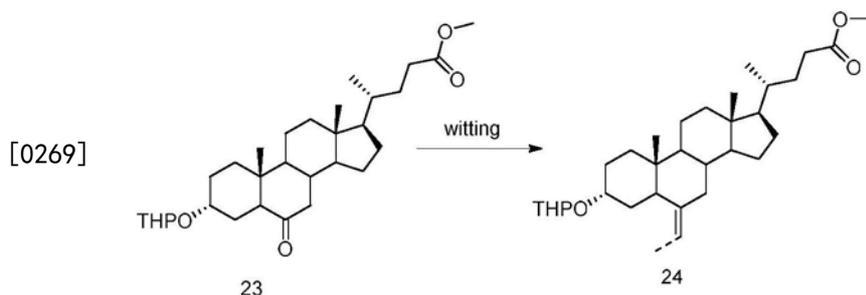
[0264] N_2 保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(204.0g, 547mmol)、四氢呋喃(300ml),叔丁醇钾(93.4g, 832mmol), 50℃搅拌30min,滴加入化合物21(80g, 166mmol)的四氢呋喃溶液(100ml),搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,将溶液蒸干,加入乙酸乙酯(500ml)和水(600ml)提取分液,有机层用饱和食盐水400ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体(41.6g, 60.8%)。EI-MS (M/Z) $[M+H]^+$: 493.3; 1H NMR (400MHz, DMSO), δ : 0.89 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.39 (m, 5H)。

[0265] 实施例20化合物27的制备



[0267] 在四口瓶中投入化合物22(5g, 10mmol), 1,4-二氧六环100ml, 对甲苯磺酸(0.6g, 3.3mmol), 3,4-二氢吡喃(3.4g, 40mmol), 20℃搅拌30min, TLC显示原料消失,加入饱和甲醇的氨溶液调至碱性,蒸干,用二氯甲烷100ml和水100ml,洗涤提取,饱和碳酸氢钠洗涤,干燥蒸干,柱层析获得化合物27(4.0g, 71%)。

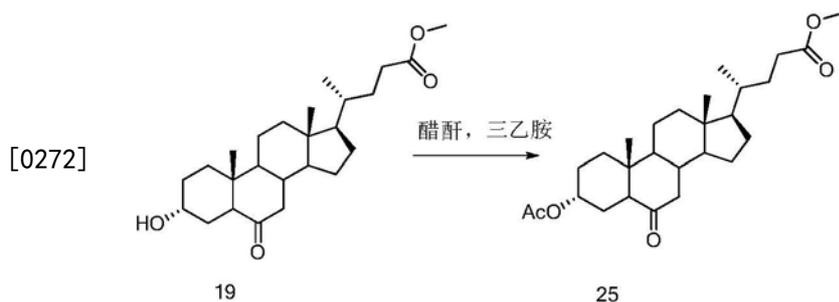
[0268] 实施例21化合物24的制备



[0270] N_2 保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷(151.7g, 409.6mmol)、四氢呋喃(200ml),叔丁醇钾(30.2g, 270.5mmol), 25-30℃搅拌30min,滴加入化合物23(40.0g, 81.9mmol)的四氢呋喃溶液(50ml),搅拌1-2h,反应液用6mol/L的盐酸调制酸性,将溶液蒸干,加入乙酸乙酯(300ml)和水(400ml)提取分液,有机层用饱和食盐水400ml洗涤2次,干燥蒸干,柱层析获得固体(22.8g, 55.6%)。EI-MS (M/Z) $[M+H]^+$: 501.7; 1H NMR (400MHz, DMSO), δ :

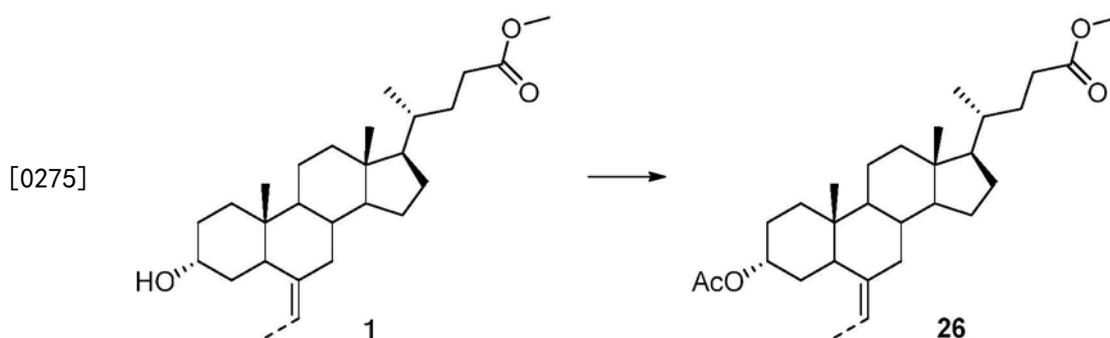
0.89 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.99 (t, 1H), 5.19 (m, 1H)。

[0271] 实施例22化合物25的制备



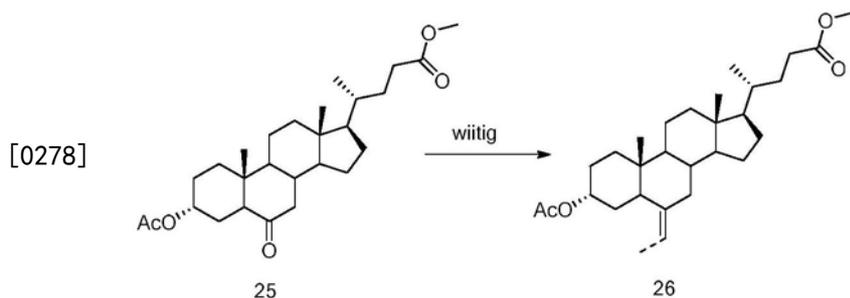
[0273] 向反应瓶中加入化合物19 (45g, 111mmol)、三乙胺 (56g, 444mmol)、醋酐 (34g, 412mmol)、DMAP (1g)、二氯甲烷250ml, 25-30℃搅拌2h, TLC检测原料消失, 加入水300ml搅拌分液, 有机层用500ml饱和碳酸氢钠溶液搅拌30min, 静置分液, 有机层用水洗涤两次, 干燥蒸干, 加入正庚烷300ml搅拌6h, 过滤, 得44.7g化合物25 (95.2%)。EI-MS (M/Z), [M+H]⁺: 447; ¹HNMR (400MHz, DMSO), δ : 0.88 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 5.17 (m, 1H), 4.01 (m, 1H)。

[0274] 实施例23化合物26的制备:



[0276] 向反应瓶中加入化合物1 (10g, 24mmol)、三乙胺 (9.6g, 96mmol)、醋酐 (9.0g, 89mmol)、DMAP (0.25g)、二氯甲烷50ml, 25-30℃搅拌2h, TLC检测原料消失, 加入水100ml搅拌分液, 有机层用150ml饱和碳酸氢钠溶液搅拌30min, 静置分液, 有机层用水洗涤两次, 干燥蒸干, 加入正庚烷50ml搅拌6h, 过滤, 得10.3g化合物26 (94.3%)。EI-MS (M/Z) [M+H]⁺: 459.3; ¹HNMR (400MHz, DMSO), δ : 0.88 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 6.20 (m, 1H), 7.47 (m, 5H)。

[0277] 实施例24化合物26的制备



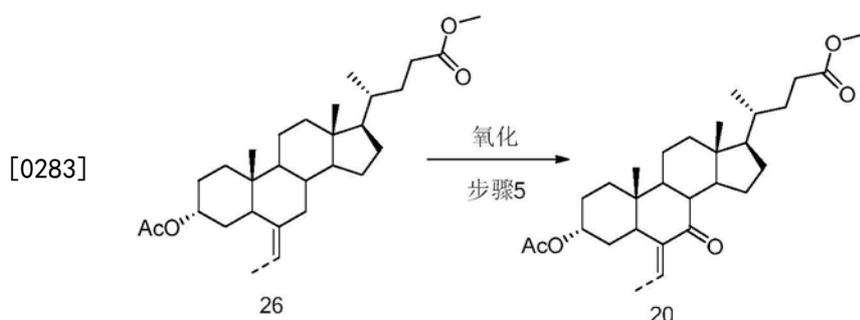
[0279] N₂保护下在四口瓶中投入乙基三苯基溴化磷 (54.3g, 145.6mmol)、四氢呋喃150ml, 叔丁醇钾 (24.8g, 221.7mmol), 25-30℃搅拌30min, 滴加入化合物25 (20g, 44.8mmol)

的四氢呋喃溶液50ml, 搅拌1-2h, 反应液用6mol/L的盐酸调制酸性, 将溶液蒸干, 加入乙酸乙酯150ml和水200ml提取分液, 有机层用饱和食盐水200ml洗涤2次, 干燥蒸干, 柱层析获得固体11.6g (63.1%) EI-MS (M/Z) $[M+H]^+$: 459.3; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO), δ : 0.88 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 5.19 (m, 1H)。

[0280] 对比实施例1steroids, 2014, 86, p 16-25

[0281] 乙基三苯基溴化磷 (2.3170g; 6.24mmol) 投入反应瓶, 在高真空下干燥5h. 之后充满氮气, 加入t-BuOK (0.4636g; 4.13mmol) 和THF (30mL). 整个混合物在氮气下回流15min, 在此过程中反应液渐渐变为橙黄色, 意味着磷叶立德形成. 3 α , 12 α -二羟基-7-氧代-5 β -胆酸 (0.4995g; 1.24mmol) 的无水THF (12mL) 溶液加入到回流溶液中, 之后回流搅拌3.5h. 冷却至室温, 通过加入HCl 1:1 (5mL, pH 1) 终止反应, 用EtOAc (3 \times 10mL) 萃取水层. 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空下除去溶剂. 粗品通过快速柱层析 (CH₂Cl₂/acetone=5:1) 得到纯的3 α , 12 α -二羟基-7-乙叉基-5 β -胆酸E/Z异构体的混合物, 无色油状液体, 收率8.2%。

[0282] 实施例25化合物20的制备

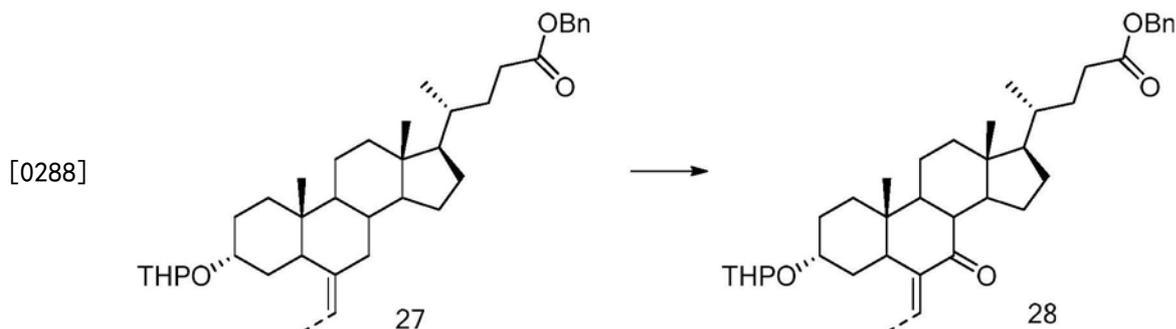


[0284] 向反应瓶中加入三氧化铬 (74g, 740mmol), 乙腈200ml, 加入硅胶 (3.7g), 冷却至-20 $^{\circ}\text{C}$, 加入3, 5-二甲基吡唑 (71g, 740mmol), 搅拌20min, 滴加化合物26 (20g, 40mmol) 的乙腈溶液50ml, 滴毕, 升温至0 $^{\circ}\text{C}$ 反应3h, TLC检测原料消失, 硅藻土过滤, 滤液蒸干, 柱层析获得油状物18.6g (90.2%)。EI-MS (M/Z) $[M+H]^+$: 473.6; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO), δ : 0.70 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.16 (m, 1H)。

[0285] 实施例26化合物20的制备

[0286] 向反应瓶中加入三氧化铬 (74g, 740mmol), 二氯甲烷200ml, 冷却至-20 $^{\circ}\text{C}$, 加入3, 5-二甲基吡唑 (71g, 740mmol), 搅拌20min, 滴加化合物26 (20g, 40mmol) 的二氯甲烷溶液50ml, 滴毕, 在-10 $^{\circ}\text{C}$ 到-20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌3h, TLC检测原料消失, 硅藻土过滤, 滤液蒸干, 柱层析获得油状物16.7g (81.1%)。EI-MS (M/Z) $[M+H]^+$: 473.6; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO), δ : 0.70 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.16 (m, 1H)。

[0287] 实施例27化合物28的制备



[0289] 向反应瓶中加入三氧化铬(10.0g,96.2mmol),乙腈30ml,加入硅胶(0.7g),冷却至-20℃,加入3,5-二甲基吡唑(9.2g,96.2mmol),搅拌20min,滴加化合物27(3.0g,5.2mmol)的乙腈溶液10ml,滴毕,升温至0℃反应3h,TLC检测原料消失,硅藻土过滤,滤液蒸干,柱层析获得油状物2.7g(88.2%)。EI-MS(M/Z) [M+H]⁺:591.8;¹HNMR(400MHz,DMSO), δ :0.72(s,3H),1.01(s,3H),2.27(s,3H),3.55(t,2H),4.95(t,1H),6.16(m,1H),7.41(m,5H)。

[0290] 对比实施例2J.Org.Chem.,1978,43(10),p 2057-2059

[0291] -20℃下,三氧化铬(6.0g,60.0mmol)悬浮于无水二氯甲烷(50mL),一次性加入3,5-二甲基吡唑(5.76g,60mmol)。 -20°C 下搅拌15min,加入胆甾醇苯甲酸酯(2.44g,5mmol)并在-10℃到-20℃下搅拌4h.加入氢氧化钠水溶液(25mL,5N)并于0℃搅拌1h.分液.有机层用稀盐酸洗涤以除去3,5-二甲基吡唑,该酸性洗液可进行碱化以回收3,5-二甲基吡唑.二氯甲烷相用水、饱和食盐水洗涤,蒸除溶剂以得到残留物,残留物用环己烷重结晶,得到7-氧代胆甾醇苯甲酸酯1.86g,74%。

[0292] 实施例28化合物20的制备

[0293] 向反应瓶中加入化合物26(10g,22mmol),乙腈100ml,冷却至0℃,加入重铬酸吡啶鎓(PDC,24.6g,65mmol),加入5.5mol/L叔丁基过氧化氢(25.8ml,142mmol),反应24小时,TLC检测原料消失,硅藻土过滤,柱层析获得油状物8.3g(81.1%)。EI-MS(M/Z) [M+H]⁺:473.6;¹HNMR(400MHz,DMSO), δ : δ :0.70(s,3H),0.99(s,3H),2.26(s,3H),3.65(s,3H),4.65(m,1H),6.16(m,1H)。

[0294] 实施例29化合物20的制备

[0295] 冰浴至0℃,向反应瓶中加入化合物26(10g,22mmol),重铬酸吡啶鎓(PDC,24.6g,65mmol),无水苯100ml,硅藻土(27g),缓慢滴加70%叔丁基过氧化氢(25.8ml,142mmol),反应24小时,TLC检测原料消失,硅藻土过滤,柱层析(乙酸乙酯:正己烷=1:15)获得油状物7.9g(77.8%)。EI-MS(M/Z) [M+H]⁺:473.6;¹HNMR(400MHz,DMSO), δ : δ :0.70(s,3H),0.99(s,3H),2.26(s,3H),3.65(s,3H),4.65(m,1H),6.16(m,1H)。

[0296] 对比实施例3steroids,2006,71,p 18-29

[0297] 冰浴下,重铬酸吡啶鎓(PDC;4.6g,12mmol)和硅藻土(4g)的无水苯(35ml)溶液、70%叔丁基过氧化氢(t-BHP0;3.5ml,27mmol)缓缓加入到剧烈搅动的3-乙酰氧基-5-胆烯酸-24-甲酯(1.8g,4.1mmol)。反应混合物室温下搅拌24h.用硅藻土过滤,减压下蒸发母液得到深棕色残留物,其通过硅胶(10g)短柱洗脱EtOAc-benzene(95:5,v/v)得到3-乙酰氧基-7-氧代-5-胆烯酸-24-甲酯,其通过乙醇重结晶得到无色针状结晶1.3g,收率70%。

[0298] 实施例30化合物20的制备

[0299] 在四口瓶中投入二氧化硒(150mg,1.3mmol),丙酮20ml,加入5.5mol/L叔丁基过氧化氢(t-BHP0;2.0ml,10.8mmol),20℃搅拌15min,降温至0℃,滴加化合物26(2.5g,5.4mmol)10ml丙酮溶液,滴毕,此温反应6h,TLC显示原料消失,减压蒸馏,加入二氯甲烷(50ml)和水(50ml,)有机层用饱和无水亚硫酸钠溶液(50ml)洗涤2次,干燥,浓缩,柱层析得到化合物20(2.2g,86.3%)

[0300] 实施例31化合物20的制备

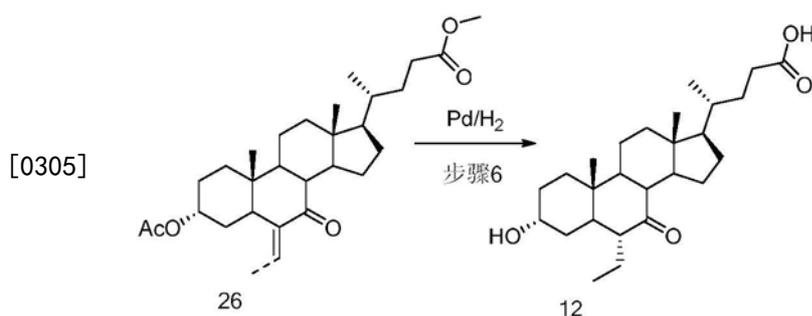
[0301] 在四口瓶中投入二氧化硒(60mg,0.54mmol),四氢呋喃20ml,加入5.5mol/L叔丁基过氧化氢(t-BHP0;2.0ml,10.8mmol),20℃搅拌15min,降温至0℃,滴加化合物26(2.5g,

5.4mmol) 10ml四氢呋喃溶液,滴毕,此温反应6h,TLC显示原料消失,减压蒸馏,加入二氯甲烷(50ml)和水(50ml,)有机层用饱和无水亚硫酸钠溶液(50ml)洗涤2次,干燥,浓缩,柱层析得到化合物20(2.1g,81.7%)

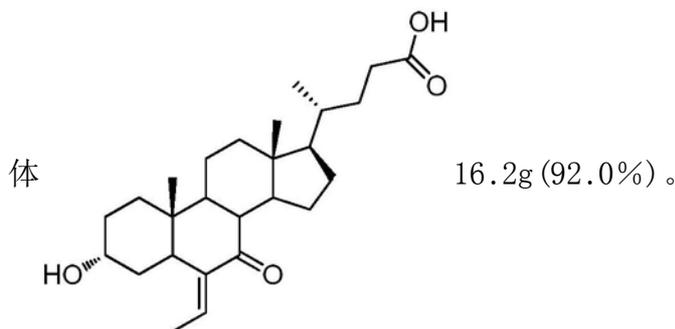
[0302] 实施例32化合物20的制备

[0303] 在四口瓶中投入二氧化硒(600mg,5.4mmol),二氯甲烷20ml,加入5.5mol/L叔丁基过氧化氢(t-BHP0;2.0ml,10.8mmol),20℃搅拌15min,降温至0℃,滴加化合物26(2.5g,5.4mmol)10ml二氯甲烷溶液,滴毕,此温反应6h,TLC显示原料消失,加入水(50ml,)提取分液,有机层用饱和无水亚硫酸钠溶液(50ml)洗涤2次,干燥,浓缩,柱层析得到化合物20(2.15g,83.5%)

[0304] 实施例33化合物12的合成(CN101203526A)

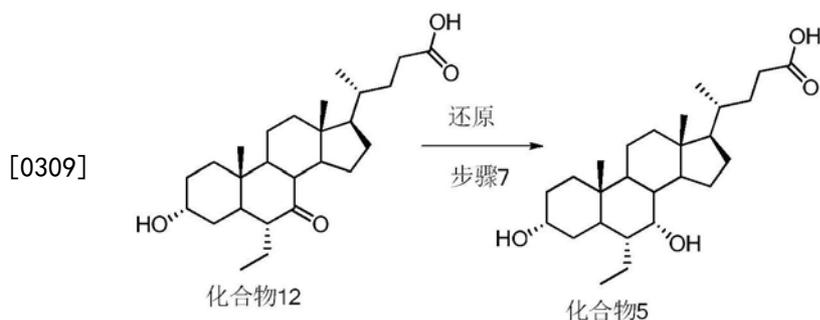


[0306] 向反应瓶中投入化合物26(20g,46mmol),加入甲醇100ml,搅拌溶清加入30%氢氧化钠溶液15g,升温至60-65℃,反应1h,TLC检测原料消失,将甲醇蒸干,加入二氯甲烷200ml和水200ml,用6mol/L盐酸调至酸性,分液,干燥蒸干,加入乙酸乙酯100ml搅拌,过滤,得固



[0307] 向反应釜中投入上述固体(15g,36mmol),加入3.75g氢氧化钠配成的150ml水溶液搅拌溶清,加入5%钯炭1.5g,通氢气加压至0.5MPa,90-100℃反应4.5h,过滤,滤液用盐酸调至酸性,过滤,得化合物12固体14.1g(94.1%)。EI-MS(M/Z) [M+H]⁺:419.6;¹HNMR(400MHz,DMSO) δ:0.70(s,3H),1.19(s,3H),2.21(m,2H),2.40(d,2H)3.50(m,1H)。

[0308] 实施例34化合物5的合成



[0310] 向反应瓶中加入化合物12 (12g, 28mmol), 氢氧化钠 (2.3g, 57mmol) 配成的水溶液 120ml, 升温至90-100℃, 加入硼氢化钠 (1.2g, 34mmol), 反应2h, TLC检测原料消失, 冷却至50℃, 加入乙酸丁酯120ml提取, 水层用60ml乙酸丁酯提取, 合并有机层, 干燥蒸馏至溶剂量为48g, 搅拌结晶, 得固体9.7g (80%, ee值99.6%)。EI-MS (M/Z) $[M+H]^+$: 421.6; ^1H NMR (400MHz, DMSO), δ : 0.70 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.44 (d, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.70 (m, 1H)。