# 去氧胆酸有关物质的合成

胡清源[1,2,3]，王新昆[1,2,3]，马　潇[2,3]，李国靖[2,3]，孟冬朔[2,3]，刘　育[2,3]*

（1. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620；2. 中国医药工业研究总院有限公司科技成果转化中心，上海 201203；
3. 中国医药工业研究总院有限公司，上海医药工业研究院有限公司，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203）

**摘要**：在该课题组报道的去氧胆酸（**1**）新合成路线的基础上，制备了 **1** 的 9 个有关物质，即 8 个工艺杂质和 1 个降解杂质。该文报道了有关物质 A（**7**）、有关物质 C（**8**）、有关物质 D（**9**）、有关物质 E（**10**）、有关物质 F（**11**）、有关物质 B（**12**）、有关物质 H（**13**）、有关物质 I（**14**），以及降解杂质有关物质 J（**3**）的合成方法，其中 **8**、**9** 和 **13** 为首次报道的新化合物。上述有关物质均经 $^1$H NMR 和 MS 确证结构。

**关键词**：去氧胆酸；颏下脂肪；外形修整；有关物质；合成

**中图分类号**：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)01-0052-06

**引用**：胡清源，王新昆，马　潇，等．去氧胆酸有关物质的合成［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(1): 52-57．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.01.005

# Synthesis of the Related Substances of Deoxycholic Acid

HU Qingyuan[1,2,3], WANG Xinkun[1,2,3], MA Xiao[2,3], LI Guojing[2,3], MENG Dongshuo[2,3], LIU Yu[2,3]*

(*1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Technology, Shanghai 201620; 2. Center for Transformation of Scientific and Technological Achievements, China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203; 3. National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203*)

**ABSTRACT**: Based on the new synthetic route of deoxycholic acid (**1**) reported by this group, nine related substances of **1** were prepared in this paper, including eight process impurities, i.e. related substances A (**7**), C (**8**), D (**9**), E (**10**), F (**11**), B (**12**), H (**13**), I (**14**) , and one degradation impurity J (**3**). Among them, compounds **8**, **9** and **13** were reported at the first time. The structures of these compounds were confirmed by $^1$H NMR and MS.

**Key Words**: deoxycholic acid; submental fat; contouring; related substance; synthesis

去氧胆酸（deoxycholic acid，DCA，**1**），又名脱氧胆酸，化学名为 3*α*,12*α*- 二羟基 -5*β*- 胆甾 -24 酸，主要参与膳食脂肪的乳化和溶解[1]。临床上，**1** 被用于局部脂肪的中胚层疗法[2]。化学合成的 **1** 注射液（10 mg/mL）由美国艾尔建公司旗下的 Kythera 生物制药公司研发，2015 年经美国 FDA 和 EMA 批准上市，商品名分别为 Kybella® 和 Belkyra®[3]，主要用于改善中度至重度凸起或饱满的成人颏下脂肪（submental fat，SMF），是目前唯一获准用于治疗 SMF 的药物。

目前，**1** 的合成方法已有较多文献[4—6]报道，但多为原研路线的改进。本课题组报道了 **1** 的合成新路线[1]，具体如图 1 所示。

以胆酸（**2**）为起始原料，与 *N*- 溴代丁二酰亚胺（**5**）经氧化反应得 3*α*,12*α*- 二羟基 -7- 氧代 -5*β*- 胆烷 -24- 酸（**3**）。**3** 与 *p*- 甲苯磺酰肼（**6**）缩合，得（*R*）-4-［（3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,*Z*）-3,12-

**收稿日期**：2024-08-23

**作者简介**：胡清源（2000—），男，硕士研究生，专业方向：药物化学。

**通信作者**：刘　育（1981—），男，研究员，博士生导师，从事仿制药开发、化学工艺开发和安全性评价。

E-mail：liuyu_tianjin@126.com

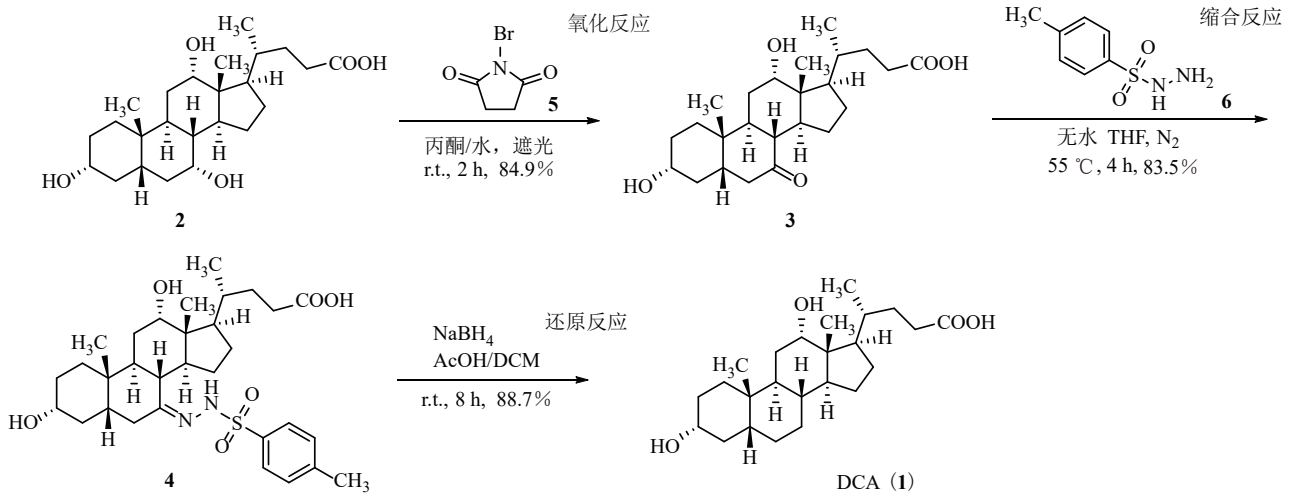



**图 1　1 的合成新路线**

Fig.1　Novel Synthetic Route of **1**

二羟基 -10,13- 二甲基 -7-(2- 对甲苯磺酰肼基）六氢 -1*H*- 环戊基［a］菲 -17- 基］戊炔酸（**4**）。**4** 在乙酸中经硼氢化钠还原，得目标产物 **1**，共计 3 步反应（氧化、缩合、还原）。本工艺路线总收率 62.9%（以 **2** 计），纯度大于 99.2%；并且成本低廉，操作简单，对环境污染小。

目前，**1** 尚未有药典标准，在工艺制备和贮存过程中可能引入 8 个工艺杂质和 1 个降解杂质，推测其可能来源如下。

**1** 的合成新路线中，**2** 与 **5** 过度氧化得 3- 羟基 -7,12- 二氧代胆酸（**7**）和 3,7,12- 三氧代 -5*β*- 胆烷酸（**12**），即有关物质 A 和有关物质 B（图 2）。

**7** 与 **6** 缩合得 3- 羟基 -12- 氧代 -7-［(4- 甲基苯基）磺酰基］脲 -24- 胆酸（**8**）和 3- 羟基 -7,12- 双［(4- 甲基苯基）磺酰基］脲 -24- 胆酸（**9**），即有关物质 C 和有关物质 D。**8** 在乙酸中经硼氢化钠还原得 12- 氧代石胆酸（**11**），即有关物质 F；而 **9** 经硼氢化钠还原得石胆酸（**10**），即有关物质 E。反应路线如图 3 所示。

**12** 与 **6** 缩合得 3,7,12- 三［(4- 甲基苯基）磺酰基］- 脲 -24- 胆酸（**13**），即有关物质 H；而 **13** 在乙酸中经硼氢化钠还原得到 5*β*- 胆烷酸（**14**），即有关物质 I（图 4）。

**4** 在长时间存放的过程中会缓慢分解，得到 **3**，

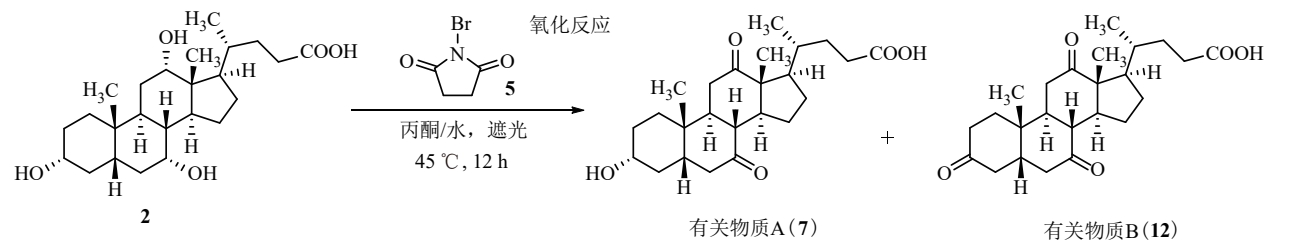



**图 2　有关物质 A 和 B 的可能来源**

Fig.2　Possible Sources of Related Substances A and B

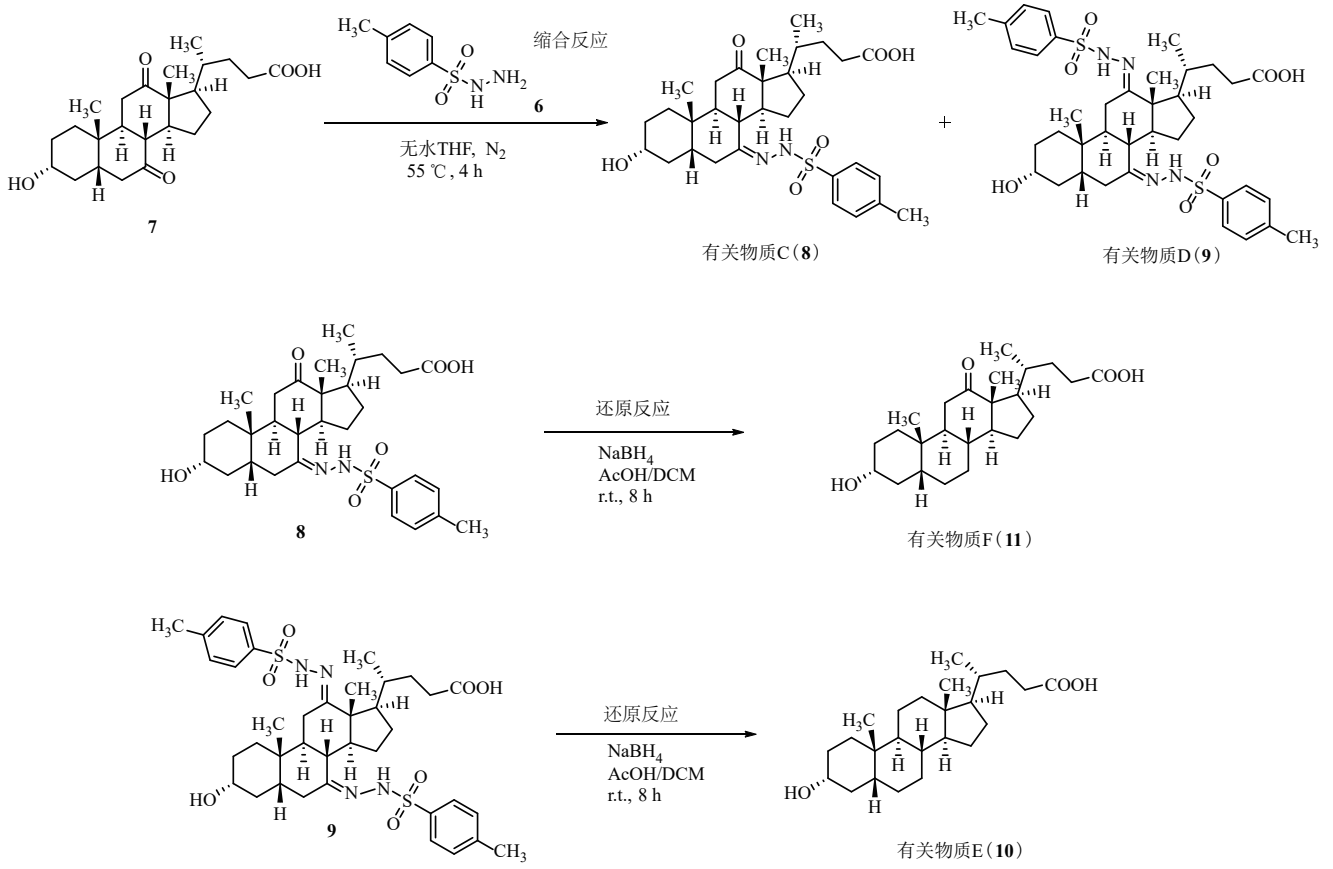



**图 3　有关物质 C、D、E 和 F 的可能来源**

Fig.3　Possible Sources of Related Substances C, D, E and F

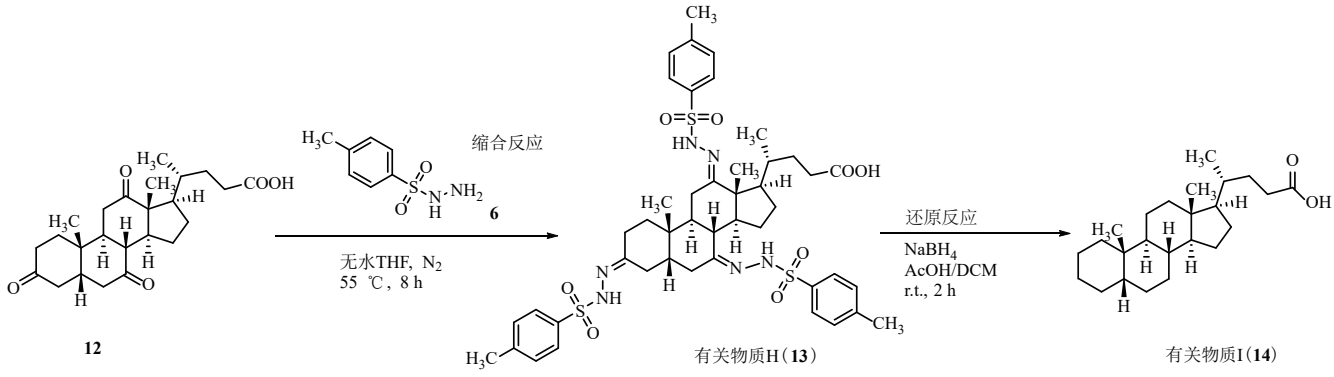



**图 4　有关物质 H 和 I 的可能来源**

Fig.4　Possible Sources of Related Substances H and I

即有关物质 J(图 5)。

本研究制备了化合物 **1** 的 9 种有关物质，分别是降解杂质 **3** 和工艺杂质 **7** ～ **14**。将化合物 **4** 在 60 ℃的真空干燥箱中干燥 12 h 可制得降解杂质 **3**；在化合物 **2** 和 **5** 的氧化反应过程中，增加氧化剂 **5** 的当量，将反应时间由 2 h 延长至 12 h，反应温度由室温升高至 45 ℃，可制备得到化合物 **7** 与 **12**；**7** 和 **12** 分别与 **6** 经缩合反应，制备得到 **8**、**9** 和 **13**；最后，**8**、

**9** 和 **13** 分别与硼氢化钠经还原反应得 **10**、**11** 和 **14**。

上述杂质均通过 $^1$H NMR 和 MS 确证结构，以期为**1**的生产控制和质量标准制定提供一定的参考。其中，**8**、**9** 和 **13** 为首次报道的新化合物。

## 实验部分

**3*α*,12*α*- 二羟基 -7- 氧代 -5*β*- 胆烷 -24- 酸**（有关物质 J，**3**）

将化合物 **4**（5.00 g，8.70 mmol）加至 25 mL 单口烧瓶中，封住瓶口后于 60 ℃的真空干燥箱中放置 12 h，剩余物经柱色谱［洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 30 ∶ 1）］分离、纯化，得到白色固体化合物 **3**（6.1 g，24.12%）。mp 141.3 ～ 143.5 ℃（文献[1]：140 ～ 145 ℃）。纯度 99.35%［HPLC 归一化法：色谱柱 Welch Ultimate AQ-$C_{18}$ 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1% 甲酸水溶液，B 为 0.1% 甲酸乙腈溶液，梯度洗脱（0 min，A 75%；0—2 min，A 75%—55%；2—14 min，A 55%—42%；14—24 min，A 42%—0；24—45 min，A 0）；检测波长 210 nm；柱温 25 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。相对于 **1** 的保留时间为 1.86］。$^1$H NMR（400 MHz, MeOD）δ: 3.98（s, 1H）, 3.46 ～ 3.56（m, 1H）, 2.97（dd, *J*=12.4、5.9 Hz, 1H）, 2.55（t, *J*=11.5 Hz, 1H）, 1.21（s, 3H）, 1.01（d, *J*=6.4 Hz, 3H）, 0.72（s, 3H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 405.26［M－H］$^-$。

**3- 羟基 -7,12- 二氧代胆酸**（有关物质 A，**7**）和 **3,7,12- 三氧代 -5*β*- 胆烷酸**（有关物质 B，**12**）

室温下，将 **2**（5.00 g，12.24 mmol）和 25% 丙酮水溶液（110 mL）加至 250 mL 三口烧瓶中，搅拌溶清。用铝箔包裹反应瓶，在遮光条件下缓慢加入 **5**（5.45 g，30.59 mmol）。于 45 ℃反应 12 h 后，加入亚硫酸氢钠（4.00 g，36.72 mmol）淬灭反应。反应液减压蒸除溶剂，加水（30 mL），用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取，有机相合并后用饱和氯化钠溶液（30 mL×2）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物经柱色谱［洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 50 ∶ 1）］分离、纯化，得到淡黄色固体化合物 **12**（6.1 g，24.12%）。mp 238 ～ 240 ℃（文献[2]：237 ℃）。纯度 99.31%（HPLC 归一化法，除检测波长为 205 nm 外，其他条件同化合物 **3**。相对于 **1** 的保留时间为 1.72）。$^1$H NMR（400 MHz, $CH_3OD$）δ: 2.81 ～ 3.19（m, 5H）, 2.47 ～ 2.54（m, 1H）, 2.41 ～ 2.47（m, 1H）, 2.30 ～ 2.39（m, 2H）, 1.30（dd, *J*=7.6、4.2 Hz, 3H）, 1.11（d, *J*=14.2 Hz, 3H）, 0.85（t, *J*=6.1 Hz, 3H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 401.24［M－H］$^-$。

同时，得白色固体 **7**（2.1 g，42.63%）。mp 189 ～ 193 ℃（文献[2]：190 ～ 192 ℃）。纯度 98.92%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **12**。相对于 **1** 的保留时间为 1.49）。$^1$H NMR（400 MHz, $CH_3OD$）δ: 3.96 ～ 4.04（m, 1H）, 3.53（td, *J*=10.6、4.9 Hz, 1H）, 2.96 ～ 3.09（m, 3H）, 2.84（t, *J*=12.6 Hz, 1H）, 2.61 ～ 2.71（m, 1H）, 2.30 ～ 2.60（m, 5H）, 1.09（s, 3H）, 1.03（d, *J*=6.4 Hz, 3H）, 0.74（d, *J*=15.6 Hz, 3H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 405.26［M+H］$^+$。

**3- 羟基 -12- 氧代 -7-［（4- 甲基苯基）磺酰基］- 胆 -24- 胆酸**（有关物质 C，**8**）和 **3- 羟基 -7,12- 双［（4- 甲基苯基）磺酰基］胆 -24- 胆酸**（有关物质 D，**9**）

在氮气保护、无水、无氧环境下，将化合物 **7**（0.50 g，

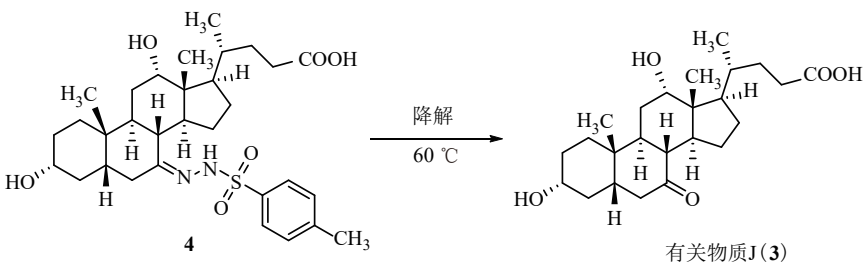



**图 5　有关物质 J 的可能来源**

Fig.5　Possible Source of Related Substance J

1.24 mmol）和无水 THF(3 mL) 加至 5 mL 三颈烧瓶中，搅拌溶清后，加入 **6**(0.46 g，2.47 mmol)，加热至 55 ℃搅拌反应 4 h。缓慢降至室温，反应液减压蒸除溶剂，剩余物经 TLC[展开剂：DCM 和甲醇（体积比 30 ∶ 1)] 分离、纯化，得淡黄色油状物 **8**(0.15 g，21.19％)。纯度 95.71％ (HPLC 归一化法，条件同化合物 **12**。相对于 **1** 的保留时间为 1.11)。$^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.76 ～ 7.81(m, 2H), 7.31(dt, *J*=8.3、0.9 Hz, 2H), 4.01(d, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.60(dddd, *J*=8.2、6.3、3.1、2.3 Hz, 1H), 2.53～2.59(m, 3H), 2.41(d, *J*=1.0 Hz, 3H), 2.33 ～ 2.39(m, 1H), 2.25 ～ 2.33(m, 3H), 2.01 ～ 2.09(m, 2H), 1.08(d, *J*=1.6 Hz, 3H), 0.85 ～ 0.90(m, 6H)；ESI-MS(*m/z*): 573.39[M+H]$^+$。

同时得白色油状物 **9**(0.63 g，68.79％)。纯度 96.35％ (HPLC 归一化法，条件同化合物 **12**。相对于 **1** 的保留时间为 1.26)。$^1$H NMR(600 MHz, $CH_3OD$) δ: 7.71 ～ 7.84(m, 4H), 7.30 ～ 7.45(m, 4H), 3.48(td, *J*=10.8、5.3 Hz, 1H), 2.42(dd, *J*=16.6、13.0 Hz, 6H), 1.13(d, *J*=8.3 Hz, 3H), 0.97 ～ 1.05(m, 3H), 0.62 ～ 0.73(m, 3H)；ESI-MS(*m/z*): 741.34[M+H]$^+$。

**石胆酸**（有关物质 E，**10**）

室温下，将化合物 **9**(1.00 g，1.35 mmol)、DCM 和冰乙酸（体积比 3 ∶ 2) 的混合溶液 (10 mL) 加至 25 mL 三口烧瓶中，搅拌溶清。在冰水浴条件下，分批缓慢加入硼氢化钠 (0.31 g，8.19 mol)，同时控温不超过 15 ℃。加毕，室温搅拌反应 8 h。反应完毕后移至冰水浴中，缓慢滴加冰水 (5 mL) 淬灭反应，同时控温不超过 15 ℃。静置分层，水相用 DCM(5 mL×3) 萃取，有机相合并后用饱和氯化钠水溶液 (30 mL×2) 洗涤，于 50 ℃减压蒸除溶剂，剩余物经柱色谱 [洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 25 ∶ 1)] 分离、纯化，得白色固体 **10**(0.41 g，80.67％)。mp 185～188 ℃（文献[7]：184～186 ℃)。纯度 98.83％ (HPLC 归一化法，条件同化合物 **12**。相对于 **1** 的保留时间为 1.54)。$^1$H NMR(400 MHz, $CH_3OD$) δ: 3.53(tt, *J*=11.1、4.6 Hz, 1H), 2.33(ddd, *J*=15.2、9.8、5.3 Hz, 1H), 2.19(ddd, *J*=15.7、9.4、6.8 Hz, 1H), 0.91 ～ 0.97(m, 6H), 0.69(s, 3H)；ESI-MS(*m/z*): 375.30[M－H]$^-$。

**12- 氧代石胆酸**（有关物质 F，**11**）

室温下，将化合物 **8**(1.00 g，1.75 mmol)、DCM 和冰乙酸（体积比 3 ∶ 2) 的混合溶液 (10 mL) 加至 25 mL 三口烧瓶中，搅拌溶清。在冰水浴条件下，分批缓慢加入硼氢化钠 (0.40 g，10.57 mol)，同时控温不超过 15 ℃。加毕，室温搅拌反应 8 h。反应完毕后移至冰水浴中，缓慢滴加冰水 (5 mL) 淬灭反应，同时控温不超过 15 ℃。静置分层，水相用 DCM(5 mL×3) 萃取，有机相合并后用饱和氯化钠水溶液 (30 mL×2) 洗涤，于 50 ℃减压蒸除溶剂，剩余物经柱色谱 [洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 30 ∶ 1)] 分离、纯化，得白色固体 **11**(0.58 g，85.06％)。mp 164～166 ℃（文献[8]：165～167 ℃)。纯度 97.55％ (HPLC 归一化法，条件同化合物 **12**。相对于 **1** 的保留时间为 1.75)。$^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.62(tt, *J*=11.0、4.6 Hz, 1H), 2.38～2.51(m, 2H), 1.02(d, *J*=2.1 Hz, 6H), 0.87(d, *J*=6.6 Hz, 3H)；ESI-MS(*m/z*): 389.28[M－H]$^-$。

**3,7,12- 三[(4- 甲基苯基）磺酰基]脲 -24- 胆酸**（有关物质 H，**13**）

在氮气保护、无水、无氧环境下，将化合物 **12**(0.10 g，0.25 mmol) 和无水 THF(1 mL) 加至 10 mL 三颈烧瓶中，搅拌溶清后加入 **6**(138.79 mg，0.75 mmol)，加热至 55 ℃搅拌反应 8 h。缓慢降至室温，反应液减压蒸除溶剂，剩余物经 TLC[展开剂：DCM 和甲醇（体积比 20 ∶ 1)] 分离、纯化，得浅黄色固体 **13**(132.49 mg，58.79％)。mp 99 ～ 101 ℃。纯度 96.96％ (HPLC 归一化法，条件同化合物 **12**。相对于 **1** 的保留时间为 1.41)。$^1$H NMR(400 MHz, $CH_3OD$) δ: 7.69 ～ 7.86(m, 6H), 7.30 ～ 7.44(m, 6H), 2.37 ～ 2.45(m, 9H), 1.21(s, 3H), 0.89(d, *J*=3.9 Hz, 3H), 0.56(t, *J*=7.7 Hz, 3H)；ESI-MS(*m/z*): 907.34[M－H]$^-$。

**5*β*- 胆烷酸**（有关物质 I，**14**）

室温下，将化合物 **13**(0.05g，0.06 mmol)、DCM 和冰乙酸（体积比 3 ∶ 2) 的混合溶液 (10 mL)

加至 25 mL 三口烧瓶中，搅拌溶清。在冰水浴条件下，分批缓慢加入硼氢化钠（12.51 mg，0.33 mol），同时控温不超过 15 ℃。加毕，室温搅拌反应 2 h。反应完毕后移至冰水浴中，缓慢滴加冰水（1 mL）淬灭反应，同时控温不超过 15 ℃。静置分层，水相用 DCM（1 mL×3）萃取，有机相合并后用饱和氯化钠水溶液（3 mL×2）洗涤，于 50 ℃减压蒸除溶剂，剩余物经柱色谱［洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 10 ∶ 1）］分离、纯化，得到白色固体产品 **14**（15.58 mg，78.39％）。mp 148 ～ 151 ℃（文献[9]：150 ℃）。纯度 97.83％（HPLC 归一化法，条件同化合物 **12**。相对于 **1** 的保留时间为 1.67）。$^1$H NMR（400 MHz, $CH_3OD$）δ: 2.33（ddd, *J*=15.2、9.8、5.3 Hz, 1H），2.19（ddd, *J*=15.6、9.4、6.8 Hz, 1H），0.93 ～ 0.96（m, 6H），0.69（s, 3H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 399.29［M+K］$^+$。

## 参考文献：


［1］ WANG X K, HU Q Y, MA X, *et al*. Novel and convenient synthesis of deoxycholic acid from cholic acid［J］. *Org Process Res De*, 2024, **28**(7): 2383-2384.

［2］ POSA M, KEVRESAN S, MIKOV M, *et al*. Critical micellar concentrations of keto derivatives of selected bile acids: thermodynamic functions of micelle formation［J］. *Colloids Surf B*, 2008, **64**(2): 151-161.

［3］ DEEKS E D. Deoxycholic acid: a review in submental fat contouring［J］. *Am J Clin Dermatol*, 2016, **17**(6): 701-707.

［4］ MORIARTY R M, DAVID N, MAHMOOD N A, *et al*. Synthetic bile acid composition, method, and preparation: WO 2008157635A2［P］. 2008-12-24.

［5］ 四川澄华生物科技有限公司. 一种去氧胆酸的制备方法: 中国, 114369132A［P］. 2022-04-19.

［6］ 南京迈诺威医药科技有限公司. 一种制备去氧胆酸中间体和去氧胆酸的方法: 中国, 116444597A［P］. 2023-07-18.

［7］ POSPIESZNY T. Design and synthesis of new bile acid sterol conjugates linked via 1,2,3-triazole ring［J］. *Steroids*, 2015, **98**(10): 1337-1350.

［8］ BERTOLASI V, BORTOLINI O, FANTIN G, *et al*. Preparation and characterization of some keto-bile acid azines［J］. *Steroids*, 2007, **72**(11/12): 756-764.

［9］ HINSBERG O. Verfahren zur herstellung von oxydation sprodukten der cholsaeure und taurocholsaeure: DE, 558152C［P］. 1932-09-02.