

(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
2019 年 1 月 10 日 (10.01.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/007418 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 417/14 (2006.01) *A61K 31/428* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/094813

(22) 国际申请日: 2018 年 7 月 6 日 (06.07.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710547157.X 2017年7月6日 (06.07.2017) CN

(71) 申请人: 山东轩竹医药科技有限公司(XUANZHU PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省济南市高新区天辰路2518号, Shandong 250101 (CN)。

(72) 发明人: 方文奎(FANG, Wenkui Ken); 中国山东省济南市高新区天辰路2518号, Shandong 250101 (CN)。 陈博(CHEN, Bo); 中国山东省济南市高

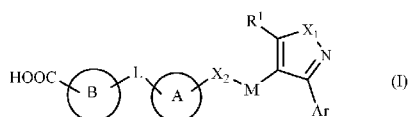
新区天辰路2518号, Shandong 250101 (CN)。 王昕中(WANG, Tingzhong); 中国山东省济南市高新区天辰路2518号, Shandong 250101 (CN)。 程静(CHENG, Jing); 中国山东省济南市高新区天辰路2518号, Shandong 250101 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (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。

(54) Title: FXR RECEPTOR AGONIST

(54) 发明名称: FXR受体激动剂



(57) Abstract: The present invention relates to the technical field of pharmacy, and specifically relates to a compound as represented by formula (I), and a pharmaceutically acceptable salt, an ester or stereoisomers thereof. R¹, X₁, X₂, M, Ar, ring A, ring B, and L are as defined in the description. The present invention further relates to a method for preparing the compound, and the pharmaceutically acceptable salt, the ester or the stereoisomers thereof, a pharmaceutical composition and a pharmaceutical preparation comprising the compound, and the pharmaceutically acceptable salt, the ester or the stereoisomers thereof, and an application of the compound, and the pharmaceutically acceptable salt, the ester or the stereoisomers thereof in preparation of a drug for treating and/or preventing an FXR receptor-mediated disease.

(57) 摘要: 本发明属于医药技术领域, 具体涉及式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体, 其中, R¹、X₁、X₂、M、Ar、环A、环B、L如说明书中所定义; 本发明还涉及所述化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体的制备方法、含有所述化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体的药物组合物和药物制剂, 及所述化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体在用于制备治疗和/或预防由FXR受体介导的疾病的药物中的应用。

(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))。

FXR 受体激动剂

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种 FXR 受体激动剂、其制备方法、含有所述 FXR 受体激动剂的药物制剂，以及所述 FXR 受体激动剂的用途。

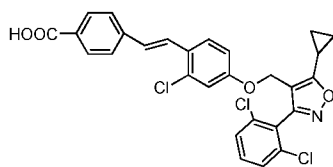
5

背景技术

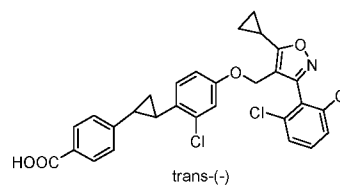
法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 属于配体激活转录因子核受体家族成员，具有典型的核受体结构，即氨基末端高度保守的 DNA 结合区 (DBD)，羧基末端配体结合区 (LBD)，氨基末端配体非依赖性转录激活功能区 (AF1)，羧基末端配体依赖性转录激活功能区 (AF2) 和脚链区。FXR 可与视黄醇类 X 受体 (RXR) 形成异二聚体，当配体与 FXR 的 LBD 区域结合后，FXR 构象可发生改变，DNA 的结合区结合到靶基因启动子的 FXR 反应元件 (IR-1) 上面，释放辅抑制因子 (如 NCOR)，招募了辅激活因子，从而发挥转录调控作用。

FXR 在多个器官组织中均有表达，包括脂肪组织、肝脏、胃肠道、肾脏等，其中肝脏中表达量最为丰富。FXR 信号通路可调节多个下游基因的表达，如 BSEP、SHP、CYP7A1、FGFR4、OST α/β 、SREBP-1C 等基因，进而调节多种代谢途径，如：甘油三酯、胆固醇、血糖及能量稳定性代谢胆酸的代谢，具有治疗癌症、非酒精性脂肪肝 (NAFLD)、代谢紊乱、炎症等疾病的功能。FXR 通过抑制胆酸的合成、结合及转运，调节其代谢，是体内胆酸平衡的主要调节者。

部分天然胆酸类化合物可激动 FXR，如鹅去氧胆酸 (CDCA)、脱氧胆酸 (DCA)、石胆酸 (LCA) 及牛磺酸和这些胆酸的甘氨酸结合物。除去天然的化合物，目前国际上研发的 FXR 激动剂可主要分为两大类，一类是甾体类，以 Intercept 公司的奥贝胆酸为代表 (obeticholic acid, OCA)，其于 2016 年 5 月份被批准用于治疗原发性胆管性肝硬化和非酒精性脂肪肝炎，目前处于临床 III 期研究阶段，但是该类产品在临床研发期间被发现会引起皮肤瘙痒等不良反应；另一类是新型分子实体，例如早期研发的化合物如 GW4604 (WO2000/037077)，虽然具有较强的激动活性，但其对光不稳定性且生物利用度较低。Phenex 公司的 PX-104 (WO2011020615A1) 已转让给 Gilead 公司，目前处于临床 II 期研究阶段。



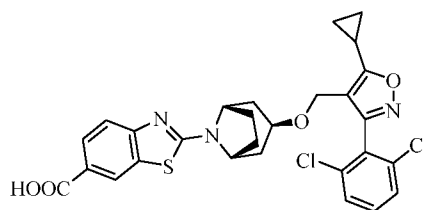
GW4064



PX-104

另有 Gilead 公司研发的 GS-9674 和 Novartis 研发的 LJN-452 均处于临床 II 期研究阶段，适应症为原发性胆管性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、非酒精性脂肪肝炎，结构未知。

5 Tully 等人公开了一类 FXR 激动剂（参见专利申请 WO2012087519A1），并具体公开了化合物 30-70。



化合物 30-70

目前，开发出高效、低毒、且稳定性较好的新型 FXR 受体激动剂，丰富药品种类，具有重要的临床意义。

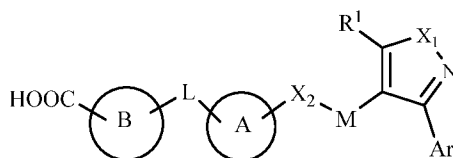
10

发明内容

本发明涉及具有新型分子实体的化合物，可有效激动 FXR，提升 BSEP 及 SHP 基因表达水平，同时有效抑制 CYP7A1 基因的表达。

在一方面，本发明提供了作为 FXR 激动剂的化合物。

15 本发明提供了通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，



(I)

其中，

20 R^1 选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷基或 3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷氧基；

X_1 、 X_2 分别独立选自 N、 NR^2 、O、S 或 CR^3R^4 ； R^2 、 R^3 、 R^4 分别独立地选自氢、卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基氨基；

M 选自 C_{1-6} 亚烷基，所述的 C_{1-6} 亚烷基中任意一个或多个碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 N、NH、O、CO、S、SO 或 SO_2 ；

5 环 A 选自 7 元桥环基或 7 元桥杂环基；

环 B 选自任选被一个或多个 Q_1 取代的 6-10 元芳基、5-10 元杂芳基，3-14 杂环基或 3-8 元环烷基；

每个 Q_1 独立地选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、
10 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷基或 3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷氧基；

L 选自不存在或 C_{1-6} 亚烷基，所述的 C_{1-6} 亚烷基中任意一个或多个碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 N、NH、O、CO、S、SO 或 SO_2 ；

Ar 选自任选被一个或多个 Q_2 取代的 6-10 元芳基、6-10 元芳基 C_{1-6} 烷基、6-10 元芳基 C_{1-6} 烷氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基、5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基；

每个 Q_2 独立地选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷基、3-8 元环
20 烷基 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷基或 3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷氧基。

在某些实施方案中， R^1 选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元单杂环
25 基、3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷基或 3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷氧基。

在某些实施方案中， X_1 、 X_2 分别独立选自 N、 NR^2 、O、S 或 CR^3R^4 ； R^2 、 R^3 、 R^4 分别独立地选自氢、卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基氨基。

在某些实施方案中，M 选自 C_{1-4} 亚烷基，所述的 C_{1-4} 亚烷基中任意一个或多个碳原子
30 任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 N、NH、O、CO、S、SO 或 SO_2 。

在某些实施方案中，环 A 选自 7 元桥环基或 7 元含氮桥杂环基。

在某些实施方案中，环 B 选自任选被 1-2 个 Q_1 取代的含有 1-3 个杂原子或基团的 8-10 元稠杂芳基或 7-14 元稠杂环基，所述杂原子或基团独立地选自 N、NH、O、S、SO 或 SO_2 。

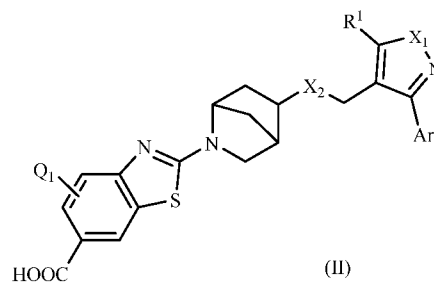
在某些实施方案中，每个 Q_1 独立地选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元单杂环基、3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷基或 3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷氧基。

在某些实施方案中，L 选自不存在或 C_{1-4} 亚烷基，所述的 C_{1-4} 亚烷基中任意一个或多个碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 NH、O、CO、S、SO 或 SO_2 。

在某些实施方案中，Ar 选自任选被 1-3 个 Q_2 取代的 6-8 元单环芳基、8-10 元稠芳基、6-8 元单环芳基 C_{1-4} 烷基、8-10 元稠芳基 C_{1-4} 烷基、6-8 元单环芳基 C_{1-4} 烷氧基、8-10 元稠芳基 C_{1-4} 烷氧基、5-7 元单环杂芳基、8-10 元稠杂芳基、5-7 元单环杂芳基 C_{1-4} 烷基、8-10 元稠杂芳基 C_{1-4} 烷基、5-7 元单环杂芳基 C_{1-4} 烷氧基、8-10 元稠杂芳基 C_{1-4} 烷氧基、3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基。

在某些实施方案中，每个 Q_2 独立地选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元单杂环基、3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷基或 3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷氧基。

本发明进一步提供了通式 (II) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，



其中，

R^1 、 X_1 、 X_2 、 Q_1 、Ar 如上述任一方案所述。

在某些实施方案中，通式 (I) 或通式 (II) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

R^1 选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、3-4 元环烷基、3-4 元环烷基 C_{1-4} 烷基、3-4 元环烷基 C_{1-4} 烷氧基、3-4 元单杂环基、3-4 元单杂环基 C_{1-4} 烷基或 3-4 元单杂环基 C_{1-4} 烷氧基。

在某些实施方案中，通式 (I) 或通式 (II) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

R^1 选自卤素原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氨基、乙氨基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基甲氧基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧杂环丁基或氮杂环丁基。

在某些实施方案中，通式 (I) 或通式 (II) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

R^1 选自环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基甲氧基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧杂环丁基或氮杂环丁基；

优选地， R^1 选自环丙基或环丁基。

在某些实施方案中，通式 (I) 或通式 (II) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

X_1 、 X_2 分别独立选自 N、 NR^2 、O 或 S； R^2 选自氢、卤素原子、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基或三氟甲基；

优选地 X_1 、 X_2 分别独立选自 N、NH、O 或 S；

更优选地， X_1 、 X_2 均为 O。

在某些实施方案中，通式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

M 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 或 $-CH_2-NH-CO-$ ；

优选地，M 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 。

在某些实施方案中，通式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

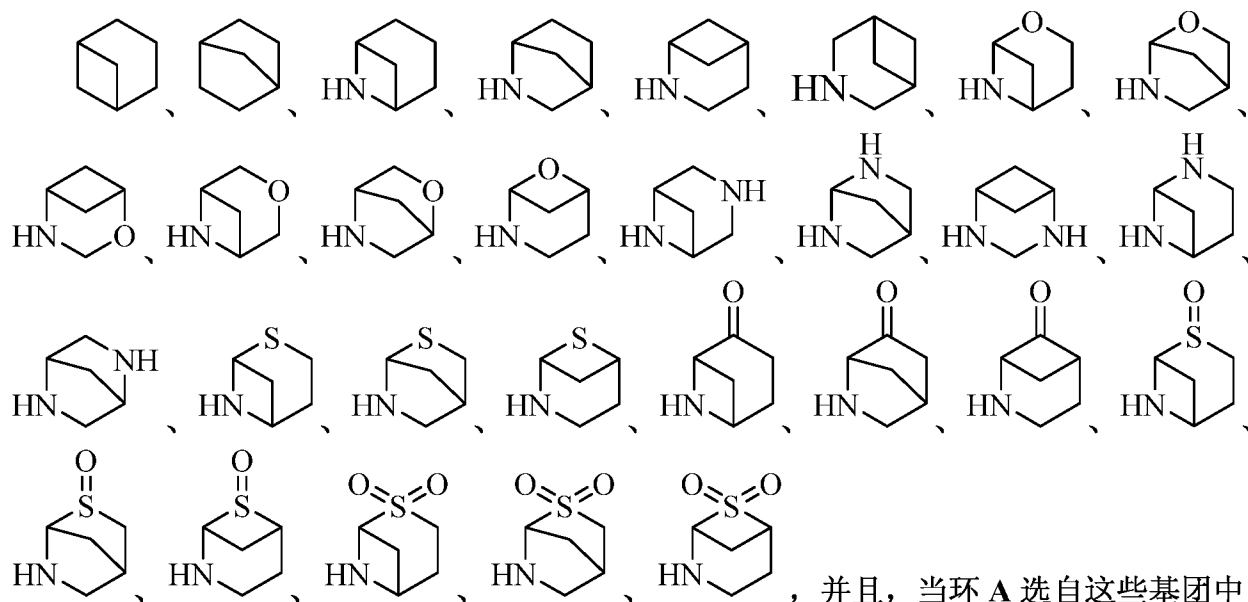
环 A 选自 7 元饱和桥环基或 7 元饱和含氮桥杂环基，当环 A 为饱和含氮杂环基时，优选环 A 通过环氮原子与 L 或环 B 相连。

5 在某些实施方案中，通式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

环 A 选自 7 元饱和桥环基或 7 元含 1 个氮和另外的 0-1 个杂原子或基团的饱和桥杂环基，所述杂原子或基团选自 N、NH、O、S、CO、SO 或 SO₂，当环 A 为所述 7 元含 1 个氮和另外的 0-1 个杂原子或基团的饱和桥杂环基时，优选环 A 通过环氮原子与 L 或环 B

10 相连；

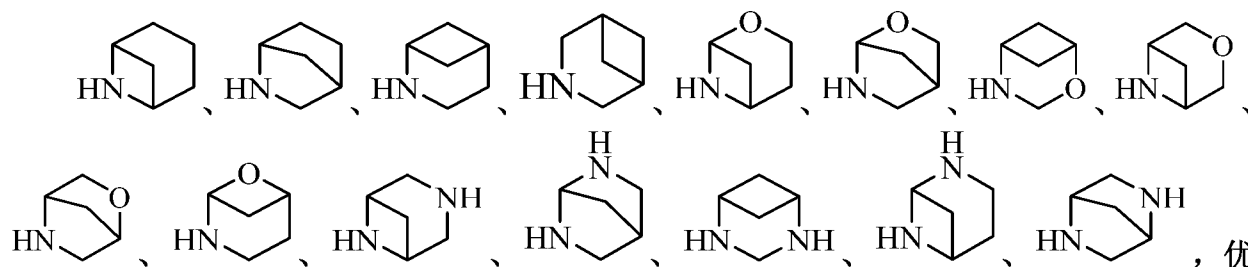
优选地，环 A 选自下列基团：



15

并且，当环 A 选自这些基团中的饱和含氮杂环基时，优选地，环 A 通过环氮原子与 L 或环 B 相连；

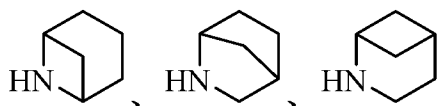
进一步优选地，环 A 选自如下基团：



20

优选地，环 A 通过环氮原子与 L 或环 B 相连；

更优选地，环 A 选自：



, 优选地, 环 A 通过环氮原子与 L 或环 B 相连。

在某些实施方案中, 通式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体, 其中,

- 5 环 B 选自任选被 1-2 个 Q_1 取代的含有 1-2 个杂原子或基团的 9-10 元稠杂芳基, 所述的杂原子或基团独立地选自 N、NH、O、S、SO 或 SO_2 ; 优选地, 环 B 通过环碳原子与 L 或环 A 相连;

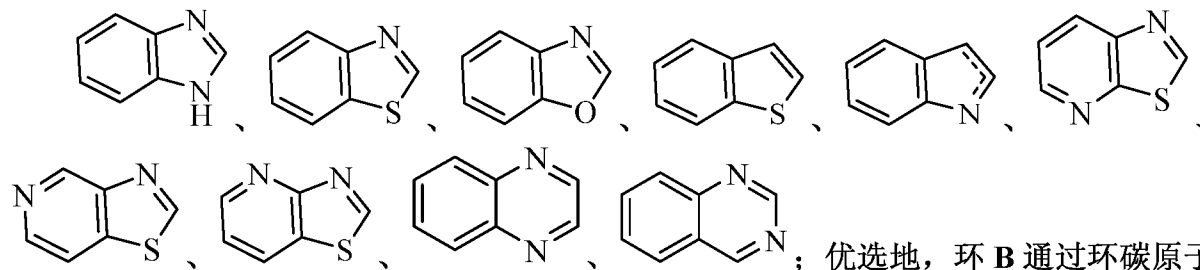
每个 Q_1 独立地选卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元单杂环基、

- 10 3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷基或 3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷氧基;

L 选自不存在或 C_{1-2} 亚烷基, 所述的 C_{1-2} 亚烷基中任意一个或多个碳原子任选被杂原子或基团所替代, 所述的杂原子或基团选自 NH、O、S 或 CO。

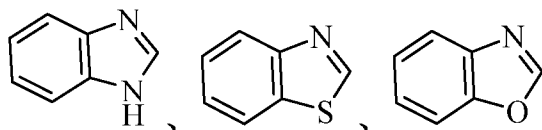
- 在某些实施方案中, 通式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体, 其中,

环 B 选自任选被 1 个 Q_1 取代的如下基团:



; 优选地, 环 B 通过环碳原子与 L 或环 A 相连;

- 20 优选地, 环 B 选自任选被 1 个 Q_1 取代的如下基团:



; 优选地, 环 B 通过环碳原子与 L 或环 A 相连;

- Q_1 选自氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟代乙基、2-氟代乙基、1,1-二氟乙基、1,2-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、1-三氟甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁

基乙基、环丁基甲氧基、环戊基、环己基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、哌嗪基或吗啉基；

优选地， Q_1 选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙基氧基；

更优选地， Q_1 处于通式结构中羧基的间位；

L 选自不存在。

在某些实施方案中，通式 (II) 的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

Q_1 选自氢、卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元单杂环基、3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷基或 3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷氧基；

优选地， Q_1 选自氢、氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟代乙基、2-氟代乙基、1,1-二氟乙基、1,2-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、1-三氟甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基甲氧基、环戊基、环己基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、哌嗪基或吗啉基；

进一步优选地， Q_1 选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙基氧基；

更优选地，所述 Q_1 处于通式结构中羧基的间位。

在某些实施方案中，通式 (I) 或通式 (II) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、苯基 C_{1-4} 烷基、苯基 C_{1-4} 烷氧基、5-6 元单环杂芳基、5-6 元单环杂芳基 C_{1-4} 烷基或 5-6 元单环杂芳基 C_{1-4} 烷氧基；

每个 Q_2 独立地选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基氨基；

优选地, Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、苯基甲基、苯基乙基、苯基甲氧基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、吡啶基或嘧啶基; 每个 Q_2 独立地选自氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、甲基氨基、乙基氨基、甲氧基甲基、甲氧基乙基或乙氧基甲基;

在某些实施方案中, 通式 (I) 或通式 (II) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体, 其中,

Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基或 6 元单环杂芳基;

优选地, Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、吡啶基、嘧啶基; 每个 Q_2 独立地选自氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、甲基氨基、乙基氨基、甲氧基甲基、甲氧基乙基或乙氧基甲基;

优选地, 每个 Q_2 独立地选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基。

在某些实施方案中, 通式 (II) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体, 其中,

R^1 选自环丙基或环丁基;

X_1 、 X_2 均为 O;

Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、吡啶基或嘧啶基; 每个 Q_2 独立地选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基或乙氧基;

Q_1 选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙基氧基。

在某些实施方案中, 通式 (II) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体, 其中,

R_1 选自环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基甲氧基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧杂环丁基或氮杂环丁基;

X_1 、 X_2 分别独立选自 N、NH、O 或 S;

Q_1 选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙基氧基;

Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、吡啶基或嘧啶基；每个 Q_2 独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、乙氧基或三氟甲氧基。

在某些实施方案中，通式 (II) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

5 R^1 为环丙基；

X_1 、 X_2 均为 O；

Ar 为任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基；每个 Q_2 独立地选自氯、甲氧基、三氟甲氧基；

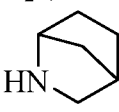
Q_1 选自氢、氟、甲基、甲氧基。

在某些实施方案中，通式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

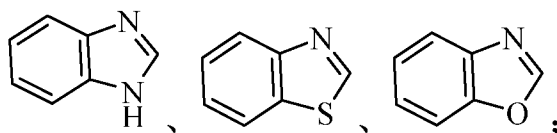
R^1 选自环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基甲氧基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧杂环丁基或氮杂环丁基；

X_1 、 X_2 分别独立选自 N、NH、O 或 S；

15 M 选自 $-CH_2-$ ；

环 A 选自 ；

环 B 选自如下基团：



L 选自不存在；

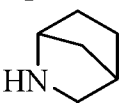
20 Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、吡啶基或嘧啶基；每个 Q_2 独立地选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基或三氟甲氧基。

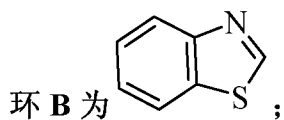
在某些实施方案中，通式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

R^1 为环丙基；

25 X_1 、 X_2 均为 O；

M 为 $-CH_2-$ ；

环 A 为 ；

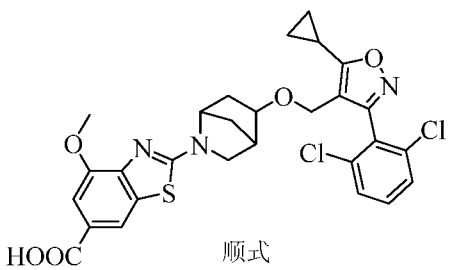
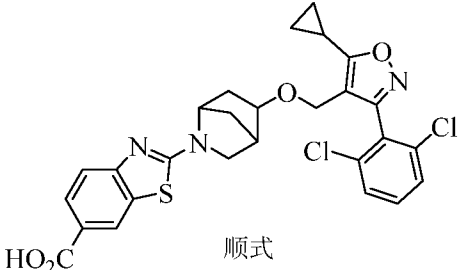
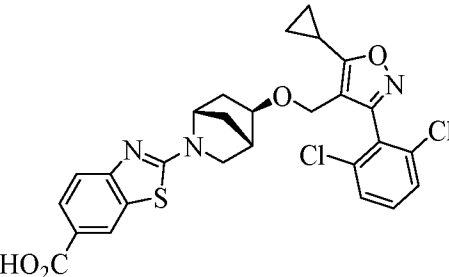
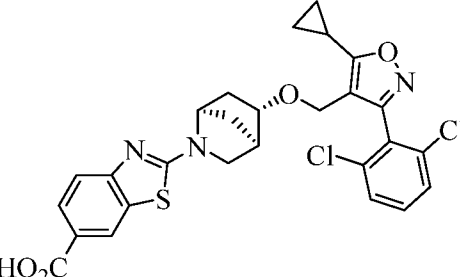
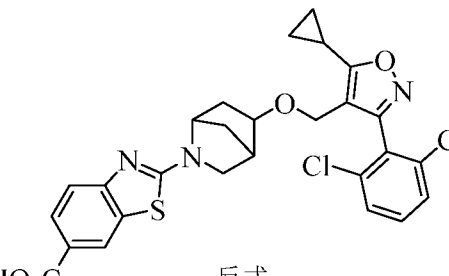
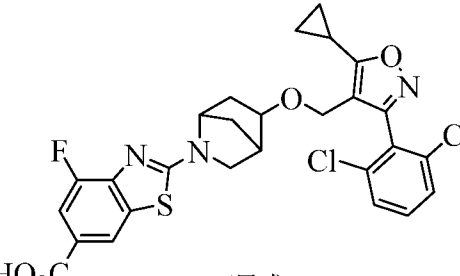
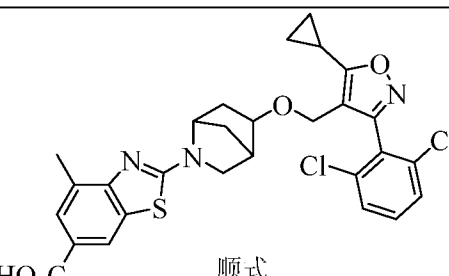
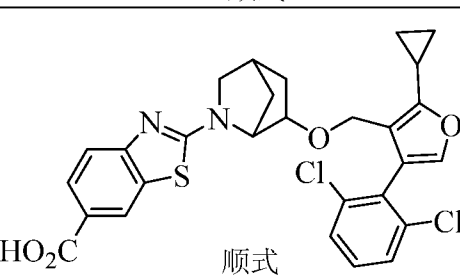


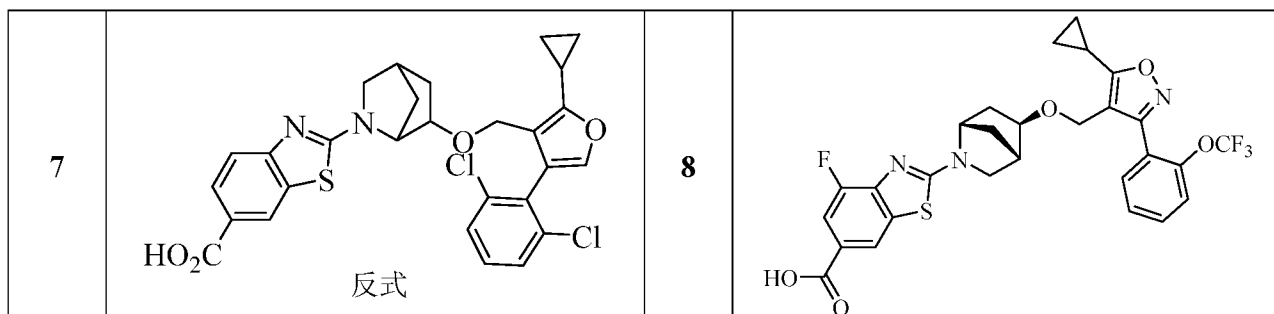
L 选自不存在;

Ar 为任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基; 每个 Q_2 独立地选自氯、甲氧基。

- 5 上述各实施方案之间以及各实施方案所涉及各特征之间可以任意组合, 所得到的技术方案均记载于本文中, 属于本发明的技术方案。

以下为本发明的部分化合物

编号	结构式	编号	结构式
1	 顺式	2	 顺式
2-1	 顺式	2-2	 顺式
3	 反式	4	 顺式
5	 顺式	6	 顺式



。

另一方面，本发明涉及包含通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体的药物组合物。

另一方面，本发明涉及包含通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体与一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂的药物制剂，其可以制成药学上可接受的任一剂型。以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者。用于口服方式给药时，可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配制注射剂时，可以不加入附加剂，也可根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，可制成栓剂等。用于经肺给药时，可制成吸入剂或喷雾剂等。

另一方面，本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体在制备用于预防和/或治疗受试者中 **FXR** 介导的疾病及相关疾病的药物中的应用。

本发明还提供了治疗和/或预防受试者中 **FXR** 介导的疾病及相关疾病的方法，其包括将治疗和/或预防有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体或者本发明的药物组合物施用给有此需要的受试者。

如本文中所使用的，术语“有效量”是指足以获得或至少部分获得期望的效果的量。例如，预防疾病有效量是指，足以预防，阻止，或延迟疾病的发生的量；治疗疾病有效量是指，足以治愈或至少部分阻止已患有疾病的患者的疾病和其并发症的量。测定这样的有效量完全在本领域技术人员的能力范围之内。例如，对于治疗用途有效的量将取决于待治疗的疾病的严重度、患者自己的免疫系统的总体状态、患者的一般情况例如年龄，体重和性别，药物的施用方式，以及同时施用的其他治疗等等。

另一方面，本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其用于预防和/或治疗受试者中 **FXR** 介导的疾病及相关疾病。

本发明中，所述 **FXR** 介导的疾病及相关疾病包括但不限于：

(1) 脂质或脂蛋白紊乱，如动脉粥样硬化、胆汁酸紊乱、原发性硬化性胆管炎、胆固醇结石、纤维化相关疾病、脂肪肝（酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝等）、肝硬化（原发性胆汁性肝硬化、原发性胆管性肝硬化等）、肝炎（慢性肝炎、非病毒性肝炎、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝等）、肝脏衰竭、胆汁郁积（良性肝内胆汁淤积、进行性家族性肝内胆汁淤积、肝外胆汁郁积病症等）、胆石病、心肌梗塞、中风、血栓等；急性肝衰竭，胆石病，和/或炎性肠道疾病。

(2) I 型或 II 型糖尿病的临床并发症，包括糖尿病性肾病、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病、及其临床显性长期糖尿病的其他观察到的结果。

(3) 过度增殖性疾病，包括非恶性过度增殖性疾病和恶性过度增殖性疾病，包括肝癌、结肠腺瘤和息肉病、结肠腺癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌和其他形式的胃肠道和肝脏肿瘤性疾病。

在本发明中，受试者或者患者可以是任何动物，优选地哺乳动物，例如牛科动物、马科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物。其中，特别优选的受试者为人。

本发明还提供了一种试剂盒，其用于激动细胞中的 **FXR**、提升细胞中的 **BSEP** 表达、提升细胞中 **SHP** 表达和/或抑制细胞中的 **CYP7A1** 表达，所述的试剂盒包括本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，且任选地还包括使用说明。

本发明还提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、或它们的立体异构体用于制备制剂的用途，所述制剂用于激动细胞中的 **FXR**、提升细胞中的 **BSEP** 表达、提升细胞中 **SHP** 表达和/或抑制细胞中的 **CYP7A1** 表达。在某些实施方案中，所述制剂用于体内或者体外施用。例如，所述制剂可被施用至受试者（例如哺乳动物；例如牛科动物、马科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物；例如，人）体内；或者，所述制剂可被施用至体外细胞（例如细胞系或者来自受试者的细胞）。

本发明还提供了激动细胞中的 **FXR**、提升细胞中的 **BSEP** 表达、提升细胞中 **SHP** 表达和/或抑制细胞中的 **CYP7A1** 表达的方法，其包括给所述细胞施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、或它们的立体异构体。在某些实施方案中，所述方法用于体内，例如所述细胞是受试者（例如哺乳动物；例如牛科动物、马科动物、猪科动物、

犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物；例如，人）体内的细胞；或者，所述方法用于体外，例如所述细胞是体外的细胞（例如细胞系或者来自受试者的细胞）。

本发明还提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、或它们的立体异构体，其用于激动细胞中的 **FXR**、提升细胞中的 **BSEP** 表达、提升细胞中 **SHP** 表达和/或抑制细胞中的 **CYP7A1** 表达。

在某些实施方案中，所述细胞是来源于肝脏的细胞（例如来源于受试者的肝脏细胞）。在某些实施方案中，所述细胞是肝癌细胞或肝实质细胞。在某些实施方案中，所述细胞是 **HepG2** 细胞或 **AML12** 细胞。

在本申请的说明书和权利要求书中，化合物都是依据化学结构式而命名的，如果表示同一化合物时化合物的命名与化学结构式不符，以化学结构式或化学反应式为准。

术语定义

在本申请中，除非另有说明，否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。然而，为了更好地理解本发明，下面提供了部分相关术语的定义和解释。另外，当本申请所提供的术语的定义和解释与本领域技术人员所通常理解的含义不一致时，以本申请所提供的术语的定义和解释为准。

本发明所述“卤代”是指被“卤素原子”取代，本发明所述的“卤素原子”包括氟、氯、溴和碘。

本发明所述的“**C₁₋₆** 烷基”是指直链或支链的含有 1-6 个碳原子的烷基，包括例如“**C₁₋₅** 烷基”、“**C₁₋₄** 烷基”、“**C₁₋₃** 烷基”、“**C₁₋₂** 烷基”、“**C₂₋₄** 烷基”、“**C₂₋₃** 烷基”、“**C₃₋₄** 烷基”等，具体实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。本发明所述的“**C₁₋₄** 烷基”是指 **C₁₋₆** 烷基中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

本发明所述的“卤代 **C₁₋₆** 烷基”是指一个或多个卤素原子取代 **C₁₋₆** 烷基上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“卤素原子”和“**C₁₋₆** 烷基”如前文所定义。本发明所述的“卤代 **C₁₋₄** 烷基”指卤代 **C₁₋₆** 烷基中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

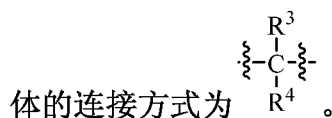
本发明所述的“羟基 C₁₋₆ 烷基”是指一个或多个羟基取代 C₁₋₆ 烷基上的一个或多个氢原子所衍生的基团, 所述“C₁₋₆ 烷基”如前文所定义。本发明所述的“羟基 C₁₋₄ 烷基”指羟基 C₁₋₆ 烷基中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

本发明所述的“氨基 C₁₋₆ 烷基”是指一个或多个氨基取代 C₁₋₆ 烷基上的一个或多个氢原子所衍生的基团, 所述“C₁₋₆ 烷基”如前文所定义。本发明所述的“氨基 C₁₋₄ 烷基”指氨基 C₁₋₆ 烷基中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

本发明所述的“C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基”是指以 C₁₋₆ 烷基-O-, C₁₋₆ 烷基-NH-, C₁₋₆ 烷基-C(O)-, C₁₋₆ 烷基-S(O)₂-, C₁₋₆ 烷基-S(O)-方式连接的基团, 其中“C₁₋₆ 烷基”如前文所定义。本发明所述的“C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基”是指上述实例的烷基中含有 1-4 个碳原子的具体实例。

本发明所述的“C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基”是指一个或多个 C₁₋₆ 烷氧基取代 C₁₋₆ 烷基上的一个或多个氢原子所衍生的基团, 所述“C₁₋₆ 烷基”如前文所定义。本发明所述的“C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基”指 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

本发明所述的“CR³R⁴”是指 R³、R⁴ 分别取代亚甲基上的两个氢原子形成的基团, 具



本发明所述的“C₁₋₆ 亚烷基”是指直链含 1-6 个碳原子的烷烃去除两个不在同一碳原子上的氢所衍生的基团, 包括“C₁₋₅ 亚烷基”、“C₁₋₄ 亚烷基”、“C₁₋₃ 亚烷基”、“C₁₋₂ 亚烷基”, 具体实例包括但不限于: -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-等。

本发明所述的“C₁₋₆ 亚烷基中的任意一个或多个碳原子任选被杂原子或基团所替代”是指“C₁₋₆ 亚烷基”中的任意一个或多个碳原子可以任选被一个或多个杂原子或基团所替代, 可以是 C₁₋₆ 亚烷基中的碳原子未被任何杂原子或基团所替代; 也可以是 C₁₋₆ 亚烷基中的一个碳原子被一个杂原子或基团所替代; 也可以是 C₁₋₆ 亚烷基中的任意两个碳原子被相同或不同的两个杂原子或基团所替代; 也可以是 C₁₋₆ 亚烷基中的任意多个碳原子被相应的相同或不同的多个杂原子或基团所替代; 所述的杂原子或基团选自 N、NH、O、CO、S、SO 或 SO₂。

本发明所述的“3-8 元环烷基”是指含有 3-8 个碳原子的单环饱和的环状烷基, 包括例如“3-6 元环烷基”、“3-5 元环烷基”、“3-4 元环烷基”、“4-5 元环烷基”、“4-6 元环烷基”、

“4-7 元环烷基”、“4-8 元环烷基”等。具体实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基等。“3-6 元环烷基”是指含有 3-6 个碳原子的饱和环状烷基。“3-4 元环烷基”是指含有 3-4 个碳原子的饱和环状烷基。

5 本发明所述的“3-14 元杂环基”是指含有 3-14 个环原子、且含有至少一个杂原子（例如 1、2、3、4 或 5 个杂原子）的饱和或部分饱和的单环或稠环化合物除去一个氢原子得到的基团。所述的“稠环”是指两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的基团。包括例如“3-12 元杂环基”、“3-10 元杂环基”、“3-8 元杂环基”、“3-7 元杂环基”、“3-6 元单杂环基”、“3-4 元单杂环基”、“4-7 元单杂环基”、“4-6 元单杂环基”、“5-6 元单杂环基”、“7-10 元稠杂环基”、“7-14 元稠杂环基”等。3-14 元部分饱和杂环基，是指含有双键、杂原子的环状基团。3-14 元饱和杂环基，是指全部为饱和键的含有杂原子的环状基团。具体实例包括但不限于：环氧乙烷、氮杂环丙烷基、二氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌嗪基、吗啉基、苯并二氢呋喃基、苯并二氢吡喃基、苯并 1,4-二氧杂环己烯基、苯并 1,3-二氧杂环己烯基、苯并四氢吡啶基、苯并二氢噁基、苯并四氢吡嗪基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢噌啉基或四氢蔡基等。所述“3-6 元杂环基”是指 3-14 元杂环基中含有 3-6 个环原子的具体实例。所述“3-4 元单杂环基”是指 3-14 元杂环基中含有 3-4 个环原子的单环杂环基的具体实例。

20 本发明所述的“3-8 元环烷基 C₁₋₆ 烷基、3-8 元环烷基 C₁₋₆ 烷氧基”是指 3-8 元环烷基取代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基中的氢原子所衍生的基团，所述的“3-8 元环烷基”、“C₁₋₆ 烷基”、“C₁₋₆ 烷氧基”如前文所定义。

本发明所述的“3-8 元杂环基 C₁₋₆ 烷基、3-8 元杂环基 C₁₋₆ 烷氧基”是指 3-8 元杂环基取代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基中的氢原子所衍生的基团，所述的“3-8 元杂环基”、“C₁₋₆ 烷基”、“C₁₋₆ 烷氧基”如前文所定义。

25 本发明所述的“3-6 元环烷基 C₁₋₄ 烷基、3-4 元环烷基 C₁₋₄ 烷基、3-6 元单杂环基 C₁₋₄ 烷基、3-4 元单杂环基 C₁₋₄ 烷基”是指 3-6 元环烷基、3-4 元环烷基、3-6 元单杂环基、3-4 元单杂环基取代 C₁₋₄ 烷基中的氢原子所衍生的基团，所述的“3-6 元环烷基”、“3-4 元环烷基”、“3-6 元单杂环基”、“3-4 元单杂环基”、“C₁₋₄ 烷基”如前文所定义。

本发明所述的“3-6 元环烷基 C₁₋₄ 烷氧基、3-4 元环烷基 C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元单杂环基 C₁₋₄ 烷氧基、3-4 元单杂环基 C₁₋₄ 烷氧基”是指 3-6 元环烷基、3-4 元环烷基、3-6 元单杂环

基、3-4 元单杂环基取代 C_{1-4} 烷氧基中的氢原子所衍生的基团，所述的“3-6 元环烷基”、“3-4 元环烷基”、“3-6 元单杂环基”、“3-4 元单杂环基”、“ C_{1-4} 烷氧基”如前文所定义。

本发明所述的“6-10 元芳基”是指含有 6-10 个环碳原子的具有芳香性的单环或多环基团。例如包括“6-8 元单环芳基”、“6-7 元单环芳基”、“8-10 元稠芳基”等。具体实施例包括但不限于：苯基、环辛四烯基、萘基等。所述的“6-8 元单环芳基”是指 6-10 元芳基中含有 6-8 个环碳原子的单环的具体实例。所述的“6-7 元单环芳基”是指 6-10 元芳基中含有 6-7 个环碳原子的单环的具体实例。所述的“8-10 元稠芳基”是 6-10 元芳基中含有 8-10 个环碳原子的多环的具体实例。

本发明所述的“5-10 元杂芳基”是指含有 5-10 个环原子且至少一个环原子为杂原子的具有芳香性的单环或多环基团，所述杂原子为氮原子、氧原子和/或硫原子。包括例如“5-7 元单环杂芳基”、“5-6 元单环杂芳基”、“6 元单环杂芳基”、“7-10 元稠杂芳基”、“8-10 元稠杂芳基”、“9-10 元稠杂芳基”。具体实施例包括但不限于：呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基等。所述的“5-6 元单环杂芳基”是指 5-10 元杂芳基中含有 5-6 个环原子的单环的具体实例。所述的“7-10 元稠杂芳基”、“8-10 元稠杂芳基”、“9-10 元稠杂芳基”是指 5-10 元杂芳基中含有 7-10 个、8-10 个、9-10 个环原子的多环的具体实例。

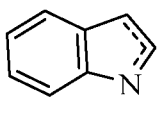
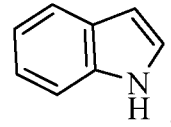
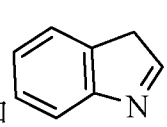
本发明所述的“6-10 元芳基 C_{1-6} 烷基、5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基”是指 6-10 元芳基、5-10 元杂芳基取代 C_{1-6} 烷基中的氢原子所衍生的基团。所述的“6-10 元芳基”、“5-10 元杂芳基”、“ C_{1-6} 烷基”如前文所述。

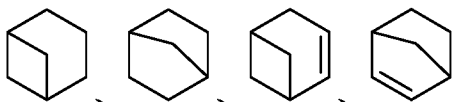
本发明所述的“6-10 元芳基 C_{1-6} 烷氧基、5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷氧基”是指 6-10 元芳基、5-10 元杂芳基取代 C_{1-6} 烷氧基中的氢原子所衍生的基团。所述的“6-10 元芳基”、“5-10 元杂芳基”、“ C_{1-6} 烷氧基”如前文所述。

本发明所述的“6-8 元单环芳基 C_{1-4} 烷基、8-10 元稠芳基 C_{1-4} 烷基、6 元单环芳基 C_{1-4} 烷基、5-7 元单环杂芳基 C_{1-4} 烷基、8-10 元稠杂芳基 C_{1-4} 烷基”是指 6-8 元单环芳基、8-10 元稠芳基、6 元单环芳基、5-7 元单环杂芳基、8-10 元稠杂芳基取代 C_{1-4} 烷基中氢原子所衍生出的基团。其中，“6-8 元单环芳基”、“8-10 元稠芳基”、“6 元单环芳基”、“5-7 元单环杂芳基”、“8-10 元稠杂芳基”、“ C_{1-4} 烷基”如前文所定义。

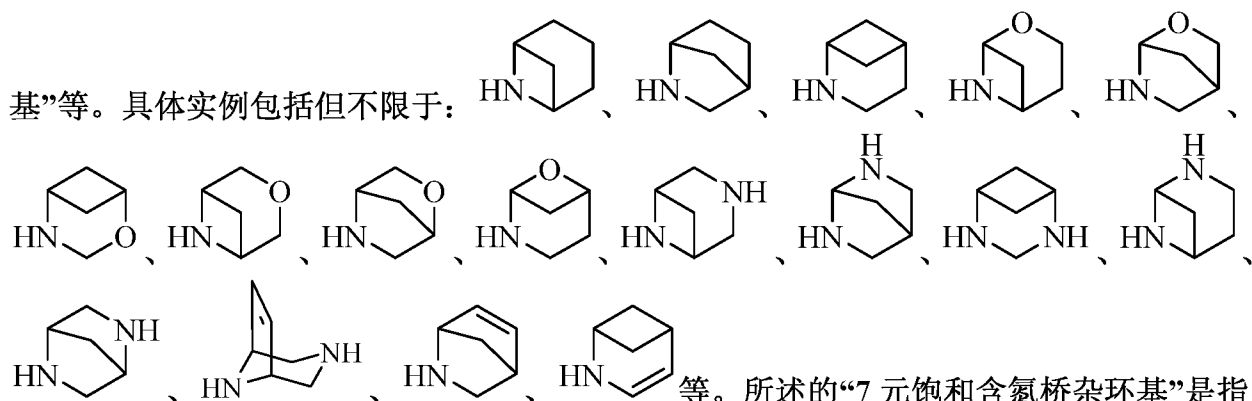
本发明所述的“6-8 元单环芳基 C₁₋₄ 烷氧基、8-10 元稠芳基 C₁₋₄ 烷氧基、6 元单环芳基 C₁₋₄ 烷氧基、5-7 元单环杂芳基 C₁₋₄ 烷氧基、8-10 元稠杂芳基 C₁₋₄ 烷氧基”是指 6-8 元单环芳基、8-10 元稠芳基、6 元单环芳基、5-7 元单环杂芳基、8-10 元稠杂芳基取代 C₁₋₄ 烷氧基中氢原子所衍生出的基团。其中，“6-8 元单环芳基”、“8-10 元稠芳基”、“6 元单环芳基”、
5 “5-7 元单环杂芳基”、“8-10 元稠杂芳基”、“C₁₋₄ 烷氧基”如前文所定义。

本发明所述的“L 选自不存在”是指，当 L 为不存在时，环 A 与环 B 通过化学键直接相连。

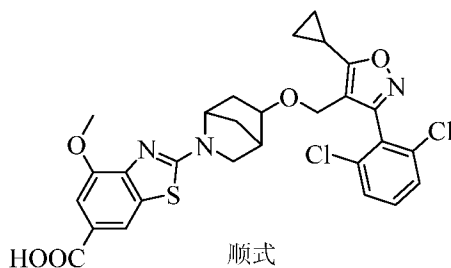
本发明结构式或基团中虚键是指存在或不存在，例如基团，，是指包括
 和  两种情况。

10 本发明所述的“7 元桥环基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个非相邻的环原子所形成的含有 7 个环碳原子的饱和或部分饱和的环状结构。包括例如“7 元饱和桥环基”，具体实例包括但不限于： 等。所述的“7 元饱和桥环基”是指 7 元桥环基中饱和桥环基的具体实例。

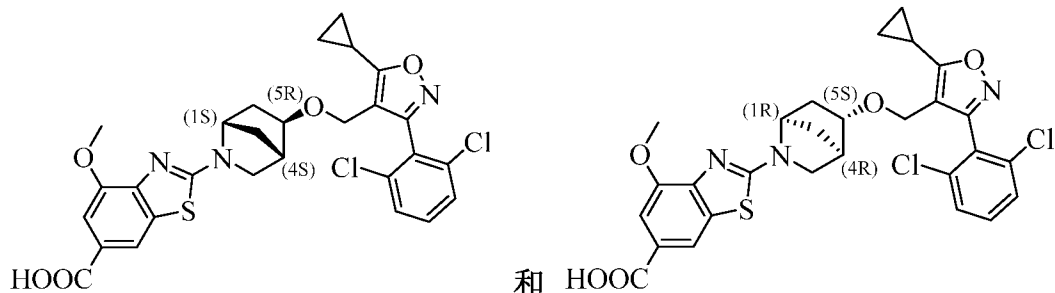
15 本发明所述的“7 元桥杂环基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个非相邻的环原子所形成的含有 7 个环原子(其中至少一个环原子为杂原子或基团，例如 N、NH、O、S、CO、SO、SO₂ 等)的饱和或部分饱和的环状结构，优选杂原子或基团的个数为 1、2、3、4 或 5 个，进一步优选 1 个或 2 个。例如包括“7 元饱和桥杂环基”、“7 元饱和含氮桥杂环

基”等。具体实例包括但不限于： 等。所述的“7 元饱和含氮桥杂环基”是指
20 7 元桥杂环基中至少含有一个氮原子的饱和桥环的具体实例。

本发明化合物结构式中所示的“顺式”或“反式”是指结构中桥环 A 中的主桥(碳原子最少的桥)与其相应取代基之间的位置关系。以化合物 1 为例，化合物 1 为顺式结构，具体结构式如下：



其表示, 化合物 1 为含有两个对映异构体的消旋体, 该两个对映异构体结构式分别为:



本发明化合物结构命名中, “(1RS,4RS,5SR)”表示其为含有两个对映异构体的消旋体, 该两个对映异构体的绝对构型分别为“1R,4R,5S”和“1S,4S,5R”。

本发明所述的“任选”是指可以存在, 也可以不存在。例如, 本发明所述的“环 B 选自任选被一个或多个 Q_1 取代”包括环 B 未被任何 Q_1 取代的情况, 也包括环 B 被一个或多个 Q_1 取代的情况。

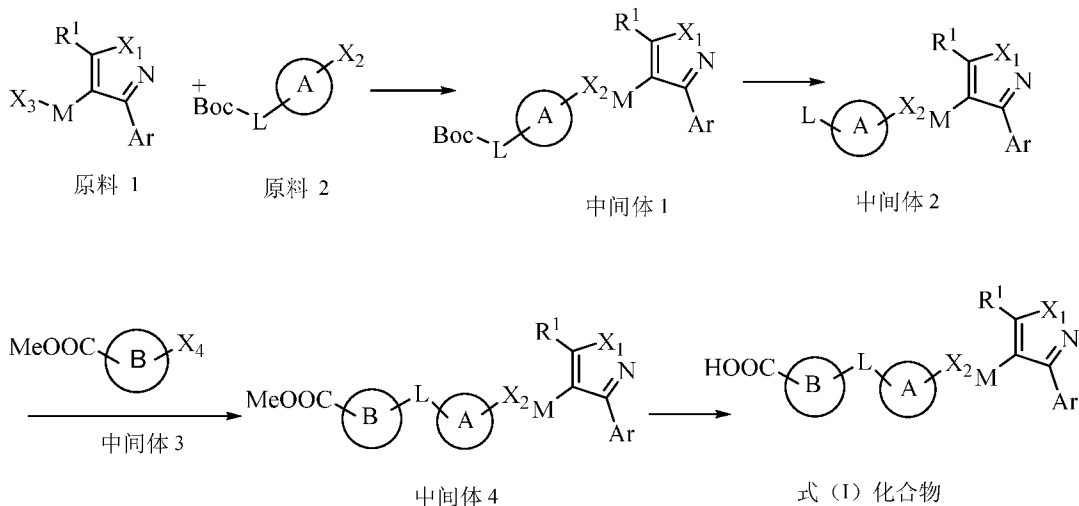
本发明所述的“部分饱和”是指相关基团至少包含一个双键或一个三键。

10

本发明还提供了式 (I) 化合物的制备方法, 其包括但不限于下述工艺路线:

各缩写所代表的定义如下:

DMA: N,N-二甲基乙酰胺; **THF:** 四氢呋喃; **DCM:** 二氯甲烷; **TFA:** 三氟乙酸;
EA: 乙酸乙酯; **PE:** 石油醚; **MeOH:** 甲醇。



15

R^1 、 X_1 、 X_2 、 L 、 M 、环 A、环 B 和 Ar 如前文所述, X_3 、 X_4 分别代表 Cl 或者 Br。

具体的示例性步骤如下：

1、中间体 1 的制备

将原料 2、叔丁醇钾、18-冠-6 和 KI 加入到有机溶剂中，再加入原料 1，25-60℃ 下反应，反应完毕，反应液浓缩，柱层析纯化，得中间体 1。其中，有机溶剂优选为四氢呋喃。

2、中间体 2 的制备

将中间体 1 缓慢加入到含有酸性物质的溶液中反应，待反应完全后，用碱性溶液调节 pH 至 7-8，旋干体系，浓缩得中间体 2。其中，含有酸性物质的溶液优选盐酸乙醇溶液、含有三氟乙酸的二氯甲烷溶液等，所述碱性溶液优选饱和碳酸氢钠溶液。

3、中间体 4 的制备

将中间体 2、中间体 3 和碳酸铯加入到有机溶剂中，微波反应或加热反应，反应完毕，经柱层析纯化得中间体 4。其中，所述有机溶剂优选 DMA。

4、式 (I) 化合物的制备

将中间体 4 加入到有机溶剂中，再加入含有碱性物质的水溶液，加热反应。反应结束后，用酸性物质溶液调节 pH 至 4-6，旋干溶剂，经柱层析纯化得式 (I) 化合物。其中所述有机溶剂优选甲醇/四氢呋喃混合溶液，所述的碱性物质优选氢氧化锂、氢氧化钠等，所述酸性溶液优选盐酸。

本发明所述的原料 1 和原料 2 可以自制也可以市购。

本发明式 (I) 所示化合物的“药学上可接受的盐”是指式 (I) 化合物中存在的酸性官能团与适当的无机或者有机阳离子（碱）形成的盐，包括与碱金属或碱土金属形成的盐、铵盐，以及与含氮有机碱形成的盐；以及式 (I) 化合物中存在的碱性官能团（例如-NH₂等）与适当的无机或者有机阴离子（酸）形成的盐，包括与无机酸，与有机羧酸。

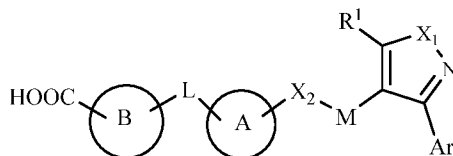
本发明式 (I) 所示化合物的“酯”是指，当式 (I) 化合物存在羧基时，可以与醇发生酯化反应而形成的酯，当式 (I) 化合物存在羟基时，可以与有机酸、无机酸、有机酸盐等发生酯化反应而形成的酯。酯在酸或者碱存在的条件下，可以发生水解反应生成相应的酸或醇。作为通式 (I) 表示的化合物的可药用酯例如烷酰氧烷基酯，烷氧羰氧基烷基酯，烷氧基甲酯，烷酰氨基甲酯，环烷酰氧烷基酯，环烷氧基酰氧烷基酯等。

“立体异构”分为构象异构和构型异构，构型异构还可分为顺反异构和旋光异构（即光学异构），构象异构是指具有一定构型的有机物分子由于碳、碳单键的旋转或扭曲而使得分子各原子或原子团在空间产生不同的排列方式的一种立体异构现象，常见的有烷烃和环

烷烃类化合物的结构，如环己烷结构中出现的椅式构象和船式构象。“顺反异构体”是指当化合物含有如 C=C 双键、C≡C 叁键、C=N 双键、N=N 双键或脂环等不能自由旋转的官能团所产生的顺式或反式异构体，按照国际统一的“顺序规则”，当两个较优基团在 π 键或脂环的同侧为顺式异构体，当两个较优基团在 π 键或脂环的异侧为反式异构体，具体到本发明，化合物中含有桥环或桥杂环，顺式或反式是指桥环（或桥杂环）的主桥与 X₂ 连接的基团处于桥环（或桥杂环）的同侧或者异侧。“光学异构体”是指当本发明化合物含有一个或多个不对称中心，因而可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体。本发明化合物有不对称中心，每个不对称中心会产生两个光学异构体，本发明的范围包括所有可能的光学异构体和非对映异构体混合物和纯的或部分纯的化合物。本发明所述的化合物可以以互变异构体形式存在，其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点。例如，酮和它的烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。各互变异构体及其混合物都包括在本发明的化合物中。所有式 (I) 或通式 (II) 化合物的对映异构体、非对映异构体、外消旋体、内消旋体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物等，均包括在本发明范围中。

本发明还涉及以下方案：

方案 1、通式 (I) 所示的化合物，其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，



(I)

其中，

R¹ 选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基 C₁₋₆ 烷基、3-8 元环烷基 C₁₋₆ 烷氧基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基 C₁₋₆ 烷基或 3-8 元杂环基 C₁₋₆ 烷氧基；

X₁、X₂ 分别独立选自 N、NR²、O、S 或 CR³R⁴；R²、R³、R⁴ 分别独立的选自氢、卤素原子、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 烷基氨基；

M 选自 C₁₋₆ 亚烷基，所述的 C₁₋₆ 亚烷基中任一碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 N、NH、O、CO、S、SO 或 SO₂；

环 A 选自 7 元桥环基或 7 元桥杂环基；

环 B 选自任选被一个或多个 Q_1 取代的 6-10 元芳基、5-10 元杂芳基，3-14 杂环基或 3-8 元环烷基；

每个 Q_1 独立的选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷基或 3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷氧基；

L 选自不存在或 C_{1-6} 亚烷基，所述的 C_{1-6} 亚烷基中任一碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 N、NH、O、CO、S、SO 或 SO_2 ；

10 Ar 选自任选被一个或多个 Q_2 取代的 6-10 元芳基、6-10 元芳基 C_{1-6} 烷基、6-10 元芳基 C_{1-6} 烷氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基、5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基；

每个 Q_2 独立的选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷基或 3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷氧基。

方案 2、如方案 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，其中，

R^1 选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元单杂环基、3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷基或 3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷氧基；

X_1 、 X_2 分别独立选自 N、 NR^2 、O、S 或 CR^3R^4 ； R^2 、 R^3 、 R^4 分别独立的选自氢、卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基氨基；

M 选自 C_{1-4} 亚烷基，所述的 C_{1-4} 亚烷基中任一碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 N、NH、O、CO、S、SO 或 SO_2 ；

环 A 选自 7 元桥环基或 7 元含氮桥杂环基；

环 B 选自任选被 1-2 个 Q_1 取代的含有 1-3 个杂原子或基团的 8-10 元稠杂芳基或 7-14 元稠杂环基，所述杂原子或基团独立的选自 N、NH、O、S、SO 或 SO_2 ；

每个 Q_1 独立的选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、

C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基 C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元单杂环基、3-6 元单杂环基 C₁₋₄ 烷基或 3-6 元单杂环基 C₁₋₄ 烷氧基；

L 选自不存在或 C₁₋₄ 亚烷基，所述的 C₁₋₄ 亚烷基中任一碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 NH、O、CO、S、SO 或 SO₂；

5 Ar 选自任选被 1-3 个 Q₂ 取代的 6-8 元单环芳基、8-10 稠芳基、6-8 元单环芳基 C₁₋₄ 烷基、8-10 元稠芳基 C₁₋₄ 烷基、6-8 元单环芳基 C₁₋₄ 烷氧基、8-10 元稠芳基 C₁₋₄ 烷氧基、5-7 元单环杂芳基、8-10 元稠杂芳基、5-7 元单环杂芳基 C₁₋₄ 烷基、8-10 元稠杂芳基 C₁₋₄ 烷基、5-7 元单环杂芳基 C₁₋₄ 烷氧基、8-10 元稠杂芳基 C₁₋₄ 烷氧基、3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基；

10 每个 Q₂ 独立的选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基 C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元单杂环基、3-6 元单杂环基 C₁₋₄ 烷基或 3-6 元单杂环基 C₁₋₄ 烷氧基。

15 方案 3、如方案 1-2 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，其中，

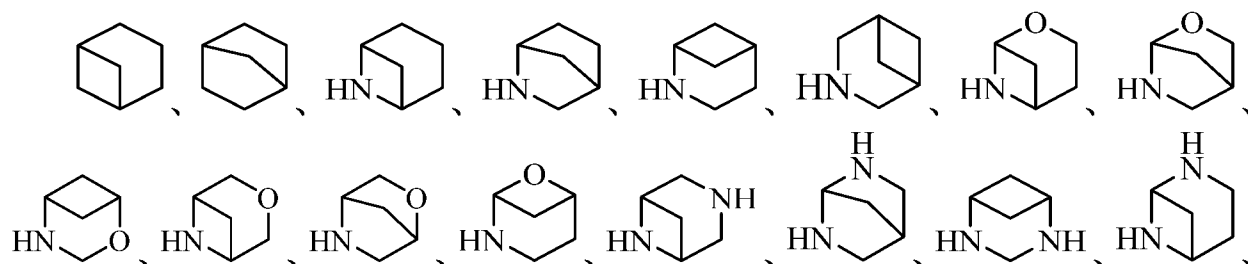
M 选自 -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-NH-CO-；

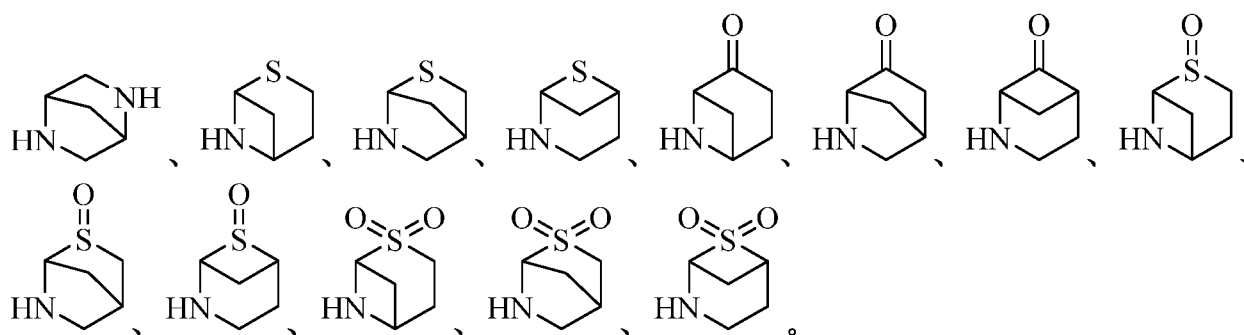
环 A 选自 7 元饱和桥环基或 7 元饱和含氮桥杂环基，当环 A 为饱和含氮桥杂环基时，优选的，环 A 通过环氮原子与 L 或环 B 相连。

20 方案 4、如方案 1-3 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，其中，

R¹ 选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、3-4 元环烷基、3-4 元环烷基 C₁₋₄ 烷基、3-4 元环烷基 C₁₋₄ 烷氧基、3-4 元单杂环基、3-4 元单杂环基 C₁₋₄ 烷基或 3-4 元单杂环基 C₁₋₄ 烷氧基；

25 环 A 选自下列基团：





方案 5、如方案 1-4 任一项所述的化合物其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，其中，

- 5 环 B 选自任选被 1-2 个 Q_1 取代的含有 1-2 个杂原子或基团的 9-10 元稠杂芳基，所述杂原子或基团独立的选自 N、NH、O、S、SO、SO₂；优选的，环 B 通过环碳原子与 L 或环 A 相连；

每个 Q_1 独立的选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基 C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元单杂环基、3-6 元单杂环基 C₁₋₄ 烷基或 3-6 元单杂环基 C₁₋₄ 烷氧基；

L 选自不存在或 C₁₋₂ 亚烷基，所述的 C₁₋₂ 亚烷基中任一碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 NH、O、S 或 CO。

方案 6、如方案 1-5 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，其中，

- 15 Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、苯基 C₁₋₄ 烷基、苯基 C₁₋₄ 烷氧基、5-6 元单环杂芳基、5-6 元单环杂芳基 C₁₋₄ 烷基或 5-6 元单环杂芳基 C₁₋₄ 烷氧基；每个 Q_2 独立的选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷基氨基。

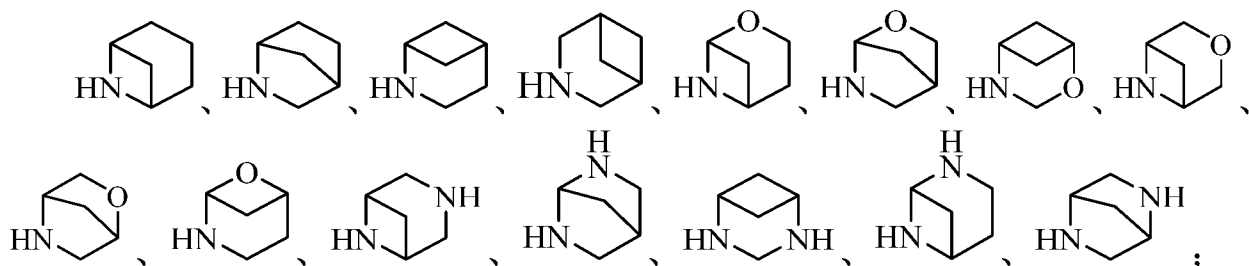
- 20 方案 7、如方案 1-6 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，其中，

R^1 选自卤素原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氨基、乙氨基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基甲氧基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧杂环丁基或氮杂环丁基；

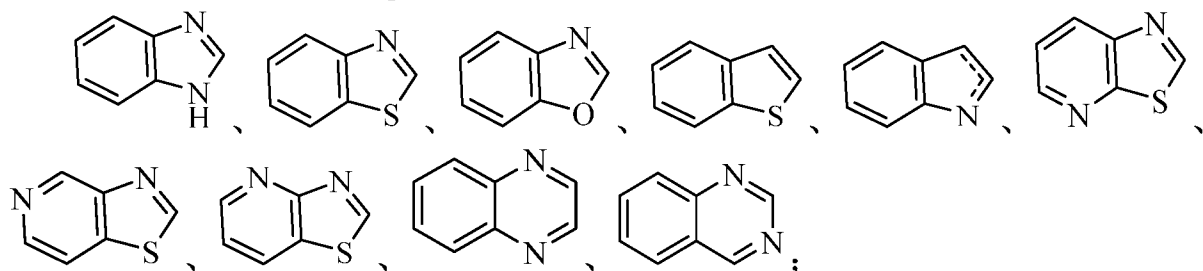
X_1 、 X_2 分别独立选自 N、NH、O 或 S；

M 选自 -CH₂-、-CH₂-CH₂-或-CH₂-CH₂-CH₂-；

环 A 选自:



环 B 选自任选被 1 个 Q_1 取代的如下基团:



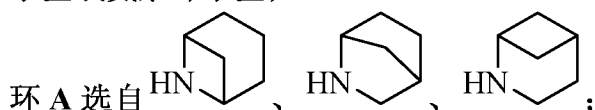
Q_1 选自氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟代乙基、2-氟代乙基、1,1-二氟乙基、1,2-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、1-三氟甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基甲氧基、环戊基、环己基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、哌嗪基或吗啉基;

L 选自不存在;

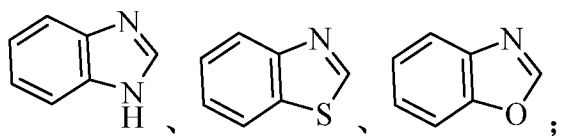
Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、苯基甲基、苯基乙基、苯基甲氧基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基; 每个 Q_2 独立的选自氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、甲基氨基、乙基氨基、甲氧基甲基、甲氧基乙基或乙氧基甲基。

方案 8、如方案 7 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体, 其中,

R^1 选自环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基甲氧基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧杂环丁基或氮杂环丁基;



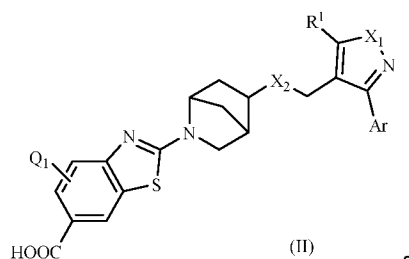
环 B 选自任选被 1 个 Q_1 取代的如下基团:



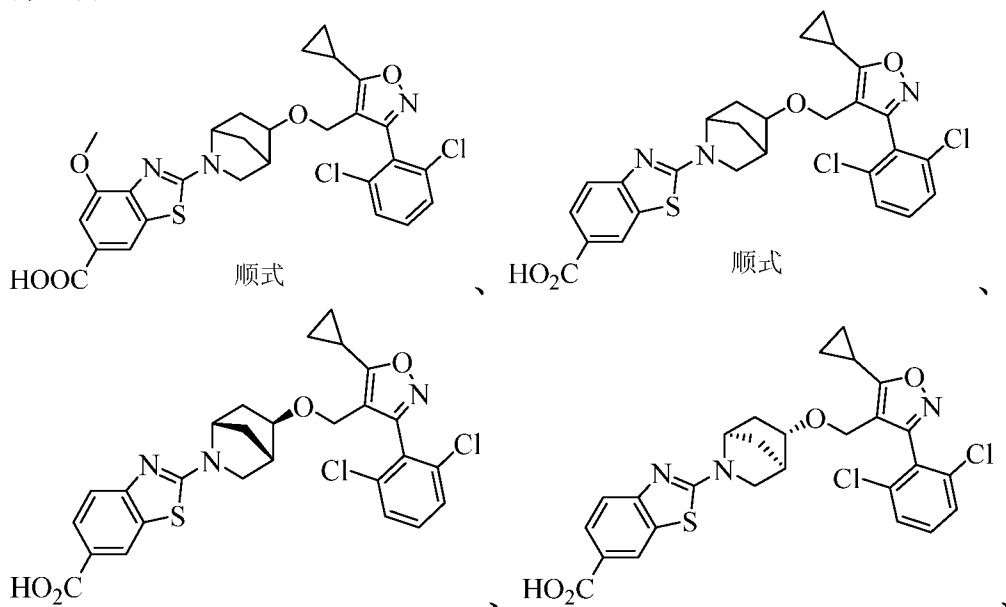
Q_1 选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙基氧基；

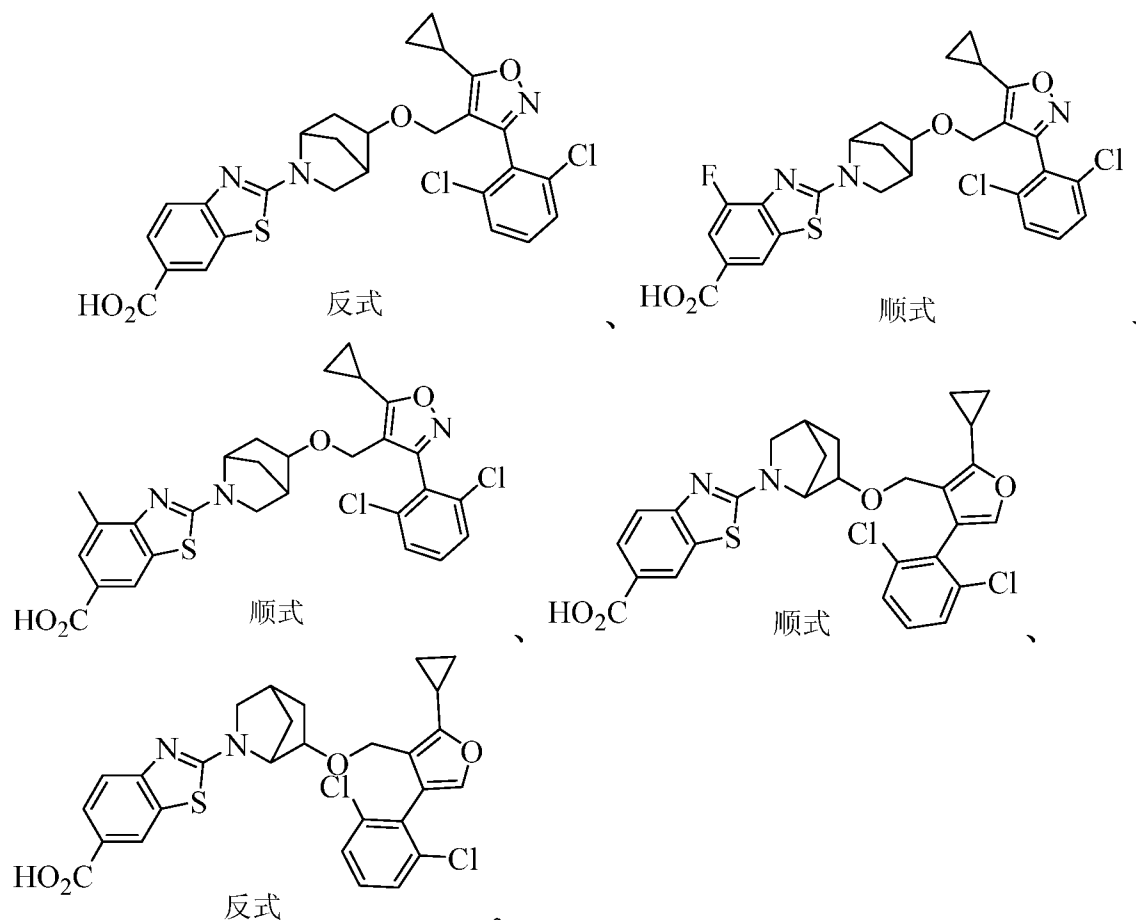
Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、吡啶基或嘧啶基；每个 Q_2 独立的选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基或乙氧基。

方案 9、如方案 1-8 任一项所述的化合物，其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，具有如下通式 (II) 所示的结构，



方案 10、如方案 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，所述化合物选自：





方案 11、含有方案 1-10 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体的药物制剂，其特征在于包含一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂，所述的药物制剂为药学上可接受的任一剂型。

方案 12、方案 1-10 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体在制备预防和/或治疗由 FXR 介导的疾病的药物中的用途，所述的疾病包括动脉粥样硬化、胆汁酸紊乱、原发性硬化性胆管炎、胆固醇结石、纤维化相关疾病、脂肪肝、肝硬化、肝炎、肝脏衰竭、胆汁郁积、胆结石病、心肌梗塞、中风、血栓、I 型或 II 型糖尿病的临床并发症、过度增殖性疾病和炎症肠道疾病。

方案 13、如方案 12 所述的用途，其中所述疾病选自酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝、原发性胆汁性肝硬化、原发性胆管性肝硬化、慢性肝炎、非病毒性肝炎、酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝炎、良性肝内胆汁淤积、进行性家族性肝内胆汁淤积、药物诱导的胆汁淤积、妊娠性胆汁淤积、与肠胃营养相关的胆汁淤积、肝外胆汁郁积病症、高胆固醇血症、新生儿黄疸、核黄疸、糖尿病性肾病、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病及其临床显性长期糖尿病的其他观察到的结果、肝细胞癌、结肠腺瘤、息肉病、结肠腺癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌和其他形式的胃肠道和肝脏肿瘤性疾病。

本发明化合物具有以下优点中的一个或多个：

(1) 本发明化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体具有优异的 **FXR** 受体激动活性，能被安全的用于治疗 and/或预防非酒精性脂肪肝、原发性胆汁性肝硬化、脂质代谢紊乱、糖尿病并发症及恶性肿瘤等相关疾病；

5 (2) 本发明化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体显示出良好的代谢稳定性，作用更持久，生物利用度高。

(3) 本发明化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体显示出较低的毒性，耐药性好，安全性高。

10 实验方案

以下提供本发明的部分化合物的示例性实验方案，以显示本发明化合物的有益活性和有益技术效果。但是应当理解，下述实验方案仅仅是对本发明内容的示例，而不是对本发明范围的限制。本领域技术人员在本说明书的教导下，能够对本发明的技术方案进行适当的修改或改变，而不背离本发明的精神和范围。

15 实验例 1：本发明化合物对 HepG2 细胞 BSEP mRNA 相对表达量的影响

1、测试物：本发明化合物，其化学名称和制备方法见各个化合物的制备实施例；化合物 **PX-104**、化合物 **30-70**，其结构参见背景技术，制备方法参见专利申请 **WO2011020615A1** 和 **WO2012087519A1**。

PBS 代表磷酸盐缓冲液。

20 2、实验方法：

(1) 铺细胞，加化合物和收集细胞

使用胰酶消化、收集细胞，测定细胞浓度；根据计数结果，重悬细胞至 7.5×10^5 cell/mL 密度；6 孔细胞培养板，每孔接种 2 mL 细胞；将培养板至于培养箱中，于 37℃，5% CO₂ 条件培养 24 小时。

25 使用 **DMSO** 稀释待测化合物至 0.3 和 3 mM；取上一步稀释得到的储液 5 μL 分别加到 5 mL 培养基中。得到的工作液浓度分别为 0.3 和 3 μM。对照组培养基使用等体积的 **DMSO** 代替储液配制；从培养箱中取出细胞培养板，移除培养基，加入工作液和对照培养基；将培养板放回培养箱，于 37 °C，5 % CO₂ 条件培养 24 小时。

30 处理 24 小时后，从培养箱中取出细胞培养板，移除培养基，用预冷（4 °C）的 **PBS** 润洗细胞 3 次；每孔加入 200 μL 胰酶（预热至 37 °C），轻轻晃动使得胰酶均匀覆盖板底。

将培养板放回培养箱温育直至细胞脱离板底。加入 1 mL 培养基终止消化。用移液器轻轻吹打几次后，将孔中所有物质吸入到 1.5 mL 的 RNase-free 的离心管中， $200 \times g$ 离心 5 分钟；移除上清，收集细胞样品。

(2) 从细胞样品中提取和纯化 RNA

5 细胞裂解：准备新鲜的 RNA 裂解液（1 mL 裂解液加 10 μ L 2-巯基乙醇）；向细胞样品加入 600 μ L 裂解液；剧烈涡旋 1-2 分钟，使细胞完全裂解；将细胞裂解液于 $12,000 \times g$ 离心 5 分钟；取上清转移至 RNase-free 的 1.5 mL 离心管中。

RNA 提取纯化：添加等量的 70 % 的乙醇到细胞裂解液中；剧烈震荡离心管，充分混合，尽量分散加入乙醇后可能形成的微粒沉淀；将吸附柱置于收集管上，转移混合物至吸附柱中。每次最多转移 700 μ L；室温 $12,000 \times g$ 离心 15 秒。弃掉收集管中的溶液，并将吸附柱重新放置于收集管上；将剩余的混合物全部转移到吸附柱中。加 700 μ L 洗脱液 I 至吸附柱中；室温 $12,000 \times g$ 离心 15 秒。将吸附柱放置于新的收集管上；加 500 μ L 洗脱液 II 到吸附柱中；室温 $12,000 \times g$ 离心 15 秒。弃掉收集管中的溶液，并将吸附柱重新放置于收集管上；加 500 μ L 洗脱液 II 到吸附柱中；室温 $12,000 \times g$ 离心 1-2 分钟，将吸附柱放置于 RNA 收集管上；加入 50 μ L RNase-free 水至吸附柱的中心位置，室温孵育 1 分钟；室温 $14,000 \times g$ 离心 2 分钟，将 RNA 洗脱至收集管中。

测量提取的 RNA 的浓度和质量。RNA 存储于 -80°C 。

(3) RNA 逆转录为 cDNA

将第二步骤中提取的 RNA 在 70°C 孵育 5 分钟使 RNA 变性。处理后将样品置于冰上；
20 使用 RNase-free 水稀释 RNA 样品至 200 ng/ μ L；按照下表配制 10 μ L 的逆转录溶液，并和 10 μ L 变性 RNA 混合。逆转录反应中 RNA 的总量为 2 μ g。实验过程中，所有试剂均放置于冰上。

试剂	体积(μ L)
10 $\times$ RT Buffer	2
25 $\times$ dNTP Mix	0.8
10 $\times$ RT Random Primer	2
MultiScribe Reverse Transcriptase	1
Total RNA	10
H ₂ O	4.2
总体积	20

逆转录在 G-Storm GS1 thermal cycler PCR 热循环仪上进行。逆转录过程设置如下：
25 $^\circ\text{C}$ 10 分钟 $\rightarrow$ 37 $^\circ\text{C}$ 120 分钟 $\rightarrow$ 85 $^\circ\text{C}$ 5 分钟 $\rightarrow$ 4 $^\circ\text{C}$ ∞ 。逆转录产物（cDNA）存储于 -20°C 。

(4) 样品 qPCR 实验

根据 qPCR 扩增效率,选择合适的 cDNA 浓度进行样品的 qPCR 实验。第三步骤逆转录得到的 cDNA 样品,取 10 μ L 加 60 μ L Rnase-free 水稀释 7 倍。

按照下表准备 80 μ L 的反应混合物,用移液器取 20 μ L 到 96 孔 PCR 反应板中,3 个

5 重复(每个反应孔加 7 μ L 100 ng) cDNA 样品。

试剂	体积(μ L)
2 $\times$ TaqMan [®] Universal PCR Master Mix	10
20 $\times$ GAPDH TaqMan probe/primer	1
20 $\times$ BSEP Taqman probe/primers (FAM-MGB)	1
cDNA template	7
Nuclease free water	1
总体积	20

qPCR 在 ABI7500 实时定量 PCR 仪上进行,程序设置如下: 50 $^{\circ}$ C 2 分钟 $\rightarrow$ 95 $^{\circ}$ C 10 分钟 $\rightarrow$ 95 $^{\circ}$ C 15 秒 $\rightarrow$ 60 $^{\circ}$ C 60 秒,其中 95 $^{\circ}$ C 15 秒与 60 $^{\circ}$ C 60 秒之间设置 40 个循环。

(5) 实验结果和结论:

表 1. 本发明化合物处理的 HepG2 细胞中 BSEP mRNA 相对表达量的检测结果

测试物	PX-104	化合物 30-70	化合物 2	化合物 2-1
% 0.3 μ M	60	105	145	166
% 3 μ M	100	146	179	185

10

表 2. 本发明化合物处理的 HepG2 细胞中 BSEP mRNA 相对表达量的检测结果

测试物	PX-104	化合物 1	化合物 5	化合物 4
% 0.3 μ M	45	121	103	97
% 3 μ M	100	102	123	96

注: 表 1 至表 2 中的相对表达量数据均是以 PX-104 在 3 μ M 时的表达量作为 100%, 其他表达量与 PX-104 在 3 μ M 时的表达量的比值作为该化合物在该浓度下的相对表达量(%)。

15

由表 1 和表 2 的统计结果可知,本发明化合物对 HepG2 细胞中 BSEP mRNA 有较好的激动作用,BSEP 是 FXR 的直接下游基因,调控胆汁酸排出肝脏,是初筛化合物对 FXR 的激动活性较好的一个指标,对于治疗非酒精性脂肪肝具有重要的意义。

实验例 2: 本发明化合物在不同种属中的肝微粒体代谢稳定性实验

供试品：本发明化合物 1、2、4 和 5，自制，其化学名称和制备方法见各化合物的制备实施例。

实验材料：

SD 大鼠和人的混合肝微粒体均购自 XenoTech，批号分别为：1410271（SD 大鼠）、
5 1410013（人），肝微粒体蛋白浓度均为 $20 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

实验启动因子 β -NADPH 购于美国 Roche 公司（批号：524F0231）；pH7.4 的磷酸盐缓冲液由本实验室自制。

供试品溶液制备：

精密称取供试品粉末适量，加入适量的二甲基亚砜（DMSO）溶解到 1 mM ，再用甲
10 醇稀释 20 倍到 $50 \mu\text{M}$ 的工作液。

实验方法：

表 3. 肝微粒体代谢稳定性实验温孵体系组成

需要加入的物质	初始浓度	所占比例（%）	最终浓度
磷酸盐缓冲液	100 mM	50	50 mM
无水氯化镁	20 mM	5	1 mM
肝微粒体	20 mg 蛋白/mL	2.5	0.5 mg 蛋白/mL
需要补加的水	——	30.5	——
供试品	$50 \mu\text{M}$	2	$1 \mu\text{M}$
β -NADPH	10 mM	10	1 mM

实验操作步骤：

(1) 按照上面表 3“实验温孵体系的构成”比例，每个化合物取 $100 \text{ mM PBS } 6 \text{ mL}$ ，
15 20 mM MgCl_2 溶液 0.6 mL 及 $\text{H}_2\text{O } 3.66 \text{ mL}$ ，制备温孵体系混合溶液 1(不含微粒体、供试品和 β -NADPH)。

(2) 从 -80°C 冰箱中取出肝微粒体(20 mg 蛋白/mL)，置于 37°C 水浴恒温振荡器上预温孵 3 min 。

(3) 每个化合物取 1.88 mL 温孵体系混合溶液 1，加入 $55 \mu\text{L}$ 微粒体，制备温孵体系
20 混合溶液 2(不含供试品和 β -NADPH)。

(4) 样品组（含微粒体和 β -NADPH）：取 $616 \mu\text{L}$ 温孵体系混合溶液 2，加入 $14 \mu\text{L}$ 浓度为 $50 \mu\text{M}$ 的供试品工作溶液，加入 $70 \mu\text{L } 10 \text{ mM}$ 的 β -NADPH 工作溶液。混匀，复样。取样时间点为 0 min ， 5 min ， 10 min ， 20 min ， 30 min ， 60 min 。

(5) 对照组（含微粒体，不含 β -NADPH，以水代替 β -NADPH）：取 264 μL 温孵体系混合溶液 2，加入 6 μL 浓度为 50 μM 的供试品工作溶液，加入 30 μL 水。混匀，复样。取样时间点为 0 min 和 60 min。

(6) 于各个预定时间点从孵育样品管中取样 50 μL ，加入至终止样品管（内含 300 μL 冷的终止剂），涡旋，终止反应。

(7) 涡旋 10 min 后，离心 5 min (12000 rpm)。

(8) 取上清液 100 μL ，加入 100 μL 水，涡旋混匀，LC-MS/MS 进样分析。

数据分析：

按照下面公式计算剩余量百分比。

$$\% \text{ 剩余量} = \frac{\text{任一时间点供试品与内标的峰面积比值}}{\text{0 时刻供试品与内标的峰面积比值}} \times 100\%$$

实验结果：

表 4. 本发明化合物的体外肝微粒体代谢稳定性

种属	孵育 60 min 剩余量(%)						
	化合物 1	化合物 2	化合物 4	化合物 5	化合物 8	化合物 2-1	化合物 30-70
人肝微粒体	49	55	54	31	96	69	20
大鼠肝微粒体	53	94	69	49	73	77	--

实验结论：

本发明化合物均具有较好的肝微粒体代谢稳定性，利于在体内更好地发挥药理作用，并且具有较好的临床试验价值和良好的成药性。

实验例 3：本发明化合物对 HepG2 细胞 BSEP, SHP, CYP7A1 mRNA 相对表达量的影响

1、测试物：本发明化合物，其化学名称和制备方法见各个化合物的制备实施例。

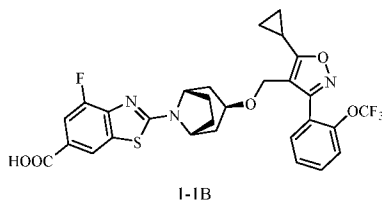
HepG2 细胞：人源肝癌细胞；

BSEP (Bile Salt Export Pump)：胆盐输出泵；

SHP (small heterodimer partner)：小异源二聚体伴侣；

CYP7A1 (cholesterol 7- α hydroxylase)：固醇 7 α -羟化酶。

对照品：化合物 **1-1B**，结构如下所示，按照现有技术方法制备，具体参见专利申请 WO2012087519A1。



2、实验方法：

(1) 细胞培养、化合物处理和细胞收集

使用胰酶消化、收集细胞，测定细胞浓度；根据计数结果，重悬细胞至 7.5×10^5 cell/mL 密度；6 孔细胞培养板，每孔接种 2 mL 细胞；将培养板至于培养箱中，于 37℃，5% CO₂ 条件培养 24 小时。

用 DMSO 将化合物稀释到 3000，1000、200、8、1.6、0.32，0.0128，0.00256，0.000512 μM。取上一步稀释的不同浓度化合物用培养基稀释 1000 倍制成工作液，含 0.1% DMSO 培养基作为对照组。从培养箱中取出细胞培养板，移除培养基，加入工作液和对照培养基。将培养板放回培养箱，于 37℃，5% CO₂ 条件下培养 24 小时。

处理 24 小时后，从培养箱中取出细胞培养板，移除培养基，用预冷（4℃）的 PBS（磷酸盐缓冲液）润洗细胞 3 次；每孔加入 200 μL 胰酶（预热至 37℃），轻轻晃动使得胰酶均匀覆盖板底。将培养板放回培养箱温育直至细胞脱离板底。加入 1 mL 培养基终止消化。用移液器轻轻吹打几次后，将孔中所有物质吸入到 1.5 mL 的 RNase-free 的离心管中，200 × g 离心 5 分钟；移除上清，收集细胞样品。

(2) 细胞 RNA 样本提取和纯化

细胞裂解：准备新鲜的 RNA 裂解液（1 mL 裂解液加 10 μL 2-巯基乙醇）；向细胞样品加入 600 μL 裂解液；剧烈涡旋 1-2 分钟，使细胞完全裂解；将细胞裂解液于 12000 × g 离心 5 分钟；取上清转移至 RNase-free 的 1.5 mL 离心管中。

RNA 提取纯化：添加等量的 70 % 的乙醇到细胞裂解液中；剧烈震荡离心管，充分混合，尽量分散加入乙醇后可能形成的微粒沉淀；将吸附柱置于收集管上，转移混合物至吸附柱中。每次最多转移 700 μL；室温 12,000 × g 离心 15 秒。弃掉收集管中的溶液，并将吸附柱重新放置于收集管上；将剩余的混合物全部转移到吸附柱中。加 700 μL 洗脱液 I 至吸附柱中；室温 12,000 × g 离心 15 秒。将吸附柱放置于新的收集管上；加 500 μL 洗脱液 II 到吸附柱中；室温 12,000 × g 离心 15 秒。弃掉收集管中的溶液，并将吸附柱重新放置于收集管上；加 500 μL 洗脱液 II 到吸附柱中；室温 12,000 × g 离心 1-2 分钟，将吸附

柱放置于 RNA 收集管上；加入 50 μL RNase-free 水至吸附柱的中心位置，室温孵育 1 分钟；室温 $14,000 \times g$ 离心 2 分钟，将 RNA 洗脱至收集管中。

测量提取的 RNA 的浓度和质量。RNA 存储于 -80°C 。

(3) RNA 逆转录为 cDNA

- 5 将上一步骤中提取的 RNA 在 70°C 孵育 5 分钟使 RNA 变性。处理后将样品置于冰上；使用 RNase-free 水稀释 RNA 样品至 $200 \text{ ng}/\mu\text{L}$ ；按照下表配制 $10 \mu\text{L}$ 的逆转录溶液，并和 $10 \mu\text{L}$ 变性 RNA 混合。逆转录反应中 RNA 的总量为 $2 \mu\text{g}$ 。实验过程中，所有试剂均放置于冰上。

试剂	体积(μL)
10 $\times$ RT Buffer	2
25 $\times$ dNTP Mix	0.8
10 $\times$ RT Random Primer	2
MultiScribe Reverse Transcriptase	1
Total RNA	10
H ₂ O	4.2
总体积	20

逆转录在 G-Storm GS1 thermal cycler PCR 热循环仪上进行。逆转录过程设置如下：

- 10 25°C 10 分钟 $\rightarrow 37^\circ\text{C}$ 120 分钟 $\rightarrow 85^\circ\text{C}$ 5 分钟 $\rightarrow 4^\circ\text{C}$ ∞ 。逆转录产物 (cDNA) 存储于 -20°C 。

(4) 样品 qPCR 实验

根据 qPCR 扩增效率，选择合适的 cDNA 浓度进行样品的 qPCR 实验。第三步骤逆转录得到的 cDNA 样品，取 $10 \mu\text{L}$ 加 $60 \mu\text{L}$ Rnase-free 水稀释 7 倍。

- 15 按照下表准备 $80 \mu\text{L}$ 的反应混合物，用移液器取 $20 \mu\text{L}$ 到 96 孔 PCR 反应板中，3 个重复（每个反应孔加 $7 \mu\text{L}$ 100 ng ）cDNA 样品。

试剂	体积(μL)
2 $\times$ TaqMan [®] Universal PCR Master Mix	10
20 $\times$ GAPDH TaqMan probe/primer	1
20 $\times$ BSEP/SHP/CYP7A1 Taqman probe/primers (FAM-MGB)	1
cDNA template	7
Nuclease free water	1
总体积	20

qPCR 在 ABI7500 实时定量 PCR 仪上进行，程序设置如下： 50°C 2 分钟 $\rightarrow 95^\circ\text{C}$ 10 分钟 $\rightarrow 95^\circ\text{C}$ 15 秒 $\rightarrow 60^\circ\text{C}$ 60 秒，其中 95°C 15 秒与 60°C 60 秒之间设置 40 个循环。

3、实验结果：

	化合物 1-1B	化合物 8
BSEP-EC ₅₀ (nM)	0.75	0.35
SHP-EC ₅₀ (nM)	0.26	0.09
CYP7A1-IC ₅₀ (nM)	0.10	0.02

注：EC₅₀ 是指半数效应浓度，IC₅₀ 是指半数抑制浓度。

4、实验结论：

由实验结果可知，本发明化合物对 HepG2 细胞中 BSEP 和 SHP mRNA 有较好的激动作用，且 EC₅₀ 值均明显小于对照化合物 1-1B；对 CYP7A1 mRNA 有较好抑制作用，IC₅₀ 值明显小于对照化合物 1-1B。BSEP 和 SHP 是 FXR 的直接下游基因，它们的表达激动情况直接反应 FXR 的激动活性；CYP7A1 是 FXR 的次下游基因，它的表达抑制情况间接反应 FXR 的激动活性。它们均是初筛化合物对 FXR 的激动活性较好的指标。

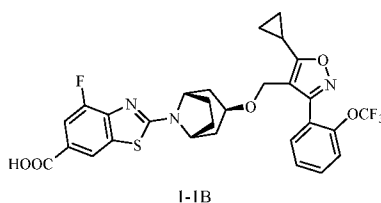
实验例 4：本发明化合物对 AML12 细胞 SHP mRNA 相对表达量的影响

1、测试物：本发明化合物，其化学名称和制备方法见各个化合物的制备实施例。

AML12 细胞：鼠源肝细胞。

对照品：化合物 1-1B，结构如下所示，按照现有技术方法制备，具体参见专利申请

WO2012087519A1。



2、实验方法：

(1) 细胞培养、化合物处理和细胞收集

使用胰酶消化、收集细胞，测定细胞浓度；根据计数结果，重悬细胞至 7.5×10^4 cell/mL 密度；12 孔细胞培养板，每孔接种 1 mL 细胞；将培养板至于培养箱中，于 37℃，5% CO₂ 条件培养 24 小时。

用 DMSO 将化合物稀释到 1000、200、8、1.6、0.32、0.128、0.0256、0.00512 μM。取上一步稀释的不同浓度化合物用培养基稀释 1000 倍制成工作液，含 0.1% DMSO 培养基作为对照组。从培养箱中取出细胞培养板，移除培养基，加入工作液和对照组培养基。将培养板放回培养箱，于 37℃，5% CO₂ 条件下培养 24 小时。

处理 24 小时后，从培养箱中取出细胞培养板，移除培养基，用预冷（4 °C）的 PBS（磷酸盐缓冲液）润洗细胞 3 次；每孔加入 200 μ L 胰酶（预热至 37 °C），轻轻晃动使得胰酶均匀覆盖板底。将培养板放回培养箱温育直至细胞脱离板底。加入 1 mL 培养基终止消化。用移液器轻轻吹打几次后，将孔中所有物质吸入到 1.5 mL 的 RNase-free 的离心管中，200 $\times$ g 离心 5 分钟；移除上清，收集细胞样品。

(2) 细胞 RNA 样本提取和纯化

细胞裂解：准备新鲜的 RNA 裂解液（1 mL 裂解液加 10 μ L 2-巯基乙醇）；向细胞样品加入 600 μ L 裂解液；剧烈涡旋 1-2 分钟，使细胞完全裂解；将细胞裂解液于 12,000 $\times$ g 离心 5 分钟；取上清转移至 RNase-free 的 1.5 mL 离心管中。

RNA 提取纯化：添加等量的 70 % 的乙醇到细胞裂解液中；剧烈震荡离心管，充分混合，尽量分散加入乙醇后可能形成的微粒沉淀；将吸附柱置于收集管上，转移混合物至吸附柱中。每次最多转移 700 μ L；室温 12,000 $\times$ g 离心 15 秒。弃掉收集管中的溶液，并将吸附柱重新放置于收集管上；将剩余的混合物全部转移到吸附柱中。加 700 μ L 洗脱液 I 至吸附柱中；室温 12,000 $\times$ g 离心 15 秒。将吸附柱放置于新的收集管上；加 500 μ L 洗脱液 II 到吸附柱中；室温 12,000 $\times$ g 离心 15 秒。弃掉收集管中的溶液，并将吸附柱重新放置于收集管上；加 500 μ L 洗脱液 II 到吸附柱中；室温 12,000 $\times$ g 离心 1-2 分钟，将吸附柱放置于 RNA 收集管上；加入 50 μ L RNase-free 水至吸附柱的中心位置，室温孵育 1 分钟；室温 14,000 $\times$ g 离心 2 分钟，将 RNA 洗脱至收集管中。

测量提取的 RNA 的浓度和质量。RNA 存储于 -80 °C。

(3) RNA 逆转录为 cDNA

将上一骤中提取的 RNA 在 70 °C 孵育 5 分钟使 RNA 变性。处理后将样品置于冰上；使用 RNase-free 水稀释 RNA 样品至 100 ng/ μ L；按照下表配制 10 μ L 的逆转录溶液，并和 10 μ L 变性 RNA 混合。逆转录反应中 RNA 的总量为 1 μ g。实验过程中，所有试剂均放置于冰上。

试剂	体积(μ L)
10 $\times$ RT Buffer	2
25 $\times$ dNTP Mix	0.8
10 $\times$ RT Random Primer	2
MultiScribe Reverse Transcriptase	1
Total RNA	10
H ₂ O	4.2
总体积	20

逆转录在 G-Storm GS1 thermal cycler PCR 热循环仪上进行。逆转录过程设置如下：
25℃ 10 分钟→37℃ 120 分钟→85℃ 5 分钟→4℃ ∞。逆转录产物（cDNA）存储于-20℃。

(4) 样品 qPCR 实验

根据 qPCR 扩增效率，选择合适的 cDNA 浓度进行样品的 qPCR 实验。第三步骤逆转
5 录得到的 cDNA 样品，按照下表准备 20 μL 反应液，并加到 96 孔 PCR 反应板中，每个反
应孔加 4 μL cDNA 样品。

试剂	体积(μL)
2×TaqMan [®] Universal PCR Master Mix	10
20×GAPDH TaqMan probe/primer	0.3
20×SHP Taqman probe/primers (FAM-MGB)	1
cDNA template	4
Nuclease free water	4.7
总体积	20

qPCR 在 ABI7500 实时定量 PCR 仪上进行，程序设置如下：50℃ 2 分钟→95℃ 10
分钟→95℃ 15 秒→60℃ 60 秒，其中 95℃ 15 秒与 60℃ 60 秒之间设置 45 个循环。

10 3、实验结果：

本发明化合物对 AML12 细胞 SHP mRNA 相对表达量的影响 EC₅₀ 检测结果

	化合物 1-1B	化合物 2-1	化合物 8
EC ₅₀ (nM)	1.51	0.76	0.89

4、实验结论：

由实验结果可知，本发明化合物对 AML12 细胞中 SHP mRNA 有较好的激动作用，
且 EC₅₀ 值明显小于对照化合物 1-1B。SHP 是 FXR 的直接下游基因，SHP mRNA 的表达
15 情况直接反应 FXR 的激动活性，是初筛化合物对 FXR 的激动活性较好的一个指标，FXR
激动剂有望成为非酒精性脂肪肝疾病治疗的首选。

实验例 5：本发明化合物对高脂诱导 NAFLD 小鼠的影响

1. 实验方法

20 1.1 动物造模

小鼠 NAFLD/NASH (non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis)模
型建立：6 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠，高脂饲料饲养，每周称量并记录小鼠体重，高脂喂
养 8 周，检测体重确认造模是否成功。

1.2 分组给药及终点处理

参考体重值（一般认为 40 g 为筛选临界点），将造模成功的小鼠分为：空白对照组，模型对照组和化合物 2-1（1 mg/kg）组，每组平均体重相一致，无显著差异。每天给药 1 次（QD）（8 号灌胃针），连续给药 3 周。

末次给药 24 h 后，眼内眦采血，室温静置 1-2 h，4000 rpm 离心 15 分钟，收集血清；之后进行安乐死，取一肝大叶和一肝小叶置于 10 %中性甲醛，剩余置于-80℃冰箱保存。详细的给药方法、给药剂量和给药途径见下表。

本发明化合物对高脂诱导 NAFLD/NASH 小鼠的影响实验给药途径、剂量及方案

组别	给药组	剂量(mg/kg)	给药体积（mL/10 g）	给药方式
1	空白对照组	--	0.1 [*]	p.o.
2	模型对照组	--	0.1 [*]	p.o.
3	化合物 2-1	1	0.1	p.o.

*:以 2% HPC+0.1%吐温 80 替代测试化合物。

2 实验评价指标

2.1 实验观察指标

1) 体重：造模开始每周称重 1 次。给药后每周 1 次称重。

2) 肝脏形态学及病理学变化分析：分离收集肝脏组织，拍照。称肝脏重量，作肝重/体重比值。H&E 组织切片染色（NAFLD score, NAS）。

3) 肝脏生化指标检测：按组织细胞甘油三酯酶法测定试剂盒（购自北京普利莱基因技术有限公司 E1013）说明书提取肝脏内 TG，并进行检测。

4) 血清生化指标检测：全自动生化分析仪（日立 7180，型号 X594）检测血清中 LDL。

2.2 统计学处理

数据结果以 mean ± S.E.M.表示，统计数据由 SPSS 16.0 统计软件进行 one-way analysis of variance (ANOVA) followed LSD 或者独立样本 T 检验分析。检验统计学差异，p < 0.05 定义为差异有显著性。

3 实验结果

本发明化合物对高脂诱导 NAFLD/NASH 小鼠的影响实验结果

	LDL ^{p1}	TG	肝重/体重	NAFLD 活动评分 ^{p2}
模型组	0.31	--	--	3
化合物 2-1	0.21	-53% [*]	-9% [*]	1

*: 实验组与模型组比较升高或降低的比值, 负值表示降低, 正值表示升高。

LDL: 低密度脂蛋白; TG: 甘油三酯; p 值具有统计学意义, $p_1 < 0.01$, $p_2 < 0.001$ 。

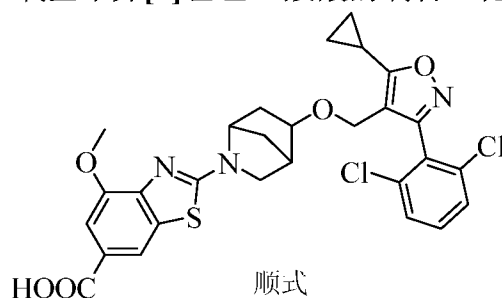
4 结论

本发明化合物 2-1 在给药剂量下对小鼠 NAFLD 症状表现出很好的改善作用。肝重增加为 FXR 激动剂常见的副作用, 由实验结果可知, 本发明化合物对实验动物的肝重/体重比没有表现出明显的增加, 即没有表现出明显副作用, 安全性较高。

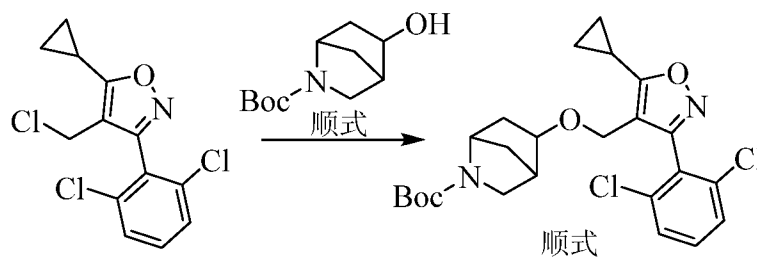
具体实施方式

以下通过实施例形式的具体实施方式, 对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

实施例 1: 2-((1RS, 4RS, 5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备 (化合物 1)

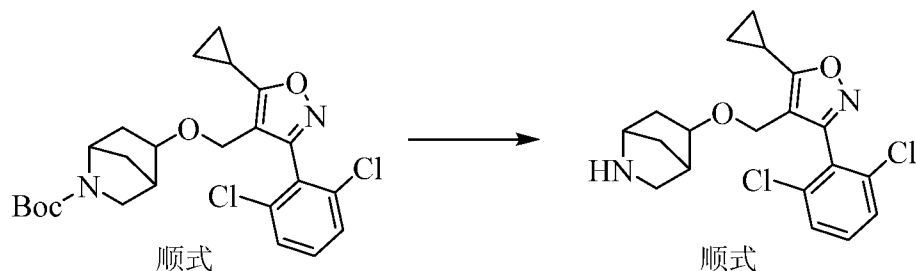


1. (1RS,4RS,5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯的制备



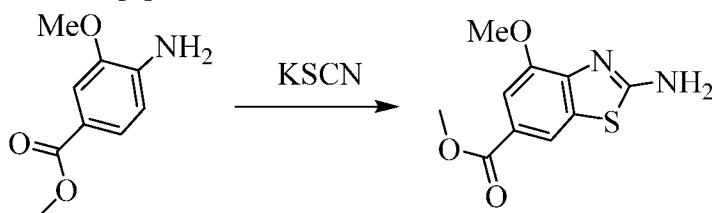
将(1RS,4RS,5SR)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(700 mg, 3.3 mmol), 叔丁醇钾(560 mg, 5.0 mmol), 18-冠-6(1.32 g, 5.0 mmol), 和 KI (830 mg, 5.0 mmol)加入到 THF(15 mL)中, 加入 4-(氯甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑(1.20 g, 4.0 mmol), 50℃ 反应 6 小时。加入水和乙酸乙酯(各 100 mL)萃取, 有机相浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 =8: 1)纯化, 得到标题化合物(1.38 g, 产率 87.3%)。

2. 4-((((1*RS*,4*RS*,5*SR*)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑的制备



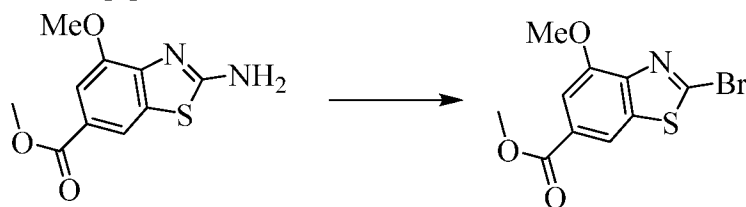
将(1RS,4RS,5SR)-5 - ((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (1.18 g, 2.5 mmol)加入 DCM (15 mL)中，加入 TFA (8 mL)。冰水浴下反应 2 小时。冰水浴下用饱和碳酸氢钠调 pH 至 8，加入水和 DCM 各 100 mL，萃取，有机相无水硫酸钠干燥，浓缩得标题化合物(900 mg, 产率 96.4%)。

3. 2-氨基-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



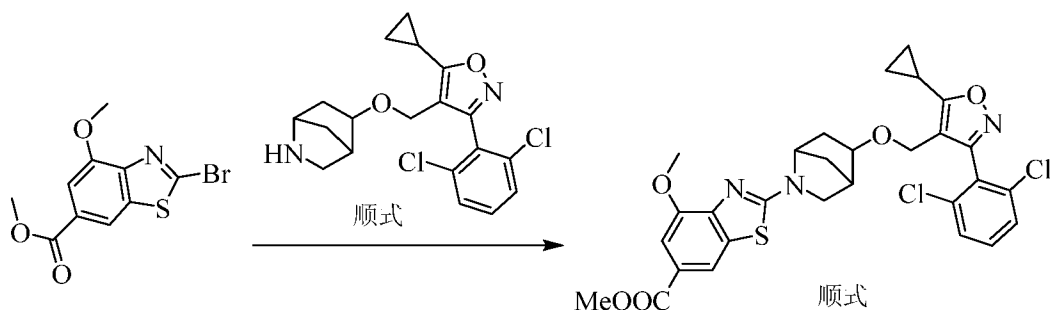
将 4-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.81 g, 10.0 mmol), KSCN (3.88 g, 40.0 mmol)加入到冰乙酸(10 mL)中, 15 分钟后, 加入溴素(1.60 g, 10.0 mmol)25℃反应 16 小时。用氨水调 pH 至 8, 抽滤, 固体干燥得粗品标题化合物(2.40 g), 未经纯化, 直接用于下一步。

4. 2-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



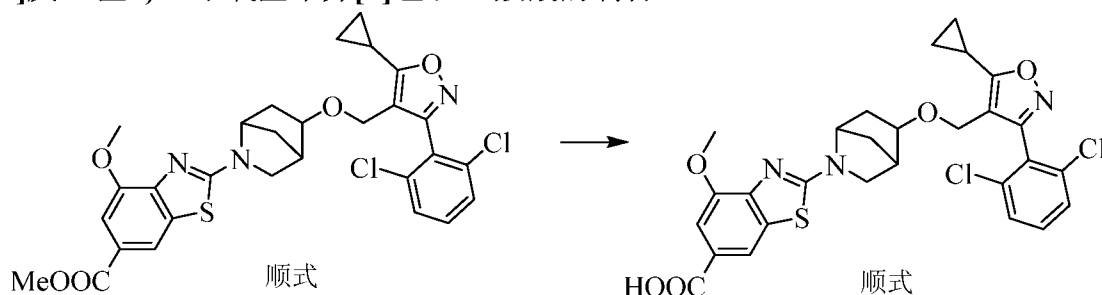
将 2-氨基-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯粗品 (2.40 g, 10.0 mmol), 溴化铜(3.35 g, 15.0 mmol), 加入乙腈(20 mL)中。0℃下滴加亚硝酸叔丁酯(1.55 g, 15.0 mmol)滴加完毕 25℃搅拌反应 0.5 小时, 加入水和乙酸乙酯各 100 mL, 萃取, 有机相浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 =10: 1)纯化, 得到标题化合物(1.21 g, 两步总产率:40.1%)。

5. 2-((1RS,4RS,5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



将 2-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(157 mg, 0.52 mmol), 4-(((1R,4R,5S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(100 mg, 0.26 mmol)和碳酸铯(254 mg, 0.78 mol), 加入到 DMA(2 mL)中, 110℃反应 16 小时, 加入水和乙酸乙酯各 50 mL, 萃取, 有机相浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 =5: 1)纯化, 得到标题化合物(80 mg, 产率 50.4%)。

6. 2-((1R,4R,5S)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备

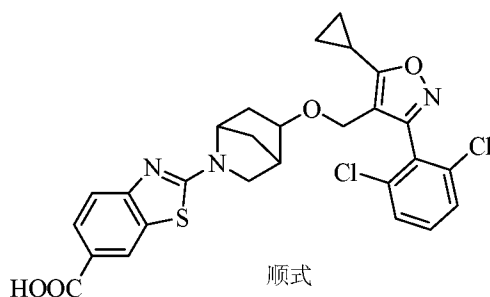


将 2-((1R,4R,5S)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(80 mg, 0.13 mmol), 溶解到 THF(1.5 mL)和甲醇(1.5 mL)中, 加入 2 M 的氢氧化锂(0.65 mL), 40℃下搅拌反应 1 小时。用 1 M 的盐酸调 pH 至 6, 加入乙酸乙酯 30 mL 萃取, 有机相浓缩, 经硅胶柱层析(二氯甲烷 : 甲醇=15:1)纯化, 得标题化合物(40 mg, 产率 51.3%)。

分子式: $C_{28}H_{25}Cl_2N_3O_5S$ 分子量: 585.1 LC-MS(m/z): 586.2 ($M+H^+$)

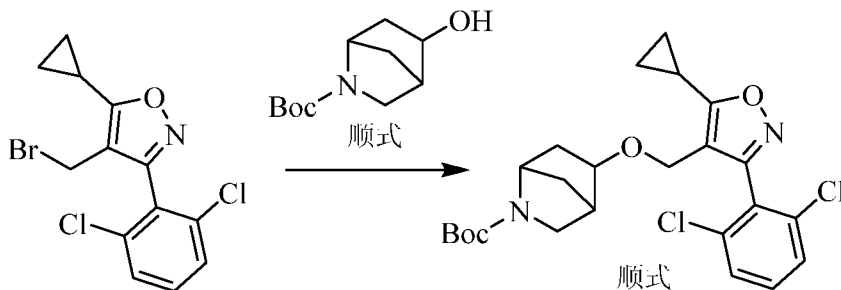
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.95 (s, 1H), 7.72-7.52 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.28-1.02 (m, 4H), 0.90-0.80 (m, 2H)

实施例 2: 2-((1R,4R,5S)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备 (化合物 2)



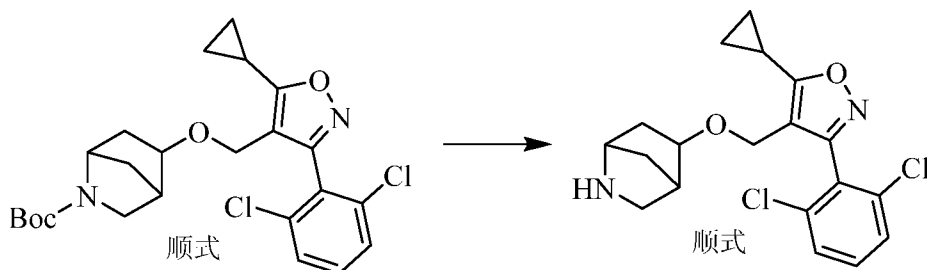
1. (1RS,4RS,5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环

[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯的制备



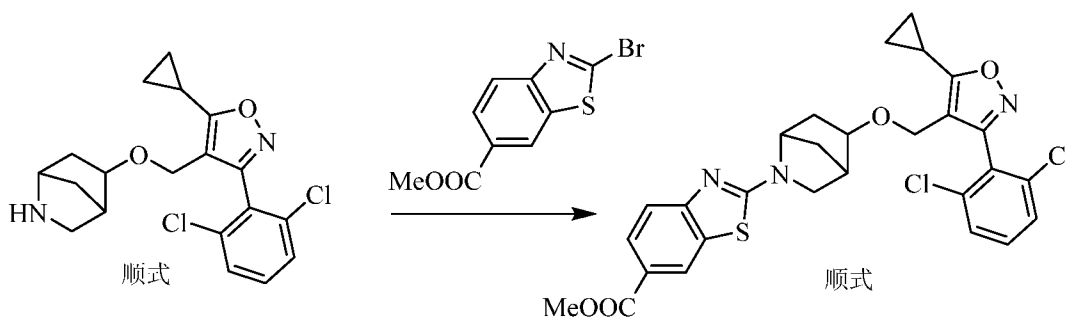
5 将(1RS,4RS,5SR)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(213 mg, 1.0 mmol), 叔丁醇钾(168 mg, 1.5 mmol), 18-冠-6(396 mg, 1.5 mmol)加入到 THF(20 mL)中, 25 分钟后, 加入 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(416 mg, 1.2 mmol), 25℃反应 16 小时。加入水和乙酸乙酯各(100 mL)萃取, 有机相浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 =3: 1)纯化, 得到标题化合物(367 mg, 产率:76.7%)。

2. 4-(((1RS,4RS,5SR)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑的制备



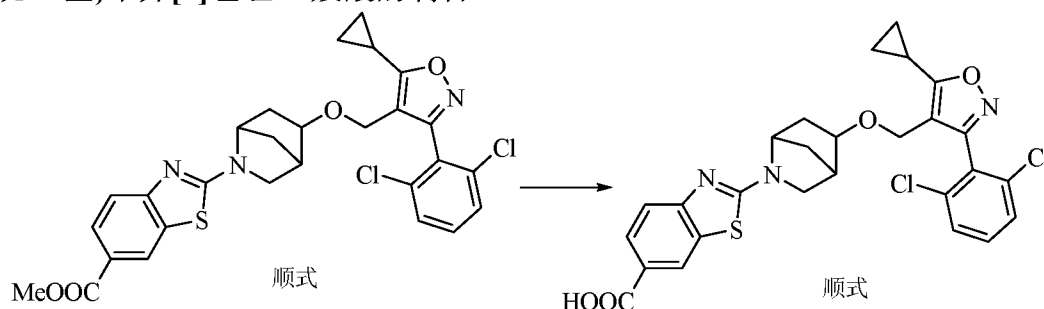
15 将(1RS,4RS,5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (360 mg, 0.75 mmol)加入 DCM(10 mL)中, 加入 TFA(3 mL)。冰水浴下反应 2 小时。冰水浴下用饱和碳酸氢钠调 pH 至 8, 加入水和 DCM 各 100 mL, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得标题化合物(280 mg, 产率:98.3%)。

3. 2-((1RS,4RS,5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



将 4-(((1RS,4RS,5SR)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(280 mg, 0.74 mmol), 2-溴苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(403 mg, 1.48 mmol)和碳酸铯(724 mg, 2.22 mmol), 加入到 DMA(6 mL)中, 微波 100℃ 反应 1 小时, 加入水和乙酸乙酯各 100 mL, 萃取, 有机相浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 =10: 1)纯化, 得到标题化合物(305 mg, 产率:72.6%)。

4. 2-((1RS,4RS,5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备



将 2-((1RS,4RS,5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(300 mg, 0.53 mmol), 一水合氢氧化锂(111 mg, 2.64 mmol)加入到甲醇(6 mL), THF(6 mL), 和水(3 mL)的混合溶液中, 55℃ 下搅拌反应 3 小时, 用 1M 的盐酸调 pH 至 2, 加入水和乙酸乙酯各 100 mL 萃取, 有机相用饱和氯化钠(100 mL)洗, 浓缩, 经反相制备色谱(甲醇/水=70%)纯化, 得标题化合物(78 mg, 产率 26.7%)。

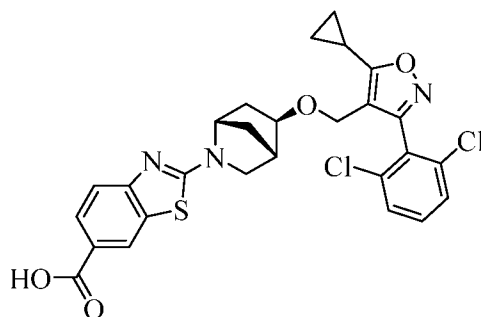
分子式: $C_{27}H_{23}Cl_2N_3O_4S$

分子量: 555.1

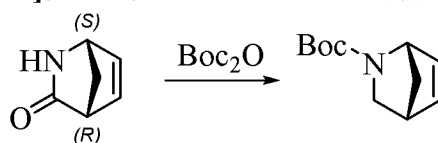
LC-MS(m/z): 556.2(M+H⁺)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.31 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.75-7.55 (m, 3H), 7.56-7.35 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).

实施例 2-1: 2-((1S,4S,5R)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备 (化合物 2-1)

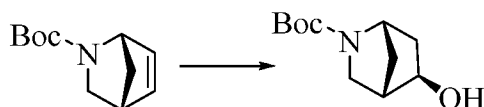


1. (1S,4R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯的制备



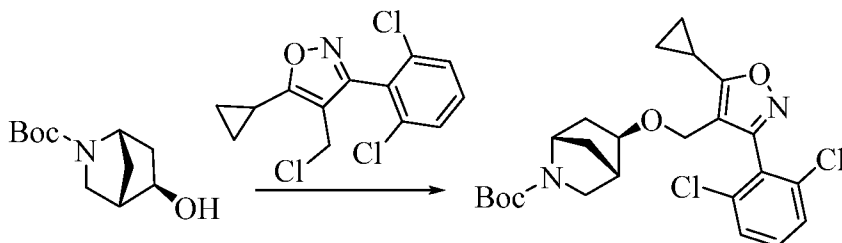
将(1S,4R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(3.0 g, 27.5 mmol)溶于 THF(80 mL)中, 0℃
 5 下, 加入 LiAlH_4 (1.36 g, 35.8 mmol), 25℃反应 3 小时, 再升至 60℃反应 4h。然后 0℃下
 加入水(2 mL)淬灭反应。硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯(50 mL)洗涤, 滤液浓缩至 50 mL。
 向反应液加入 Boc_2O (9.0 g, 41.2 mmol), 25℃反应 16 小时, 反应液浓缩, 经硅胶柱层析(石
 油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化, 得产物(3.0 g, 两步产率 55.9%)。

2. (1S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯的制备



将(1S,4R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯(1.5 g, 7.68 mmol)和 NaBH_4 (0.24 g,
 6.3 mmol)加入到 THF(20 mL)中, 氮气保护, 25℃反应 0.5h, 再加入硫酸二甲酯(0.57 mL,
 6.3 mmol)的 THF(2 mL)溶液, 35℃反应 4h。降至 0℃, 加入水(5 mL)淬灭, 再滴入 H_2O_2 (0.96
 15 mL, 30%)和 1M 氢氧化钠(15 mL, 15 mmol)水溶液, 25℃反应 1 小时, 加入乙酸乙酯(100
 mL)萃取, 有机层浓缩, 经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化, 得产物(700 mg, 产率
 42.7%)。

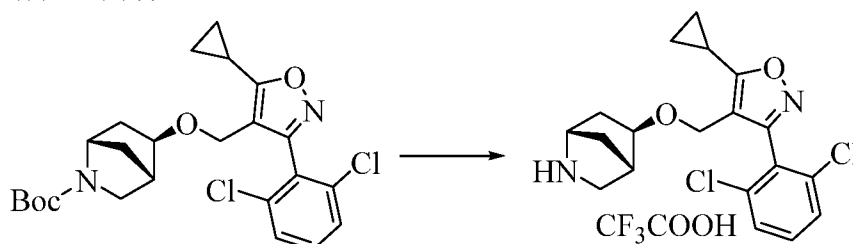
3. (1S,4S,5R)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]
 庚烷-2-羧酸叔丁酯的制备



将(1S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.2 g, 0.94 mmol)溶于
 THF(30 mL)中, 加入叔丁醇钾(158 mg, 1.4 mmol), 18-冠醚-6(248 mg, 0.94 mmol) 25℃反

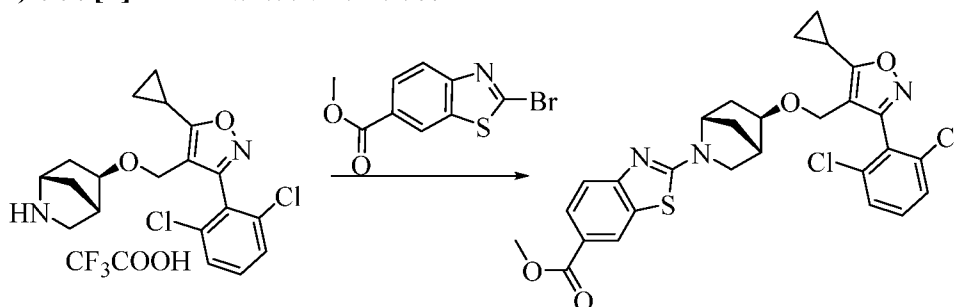
应半小时，再加入 4-(氯甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(427 mg, 1.4 mmol)和 KI(232.4 mg, 1.4 mmol)，40℃反应 2 小时，浓缩，经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化，得产物(300 mg，产率 66.6 %)。

4. 4-((((1S, 4S, 5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑三氟乙酸盐的制备



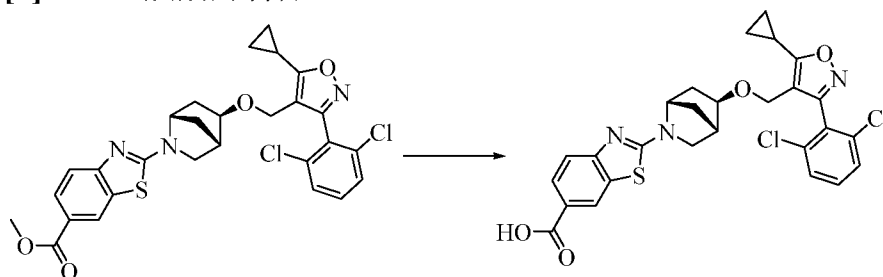
将(1S, 4S, 5R)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.25 g, 0.52 mmol)加入到 DCM(8 mL)中，加入 TFA(2 mL)，25℃反应 2 小时，浓缩得粗产物(400 mg)，不经纯化直接用于下一步。

5. 2-(((1S,4S,5R)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



将 4-((((1S,4S,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑三氟乙酸盐(400 mg，粗品)，2-溴苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(212 mg, 0.78 mmol)和碳酸铯(508 mg, 1.56 mmol)加入到己二酸二甲酯(8 mL)中，微波 120℃反应 0.5 小时，倒入水(20 mL)中，过滤，滤饼经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化，得产物(200 mg，两步产率 67.4 %)。

6. 2-(((1S,4S,5R)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备



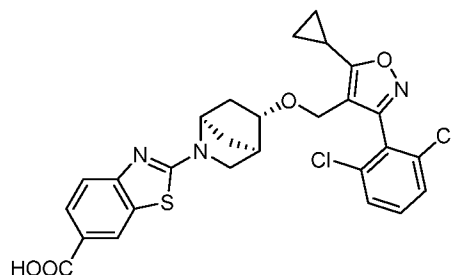
将 2-((1S,4S,5R)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(200 mg, 0.35 mmol), 氢氧化锂一水合物(103 mg, 2.45 mmol)溶于甲醇(8 mL), 四氢呋喃(8 mL)和水(8 mL)的混合溶剂中, 40℃搅拌 2 小时, 浓缩, 再向残余物加入水(20 mL), 用 1M 稀盐酸调 pH=2, 用乙酸乙酯 (50 mL×2)萃取, 合并有机层, 浓缩, 残余物经 C18 反相硅胶柱层析(甲醇:水=0%-70%)纯化, 得产物(70 mg, 产率 35.9 %).

分子式: $C_{27}H_{23}Cl_2N_3O_4S$ 分子量: 555.1 LC-MS (m/z): 556.1 ($M+H^+$)

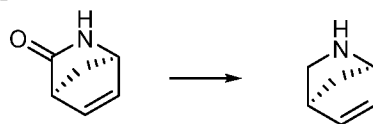
$[\alpha]_D^{20} = -84.97$ (C=1.0, CH_3OH)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.34 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=1.6$ Hz, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.32-7.45 (m, 3H), 4.26-4.33 (m, 2H), 3.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.44 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 1.26-1.30 (m, 2H), 1.11-1.17 (m, 2H).

实施例 2-2: 2-((1R,4R,5S)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备 (化合物 2-2)

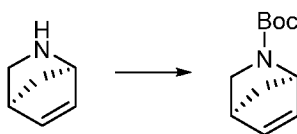


1. (1R,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯的制备



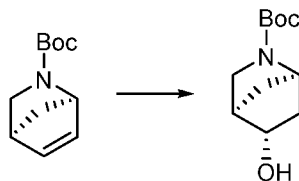
将(1R,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(5.0 g, 45.8 mmol)加入到无水 THF(100 mL)中, 0℃下分批次加入四氢铝锂 (2.26 g, 59.5 mol), 25℃下反应 3 小时。再加热至 60℃反应 4 小时, 体系在 0℃下用水淬灭, 加入 EA (100 mL) 和氯化钠水溶液 (80 mL) 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 得粗品无需提纯直接用于下一步。

2. (1R,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯的制备



将(1R,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯 (4.35 g, 45.8 mmol) 加入到 THF (100 mL) 中, 再加入(Boc)₂O (15.0 g, 68.7 mmol), 在 25℃ 下反应 1 小时。体系直接旋干, 经硅胶柱层析 (PE:EA=10:1) 纯化, 得到产物 (7.0 g, 两步产率 78.4%)。

3. (1R,4R,5S)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯的制备

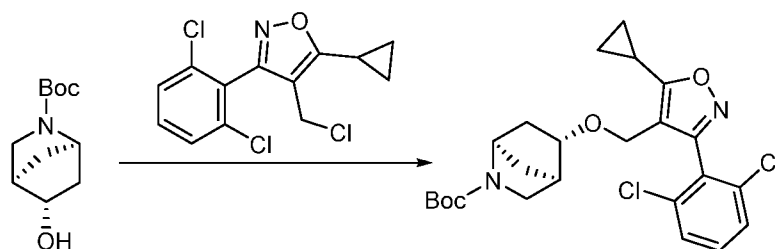


5

将(1R,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯 (1.5 g, 7.68 mmol) 和硼氢化钠 (0.24 g, 6.30 mmol) 加入到 THF (9 mL) 中, 氮气保护下 23℃ 搅拌 0.5 小时。35℃ 下加入硫酸二甲酯 (0.57 mL, 6.30 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液, 剧烈搅拌下 35℃ 下反应 4 小时。降至 0℃, 用水 (5.0 mL) 淬灭反应, 依次加入 1M NaOH (15 mL) 和过氧化氢 (30wt% in H₂O, 0.96 mL), 在 23℃ 下反应 1 小时。加入 EA (100 mL) 和水 (50 mL) 萃取分液, 有机相旋干, 经硅胶柱层析 (PE:EA=2:1) 纯化, 得到产物 (600 mg, 产率 36.7%)。

10

4. (1R,4R,5S)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯的制备

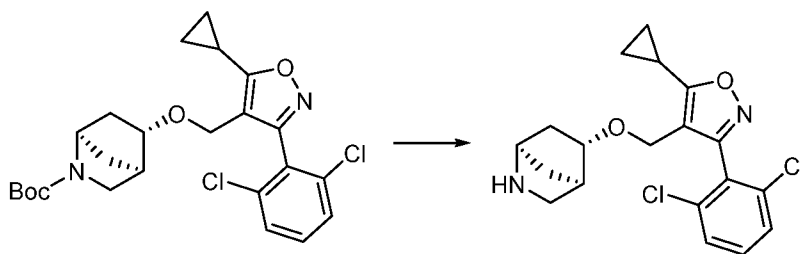


15

将(1R,4R,5S)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (600 mg, 2.8 mmol) 18 冠醚 6 (739 mg, 2.8 mmol), 叔丁醇钾 (627 mg, 5.6 mmol) 加入到 THF (80 mL) 中, 25℃ 下反应半小时, 再加入 4-(氯甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑 (1.28 g, 4.2 mmol) 和碘化钾 (697 mg, 4.2 mmol), 50℃ 下反应 4 小时。体系加入 EA (100 mL) 和水 (50 mL) 萃取分液, 有机相旋干, 柱层析纯化 (PE:EA=2:1), 得到产物 (700 mg, 产率 52.2%)。

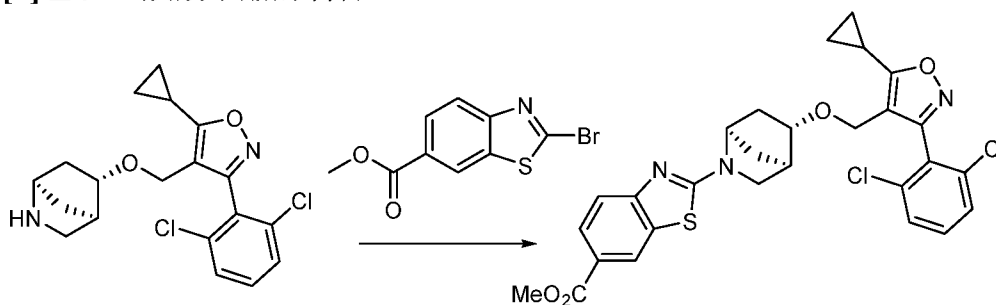
20

5. 4-(((1R,4R,5S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑的制备



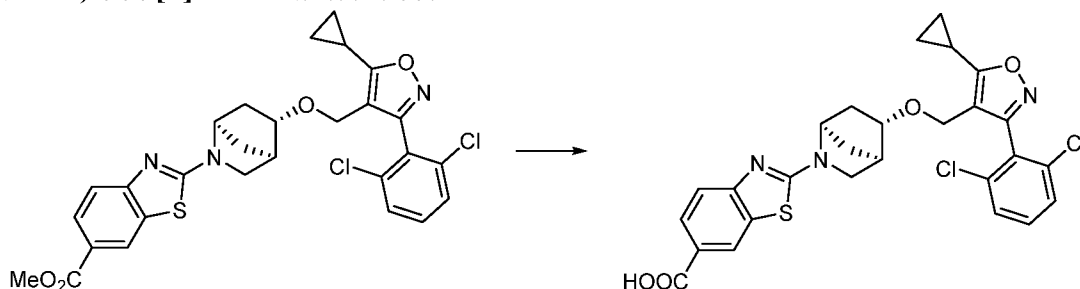
0℃下，将(1R,4R,5S)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯（700 mg, 1.46 mmol）慢慢加入到含有 4 M HCl 的乙醇溶液（6 mL）中，维持 0℃反应 4 小时。反应完毕，在 0℃下用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8，体系旋干有机溶剂，加入乙酸乙酯（100 mL）和水（50 mL）萃取分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得产物（400 mg，产率 72.3%）。

6. 2-((1R,4R,5S)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



将 4-(((1R,4R,5S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑（400 mg, 1.06 mmol），2-溴基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯（431 mg, 1.58 mmol），碳酸铯（691 mg, 2.12 mmol）加入到 DMA（10 mL）中，微波 110℃下反应半小时。反应结束，降至 25℃，体系加入乙酸乙酯（100 mL）和水（50 mL）萃取分液，有机相旋干，经硅胶柱层析（PE:EA=5:1）纯化，得产物（450 mg，产率 74.5%）。

7. 2-((1R,4R,5S)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备



将 2-((1R,4R,5S)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯（450 mg, 0.79 mmol）加入到甲醇（5 mL）和 THF（5 mL）的混合溶液中，然后加入含氢氧化锂一水合物（133 mg, 3.2 mmol）的水溶液（2 mL）中，体系

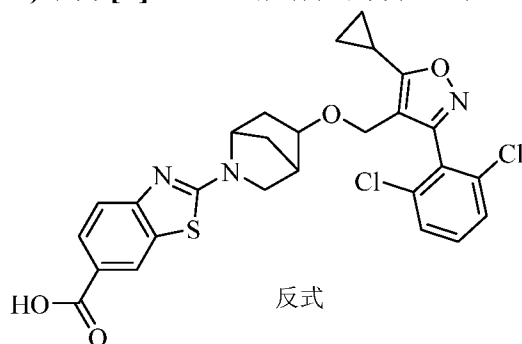
加热至 50℃ 反应 12 小时。反应结束后，降至 25℃，体系用 1N HCl 调节 pH 至 4，旋干溶剂，加入乙酸乙酯（100 mL）和氯化钠水溶液（50 mL）萃取分液，有机相旋干，经硅胶柱层析（DCM:MeOH=40:1）纯化，得产物（390 mg，产率 89.1%）。

分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 分子量: 555.1 LC-MS(m/z): 556.1($\text{M}+\text{H}^+$)

5 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +76.2$ (C=1.0, CH₃OH)

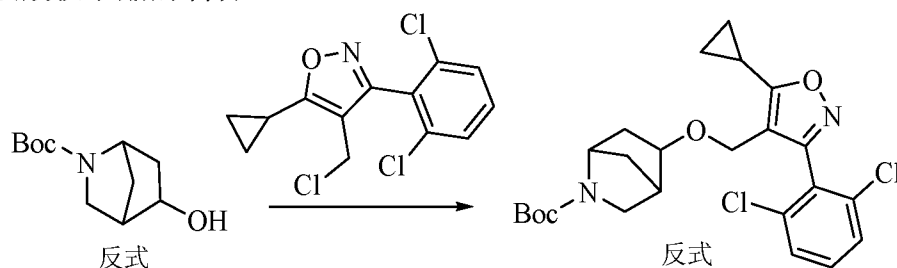
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.25 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.47-7.34 (m, 3H), 4.35-4.28 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 3H), 1.20-1.09 (m, 2H).

实施例 3: 2-((1RS,4RS,5RS)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备 (化合物 3)



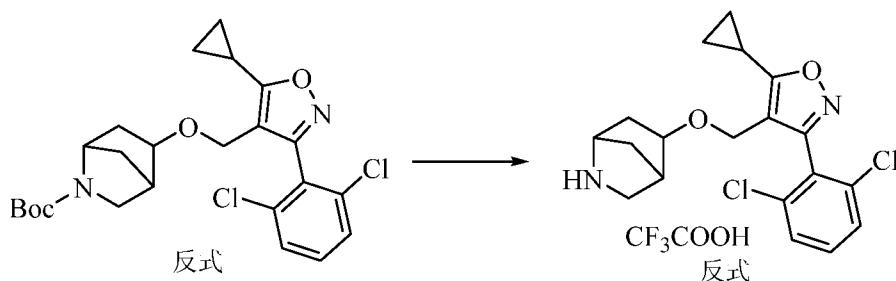
1. (1RS,4RS,5RS)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环

[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯的制备



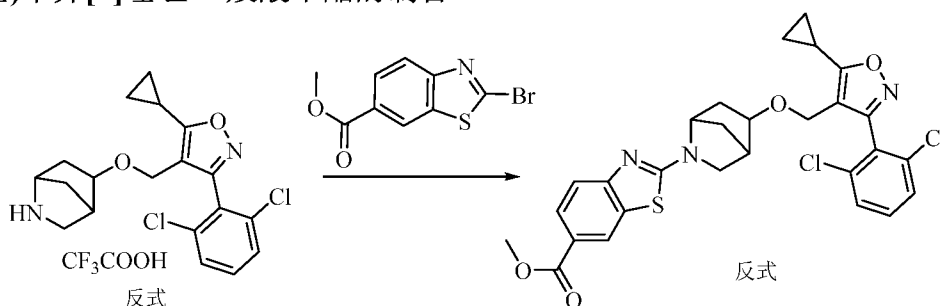
15 将(1RS,4RS,5RS)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.25 g, 1.17 mmol)溶于THF(30 mL)中, 加入叔丁醇钾(196 mg, 1.75 mmol), 18-冠醚-6(310 mg, 1.17 mmol), 25℃反应半小时, 再加入 4-(氯甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑(530 mg, 1.75 mmol)和KI(290 mg, 1.75 mmol), 30℃反应 4 小时, 反应液浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化, 得目标产物(450 mg, 产率 80 %).

20 **2. 4-((((1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯**
 苯基)异噻唑三氟乙酸盐的制备



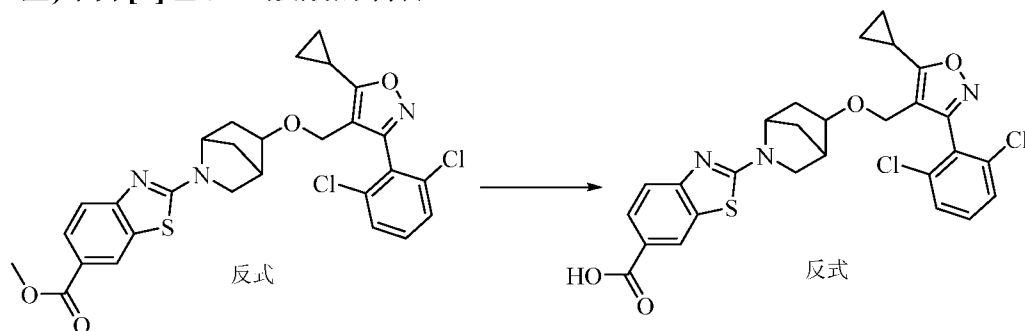
将(1RS,4RS,5RS)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.4 g, 0.83 mmol)加入到二氯甲烷(10 mL)中,加入三氟乙酸(4 mL), 25℃反应 2 小时, 浓缩得粗产物(500 mg), 直接用于下一步反应。

5 3. 2-((1RS,4RS,5RS)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



10 将 4-(((1RS,4RS,5RS)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑三氟乙酸盐(500 mg, 粗品), 2-溴苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(338 mg, 1.24 mmol)和碳酸铯(811 mg, 2.49 mmol)加入到 DMA(6 mL)中,微波 120℃反应 0.5 小时,倒入水(20 mL)中, 过滤, 滤饼经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化, 得目标产物 (400 mg, 两步产率 84.5 %)。

15 4. 2-((1RS,4RS,5RS)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备



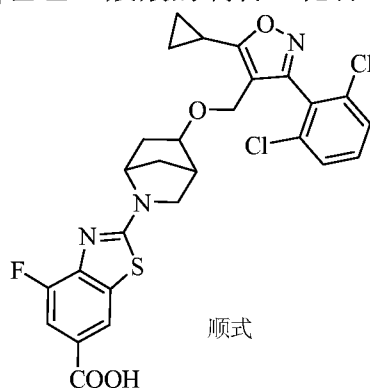
将 2-((1RS,4RS,5RS)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(200 mg, 0.35 mmol), 氢氧化锂一水合物(80 mg, 1.9 mmol)溶于甲醇(10 mL)、四氢呋喃(10 mL)和水(10 mL)的混合溶剂中, 40℃搅拌 2 小时, 浓缩, 再向残余物中加入水(10 mL), 用 1M 稀盐酸调 pH=2, 用乙酸乙酯 (100 mL×2)萃

取, 合并有机层, 浓缩, 残余物经 C18 反相硅胶柱层析(甲醇:水=0%-70%)纯化, 得目标产物(50 mg, 产率 25.7 %)。

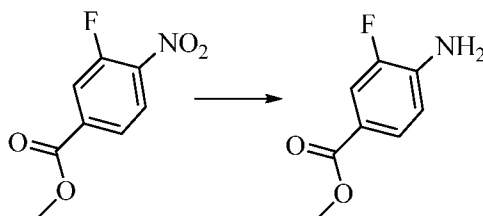
分子式: $C_{27}H_{23}Cl_2N_3O_4S$ 分子量: 555.1 LC-MS (m/z): 556.1 ($M+H^+$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 2H), 1.62 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 1.20-1.47 (m, 4H), 1.07-1.12 (m, 2H).

实施例 4: 2-((1RS,4RS,5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备 (化合物 4)

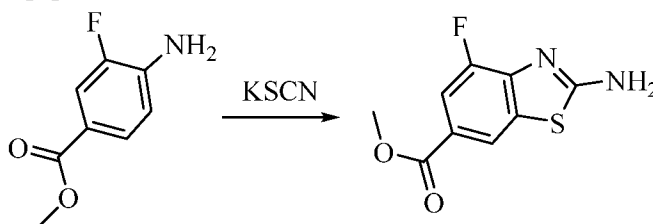


1. 4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯的制备



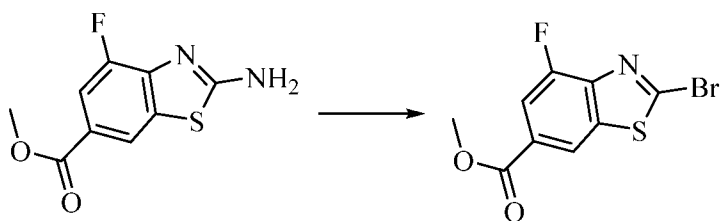
将 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(1.99 g, 10.0 mol), 加入到甲醇(200 mL)中, 加入 Pd/C (200 mg), 氢化 16 小时。抽滤, 滤液浓缩得标题化合物(1.68 g, 产率:99.4%)。

2. 2-氨基-4-氟苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



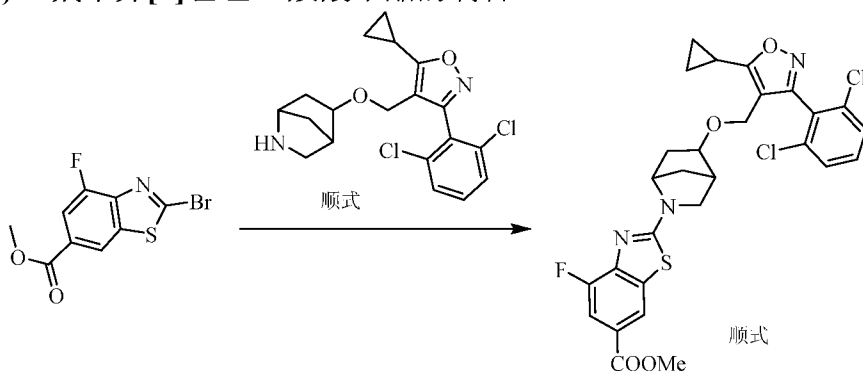
将 4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯(1.68 g, 9.9mmol), KSCN (3.84 g, 39.6 mmol)加入到冰乙酸(20 mL)中, 15 分钟后, 加入溴素(1.58 g, 9.9 mmol) 25℃反应 16 小时。加入水(100 mL), 用氨水调 pH 至 8, 抽滤, 固体干燥得标题化合物粗品(2.30 g), 直接用于下一步反应。

3. 2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



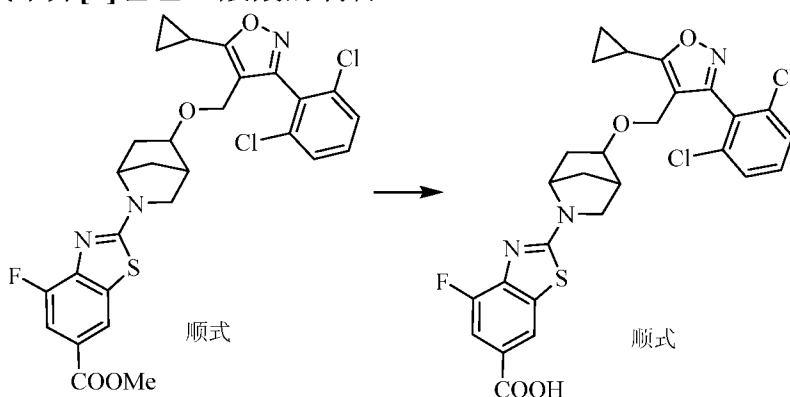
将 2-氨基-4-氟苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯粗品 (2.30 g, 9.9 mmol), 溴化铜(3.31 g, 14.9 mmol), 加入乙腈(20 mL)中。0℃下滴加亚硝酸叔丁酯(1.53 g, 14.9 mmol)滴加完毕 25℃搅拌反应 1 小时, 直接浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 =10: 1)纯化, 得到标题化合物 (480 mg, 两步总产率:16.7%)。

4. 2-((1RS,4RS,5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



将 2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(151 mg, 0.52 mmol), 4-(((1RS,4RS,5SR)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑(100 mg, 0.26 mmol)和碳酸铯(254 mg, 0.78 mmol), 加入到 DMA (2 mL)中, 110℃反应 16 小时, 加入水和乙酸乙酯各 50 mL, 萃取, 有机相浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 =8: 1)纯化, 得到标题化合物(50 mg, 产率:32.3%)。

5. 2-((1RS,4RS,5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备



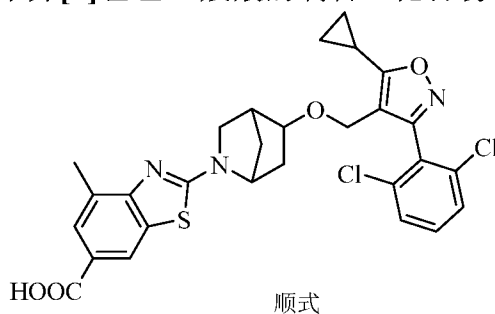
将 2-((1RS,4RS,5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(50 mg, 0.09 mmol), 溶解到 THF(2 mL)和甲醇(2 mL)中, 加入 1M 的氢氧化锂(0.9 mL), 40℃下搅拌反应 1 小时用 1M 的盐酸调 pH 至 4, 加入乙酸乙酯(30 mL)萃取, 有机相浓缩, 经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=15:1)纯化, 得标

题化合物(30 mg, 产率 61.5%)。

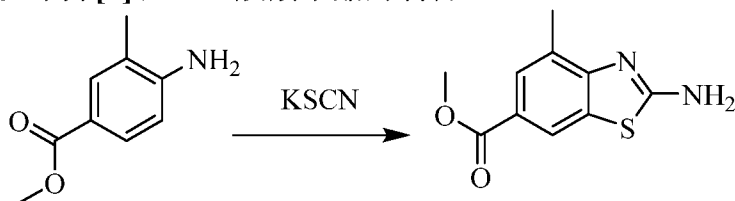
分子式: $C_{27}H_{22}Cl_2FN_3O_4S$ 分子量: 573.1 LC-MS(m/z): 574.1(M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.76-7.48 (m, 4H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.13-1.09 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H).

实施例 5: 2-((1RS,4RS,5SR)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备 (化合物 5)

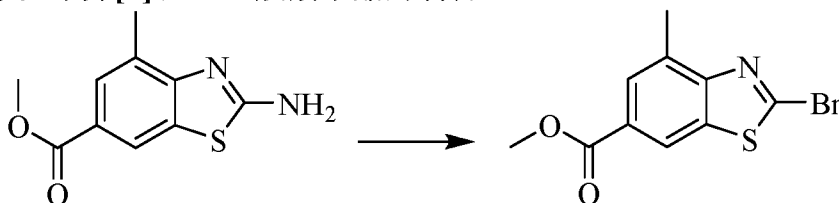


1. 2-氨基-4-甲基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



将 4-氨基-3-甲基苯甲酸甲酯(33.0 g, 0.2 mol), KSCN (68.0 g, 0.7 mol)于 0℃下加入到冰乙酸(200 mL)中, 0℃下慢慢滴加溴素(31.9 g, 0.2 mol), 滴加完毕转至 25℃反应 10 小时。倒入冰水中, 用氨水调 pH 至 8, 析出固体, 抽滤, 干燥后直接用于下一步。

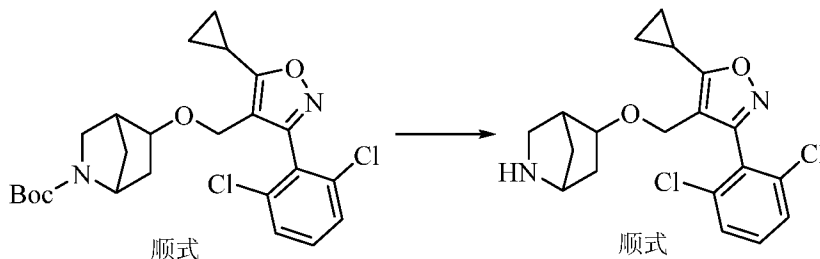
2. 2-溴-4-甲基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



0℃下将 2-氨基-4-甲基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯 (44.5 g, 0.20 mol), 溴化铜(75.9 g, 0.34 mol)溶于乙腈(300 mL)中慢慢滴加亚硝酸叔丁酯(24.7 g, 0.24 mol), 滴加完毕 25℃搅拌反

应 3 小时, 倒入冰水中, 析出固体, 抽滤, 滤饼用混合溶剂(PE:EA=5:1, 600 mL)洗涤, 滤液浓缩, 得到目标产物(34.3 g, 两步产率 60.0%)。

3. 4-((((1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑的制备

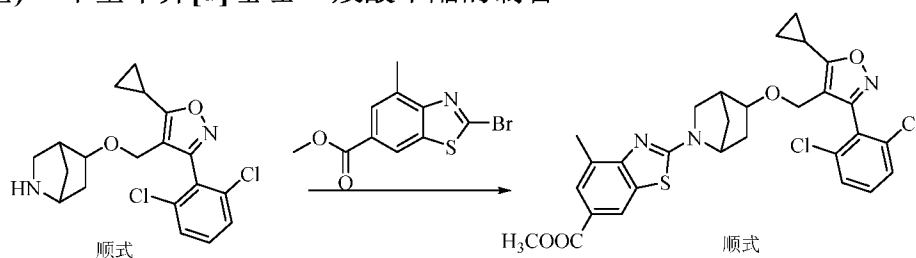


5

将(1R,4R,5R)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.42 mmol)加入二氯甲烷(20 mL), 加入三氟乙酸(10 mL)于 25℃下反应 2 h, 反应液浓缩直接用于下一步。

4. 2-((1R,4R,5R)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备

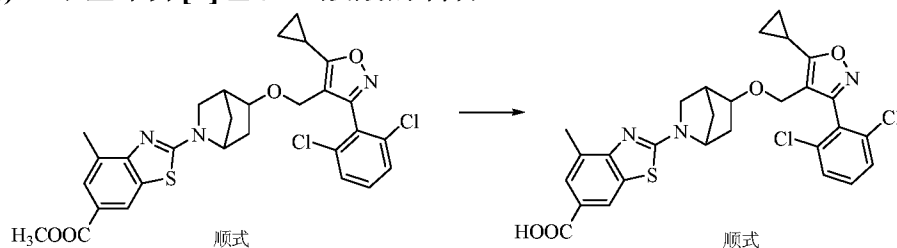
10



将 2-溴-4-甲基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(120 mg, 0.42 mmol)、4-((((1R,4R,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(160 mg, 0.42 mmol)和碳酸铯(410 mg, 1.26 mmol), 加入到乙腈(30 mL)中, 90℃反应 10 小时, 冷却, 过滤, 滤液浓缩, 硅胶柱层析(PE:EA=3:1)纯化, 得到标题化合物(45 mg, 两步产率 18.4%)。

15

5. 2-((1R,4R,5R)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备



将 2-((1R,4R,5R)-5-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(45 mg, 0.077 mmol), 一水合氢氧化锂(16

20

mg, 0.38 mmol)加入到甲醇(8 mL), THF(8 mL), 和水(4 mL)的混合溶液中, 25℃下搅拌反应 5 小时, 用稀盐酸调 pH 至 5, 浓缩, 得目标产物(34 mg, 收率 77.4%)。

分子式: $C_{28}H_{25}Cl_2N_3O_4S$ 分子量: 569.1 LC-MS(m/z): 570.2(M+H⁺)

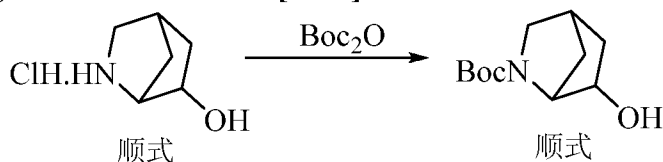
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.19 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 4.36 (s, 2H),

3.63-3.48 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48-2.35 (m, 1H),

2.15-2.03 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.18-1.21 (m, 2H)

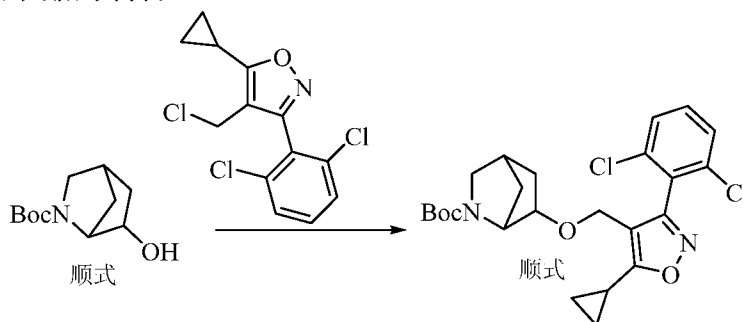
实施例 6: 2-((1RS,4SR,6RS)-6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备 (化合物 6)

1. (1RS,4SR,6RS)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯的制备



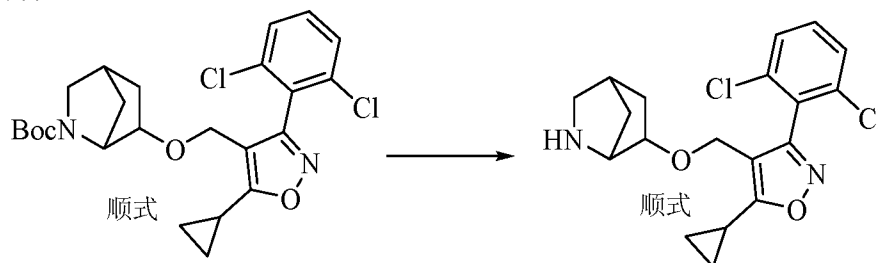
将(1RS,4SR,6RS)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-6-醇盐酸盐(0.5 g, 3.3 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入二碳酸二叔丁酯(0.73 g, 3.3 mmol), 三乙胺(0.37 g, 3.7 mmol), 25℃, 反应 3 小时, 溶剂旋干, 剩余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得目标化合物(0.65 g, 产率 91.5%)。

2. (1RS,4SR,6RS)-6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯的制备



将(1RS,4SR,6RS)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.1 g, 0.47 mmol), 4-(氯甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(0.21 g, 0.69 mmol), 叔丁醇钾(79 mg, 0.70 mmol)和 18-冠醚-6(0.15 g, 0.57 mmol), 碘化钾(0.12 g, 0.72 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 加热至 60℃搅拌反应 3 小时。加入水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得化合物(0.2 g, 产率 90.9%)。

3. 4-((((1R,4S,6R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑的制备

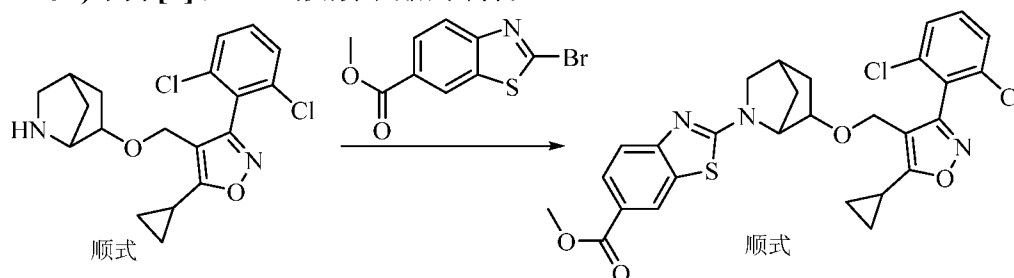


将(1R,4S,6R)-6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环

5 [2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.20 g, 0.42 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 冷却至 0℃, 加入盐酸乙醇溶液(2 mL), 反应 3 小时。反应体系用饱和碳酸氢钠溶液调 pH=7-8, 二氯甲烷(10 mL×2)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得化合物粗品(0.158 g, 产率 100%)直接用于下一步反应。

4. 2-((1R,4S,6R)-6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环

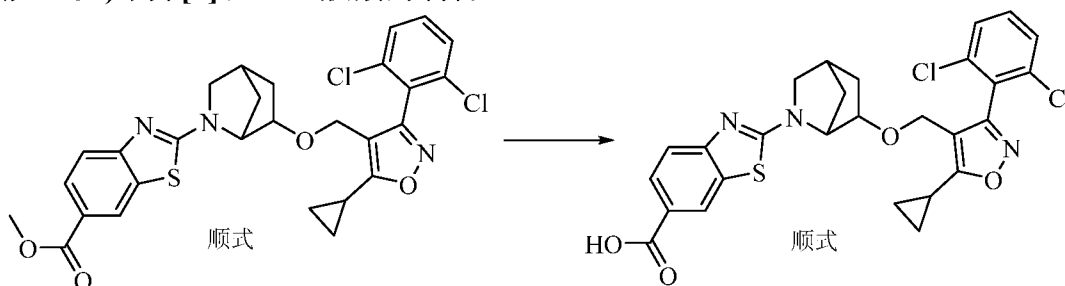
10 [2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



将 4-((((1R,4S,6R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(0.158 g, 0.42 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(3 mL)中, 加入 2-溴苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(0.23 g, 0.84 mmol), 碳酸铯(0.41 g, 1.3 mmol), 微波加热至 100℃, 反应 30 分钟。

15 加入水(30 mL), 用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得化合物(0.15 g, 产率 62.5%)。

5. 2-((1R,4S,6R)-6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环 [2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备

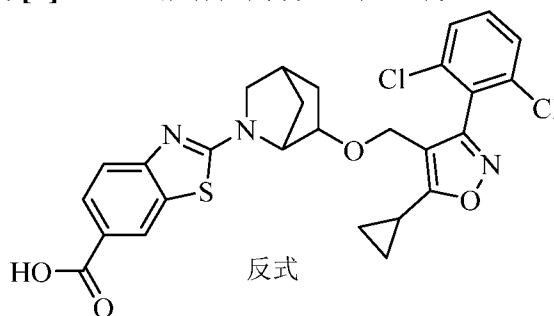


将 2-((1R,4S,6R)-6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(0.15 g, 0.26 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)和甲醇(2 mL)混合溶液中, 加入氢氧化钠(52 mg, 1.3 mmol)的水(1 mL)溶液, 60℃搅拌反应 3 小时。反应体系用 1N 盐酸调节 pH=3-4。加入水(10 mL), 用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)得化合物(0.11 g, 产率 73.3%)。

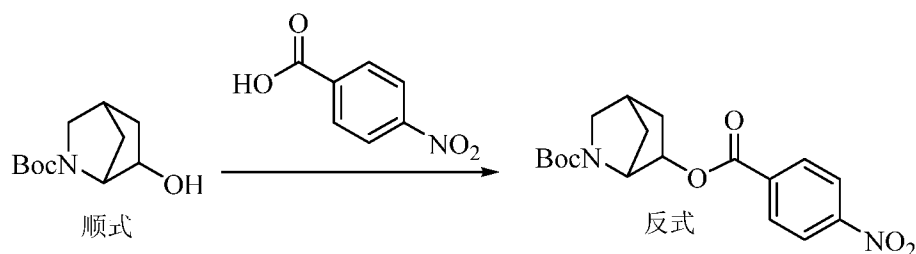
分子式: $C_{27}H_{23}Cl_2N_3O_4S$ 分子量: 555.1 LC-MS(m/z): 556.1 ($M+H^+$)

1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.33 (s, 1H), 7.98 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 4.38-4.47 (m, 2H), 3.57-3.58 (m, 1H), 3.42-3.44 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.62-2.65 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.33-1.36 (m, 1H), 1.07-1.19 (m, 4H)

实施例 7: 2-((1R,4S,6R)-6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备 (化合物 7)

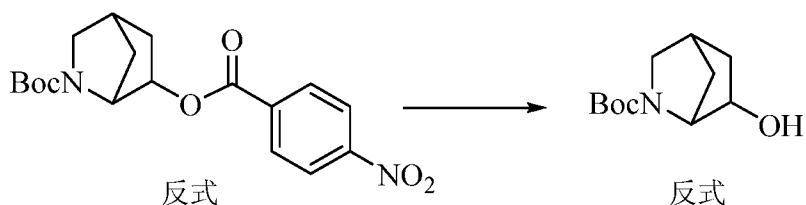


1. (1R,4S,6R)-6-((4-硝基苯甲酰基)氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯的制备



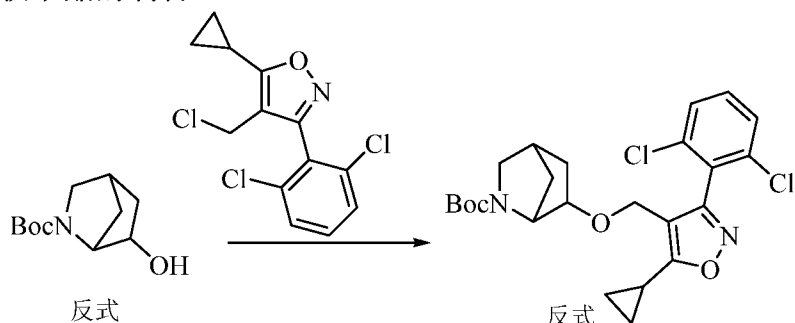
将(1R,4S,6R)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.2 g, 0.94 mmol), 对硝基苯甲酸(0.172 g, 1.03 mmol), 偶氮二甲酸二乙酯(0.24 g, 1.38 mmol), 三苯基膦(0.37 g, 1.41 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 25℃, 反应 3 小时, 溶剂旋干, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得目标产物 (0.32 g, 产率 94.1%)。

2. (1R,4S,6R)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯的制备



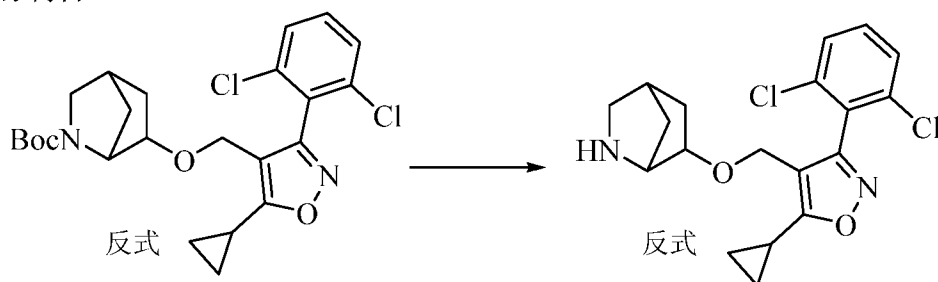
将(1RS,4SR,6SR)-6-((4-硝基苯甲酰基)氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.32 g, 0.88 mmol), 氢氧化钾(0.5 g, 8.9 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中, 25℃搅拌反应 16 小时。旋干溶剂, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得目标产物(0.13 g, 产率 68.4%)。

3. (1RS,4SR,6SR)-6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯的制备



将(1RS,4SR,6SR)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.13 g, 0.61 mmol), 4-(氯甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(0.28 g, 0.92 mmol), 叔丁醇钾(0.1 g, 0.89 mmol)和 18-冠醚-6(0.2 g, 0.76 mmol), 碘化钾(0.15 g, 0.90 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 加热至 60℃搅拌反应 3 小时。加入水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得目标产物(0.25 g, 产率 86.2%)。

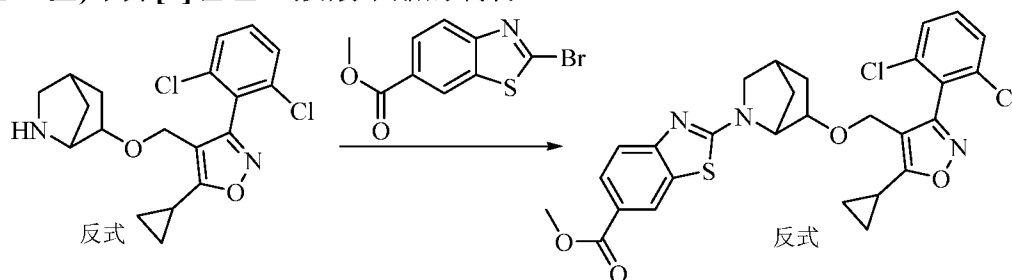
4. 4-(((1RS,4SR,6SR)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑的制备



将(1RS,4SR,6SR)-6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.25 g, 0.52 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 冷却至 0℃, 加入盐

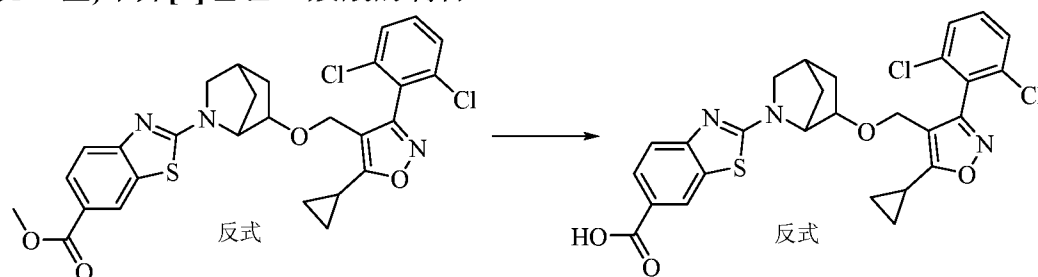
酸乙醇(2 mL), 反应 3 小时。反应体系用饱和碳酸氢钠溶液调 pH=7-8, 二氯甲烷(10 mL×2)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 剩余物直接用于下一步反应。

5. 2-((1RS,4SR,6SR)-6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯的制备



将 4-(((1RS,4SR,6SR)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑(上步粗品, 0.52 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(3 mL)中, 加入 2-溴苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(0.28 g, 1.0 mmol), 碳酸铯(0.51 g, 1.6 mmol), 微波加热至 100℃, 反应 30 分钟。加入水(30 mL), 乙酸乙酯(20 mL×2)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得目标产物(0.24 g, 产率 80.0%)。

6. 2-((1RS,4SR,6SR)-6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸的制备



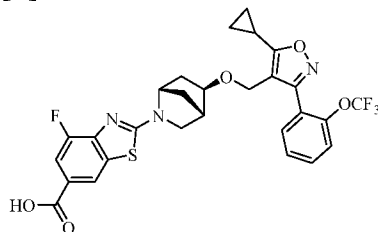
将 2-((1RS,4SR,6SR)-6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(0.24 g, 0.42 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)和甲醇(2 mL)中, 加入氢氧化钠(80 mg, 2.0 mmol)的水(1 mL)溶液, 60℃搅拌反应 3 小时。1N 盐酸调节 pH=3-4, 加入水(10 mL), 乙酸乙酯(10 mL×2)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)得目标产物 (0.13 g, 产率 56.5%)。

分子式: $C_{27}H_{23}Cl_2N_3O_4S$ 分子量: 555.1 LC-MS(m/z): 556.1 ($M+H^+$)

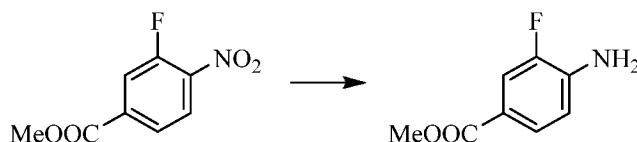
1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.33 (s, 1H), 7.98 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 4.39-4.47 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.43-3.45 (m, 1H),

2.95-3.01 (m, 1H), 2.62-2.65 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.33-1.36 (m, 1H), 1.07-1.20 (m, 4H)

实施例 8: 2-((1S,4S,5R)-5-((5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸的制备 (化合物 8)

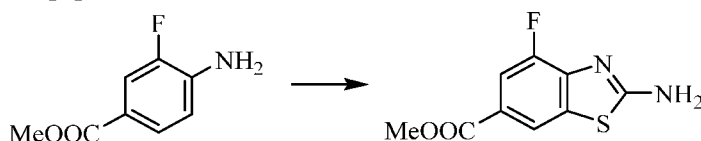


1. 4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯的制备



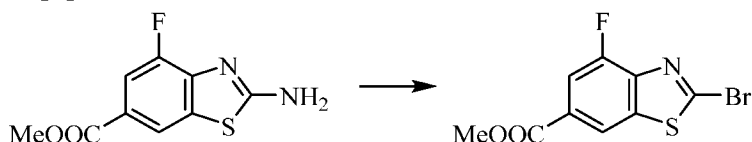
将 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(3.0 g, 15.1 mmol) 溶于 MeOH (50 mL)中, N₂ 保护下加入 Pd/C (1.2 g), 25℃下氢化反应 3 小时。硅藻土过滤掉 Pd/C, 浓缩得产物(2.5g, 产率: 98.0%)。

2. 2-氨基-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯的制备



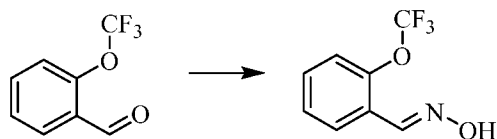
将 4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯(2.5 g, 14.8 mmol), KSCN (5.7g, 59.1 mmol)溶于冰乙酸(50 mL), 25℃下搅拌 15 分钟, 滴加溴素(2.4 g, 14.9 mmol), 25℃下继续反应 16 小时。过滤, 滤液加水(50 mL)稀释, 用氨水调 pH=8, 过滤, 滤饼经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得产品(200 mg, 产率:6.0 %)。

3. 2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯的制备



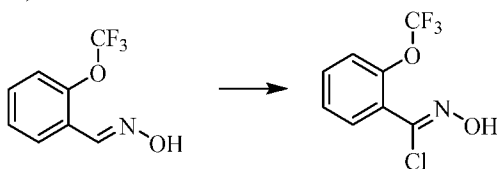
将 2-氨基-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(200 mg, 0.88 mmol), CuBr₂ (395 mg, 1.77 mmol), 溶于乙腈(10 mL) 中, 0℃下滴加亚硝酸叔丁酯(182 mg, 1.77 mmol), 加毕, 25℃反应 1 小时。加入 EA (50 mL)稀释, 水(50 mL×3)洗涤, 干燥, 浓缩后经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得产物(230 mg, 产率:89.7 %)。

4. (E)-2-三氟甲氧基苯甲醛肟的制备



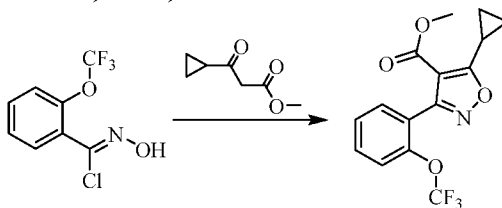
将盐酸羟胺(5.88 g, 84.7 mmol) 溶于水(60 mL)中, 0℃下搅拌, 将 NaOH (3.5 g, 87.6 mmol)溶于水(60 mL), 滴加到反应瓶中, 再将 2-三氟甲氧基苯甲醛(14 g, 73.6 mmol)溶于无水乙醇(60 mL)中, 滴加到反应瓶中, 加毕 25℃反应 1 小时。加水(300 mL)稀释, 乙酸乙酯(500 mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产物(15.4 g)。

5. N-羟基-2-(三氟甲氧基)亚胺苄基氯的制备



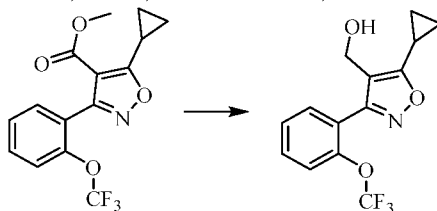
将(E)-2-三氟甲氧基苯甲醛肟(15.4 g, 粗品)溶于 DMF(150 mL)中, 分批次加入 NCS(11.23g, 84.1 mmol), 保持温度不超过 25℃, 加毕, 25℃反应 1 小时。加水(150 mL)稀释, 乙酸乙酯(500 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品(16.6 g)。

6. 5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-4-甲酸甲酯的制备



将碳酸钾(10.44 g, 75.52 mmol)加入 THF(100 mL)中, 将 3-环丙基-3 氧代丙酸甲酯(10.44 g, 73.4 mmol)的 THF (50 mL)溶液加入反应体系, 于-10℃搅拌 30 分钟, 于-5℃, 向反应体系中加入 N-羟基-2-(三氟甲氧基)亚胺苄基氯(16.6 g, 粗品)的 THF(50 mL)溶液, 然后于 35℃反应 6 小时。加水(200 mL)稀释, 乙酸乙酯(500 mL×3)萃取。有机相干燥浓缩经硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得产品(11.3 g, 产率:47.1%)。

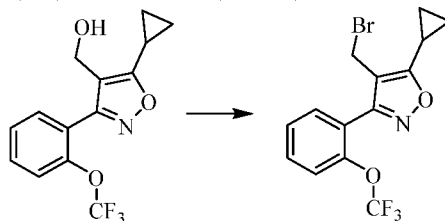
7. (5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-4-基)-甲醇的制备



将 5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-4-甲酸甲酯(2.4 g, 7.33 mmol)溶于无水 THF (50 mL)中, 0℃下滴加 DIBAL-H(1.5 M 甲苯溶液, 15 mL), 加毕, 25℃下反应 2 小时。0℃下, 向反应体系中滴加 MeOH (2 mL)淬灭反应, 再加入水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL),

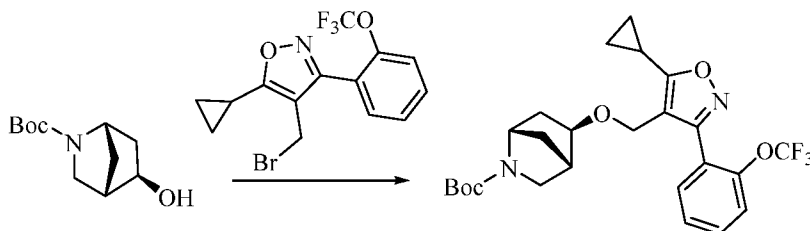
硅藻土过滤，滤液分液，水相用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，合并有机相，干燥浓缩硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得产品(1.0 g，产率: 45.6%)。

8. 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑的制备



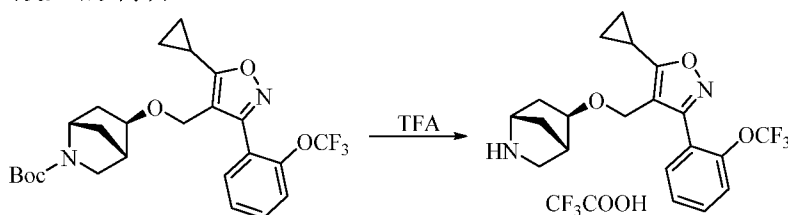
将(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-4-基)-甲醇(1 g, 3.34 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)，加入三苯基膦(1.31 g, 5.01 mmol)，0℃下分批次加入四溴化碳(1.66 g, 5.07 mmol)，加毕，25℃反应 2 小时。浓缩经硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得产品(860 mg，产率: 72.0%)。

9. (1S, 4S, 5R)-5-((5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备



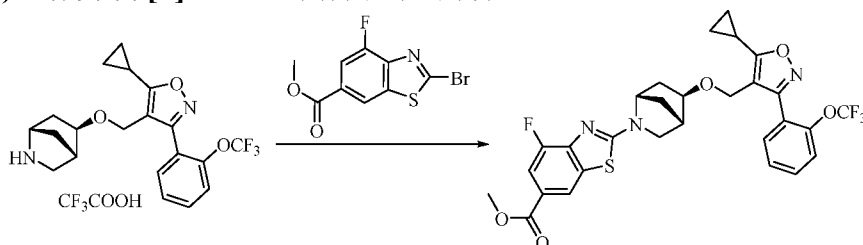
将(1S, 4S, 5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.15 g, 0.7 mmol)，叔丁醇钾(118 mg, 1.05 mmol)，18 冠 6 (93 mg, 0.35 mmol)溶于 THF (20 mL)中 25℃反应 5 分钟，再加入 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑(280 mg, 0.77 mmol)，25℃反应 3 小时，浓缩，经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)，得产物(200 mg，产率:57.7 %)。

10. 4-((((1S,4S,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑三氟乙酸盐的制备



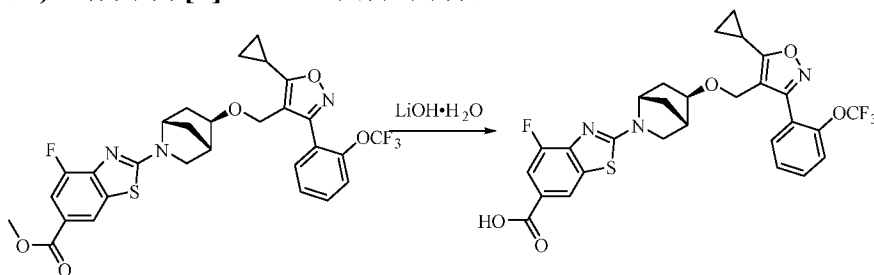
将(1S,4S,5R)-5-((5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.2 g, 0.4 mmol)加入到 DCM (10 mL)中，加入 TFA (4 mL)，25℃反应 2 小时，浓缩得粗产物(300 mg)。

11. 2-(((1S,4S,5R)-5-((5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双
环[2.2.1]庚-2-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯的制备



将 4 - (((1S,4S,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑三氟乙酸盐(300 mg, 粗品), 2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(256 mg, 0.88 mmol)和碳酸铯(600 mg, 1.84 mmol)加入到 DMA (6 mL)中, 微波 110℃反应 0.5 小时, 倒入水(30 mL)中, 过滤, 滤饼经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1), 得产物(200 mg, 两步产率:82.8 %).

12. 2 - (((1S,4S,5R)-5 -((5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂
双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸的制备



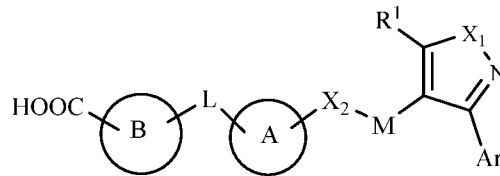
将 2 - (((1S, 4S, 5R)-5 -((5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氮杂双
环[2.2.1]庚-2-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(200 mg, 0.33 mmol), 氢氧化锂一水合物(70 mg, 1.65 mmol)溶于甲醇(10 mL), 四氢呋喃(10 mL), 水(10 mL)中, 25℃搅拌 4.6 小时, 浓缩, 水相用稀盐酸(1M)调 pH=2, 用乙酸乙酯 (50 mL×3)萃取, 合并有机层, 浓缩, 残余物经 TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1), 得产物(120 mg, 产率: 61.7 %).

分子式: $C_{28}H_{23}F_4N_3O_5S$ 分子量: 589.56 LC-MS (M/e): 590.2 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.72 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 4.29-4.35(m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.47-1.50 (m, 1H), 1.21 (s, 2H), 1.10 (m, 2H).

权 利 要 求

1、通式 (I) 所示的化合物，其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，



(I)

其中，

R^1 选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷基或 3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷氧基；

X_1 、 X_2 分别独立选自 N、 NR^2 、O、S 或 CR^3R^4 ； R^2 、 R^3 、 R^4 分别独立地选自氢、卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基氨基；

M 选自 C_{1-6} 亚烷基，所述的 C_{1-6} 亚烷基中任意一个或多个碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 N、NH、O、CO、S、SO 或 SO_2 ；

环 A 选自 7 元桥环基或 7 元桥杂环基；

环 B 选自任选被一个或多个 Q_1 取代的 6-10 元芳基、5-10 元杂芳基，3-14 杂环基或 3-8 元环烷基；

每个 Q_1 独立地选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷基或 3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷氧基；

L 选自不存在或 C_{1-6} 亚烷基，所述的 C_{1-6} 亚烷基中任意一个或多个碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 N、NH、O、CO、S、SO 或 SO_2 ；

Ar 选自任选被一个或多个 Q_2 取代的 6-10 元芳基、6-10 元芳基 C_{1-6} 烷基、6-10 元芳基 C_{1-6} 烷氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基、5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基；

每个 Q_2 独立地选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷基或 3-8 元杂环基 C_{1-6} 烷氧基。

2、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

R^1 选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元单杂环基、3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷基或 3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷氧基；

优选地， X_1 、 X_2 分别独立选自 N、 NR^2 、O、S 或 CR^3R^4 ； R^2 、 R^3 、 R^4 分别独立地选自氢、卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基氨基；

优选地，M 选自 C_{1-4} 亚烷基，所述的 C_{1-4} 亚烷基中任意一个或多个碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 N、NH、O、CO、S、SO 或 SO_2 ；

优选地，环 A 选自 7 元桥环基或 7 元含氮桥杂环基；

优选地，环 B 选自任选被 1-2 个 Q_1 取代的含有 1-3 个杂原子或基团的 8-10 元稠杂芳基或 7-14 元稠杂环基，所述杂原子或基团独立地选自 N、NH、O、S、SO 或 SO_2 ；

优选地，每个 Q_1 独立地选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元单杂环基、3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷基或 3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷氧基；

优选地，L 选自不存在或 C_{1-4} 亚烷基，所述的 C_{1-4} 亚烷基中任意一个或多个碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 NH、O、CO、S、SO 或 SO_2 ；

优选地，Ar 选自任选被 1-3 个 Q_2 取代的 6-8 元单环芳基、8-10 元稠芳基、6-8 元单环芳基 C_{1-4} 烷基、8-10 元稠芳基 C_{1-4} 烷基、6-8 元单环芳基 C_{1-4} 烷氧基、8-10 元稠芳基 C_{1-4} 烷氧基、5-7 元单环杂芳基、8-10 元稠杂芳基、5-7 元单环杂芳基 C_{1-4} 烷基、8-10 元稠杂芳基 C_{1-4} 烷基、5-7 元单环杂芳基 C_{1-4} 烷氧基、8-10 元稠杂芳基 C_{1-4} 烷氧基、3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基；

优选地, 每个 Q_2 独立地选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元单杂环基、3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷基或 3-6 元单杂环基 C_{1-4} 烷氧基。

3、如权利要求 1-2 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体, 其中,

M 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-NH-CO-$;

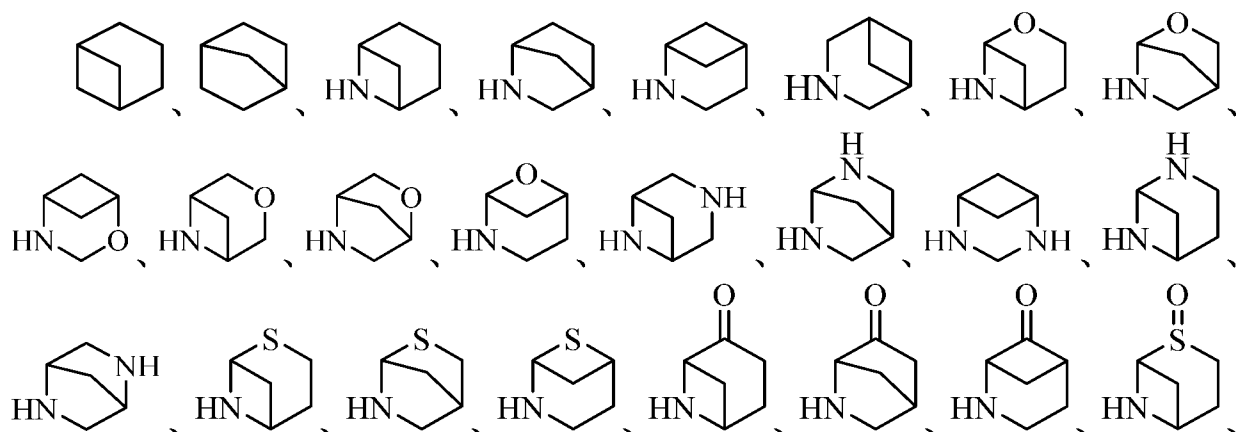
优选地, 环 A 选自 7 元饱和桥环基或 7 元饱和含氮桥杂环基, 当环 A 为饱和含氮桥杂环基时, 优选地, 环 A 通过环氮原子与 L 或环 B 相连;

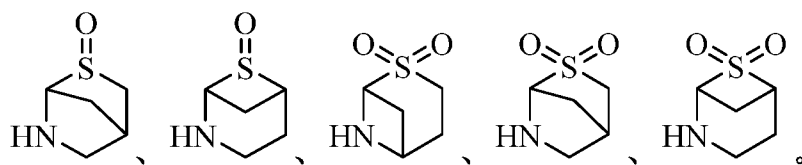
优选地, X_1 、 X_2 分别独立选自 N、 NR^2 、O 或 S; R^2 选自氢、卤素原子、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基或三氟甲基。

4、如权利要求 1-3 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体, 其中,

R^1 选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、3-4 元环烷基、3-4 元环烷基 C_{1-4} 烷基、3-4 元环烷基 C_{1-4} 烷氧基、3-4 元单杂环基、3-4 元单杂环基 C_{1-4} 烷基或 3-4 元单杂环基 C_{1-4} 烷氧基;

优选地, 环 A 选自下列基团:





5、如权利要求 1-4 任一项所述的化合物其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

环 B 选自任选被 1-2 个 Q_1 取代的含有 1-2 个杂原子或基团的 9-10 元稠杂芳基，所述杂原子或基团独立地选自 N、NH、O、S、SO、SO₂；优选地，环 B 通过环碳原子与 L 或环 A 相连；

优选地，每个 Q_1 独立地选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基 C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元单杂环基、3-6 元单杂环基 C₁₋₄ 烷基或 3-6 元单杂环基 C₁₋₄ 烷氧基；

优选地，L 选自不存在或 C₁₋₂ 亚烷基，所述的 C₁₋₂ 亚烷基中任意一个或多个碳原子任选被杂原子或基团所替代，所述的杂原子或基团选自 NH、O、S 或 CO。

6、如权利要求 1-5 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、苯基 C₁₋₄ 烷基、苯基 C₁₋₄ 烷氧基、5-6 元单环杂芳基、5-6 元单环杂芳基 C₁₋₄ 烷基或 5-6 元单环杂芳基 C₁₋₄ 烷氧基；每个 Q_2 独立地选自卤素原子、羟基、氨基、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷基氨基。

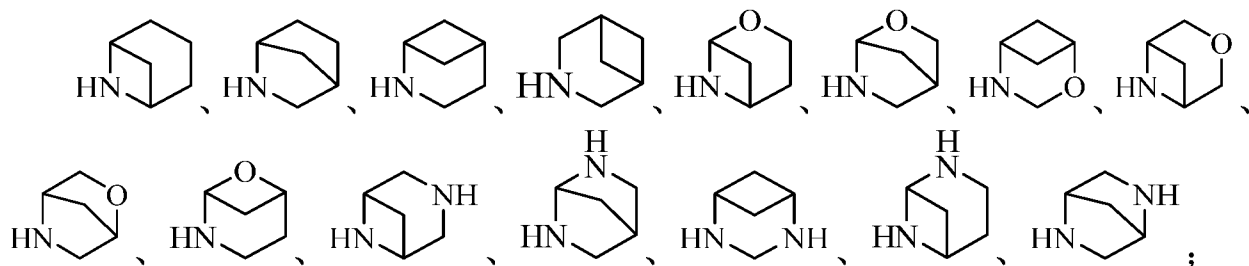
7、如权利要求 1-6 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

R^1 选自卤素原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氨基、乙氨基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基甲氧基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧杂环丁基或氮杂环丁基；

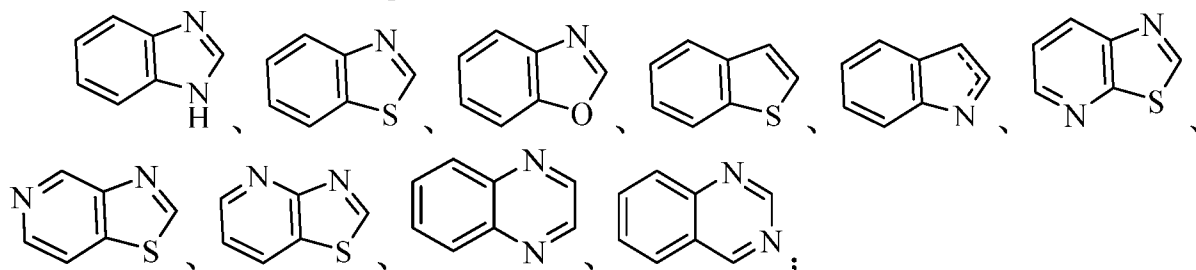
X_1 、 X_2 分别独立选自 N、NH、O 或 S；

M 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

环 A 选自:



环 B 选自任选被 1 个 Q_1 取代的如下基团:



Q_1 选自氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟代乙基、2-氟代乙基、1,1-二氟乙基、1,2-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、1-三氟甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基甲氧基、环戊基、环己基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、哌嗪基或吗啉基;

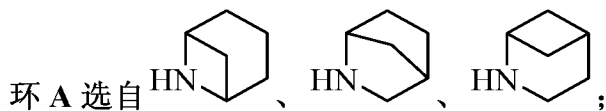
L 选自不存在;

Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、苯基甲基、苯基乙基、苯基甲氧基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基; 每个 Q_2 独立地选自氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、甲基氨基、乙基氨基、甲氧基甲基、甲氧基乙基或乙氧基甲基。

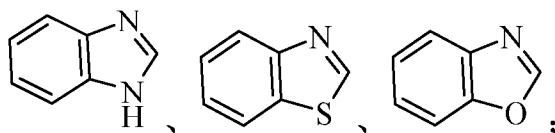
8、如权利要求 7 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体, 其中,

R^1 选自环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基甲氧基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧

杂环丁基或氮杂环丁基；



环 B 选自任选被 1 个 Q_1 取代的如下基团：

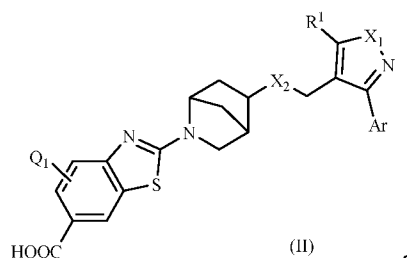


Q_1 选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙基氧基；

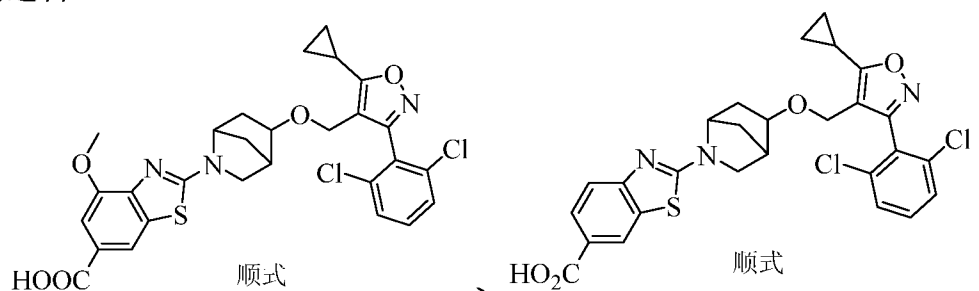
Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、吡啶基或嘧啶基；每个 Q_2 独立地选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基或乙氧基；

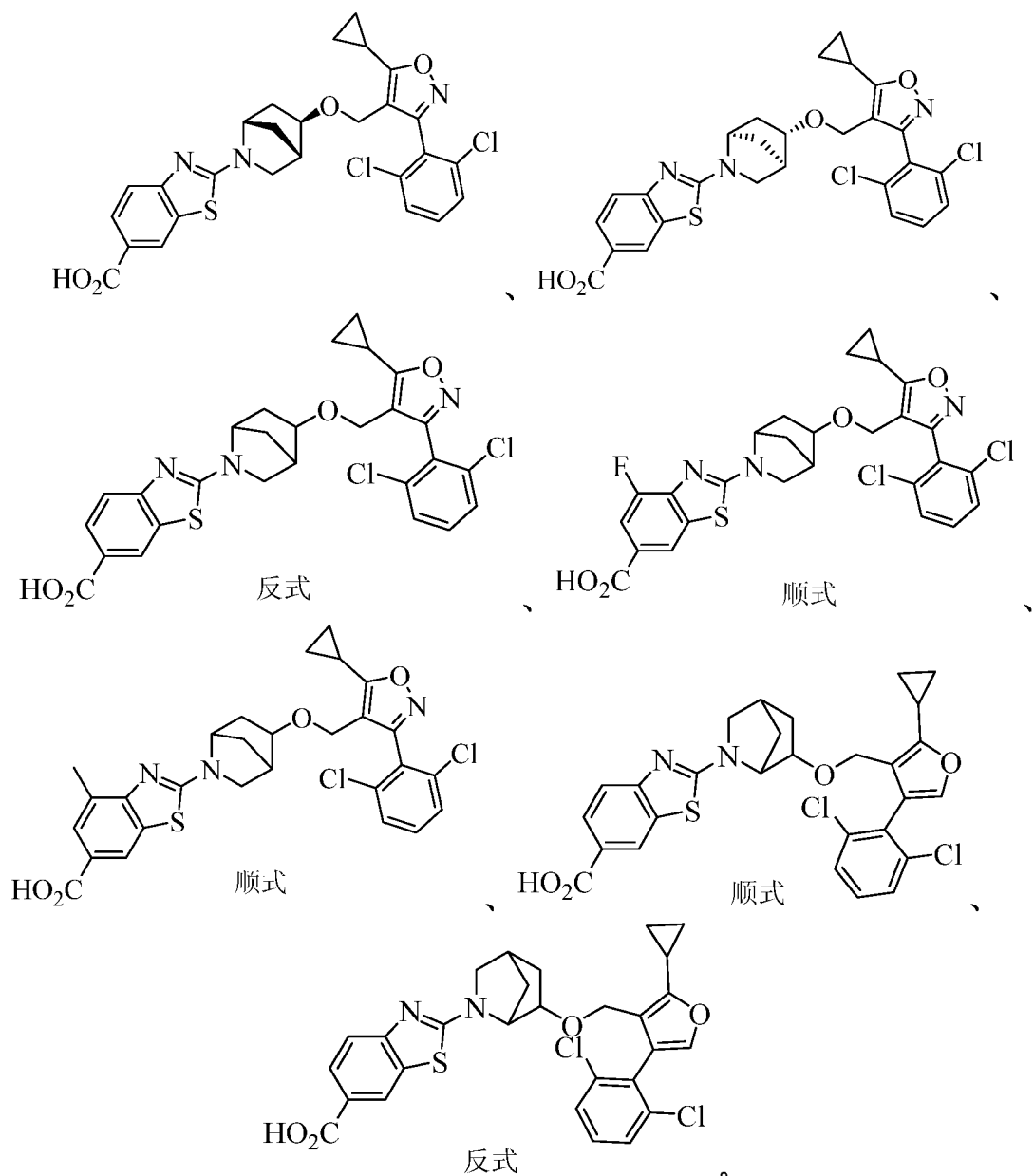
优选地， X_1 、 X_2 均为 O。

9、如权利要求 1-8 任一项所述的化合物，其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，具有如下通式 (II) 所示的结构，

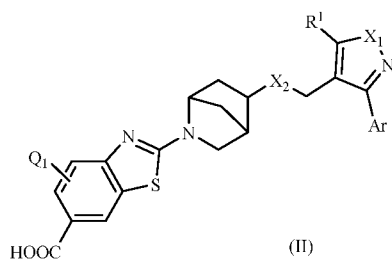


10、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，所述化合物选自：





11、通式(II)所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，



其中， X_1 、 X_2 、 R^1 、 Q_1 、 Ar 的定义如权利要求 1-9 中任一项所述， Q_2 独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、乙氧基或三氟甲氧基。

12、如权利要求 11 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，其中，

R^1 选自环丙基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基甲氧基、环丁基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基甲氧基、环氧乙基、环氧乙基甲基、氮杂环丙基、氮杂环丙基甲基、氧杂环丁基或氮杂环丁基；

X_1 、 X_2 分别独立选自 N、NH、O 或 S；

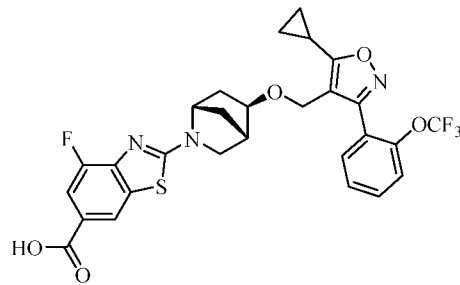
Q_1 选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙基氧基；

Ar 选自任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基、吡啶基或嘧啶基；每个 Q_2 独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、乙氧基或三氟甲氧基；

优选地， R^1 选自环丙基、环丁基；

优选地，Ar 为任选被 1-2 个 Q_2 取代的苯基。

13、如权利要求 12 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体，



14、含有权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体的药物制剂，其特征在于包含一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂，所述的药物制剂为药学上可接受的任一剂型。

15、权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或它们的立体异构体在制备预防和/或治疗由 FXR 介导的疾病的药物中的用途；

优选地，所述的疾病选自动脉粥样硬化、胆汁酸紊乱、原发性硬化性胆管炎、胆固醇结石、纤维化相关疾病、脂肪肝、肝硬化、肝炎、肝脏衰竭、胆汁郁积、胆结石病、心肌梗塞、中风、血栓、I 型或 II 型糖尿病的临床并发症、过度增殖性疾病和炎症肠道疾病。

16、如权利要求 15 所述的用途，其中所述疾病选自酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝、原发性胆汁性肝硬化、原发性胆管性肝硬化、慢性肝炎、非病毒性肝炎、酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝炎、良性肝内胆汁淤积、进行性家族性肝内胆汁淤积、药物诱导的胆汁淤积、妊娠性胆汁淤积、与肠胃营养相关的胆汁淤积、肝外胆汁郁积病症、高胆固醇血症、新生儿黄疸、核黄疸、糖尿病性肾病、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病及其临床显性长期糖尿病的其他观察到的结果、肝细胞癌、结肠腺瘤、息肉病、结肠腺癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌和其他形式的胃肠道和肝脏肿瘤性疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/094813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 417/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; A61K 31/422(2006.01)i; A61K 31/439(2006.01)i; A61K 31/428(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 7/02(2006.01)i; A61P 9/10(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)

C07D417 C07D413 A61K31 A61P1 A61P3 A61P7 A61P9

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)

CNABS; CNTXT; CJFD; DWPI; SIPOABS; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; PATENTICS; 万方, WANFANG; 超星读秀, CHAOXING DUXIU; ISI-Web of Science; STN-registry; STN-caplus; 轩竹医药科技, 方文奎, 陈博, 王听中, 程静, 法尼醇X受体, 苯并噻唑, 氮杂双环, 异噻唑, 糖尿病, 肝炎, 肝硬化, 肝癌, 胆汁淤积, 心肌梗塞, 血栓, 癌, Farnesoid X receptor, FXR, Oxazole, Azabicyclo, Benzothiazole, Liver disease, Intestinal disease, Diabetes, Cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016096115 A1 (GILEAD SCIENCES INC.) 23 June 2016 (2016-06-23) claims 1-16	1-16
A	CN 103443099 A (IRM LLC) 11 December 2013 (2013-12-11) claims 1-19	1-16
PX	WO 2018039386 A1 (ARDELYX INC.) 01 March 2018 (2018-03-01) description, page 167, example 25, compound I-19, claims 1-29 and page 44, lines 1-11	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“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)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“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

“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

“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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 August 2018

Date of mailing of the international search report

31 August 2018

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

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/094813

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2016096115	A1	23 June 2016	US	9751874	B2	05 September 2017
				BR	102015031718	A2	05 July 2016
				CN	108064223	A	22 May 2018
				HK	1224676	A0	25 August 2017
				EP	3233850	A1	25 October 2017
				TW	201638073	A	01 November 2016
				CA	2971240	A1	23 June 2016
				EP	3034501	A1	22 June 2016
				IN	201727024506	A	08 September 2017
				SG	11201704618	A1	28 July 2017
				JP	2018500304	A	11 January 2018
				US	2016176861	A1	23 June 2016
				KR	20170095955	A	23 August 2017
				AU	2015365944	A1	15 June 2017
CN	103443099	A	11 December 2013	WO	2012087519	A1	28 June 2012
				TW	201302739	A	16 January 2013
				AU	2011345233	B2	12 November 2015
				KR	101626046	B1	01 June 2016
				EP	2655370	B1	02 August 2017
				MY	163216	A	30 August 2017
				KR	20130109210	A	07 October 2013
				JP	2014500317	A	09 January 2014
				IN	201305255	P1	28 November 2014
				NZ	613234	A	30 January 2015
				MX	338845	B	03 May 2016
				PH	12013501256	B1	06 June 2016
				US	2013331349	A1	12 December 2013
				SG	191046	A1	31 July 2013
				HK	1185608	A0	21 February 2014
				JP	5740483	B2	24 June 2015
				US	2015366856	A1	24 December 2015
				BR	112013015452	A2	20 September 2016
				ES	2645728	T3	07 December 2017
				MX	2013013848	A	31 January 2014
				PH	12013501256	A1	05 August 2013
				CN	103443099	B	23 March 2016
				AU	2011345233	A1	18 July 2013
				EP	2655370	A1	30 October 2013
				MX	2013007180	A	31 January 2014
				SG	191046	B	08 April 2016
				VN	35868	A	25 November 2013
				ZA	201304044	A	26 February 2014
				TW	1427078	B	21 February 2014
				IL	226853	A	31 July 2013
				US	9150568	B2	06 October 2015
				ID	201401885	A	19 June 2014
				HK	1185608	A1	08 June 2018
				CA	2819825	A1	28 June 2012
				VN	10016913	B	25 June 2017
WO	2018039386	A1	01 March 2018	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/094813

A. 主题的分类

C07D 417/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i;
A61K 31/422(2006.01)i; A61K 31/439(2006.01)i; A61K 31/428(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P
3/00(2006.01)i; A61P 7/02(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D417 C07D413 A61K31 A61P1 A61P3 A61P7 A61P9

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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))

CNABS;CNTXT;CJFD;DWPI;SIPOABS;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;PATENTICS;万方;超星读秀;ISI-Web of Science;STN-
registry;STN-caplus; 轩竹医药科技, 方文奎, 陈博, 王昕中, 程静, 法尼醇X受体, 苯并噻唑, 氮杂双环, 异噻
唑, 糖尿病, 肝炎, 肝硬化, 肝癌, 胆汁淤积, 心肌梗塞, 血栓, 癌, Farnesoid X receptor, FXR, Oxazole, Aza-
bicyclo, Benzothiazole, Liver disease, Intestinal disease, Diabetes, Cancer

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	WO 2016096115 A1 (GILEAD SCIENCES INC) 2016年 6月 23日 (2016 - 06 - 23) 权利要求1-16	1-16
A	CN 103443099 A (IRM责任有限公司) 2013年 12月 11日 (2013 - 12 - 11) 权利要求1-19	1-16
PX	WO 2018039386 A1 (ARDELYX INC) 2018年 3月 1日 (2018 - 03 - 01) 说明书第167页实施例25化合物I-19, 权利要求1-29, 说明书第44页第1-11行	1-16

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 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

“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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2018年 8月 2日

国际检索报告邮寄日期

2018年 8月 31日

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

受权官员

蒋薇薇

电话号码 86-(512)-88996871

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/094813

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	2016096115	A1	2016年 6月 23日	US	9751874	B2	2017年 9月 5日
				BR	102015031718	A2	2016年 7月 5日
				CN	108064223	A	2018年 5月 22日
				HK	1224676	A0	2017年 8月 25日
				EP	3233850	A1	2017年 10月 25日
				TW	201638073	A	2016年 11月 1日
				CA	2971240	A1	2016年 6月 23日
				EP	3034501	A1	2016年 6月 22日
				IN	201727024506	A	2017年 9月 8日
				SG	11201704618	A1	2017年 7月 28日
				JP	2018500304	A	2018年 1月 11日
				US	2016176861	A1	2016年 6月 23日
				KR	20170095955	A	2017年 8月 23日
				AU	2015365944	A1	2017年 6月 15日
CN	103443099	A	2013年 12月 11日	WO	2012087519	A1	2012年 6月 28日
				TW	201302739	A	2013年 1月 16日
				AU	2011345233	B2	2015年 11月 12日
				KR	101626046	B1	2016年 6月 1日
				EP	2655370	B1	2017年 8月 2日
				MY	163216	A	2017年 8月 30日
				KR	20130109210	A	2013年 10月 7日
				JP	2014500317	A	2014年 1月 9日
				IN	201305255	P1	2014年 11月 28日
				NZ	613234	A	2015年 1月 30日
				MX	338845	B	2016年 5月 3日
				PH	12013501256	B1	2016年 6月 6日
				US	2013331349	A1	2013年 12月 12日
				SG	191046	A1	2013年 7月 31日
				HK	1185608	A0	2014年 2月 21日
				JP	5740483	B2	2015年 6月 24日
				US	2015366856	A1	2015年 12月 24日
				BR	112013015452	A2	2016年 9月 20日
				ES	2645728	T3	2017年 12月 7日
				MX	2013013848	A	2014年 1月 31日
				PH	12013501256	A1	2013年 8月 5日
				CN	103443099	B	2016年 3月 23日
				AU	2011345233	A1	2013年 7月 18日
				EP	2655370	A1	2013年 10月 30日
				MX	2013007180	A	2014年 1月 31日
				SG	191046	B	2016年 4月 8日
				VN	35868	A	2013年 11月 25日
				ZA	201304044	A	2014年 2月 26日
				TW	1427078	B	2014年 2月 21日
				IL	226853	A	2013年 7月 31日
				US	9150568	B2	2015年 10月 6日
				ID	201401885	A	2014年 6月 19日
				HK	1185608	A1	2018年 6月 8日
				CA	2819825	A1	2012年 6月 28日
				VN	10016913	B	2017年 6月 25日
WO	2018039386	A1	2018年 3月 1日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)