



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111278821 B

(45) 授权公告日 2023. 10. 03

(21) 申请号 201880069863.0

(22) 申请日 2018.10.31

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111278821 A

(43) 申请公布日 2020.06.12

(30) 优先权数据  
62/580,068 2017.11.01 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.04.26(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/058326 2018.10.31(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/089672 EN 2019.05.09(73) 专利权人 百时美施贵宝公司  
地址 美国新泽西州(72) 发明人 J·E·卡彭特 Y·黄 王嫒  
G·吴(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
专利代理师 封新琴(51) Int.Cl.  
C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/42 (2006.01)  
A61K 31/428 (2006.01)  
A61K 31/429 (2006.01)  
C07D 413/08 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 261/08 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)(56) 对比文件  
EP 3034501 A1, 2016.06.22  
US 2010069367 A1, 2010.03.18  
CN 106946867 A, 2017.07.14  
CN 103443099 A, 2013.12.11  
CN 101248048 A, 2008.08.20

审查员 邱李

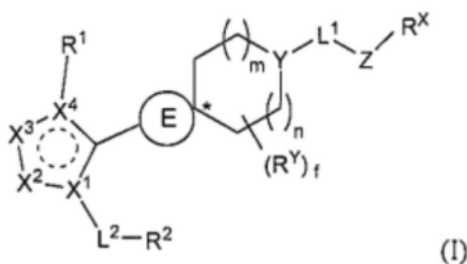
权利要求书20页 说明书172页

## (54) 发明名称

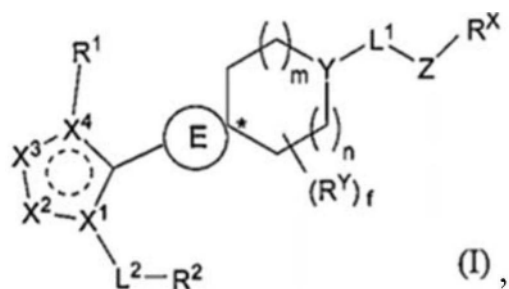
作为法尼醇X受体调节剂的螺环化合物

## (57) 摘要

本发明提供式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物,其中所有变量如本文中所定义。这些化合物调节法尼醇X受体(farnesoid X receptor; FXR)的活性,例如作为其激动剂。本发明亦涉及包含这些化合物的药物组合物及使用所述化合物及药物组合物治疗与FXR失调相关的疾病、病症或病状的方法,所述与FXR失调相关的疾病、病症或病状例如为病理性纤维化、移植排斥、癌症、骨质疏松及炎性病症。



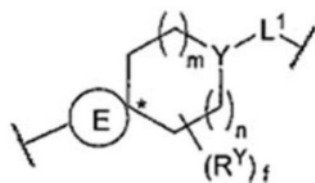
1. 一种式(I)化合物,



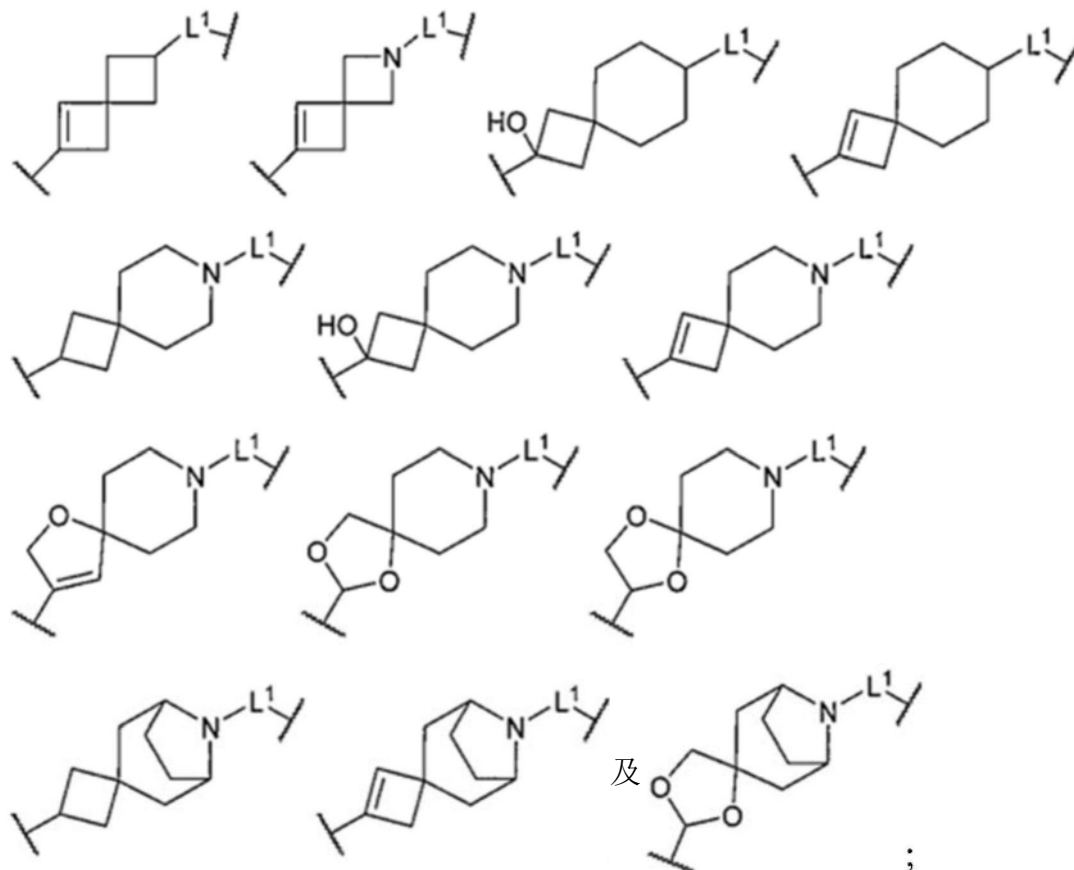
或其药学上可接受的盐;其中:

$X^1$ 为C,  $X^2$ 为N,  $X^3$ 为O且 $X^4$ 为C;或 $X^1$ 为N,  $X^2$ 为N,  $X^3$ 为C且 $X^4$ 为C;

Y为CH或N;



部分选自:



$L^1$ 为共价键、0或 $-OCH_2-$ ,条件是当Y为N时,  $L^1$ 为共价键;

Z为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]异噻唑基、苯并[d]噁二唑基、苯并[d]噻唑基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吲唑基、吲哚基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噌啉基、异喹啉基、喹啉基或喹噁啉基,各自被0至1个 $R^8$ 取代;

$R^8$ 为F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ;

$R^x$ 为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2(\text{环丙基})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{羧基(三羟基)四氢吡喃基})$ ;

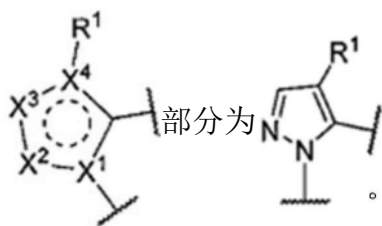
$L^2$ 为共价键;

$R^1$ 为 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基或甲基环丙基;

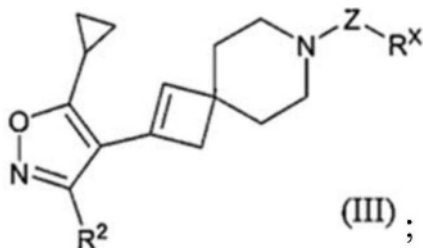
$R^2$ 为环己基、苯基或吡啶基,其中该苯基及吡啶基独立地被1至3个 $R^{10}$ 取代;及

$R^{10}$ 各自独立地为F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:



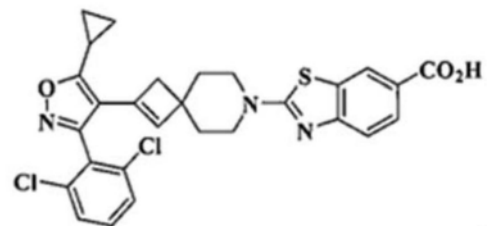
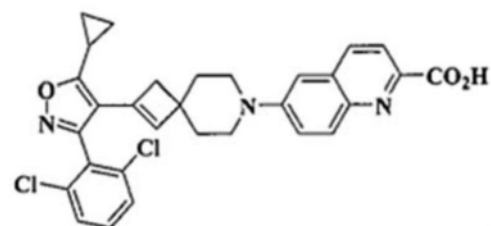
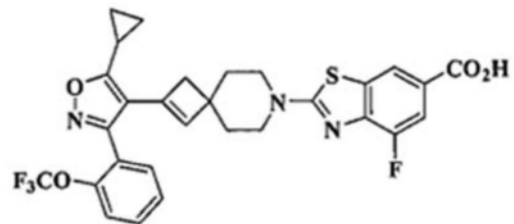
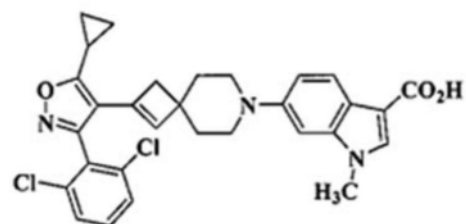
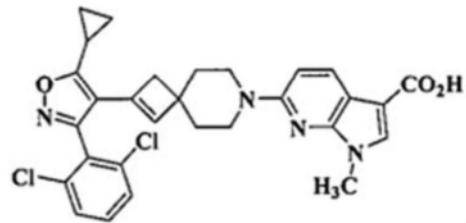
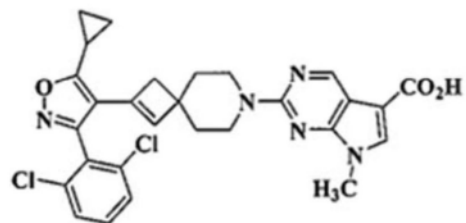
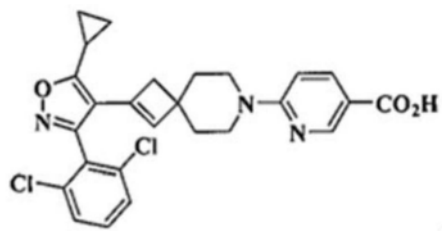
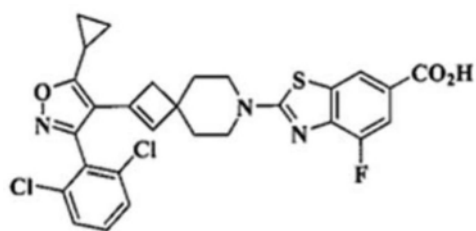
3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物由式(III)表示:



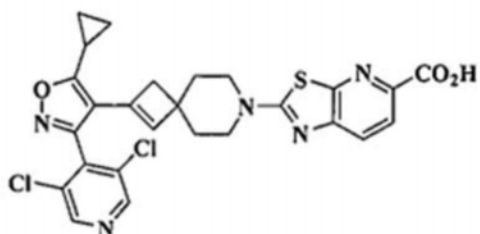
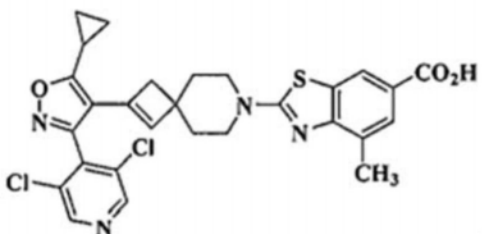
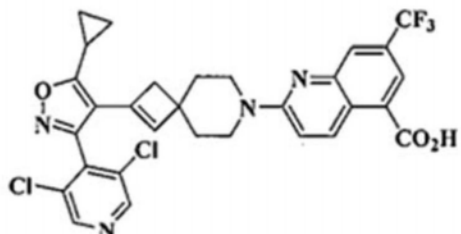
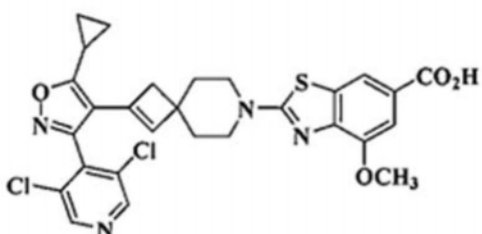
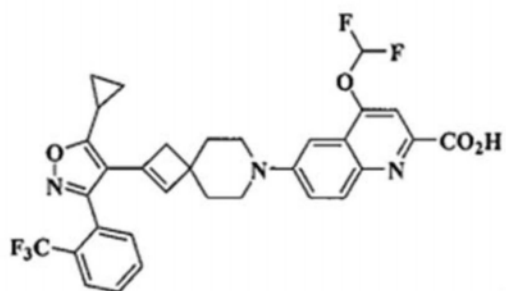
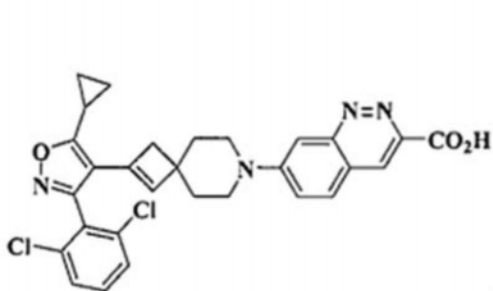
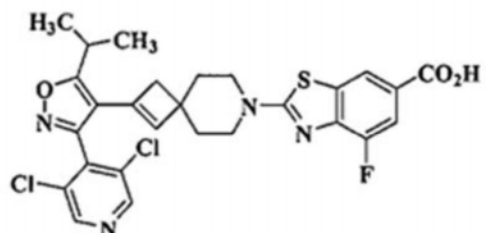
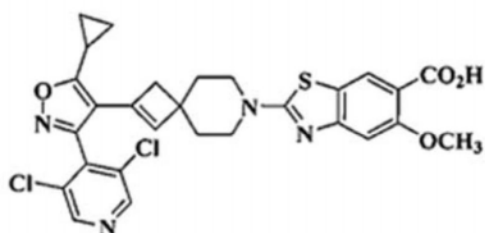
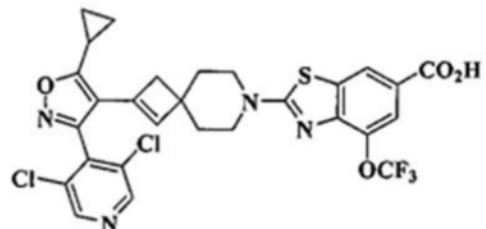
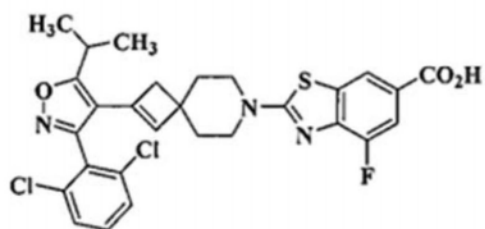
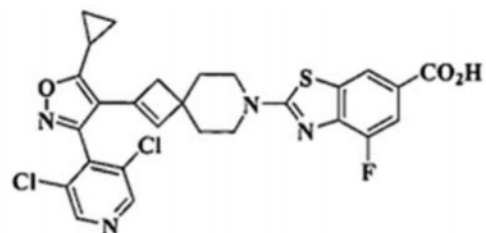
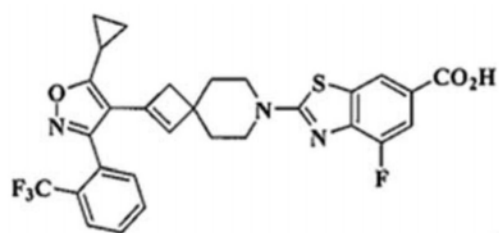
其中:

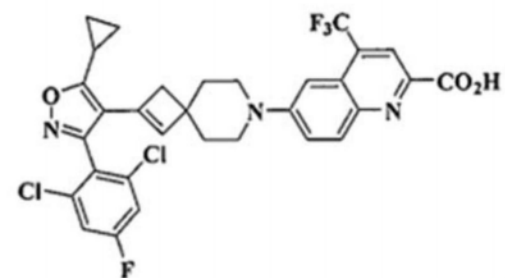
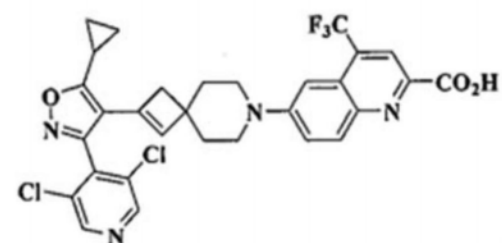
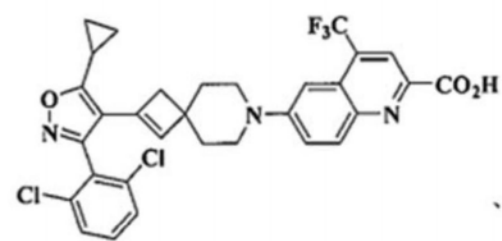
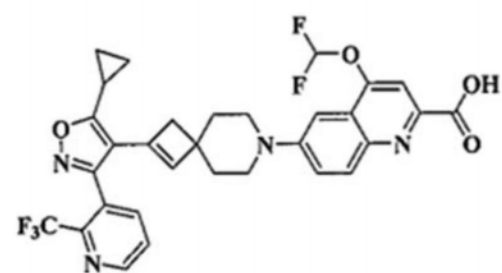
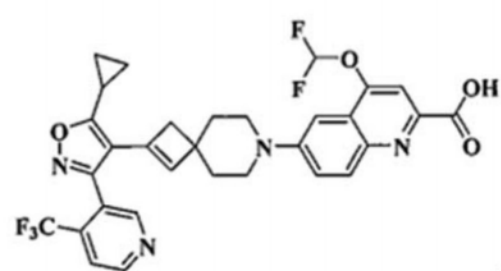
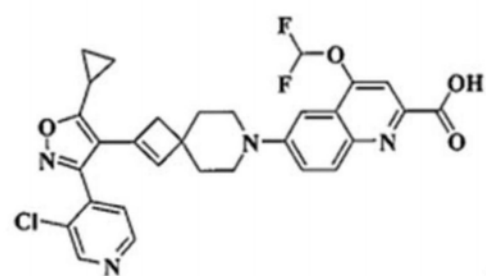
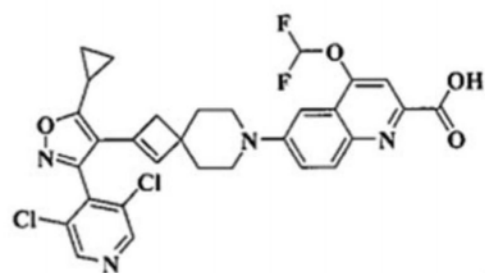
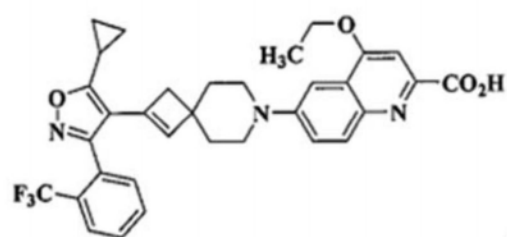
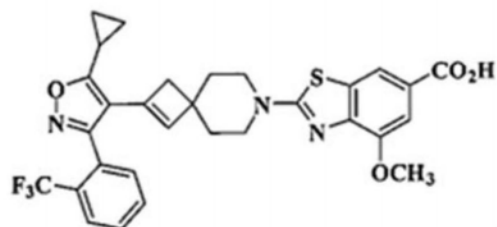
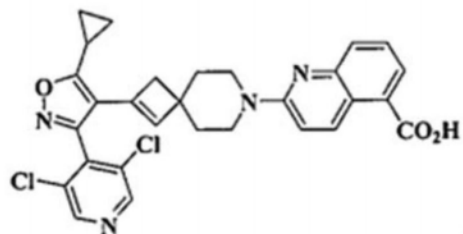
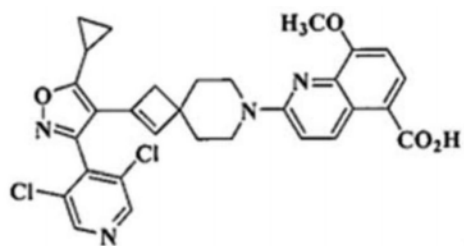
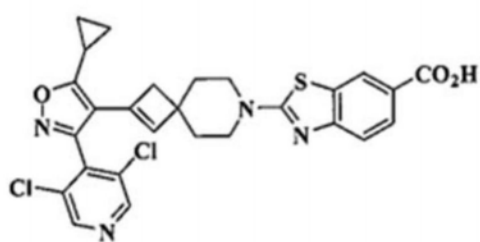
$R^2$ 为苯基或吡啶基,其中该苯基及吡啶基各自独立地被0至2个 $R^{10}$ 取代。

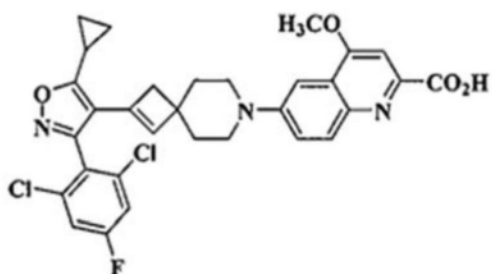
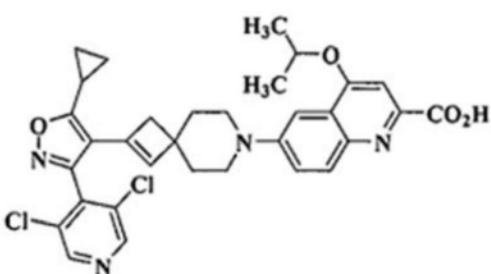
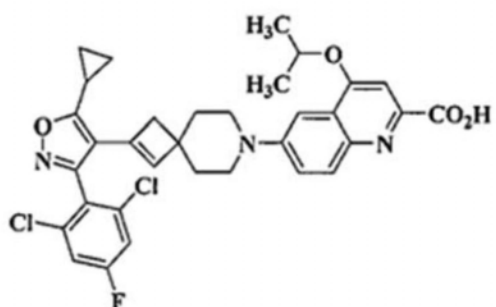
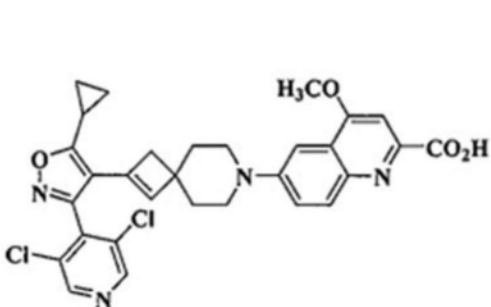
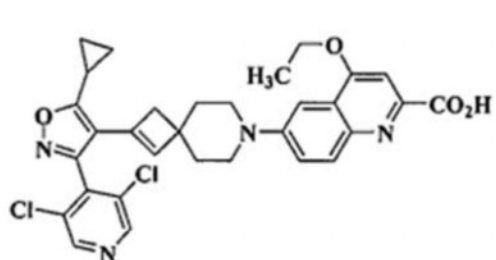
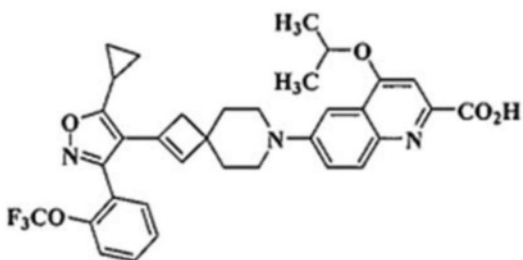
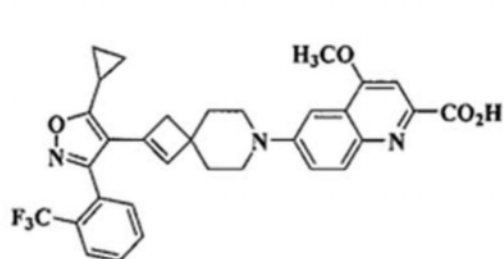
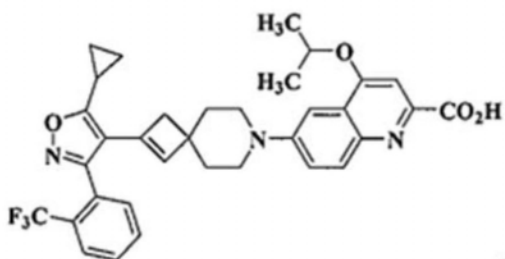
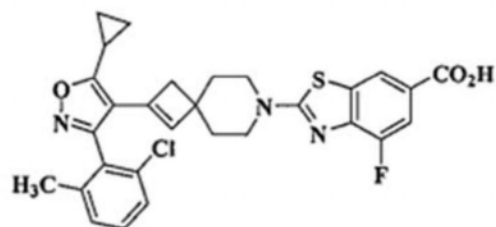
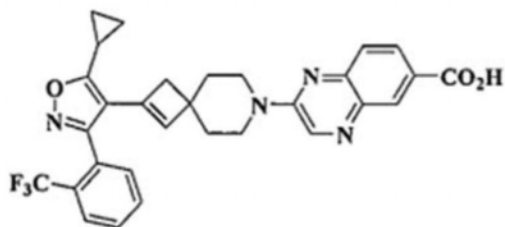
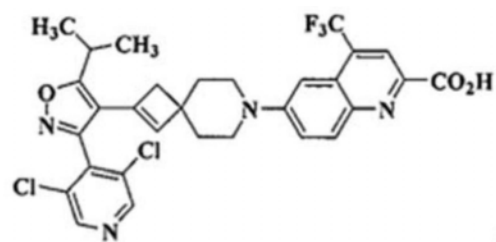
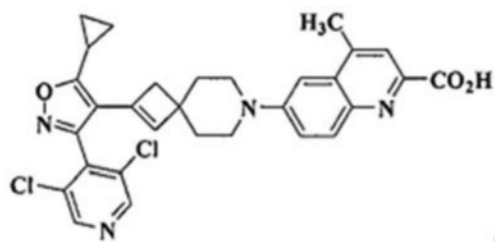
4. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其选自以下:

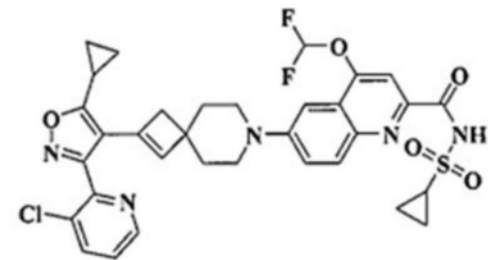
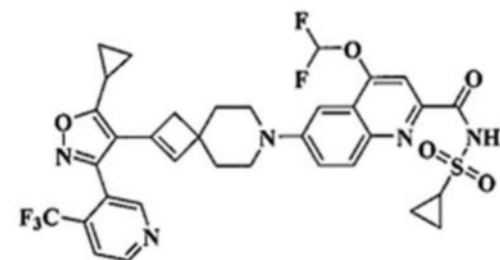
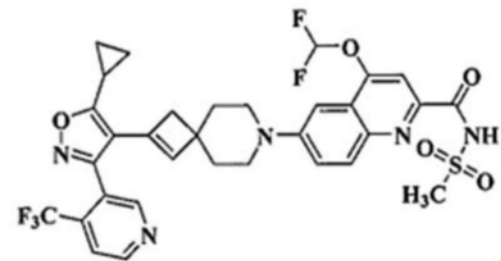
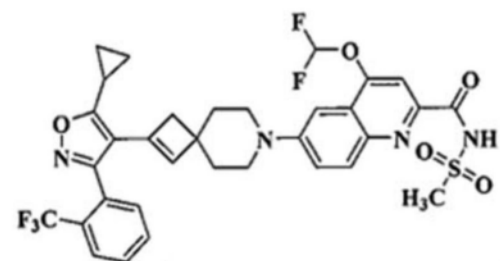
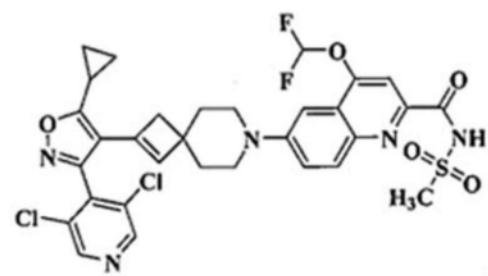
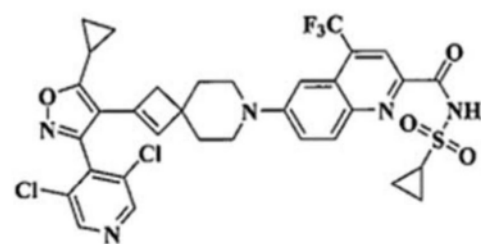
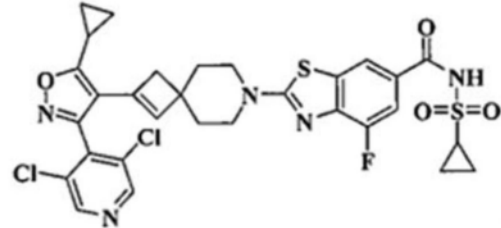
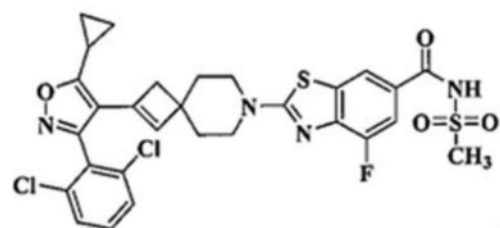
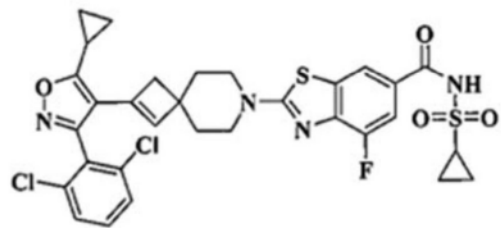
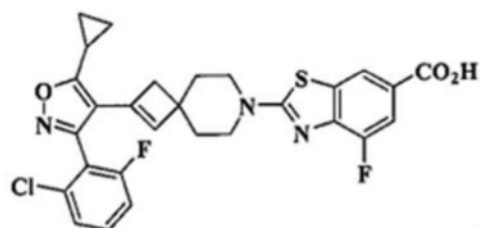
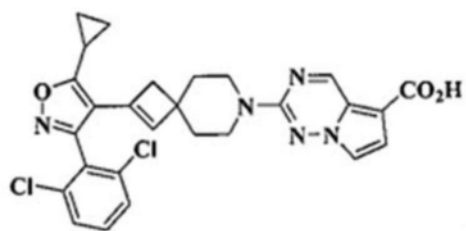
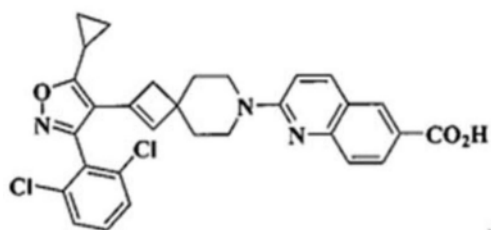


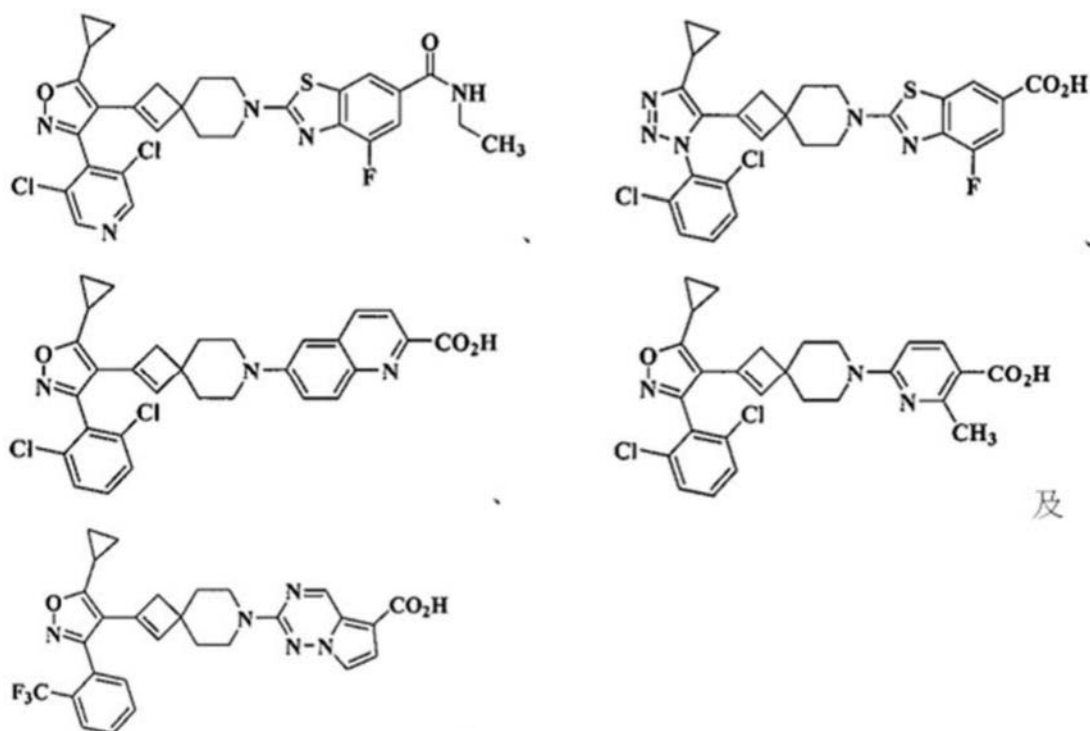












及

5. 一种选自以下的化合物：

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(1)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-吡啶-2-甲酸(2)；

2-(3-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(3)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶-2-甲酸(4)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)哒嗪-3-甲酸(5)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酸(6)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸(7)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酸(8)；

3-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯甲酸(9)；

4-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯甲酸(10)；

2-(3'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-2'-烯-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(11)；

6-(3'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-2'-烯-8-基)烟酸(12);

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(13);

4-(2-(3-(2-氯苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯甲酸(14);

2-(3'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(15);

6-(3'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-8-基)烟酸(16);

2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(17);

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶-3-甲酸(18);

5-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶-2-甲酸(19);

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸(20);

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸(21);

5-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)嘧啶-2-甲酸(22);

5-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶-2-甲酸(23);

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸(24);

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(25);

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噻唑-5-甲酸(26);

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-氟烟酸(27);

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-氟烟酸(28);

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(29);

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸(30);

(6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-

基)烟酰基)甘氨酸(31)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羧基)甘氨酸(32)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(33)；

2-(6-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(34)；

6-(6-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-基)烟酸(35)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(36)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-烟酸(37)；

(±)-2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(38)；

(±)-2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(39)；

2-((1R,3S,5S)-2'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,4'-[1,3]二氧戊环]-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(40)；

2-((1R,5S)-2'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,4'-[1,3]二氧戊环]-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(41)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(42)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)烟酸(43)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-甲酸(44)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸(45)；

2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(46)；

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(47)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(48)；

2-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-5-异丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(49)；

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸(50)；

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸(51);

2-(2-(3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-5-异丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(52);

7-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸(53);

7-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸(54);

7-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸(55);

7-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸(56);

7-(2-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸(57);

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸(58);

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸(59);

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸(60);

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸(61);

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸(62);

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸(63);

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-8-甲氧基喹啉-5-甲酸(64);

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-5-甲酸(65);

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸(66);

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸(67);

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氟吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(68);

2-(2-(5-环丙基-3-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(69);

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-



基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸(70)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸(71)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸(72)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸(73)；

6-(2-(3-(3-氯吡啶-4-基)-5-环丙基异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸(74)；

6-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸(75)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基烟酸(76)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸(77)；

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸(78)；

7-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氟苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸(79)；

7-(2-(3-(3-氯吡啶-4-基)-5-环丙基异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸(80)；

7-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸(81)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氟苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(82)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(83)；

6-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-5-异丙基异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(84)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(85)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(86)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基喹啉-2-甲酸(87)；

6-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-环丙基异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(88)；

6-(2-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-环丙基异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(89)；

6-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(90)；

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(91)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(92)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氟吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(93)；

6-(2-(3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-5-(1-甲基环丙基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(94)；

6-(2-(3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-5-异丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(95)；

6-(2-(3-(2-氯-4-氟苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(96)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(97)；

6-(2-(3-环己基-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(98)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(99)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲酸(100)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲酸(101)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸(102)；

2-(2-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(103)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-异丙氧基喹啉-2-甲酸(104)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸(105)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-异丙氧基喹啉-2-甲酸(106)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸(107)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸(108)；

6-(2-(3-(3-氯吡啶-4-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-

4-甲氧基喹啉-2-甲酸(109)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-异丙氧基喹啉-2-甲酸(110)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-异丙氧基喹啉-2-甲酸(111)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸(112)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸(113)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噁唑-6-甲酸(114)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基烟酸(115)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)烟酸(116)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酸(117)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)嘧啶-5-甲酸(118)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸(119)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸(120)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-甲基烟酸(121)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲酸(122)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸(123)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-2-甲基烟酸(124)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(125)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(126)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(127)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-2-甲酸(128)；

7-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)异喹啉-3-甲酸(129)；

2-((7-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹噁啉-2-基)氧基)乙酸(130)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酸(131)；

7-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-8-甲基喹啉-3-甲酸(132)；

3-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-甲酸(133)；

3-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-甲酸(134)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸(135)；

2-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(136)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(137)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(138)；

2-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(139)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲酸(140)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(141)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(2-羟基乙氧基)喹啉-2-甲酸(142)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(2-羟基乙氧基)喹啉-2-甲酸(143)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸(144)；

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸(145)；

6-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸(146)；

6-(2-(3-环己基-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸(147)；

7-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-5-异丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻

啉-3-甲酸(148)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸(149)；

6-(2-(3-(3-氯吡啶-4-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸(150)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸(151)；

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸(152)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸(153)；

6-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸(154)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸(155)；

6-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸(156)；

6-(2-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸(157)；

7-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)异喹啉-3-甲酸(158)；

7-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)异喹啉-3-甲酸(159)；

7-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)异喹啉-3-甲酸(160)；

7-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)异喹啉-3-甲酸(161)；

7-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)异喹啉-3-甲酸(162)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)烟酸(163)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(164)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(165)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(166)；

6-(2-(3-环己基-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸(167)；

6-(2-(3-环己基-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(168)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸(169)；

7-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-8-甲基喹啉-3-甲酸(170)；

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸(171)；

5-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(172)；

3-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-6-甲酸(173)；

5-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(174)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲腈(175)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(176)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸(177)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸(178)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(179)；

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-(甲基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(180)；

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(181)；

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-(甲基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(182)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酰胺(183)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(甲基磺酰基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酰胺(184)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺(185)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺(186)；

6-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-

烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺(187)；

6-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酰胺(188)；

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酰胺(189)；

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺(190)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酰胺(191)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺(192)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺(193)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺(194)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺(195)；

6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺(196)；

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-胺磺酰基苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(197)；

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(198)；

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-异丙基苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(199)；

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-乙基-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(200)；

N-环丙基-2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(201)；

2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(202)；

6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯(203)；

2-(2-(4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(204)；

2-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3,5]壬-7-基)氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(205)；

3-(((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-基)氧基)甲基)苯甲酸(206)；

3-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸(207);

4-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸(208);

2-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(209);

6-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧基)喹啉-2-甲酸(210);

2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(211);

6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(212);

2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(213);

6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(214);

2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(215);

2-(2-(1-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(216);

2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(217);

6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸(218);

6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(219);

2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸(220);

2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸(221);

6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(222);

6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸(223);和

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-羧基)氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸(224),

或其药学上可接受的盐。

6.一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体及如权利要求1至5中任一项所述的化



合物或其药学上可接受的盐。

7.如权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗病理性纤维化、癌症、炎性病症、代谢性病症或胆汁郁积性病症的药物中的用途。

8.如权利要求7所述的用途,其中该病理性纤维化为肝纤维化、肾纤维化、胆纤维化或胰纤维化。

9.如权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗非酒精性脂肪变性肝炎、非酒精性脂肪肝病、慢性肾病、原发性硬化性胆管炎或原发性胆汁性肝硬化症的药物中的用途。

10.如权利要求9所述的用途,其中所述慢性肾病是糖尿病性肾病。

11.如权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗特发性肺纤维化的药物中的用途。

## 作为法尼醇X受体调节剂的螺环化合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求提交于2017年11月1日的美国临时申请系列号62/580068的权益,其整体引用本文中。

[0003] 描述

[0004] 本发明一般地涉及适用作法尼醇X受体(farnesoid X receptor; FXR)调节剂的化合物、包含此类化合物的药物组合物,以及其在疗法中的用途,尤其用于治疗或预防FXR调节剂适用的疾病、病症及病状。

[0005] FXR或NR1H4(细胞核受体子族1组H成员4)为一种可以以配体依赖性方式活化特定目标基因的表达的细胞核受体。FXR表达于人体内的肝脏中,整个胃肠道、结肠、卵巢、肾上腺、肾脏中,以及胆囊及胆为中。FXR与类视黄醇X受体(RXR)形成杂二聚体,且与目标基因中的特定反应组件结合以调节基因转录(B.M.Forman等人,Cell 1995;81:687;W.Seol等人,Mol.Endocrinol.1995;9:72)。FXR/RXR杂二聚体通常与由单核苷酸间隔开的保守性六核苷酸序列(AGGTCA)(亦即IR-1序列)的反向重复序列结合。FXR的相关生理学配体为胆酸,包括鹅脱氧胆酸及其牛磺酸结合物(D.J.Parks等人,Science 1999;284:1365;M.Makishima等人,Science 1999;284:1362)。FXR活化调节多种基因的表达,该多种基因编码胆酸合成、流入及流出肝脏及肠道所涉及的酶及转运蛋白,从而引起负反馈回路中的总内源性胆酸的净减。FXR通过上调细胞介素纤维母细胞生长因子15(啮齿动物)或19(灵长类动物)的表达来参与旁分泌及内分泌信号传导,其亦可促进胆酸浓度的调节(Holt等人,Genes Dev.2003;17:1581;Inagaki等人,Cell Metab 2005;2:217)。因此,将FXR视为胆酸内环境稳定的主要调节因子。

[0006] FXR激动剂的一个用途为用于治疗胆酸失调的疾病,包括胆汁郁积性疾病(例如,原发性胆汁性肝硬化及原发性硬化性胆管炎),其可导致纤维化、肝硬化、胆管癌、肝细胞癌、肝功能衰竭及死亡。虽然肝脏中的胆酸浓度升高具有不利影响,但胆酸亦影响小肠的微生物群及完整性。人类或啮齿动物体内的胆汁流动阻塞会造成肠道细菌增殖及粘膜损伤,其可导致细菌穿过粘膜屏障易位及全身性感染(Berg,Trends Microbiol.1995;3:149-154)。缺乏FXR的小鼠的回肠细菌量及上皮屏障受损增加,同时肠道FXR的活化在预防细菌过度生长及维持肠道上皮的完整性中起重要作用(Inagaki等人,Proc Natl Acad Sci 2006;103:3920-3925)。随时间推移,FXR剔除式小鼠自发演变成肝细胞癌,且此情形可通过选择性地再活化肠道中的FXR而消除(Degiriolamo等人,Hepatology 61:161-170)。用小分子激动剂药理学活化FXR或在肠道中转殖基因表达FXR可使胆酸浓度正常,降低肝胆管中的细胞增殖,以及减少啮齿动物胆汁郁积模型中的炎症细胞浸润、坏死区域及肝纤维化(Liu等人,J.Clin.Invest.2003;112:1678-1687;Modica等人,Gastroenterology.2012;142:355-365)。在临床前胆汁郁积模型中观测到的一些这些有益效应已转移至人类患者,且FXR激动剂奥贝胆酸(obeticholic acid)(OCA或OCALIVA™)已经批准用于治疗原发性胆汁性肝硬化(<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm>)。

[0007] 除了控制胆酸内环境稳定以外,FXR激动剂亦调节数百种基因的肝脏表达,所述基因编码胆固醇及脂质代谢及转运、葡萄糖内环境稳定、炎症、趋化性及细胞凋亡以及其他路径所涉及的蛋白质(Zhan等人,PLoS One 2014;9:e105930;Ijssennagger等人,J Hepatol 2016;64:1158-1166)。根据对基因表达的这些广泛影响,亦已在纤维化、癌症、炎症性疾病及代谢障碍的临床前模型中研究FXR激动剂,所述代谢障碍包括血脂异常、肥胖症、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及代谢综合征(Crawley,Expert Opin.Ther.Patents2010;20:1047-1057)。

[0008] 亦在人类临床试验中研究FXR激动剂用于治疗NAFLD、脂肪肝病的更晚期形式非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)及相关并发症。NAFLD为现今全世界慢性肝病的一个最常见病因(Vernon等人,Aliment Pharmacol Ther 2011;34:274-285)。发展NAFLD的风险因素包括肥胖症、2型糖尿病(T2DM)、胰岛素抗性、高血压及血脂异常。在患有NAFLD的T2DM患者中的6周临床试验中,FXR激动剂OCA在统计学上显著改良胰岛素敏感性且减轻体重,由此展现对一些这些风险因素的有益效应(Mudaliar等人,Gastroenterology 2013;145:574-582)。NASH为NAFLD的最严重及进行性形式,且包括肝脏脂肪变性、炎症及伴随细胞外纤维化量改变的气胀变性(ballooning degeneration)的组织学结果(Sanyal等人,Hepatology 2015;61:1392-1405)。在NASH患者中的72周临床试验中,OCA在统计学上显著改良肝脏脂肪变性、小叶炎症、肝细胞气胀及纤维化,如通过肝脏活检体的组织学分析所评估(Neuschwander-Tetri等人,Lancet 2015;385:956-965)。鉴于NASH为美国肝细胞癌(HCC)及肝脏移植的第二主要病因,这些数据亦表明FXR激动剂在临床结果方面展现益处的潜力(Wong等人,Hepatology 2014;59:2188-2195)。

[0009] 本发明提供用于治疗有需要的患者中的与法尼醇X受体(FXR)活性相关的疾病、病症或病状的新颖化合物。

[0010] 发明概述

[0011] 在一个方面中,本发明提供式(I)、式(II)及式(III)的化合物以及其亚属及物质,包括其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐及溶剂合物,其适用作FXR调节剂。

[0012] 在另一方面中,本发明亦提供用于制备本发明的化合物的方法及中间体。

[0013] 在另一方面中,本发明亦提供一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体以及本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物中的至少一者。

[0014] 在另一方面中,本发明的化合物可单独或与一或多种其他治疗剂组合用于疗法。

[0015] 本发明的化合物可用于治疗需要此类治疗的患者中的与法尼醇X受体(FXR)活性相关的疾病、病症或病状,其为通过向该患者给予治疗有效量的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。该疾病、病症或病状可与病理性纤维化有关。本发明的化合物可单独,或与一或多种本发明的化合物组合或与一或多种(例如,一至两种)其他治疗剂组合使用。

[0016] 本发明的化合物可作为单一药剂或其他药剂组合用于治疗选自以下的疾病、病症或病状:非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、慢性肾病、糖尿病性肾病、原发性硬化性胆管炎(PSC)及原发性胆汁性肝硬化症(PBC)。本发明的化合物可作为单一药剂或其他药剂组合用于治疗特发性肺纤维化(IPF)。

[0017] 本发明的化合物可用于制造用以治疗需要此类治疗的患者中的疾病、病症或病状的药剂。

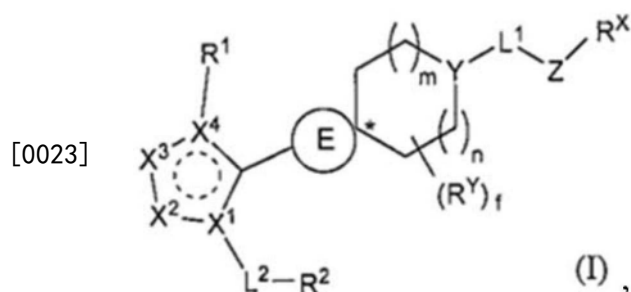
[0018] 本发明的其他特征及优势可见于以下详细的说明及权利要求。

[0019] 发明详述

[0020] 本申请提供式(I)化合物,包括其所有立体异构体、溶剂合物、前药及药学上可接受的盐及溶剂合物形式。本申请亦提供含有至少一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物及任选的至少一种其他治疗剂的药物组合物。此外,本申请提供用于治疗患有FXR调节性疾病或病症的患者的方法,该疾病或病症例如胆纤维化、肝纤维化、肾纤维化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、原发性胆汁性肝硬化症(PBC)及胰纤维化,所述方法为通过向需要此类治疗的患者给予治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物,且任选与至少一种其他治疗剂组合。

[0021] I. 本发明的化合物

[0022] 在一个实施方案中,本发明提供一种式(I)化合物:



[0024]  $X^1$ 及 $X^4$ 各自独立地为C或N;

[0025]  $X^2$ 及 $X^3$ 各自独立地为 $CR^5$ 、N、 $NR^6$ 、O或S;

[0026] E环为4至6元碳环基或杂环基,其中碳环基及杂环基各自独立地被0至3个 $R^3$ 取代;

[0027] \*表示螺碳原子;

[0028] Y为 $CR^7$ 或N;

[0029] m及n各自独立地为整数0、1或2;

[0030] f为整数0、1、2或3;

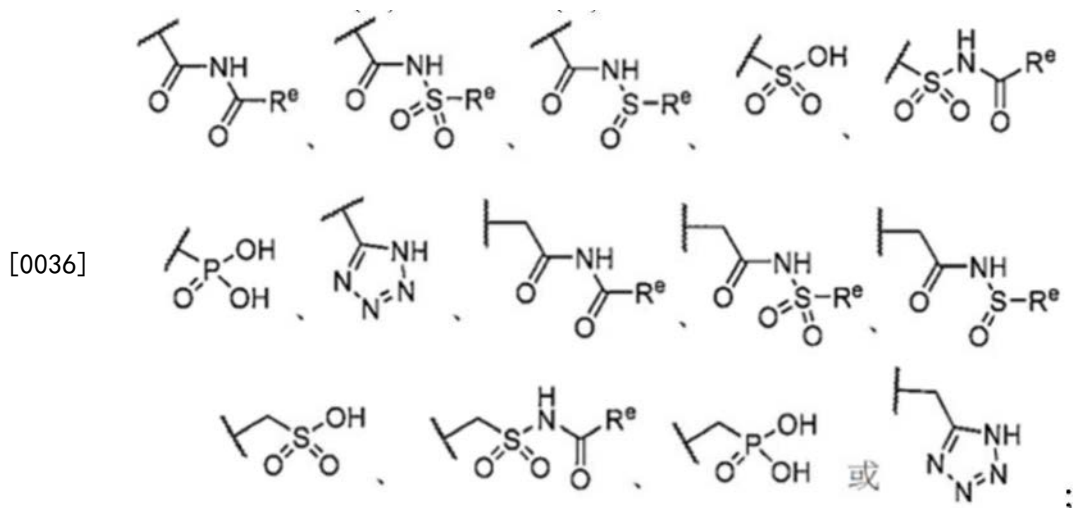
[0031] Z为6至10元芳基;含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子的5至10元杂芳基;3至10元碳环基;或含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子的4至10元杂环基,其中芳基、杂芳基、碳环基及杂环基独立地被0至5个 $R^8$ 取代;

[0032]  $L^1$ 为共价键、O、S、 $NR^{16}$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $C_{1-3}$ 亚烷基、 $C_{1-3}$ 亚杂烷基、 $C_{2-4}$ 亚烯基、 $C_{2-4}$ 亚炔基、芳基或含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子的5至6元杂芳基,所述杂芳基含有1至4个独立地选自N、O及S的杂原子;其中亚烷基、亚烯基、芳基、亚杂烷基及杂芳基各自独立地被0至3个 $R^{11}$ 取代;

[0033]  $L^2$ 为共价键、O、S、 $NR^{17}$ 、 $C_{1-3}$ 亚烷基或 $C_{1-3}$ 亚杂烷基,,其中亚烷基及亚杂烷基独立地被0至3个 $R^{15}$ 取代; $R^X$ 为 $-L^3-R^Z$ ;

[0034]  $L^3$ 为共价键、 $C_{1-3}$ 亚烷基、 $-C(O)NR^{12}-CH_2-$ 或 $-OCH_2-$ ,其中 $C_{1-3}$ 亚烷基被0至3个 $R^4$ 取代;

[0035]  $R^Z$ 为-CN、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{14a}R^{14b}$ ,



[0037]  $R^e$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基或卤烷氧基烷基；

[0038] 各 $R^Y$ 独立地为氢、卤基、氰基、羟基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基；或两个 $R^Y$ 与其所连接的碳原子共同形成桥接部分；且条件是当Y为N且 $R^Y$ 连接至与Y相邻的碳原子时，则 $R^Y$ 不为卤基、氰基、羟基、氨基、烷氧基或卤烷氧基；

[0039]  $R^1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-5}$ 环烷基或 $C_{4-6}$ 杂环基，其中烷基或环烷基被0至3个 $R^9$ 取代；

[0040]  $R^2$ 为6至10元芳基；含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子的5至10元杂芳基；3至10元碳环基；或含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子的4至10元杂环基，其中芳基、杂芳基、碳环基及杂环基独立地被0至5个 $R^{10}$ 取代；

[0041]  $R^3$ 、 $R^5$ 及 $R^7$ 各自独立地为氢、卤基、氰基、羟基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基；

[0042]  $R^4$ 各自独立地为卤基、氧代基、氰基、羟基、氨基、烷基、烷氧基或烷基氨基；或两个 $R^4$ 与其所连接的原子共同形成碳环基或杂环基部分；

[0043]  $R^6$ 、 $R^{16}$ 及 $R^{17}$ 各自独立地为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基或卤烷氧基烷基；

[0044]  $R^8$ 及 $R^{10}$ 各自独立地为卤基、氰基、羟基、氨基、氧代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NHR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 、 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、碳环基或杂环基；其中烷基、芳基、杂芳基、碳环基及杂环基本身或作为另一基团的一部分各自独立地被0至5个 $R^d$ 取代；

[0045]  $R^a$ 各自独立地为 $C_{1-6}$ 烷基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、碳环基、碳环基烷基、杂环基或杂环基烷基；

[0046]  $R^b$ 各自独立地为氢或 $R^a$ ；

[0047]  $R^c$ 各自独立地为 $R^b$ ，或者两个 $R^c$ 与其所结合的氮原子共同形成含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子的4、5、6或7元杂环基；

[0048]  $R^d$ 各自独立地选自 $R^a$ 、烷氧基、卤烷氧基、烷基氨基、环烷基氨基、杂环基氨基、卤烷

基、羟基烷基、氨基烷基、环烷氧基、杂环基氧基、卤烷氧基、烷氧基烷氧基、卤烷氨基、烷氧基烷氨基、卤烷氧基烷氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、芳基氧基、芳烷氧基、杂芳氧基、杂芳基烷氧基、烷硫基、卤基、氰基、羟基、氨基、氧代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NHR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 及 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ ;

[0049]  $R^9$ 各自独立地为卤基、氰基、羟基、氨基或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0050]  $R^{11}$ 及 $R^{15}$ 各自独立地为卤基、氧代基、氰基、羟基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{4-6}$ 杂环基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基;

[0051]  $R^{12}$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

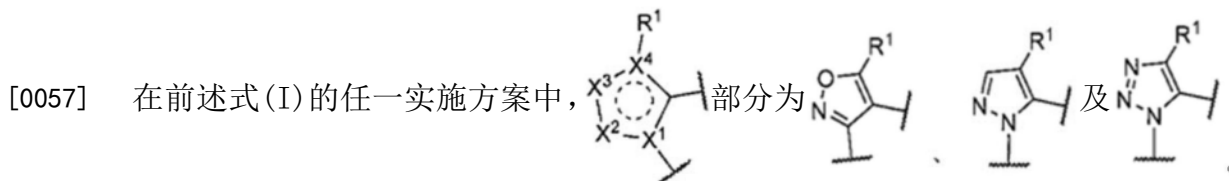
[0052]  $R^{13}$ 为氢、 $C_{1-10}$ 烷基、糖基或羧基(三羟基)四氢吡喃基;及

[0053]  $R^{14a}$ 及 $R^{14b}$ 各自独立地为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{4-6}$ 杂环基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基。

[0054] 本领域技术人员应理解,虚线圆圈表示由 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及碳原子形成的芳环;且虚线直线各自独立地为任选存在的共价键。

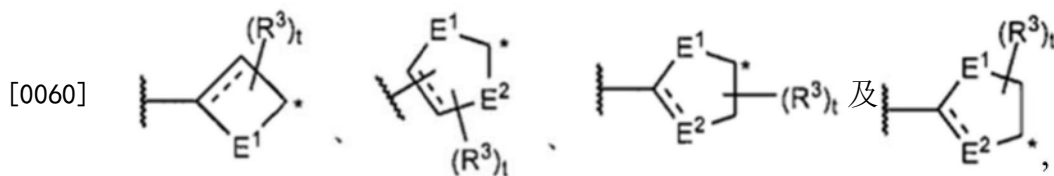
[0055] 在式(I)的一个实施方案中, $X^2$ 为N或 $NR^6$ 。

[0056] 在式(I)的一个实施方案中,两个 $R^Y$ 共同形成 $C_{1-3}$ 亚烷基桥接部分。 $(R^Y)_f$ 表示任何适合的环成员原子上的一或多个任选存在的取代基,且各 $R^Y$ 为独立的且可相同或不同。



[0058] 在前述式(I)的任一实施方案中, $L^1$ 为共价键、O、S、NH、 $C_{1-3}$ 亚烷基、 $-(C_{1-3}\text{亚烷基})_a-$ 、 $O-(C_{1-3}\text{亚烷基})_b-$ 、 $-(C_{1-3}\text{亚烷基})_a-S-(C_{1-3}\text{亚烷基})_b-$ 或 $-(C_{1-3}\text{亚烷基})_a-NH-(C_{1-3}\text{亚烷基})_b-$ ,其中 $C_{1-3}$ 亚烷基被0至3个 $R^{11}$ 取代;a为整数0或1;b为整数0或1;条件是a及b不都是1;且 $L^2$ 为共价键。

[0059] 在前述式(I)的任一实施方案中,E环为选自以下的部分:



[0061]  $E^1$ 及 $E^2$ 独立地为 $CR^3$ 、 $CHR^3$ 、N、 $NR^3$ 、O或S;

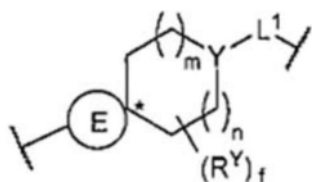
[0062] 虚线为任选存在的共价键;亦即,虚线表示共价键,其可存在或可不存在;

[0063] t为0、1或2;及

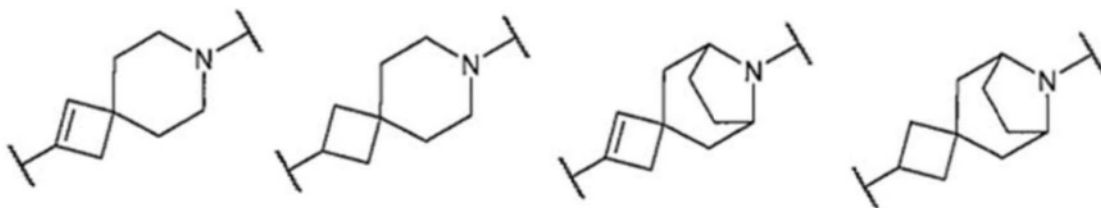
[0064] 各 $R^3$ 独立地为氢、卤基、氰基、羟基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基。

[0065] 在前述式(I)的任一实施方案中,

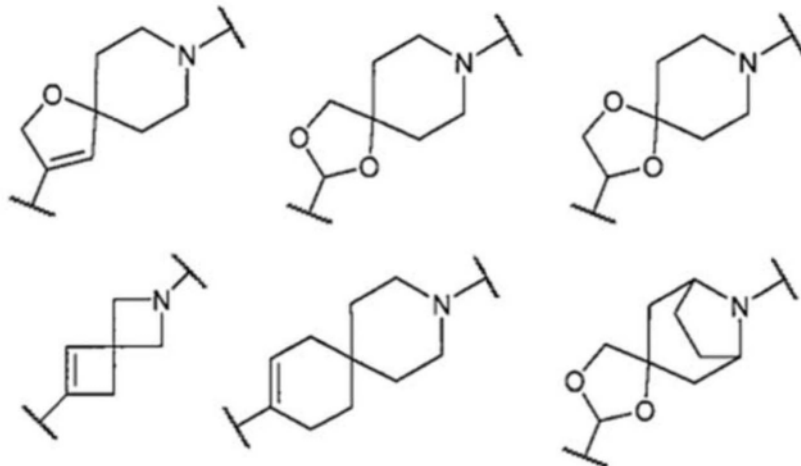
[0066]



部分选自



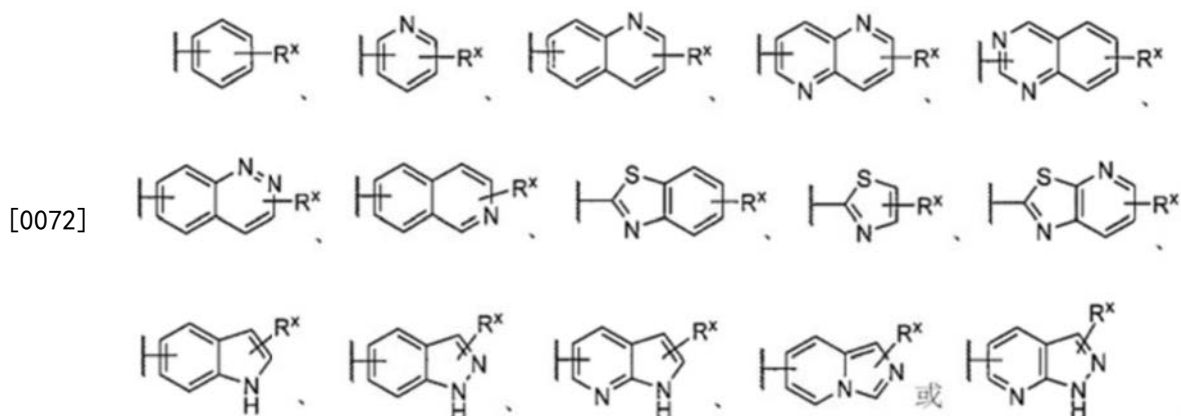
[0067]

[0068] 其中氮原子连接至 $L^1$ 。

[0069] 在前述式(I)的任一实施方案中,Z为苯基或含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子的5至10元杂芳基,所述杂芳基含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子,其中苯基及杂芳基独立地被0至5个 $R^8$ 取代,其中 $R^8$ 与如上文所定义相同。

[0070] 在前述式(I)的任一实施方案中, $L^1$ 为共价键。

[0071] 在前述式(I)的任一实施方案中, $-Z-R^x$ 为



[0073] 其中,Z部分进一步经0至3个 $R^8$ 取代,且 $R^8$ 与如上文所定义相同。

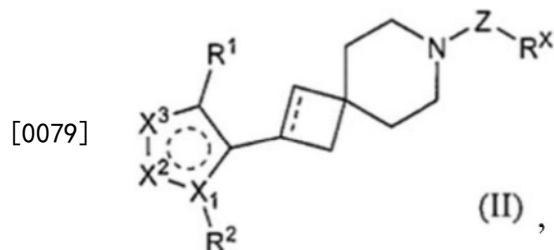
[0074] 在前述式(I)的任一实施方案中,Y为N。

[0075] 在前述式(I)的任一实施方案中,Y为CH;且 $L^1$ 为共价键、O、S、NH、-O- ( $C_{1-3}$ 亚烷基) -、-S- ( $C_{1-3}$ 亚烷基) -或-NH- ( $C_{1-3}$ 亚烷基) -。

[0076] 在前述式(I)的任一实施方案中, $R^2$ 为苯基或含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子的6元杂芳基,所述杂芳基含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子,其中苯基或杂芳基被0至3个 $R^{10}$ 取代。

[0077] 在前述式(I)的任一实施方案中, $L^2$ 为共价键。

[0078] 在式(I)的一个实施方案中,化合物由式(II)表示:



[0080]  $X^1$ 为C或N;

[0081]  $X^2$ 及 $X^3$ 各自独立地为CH、N、O或S;

[0082] Z为苯基或含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子的5至10元杂芳基,所述杂芳基含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子,其中苯基及杂芳基独立地被0至3个 $R^8$ 取代;

[0083]  $R^X$ 为 $-C(O)OR^{13}$ 或 $-C(O)NH-S(O)_2R^e$ ;

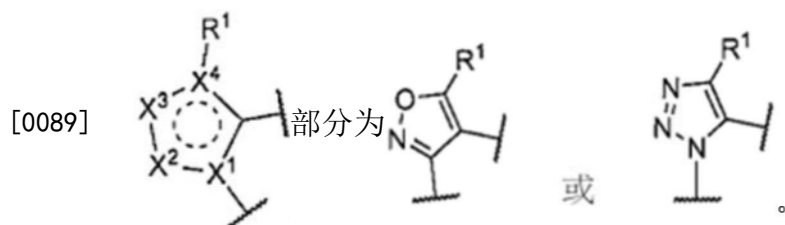
[0084]  $R^e$ 为 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基;

[0085]  $R^1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-5}$ 环烷基,其中烷基或环烷基被0至3个 $R^9$ 取代;

[0086]  $R^2$ 为苯基或含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子的6元杂芳基,所述杂芳基含有1至3个独立地选自N、O及S的杂原子,其中苯基或杂芳基被0至3个 $R^{10}$ 取代;及

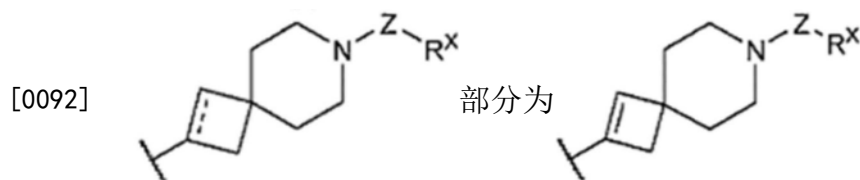
[0087]  $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{13}$ 与如上文所定义相同。

[0088] 在前述式(II)的任一实施方案中,



[0090] 在前述式(II)的任一实施方案中, $R^2$ 为苯基或吡啶基,其各自独立地被0至3个 $R^{10}$ 取代。

[0091] 在前述式(I)的任一实施方案中,

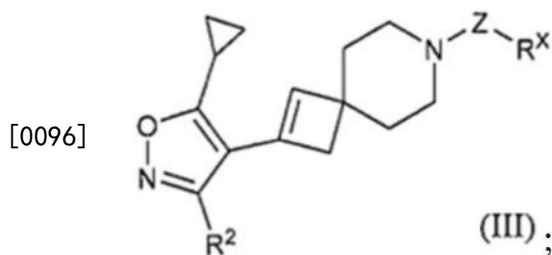


[0093] 在前述式(I)的任一实施方案中,Z为8至10元双环杂芳基,其中杂芳基独立地被0至3个 $R^8$ 取代。

[0094] 在前述式(I)的任一实施方案中, $R^X$ 为 $-C(O)OH$ 。

[0095] 在一个实施方案中,本发明的化合物由式(III)或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物表示:





[0097] 其中

[0098] Z为含有1或2个氮原子的6元单环杂芳基,或含有1或3个独立地选自N、O及S的杂原子的9至10元双环杂芳基,其中单环或双环杂芳基独立地被0至3个R<sup>8</sup>取代;

[0099] R<sup>2</sup>为苯基或吡啶基,其中苯基及吡啶基各自独立地被0至2个R<sup>10</sup>取代;

[0100] R<sup>8</sup>各自独立地为卤基、氰基、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基或C<sub>1-4</sub>卤烷氧基;

[0101] R<sup>10</sup>各自独立地为卤基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基或C<sub>1-4</sub>卤烷氧基;

[0102] R<sup>X</sup>为-C(O)OH或-C(O)NH-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>;及

[0103] R<sup>e</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基。

[0104] 在式(III)的一些实施方案中,Z为选自以下的杂芳基:吡啶基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并咪唑基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基及吡咯并三嗪基,其中杂芳基独立地被0至3个R<sup>8</sup>取代。在一些实施方案中,杂芳基独立地被0、1或2个R<sup>8</sup>取代。

[0105] 在式(III)的一些实施方案中,R<sup>2</sup>为苯基或吡啶基,其中苯基及吡啶基各自独立地被1或2个R<sup>10</sup>取代。

[0106] 在式(III)的一些实施方案中,R<sup>8</sup>各自独立地为F、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>或-OCHF<sub>2</sub>。

[0107] 在式(III)的一些实施方案中,R<sup>10</sup>各自独立地为Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>或-OCF<sub>3</sub>。

[0108] 在式(III)的一些实施方案中,R<sup>X</sup>为-C(O)OH或-C(O)NH-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>;且R<sup>e</sup>为甲基、乙基、异丙基或环丙基。

[0109] 在式(I)或式(II)的一个实施方案中,X<sup>1</sup>为C。

[0110] 在式(I)或式(II)的一个实施方案中,X<sup>2</sup>为N。

[0111] 在式(I)或式(II)的一个实施方案中,X<sup>3</sup>为O。

[0112] 在式(I)的一个实施方案中,X<sup>4</sup>为C。

[0113] 在式(I)的一个实施方案中,X<sup>1</sup>为C且X<sup>4</sup>为C。

[0114] 在式(I)或式(II)的一个实施方案中,X<sup>2</sup>及X<sup>3</sup>中的一者为N且X<sup>2</sup>及X<sup>3</sup>中的另一者为O。

[0115] 在式(I)或式(II)的一个实施方案中,X<sup>2</sup>为N且X<sup>3</sup>为O。

[0116] 在式(I)或式(II)的一个实施方案中,X<sup>2</sup>为O且X<sup>3</sup>为N。

[0117] 在式(I)或式(II)的一个实施方案中,X<sup>1</sup>为C;X<sup>2</sup>为N;且X<sup>3</sup>为O。

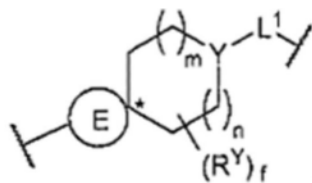
[0118] 在式(I)的一个实施方案中,X<sup>1</sup>为C;X<sup>2</sup>及X<sup>3</sup>中的一者为N,且X<sup>2</sup>及X<sup>3</sup>中的另一者为O;且X<sup>4</sup>为C。

[0119] 在式(I)的一个实施方案中,X<sup>1</sup>为C;X<sup>2</sup>为N;X<sup>3</sup>为O;且X<sup>4</sup>为C。

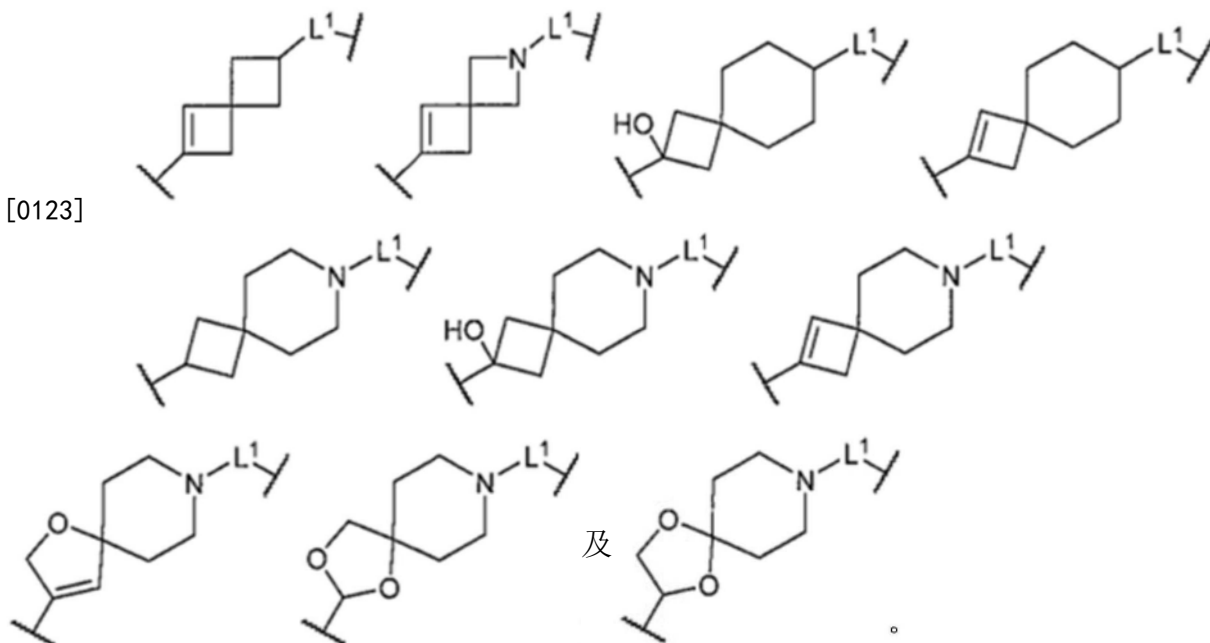
[0120] 在式(I)的一个实施方案中,X<sup>1</sup>为C;X<sup>2</sup>为O;X<sup>3</sup>为N;且X<sup>4</sup>为C。

[0121] 在式(I)或式(II)的一个实施方案中, $X^1$ 为N; $X^2$ 为N;且 $X^3$ 为N。

[0122] 在式(I)的一个实施方案中, 部分选自:

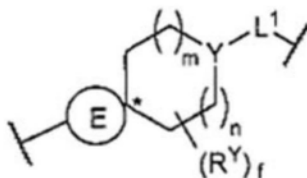


[0123]

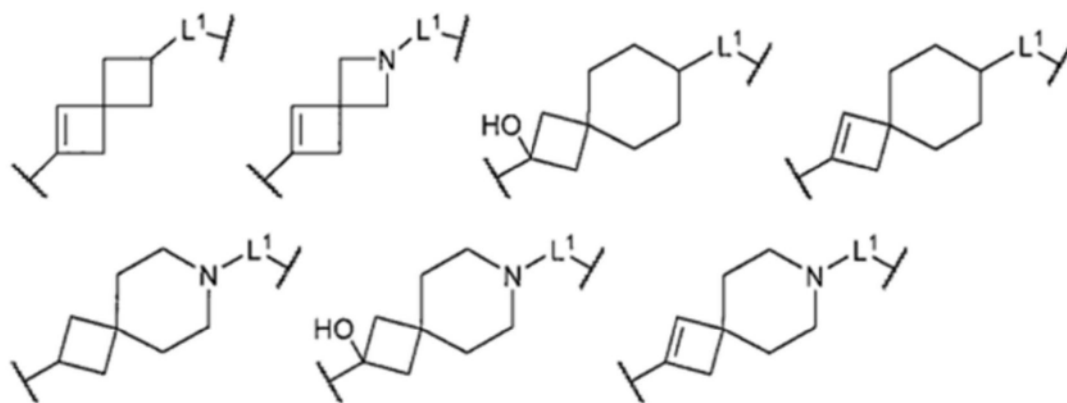


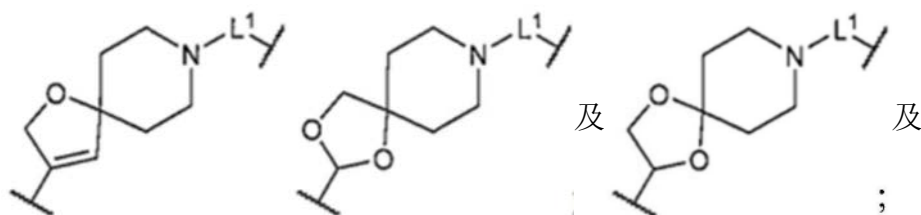
[0124] 在式(I)的一个实施方案中, $L^1$ 为共价键、0、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{NR}^{16}-$ 。此实施方案中包括其中 $L^1$ 为共价键、0或 $-\text{OCH}_2-$ 的化合物。此实施方案中亦包括其中 $L^1$ 为共价键的化合物。

[0125] 在式(I)的一个实施方案中, 部分选自:



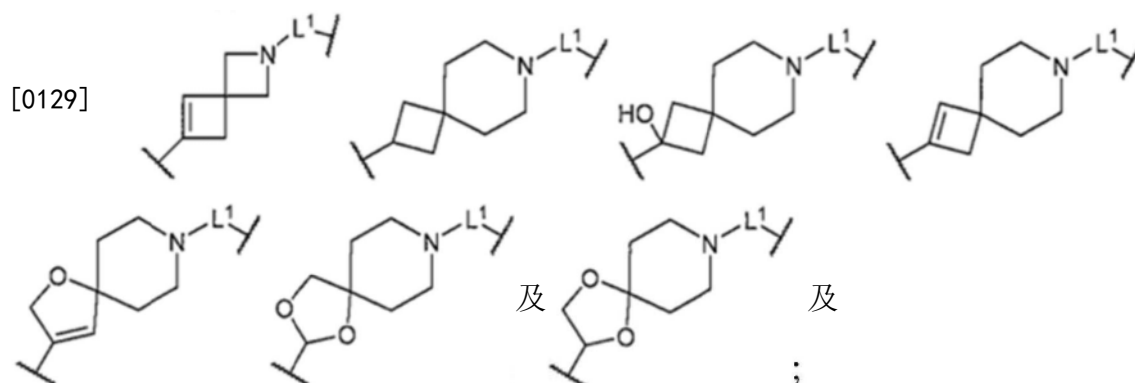
[0126]





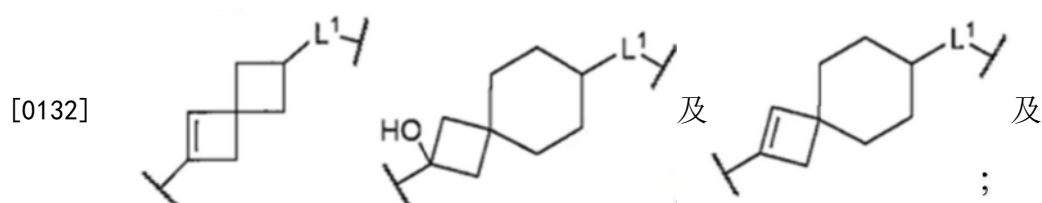
[0127]  $L^1$ 为共价键、 $O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 或 $-NR^{16}-$ 。此实施方案中包括其中 $L^1$ 为共价键、 $O$ 或 $-OCH_2-$ 的化合物。此实施方案中亦包括其中 $L^1$ 为共价键的化合物。

[0128] 在式(I)的一个实施方案中，部分选自：



[0130]  $L^1$ 为共价键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2OCH_2-$ 。此实施方案中包括其中 $L^1$ 为共价键的化合物。

[0131] 在式(I)的一个实施方案中，部分选自：

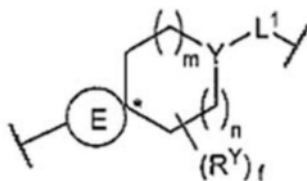


[0133]  $L^1$ 为共价键、 $O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 或 $-NR^{16}-$ 。此实施方案中包括其中 $L^1$ 为共价键、 $O$ 或 $-OCH_2-$ 的化合物。此实施方案中亦包括其中 $L^1$ 为共价键的化合物。

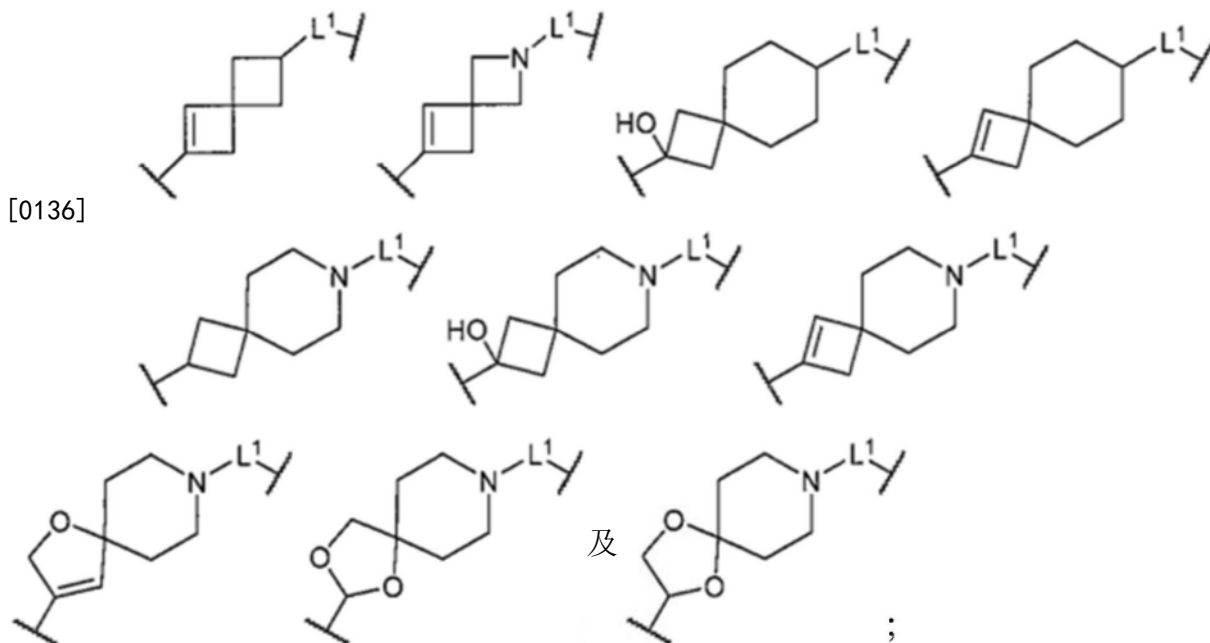
[0134] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中， $Z$ 为芳基或含有1至3个独立地选自 $N$ 、 $O$ 及 $S$ 的杂原子的5至10元杂芳基，其中苯基及杂芳基独立地被0至5个 $R^8$ 取代。此实施方案中包括满足以下条件的化合物：其中 $Z$ 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]异噁唑基、苯并[d]噁二唑基、苯并[d]噻唑基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶

基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噌啉基、异喹啉基、喹啉基或喹噁啉基,各自被0至1个 $R^8$ 取代。

[0135] 在式(I)的一个实施方案中, 部分选自:



[0136]



[0137]  $L^1$ 为共价键、O或 $-OCH_2-$ ;及

[0138] Z为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]异噁唑基、苯并[d]噁二唑基、苯并[d]噻唑基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑基、吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噌啉基、异喹啉基、喹啉基或喹噁啉基,各自被0至1个 $R^8$ 取代。

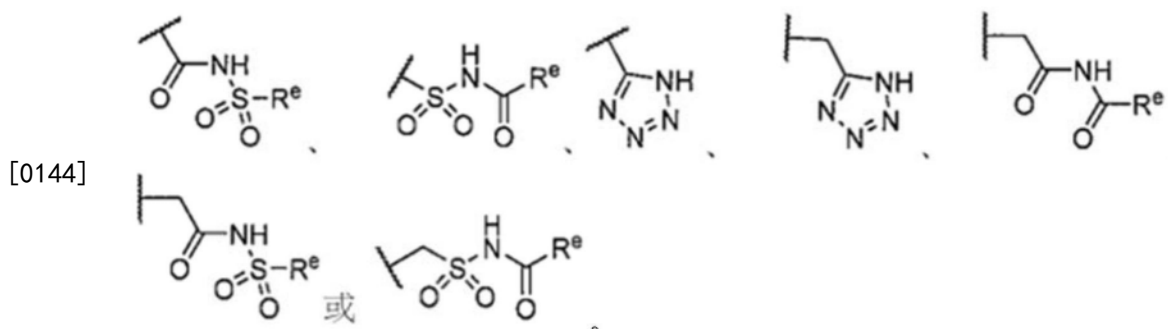
[0139] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $L^3$ 为共价键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 或 $-OCH_2-$ 。

[0140] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $L^3$ 为共价键。

[0141] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $L^3$ 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 或 $-OCH_2-$ 。

[0142] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $L^3$ 为共价键或 $-C(O)NHCH_2-$ 。

[0143] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $R^Z$ 为 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{14a}R^{14b}$ 、



[0145] 此实施方案中包括其中 $L^3$ 为共价键的化合物。

[0146] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $R^x$ 为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{环丙基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}\text{环丙基})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{羧基(三羟基)四氢吡喃基})$ 。此实施方案中包括满足以下条件的化合物:其中 $R^x$ 为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2(\text{环丙基})$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{羧基(三羟基)四氢吡喃基})$ 。

[0147] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $L^2$ 为共价键或 $-\text{CH}(\text{环丙基})-$ 。

[0148] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $L^2$ 为共价键。

[0149] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $L^2$ 为 $-\text{CH}(\text{环丙基})-$ 且 $R^2$ 为环丙基。

[0150] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $R^2$ 为 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、苯基或吡啶基,其中苯基及吡啶基独立地被1至3个 $R^{10}$ 取代。

[0151] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $R^2$ 为环丙基、环己基、苯基或吡啶基,其中苯基及吡啶基独立地被1至3个 $R^{10}$ 取代。

[0152] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $R^2$ 为环己基、苯基或吡啶基,其中苯基及吡啶基独立地被1至3个 $R^{10}$ 取代;且 $L^2$ 为共价键。

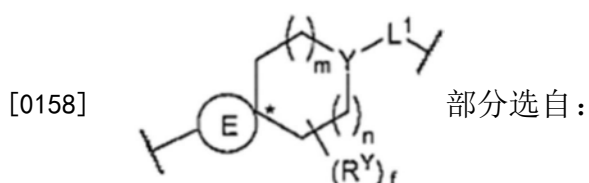
[0153] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $R^1$ 为 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{3-4}$ 环烷基或 $\text{C}_{4-5}$ 杂环基,其中烷基、环烷基及杂环基各自被0至3个 $R^9$ 取代。

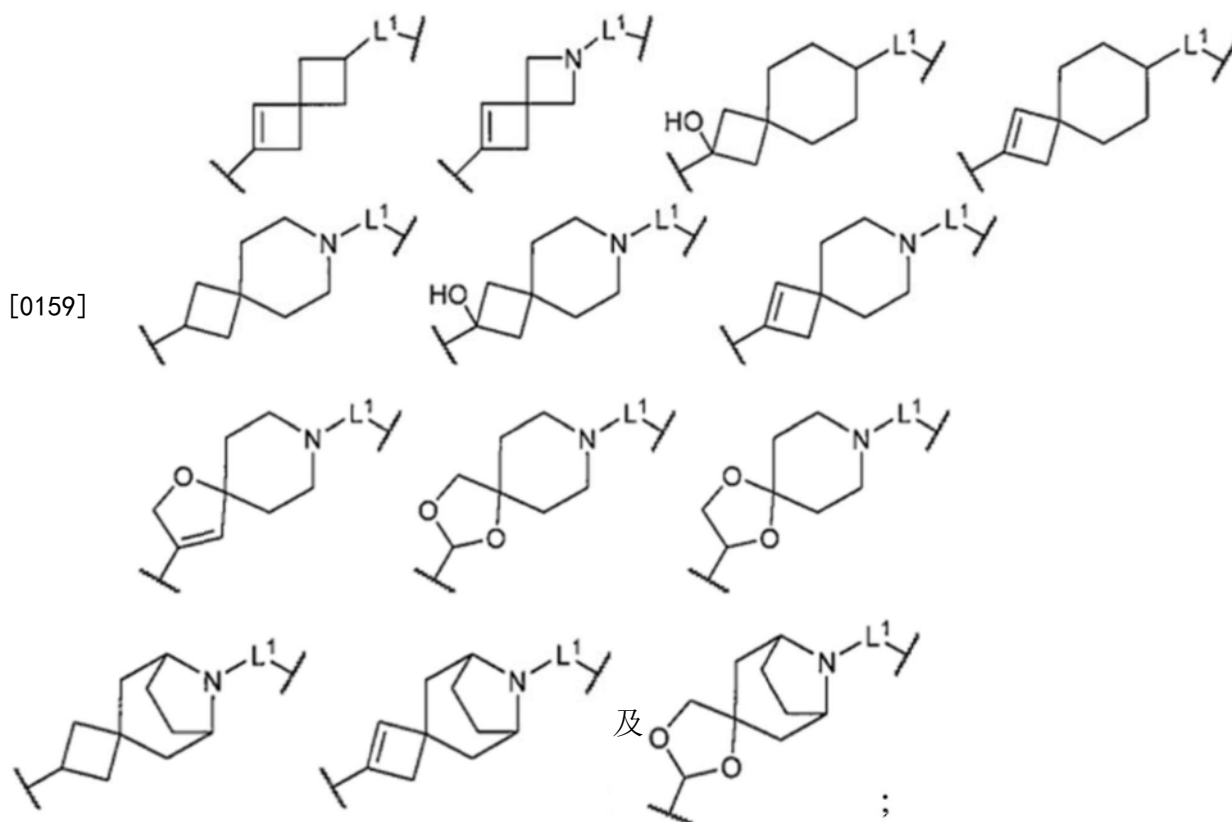
[0154] 在式(I)、式(II)或式(III)的一个实施方案中, $R^1$ 为 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基或甲基环丙基。

[0155] 一个实施方案提供式(I)的化合物,其中:

[0156]  $X^1$ 为C, $X^2$ 为N, $X^3$ 为O且 $X^4$ 为C;或 $X^1$ 为N, $X^2$ 为N, $X^3$ 为C且 $X^4$ 为C;

[0157] Y为CH或N;





[0160]  $L^1$ 为共价键、O或 $-OCH_2-$ ，条件是当Y为N时， $L^1$ 为共价键；

[0161] Z为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]异噁唑基、苯并[d]噁二唑基、苯并[d]噻唑基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吲唑基、吲哚基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噌啉基、异喹啉基、喹啉基或喹噁啉基，各自被0至1个 $R^8$ 取代；

[0162]  $R^8$ 为F、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ ；

[0163]  $R^x$ 为 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH$ (环丙基)、 $-C(O)NHCH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)NHS(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)NHS(O)_2$ (环丙基)、 $-OCH_2C(O)OH$ 或 $-C(O)O$ (羧基(三羟基)四氢吡喃基)；

[0164]  $L^2$ 为共价键；

[0165]  $R^1$ 为 $-CHF_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基或甲基环丙基；

[0166]  $R^2$ 为环己基、苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基独立地被1至3个 $R^{10}$ 取代；及

[0167]  $R^{10}$ 各自独立地为F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 。

[0168] 在一个实施方案中，本发明的化合物由式(III)或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物表示；其中：

[0169] Z为含有1或3个独立地选自N、O及S的杂原子的9至10元双环杂芳基，其中双环杂芳基独立地被0至3个 $R^8$ 取代；

[0170]  $R^2$ 为苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基各自独立地被0至2个 $R^{10}$ 取代；

[0171]  $R^8$ 各自独立地为F、Cl、氰基、羟基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 卤烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基或 $C_{1-2}$ 卤烷氧

基；

[0172]  $R^{10}$ 各自独立地为F、Cl、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 氟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基或 $C_{1-2}$ 氟烷氧基；

[0173]  $R^X$ 为-C(O)OH。

[0174] 在一个实施方案中，本发明的化合物由式(III)或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物表示；其中：

[0175] Z为含有1或3个独立地选自N、O及S的杂原子的9元双环杂芳基，其中双环杂芳基独立地被0至3个 $R^8$ 取代；

[0176]  $R^2$ 为苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基各自独立地被0至2个 $R^{10}$ 取代；

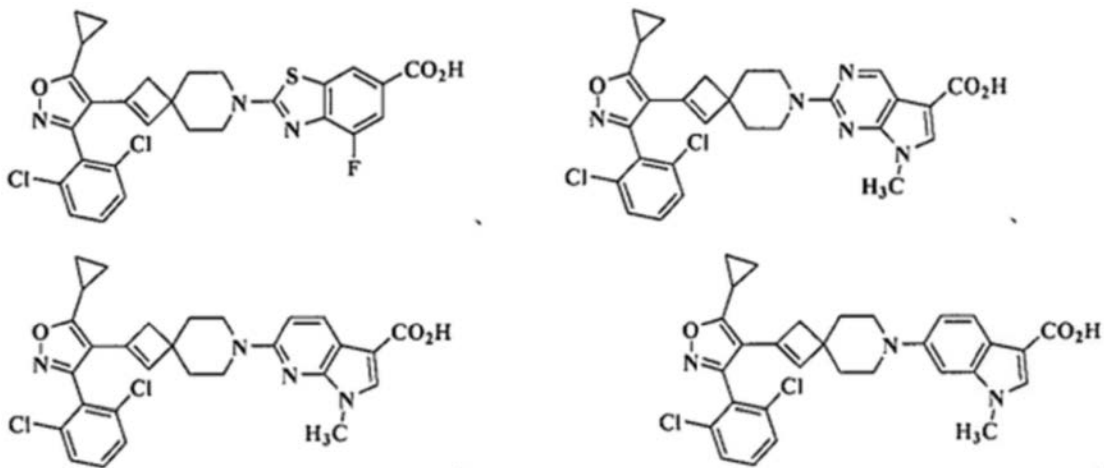
[0177]  $R^8$ 各自独立地为F、Cl、氰基、羟基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 卤烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基或 $C_{1-2}$ 卤烷氧基；

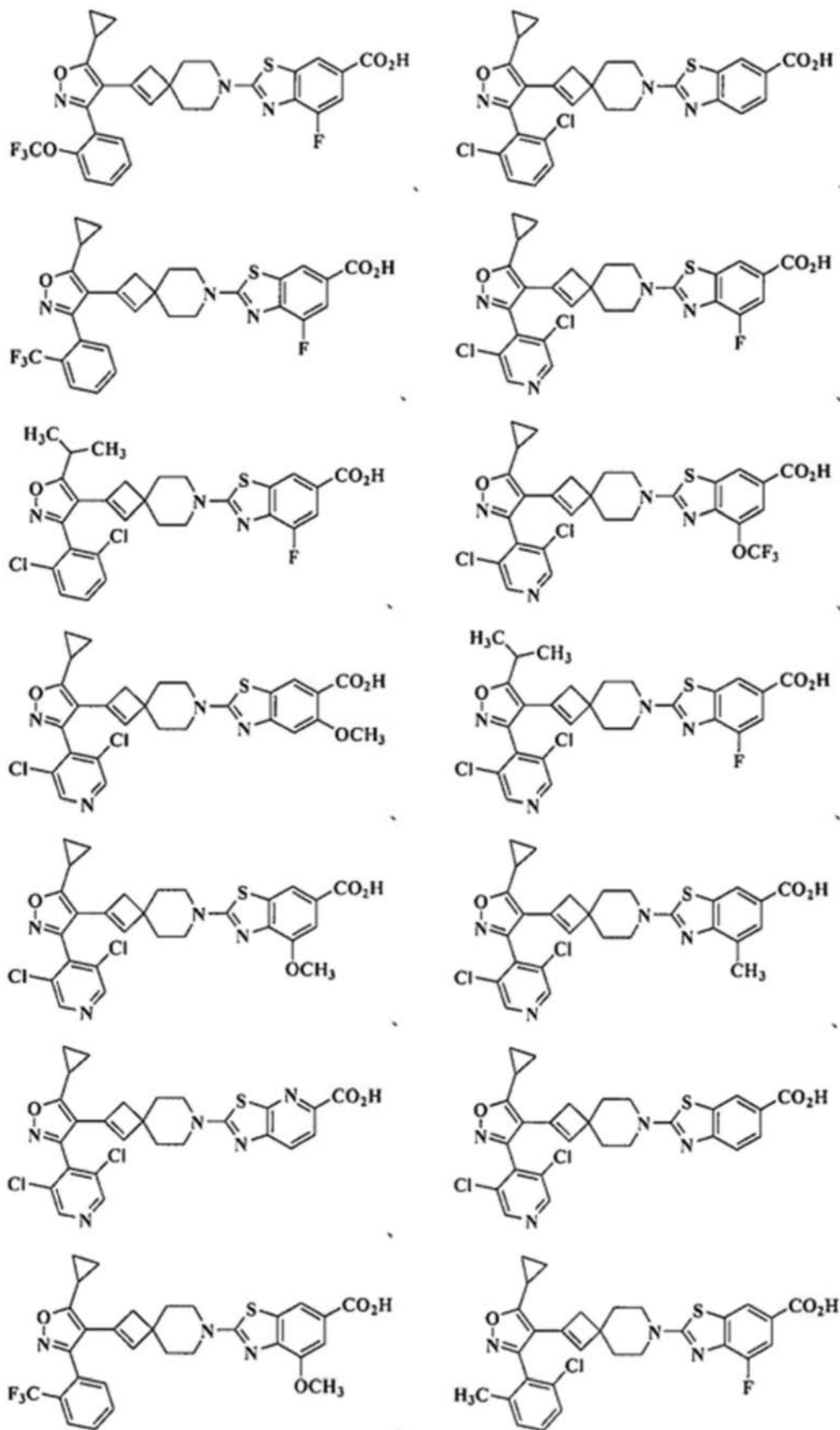
[0178]  $R^{10}$ 各自独立地为F、Cl、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 氟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基或 $C_{1-2}$ 氟烷氧基；及

[0179]  $R^X$ 为-C(O)OH。

[0180] 在一个实施方案中，本发明提供选自以下的化合物：

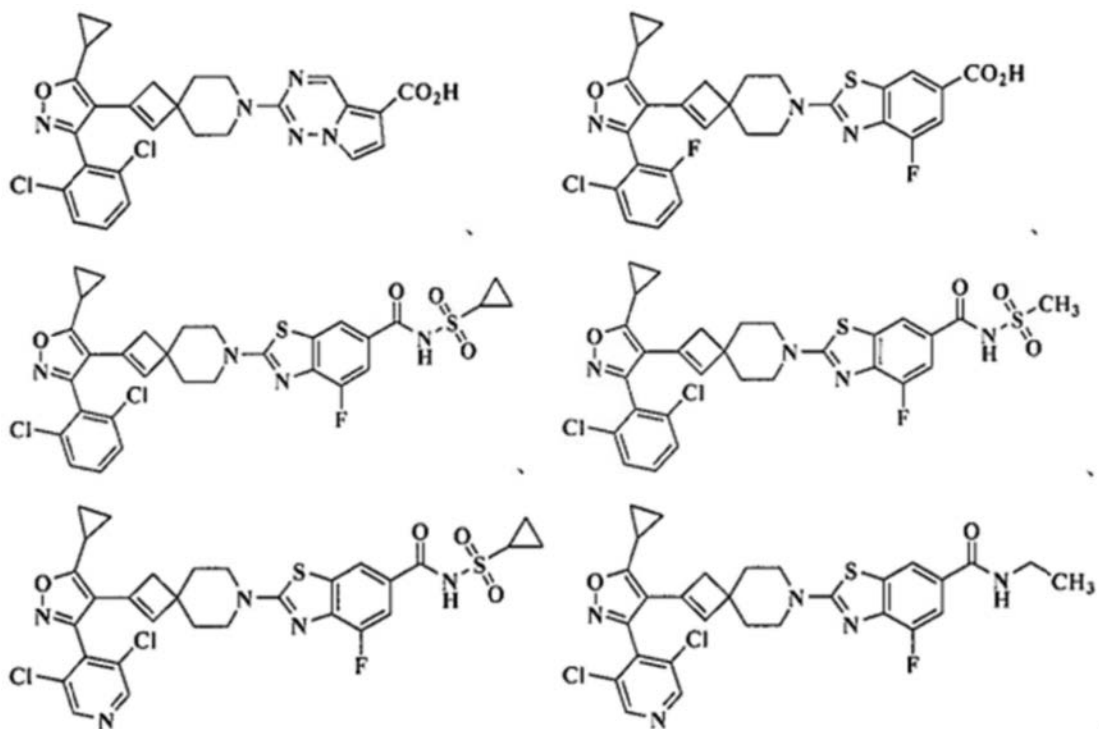
[0181]



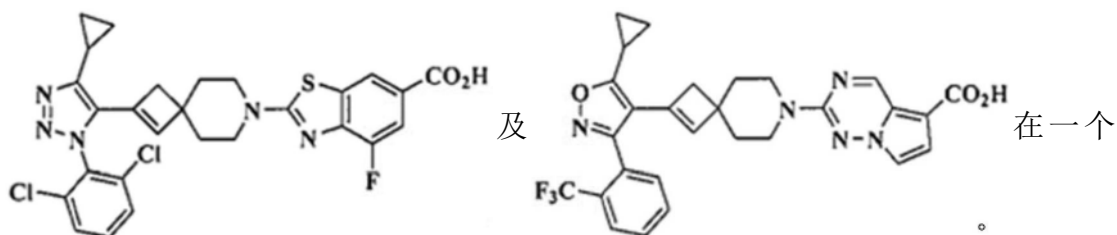




[0183]

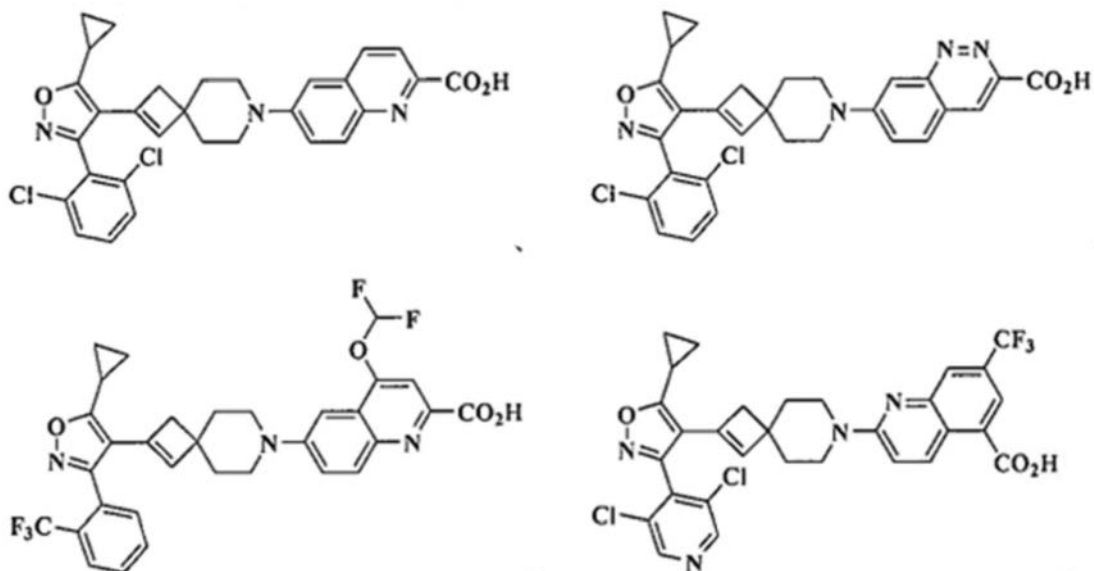


[0184]

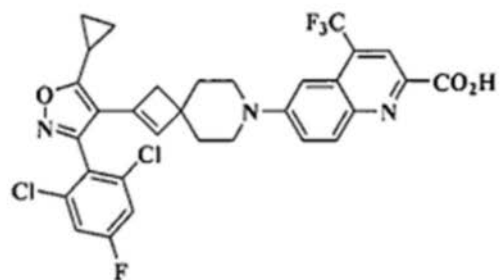
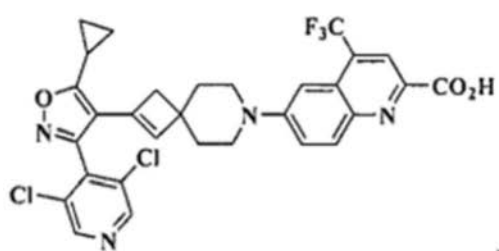
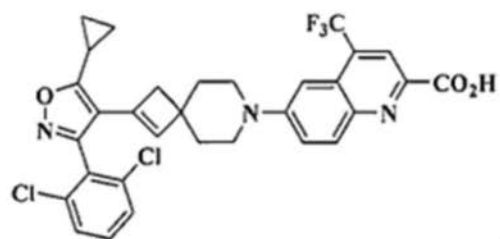
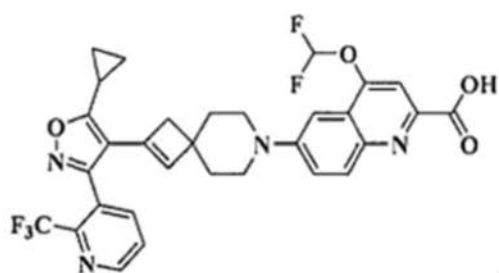
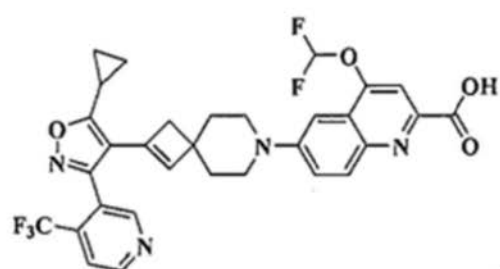
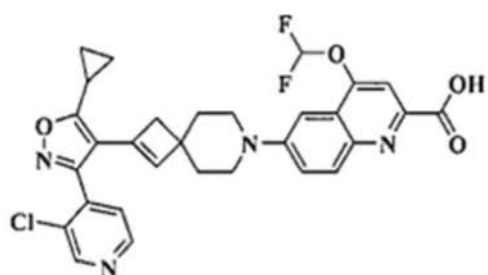
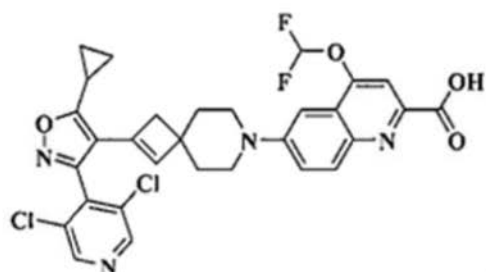
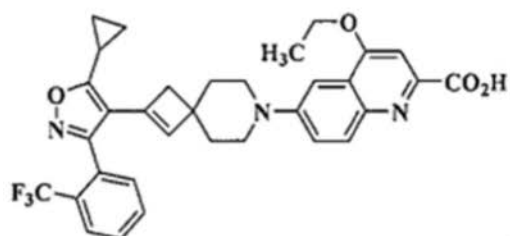
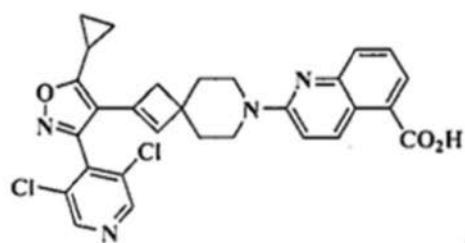
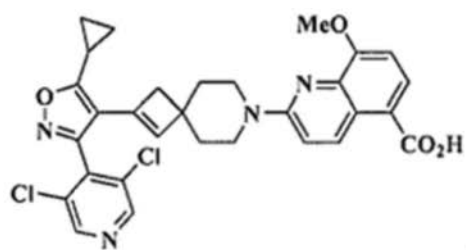


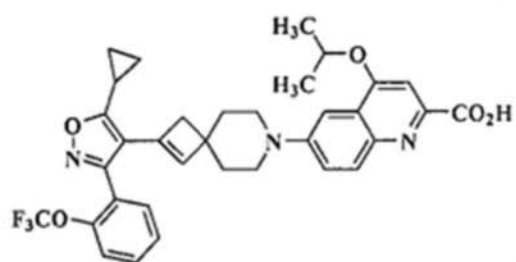
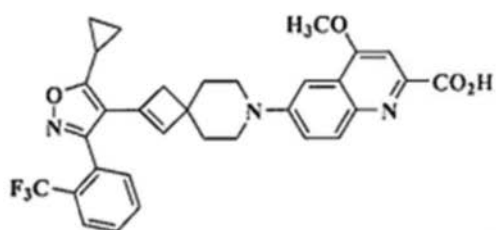
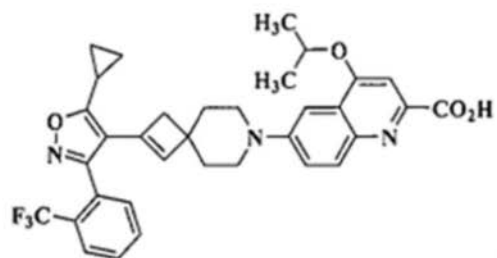
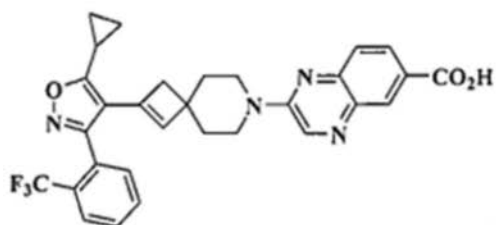
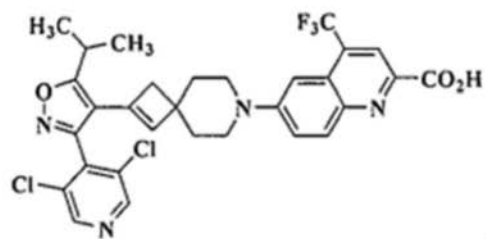
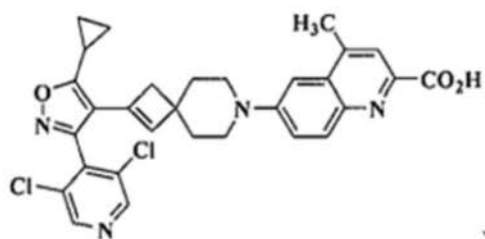
实施方案中,本发明提供选自以下的化合物:

[0185]

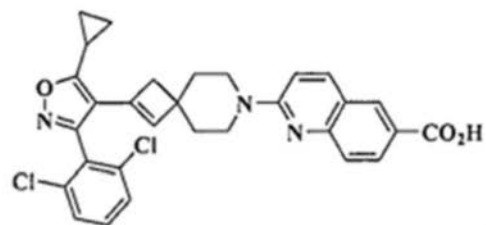
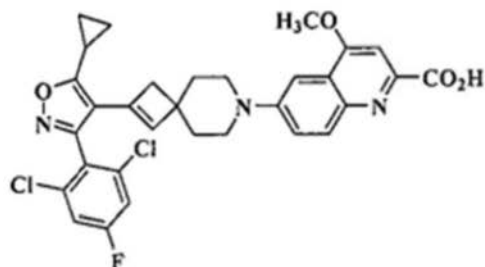
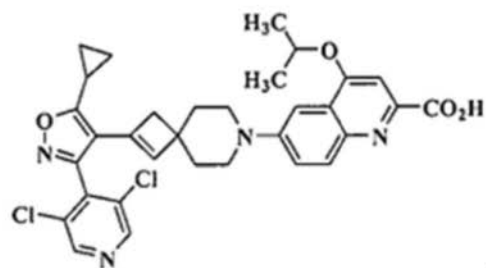
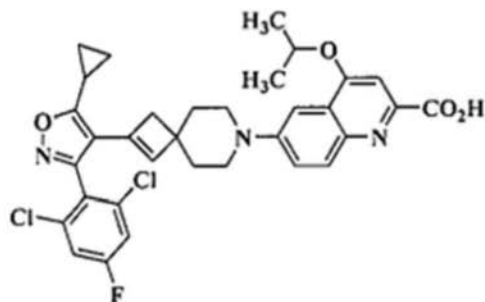
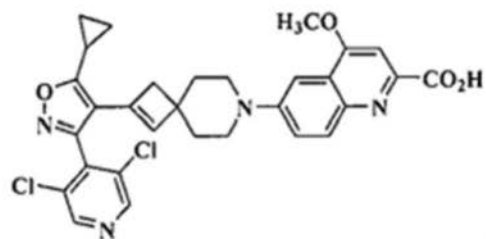
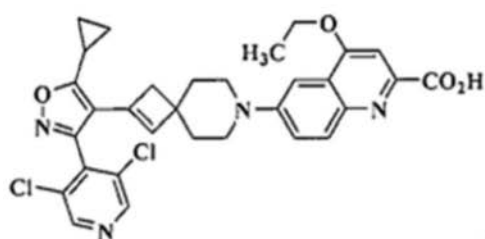


[0186]

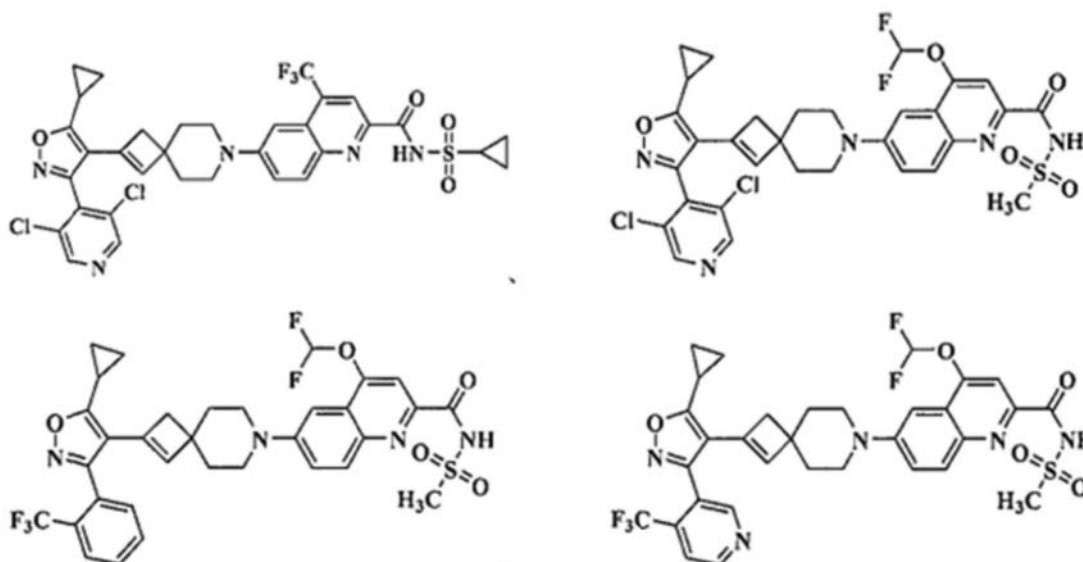




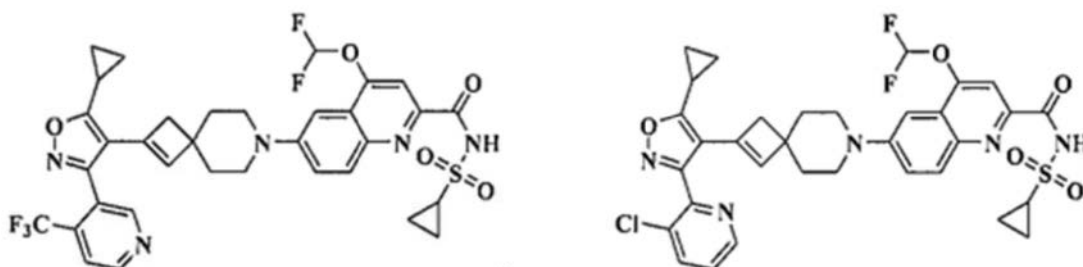
[0187]



[0188]

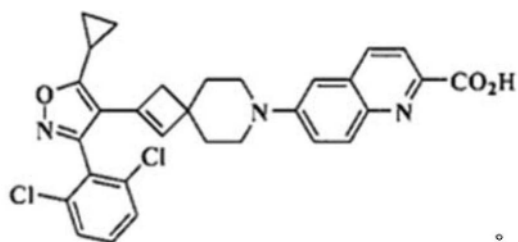


[0189]



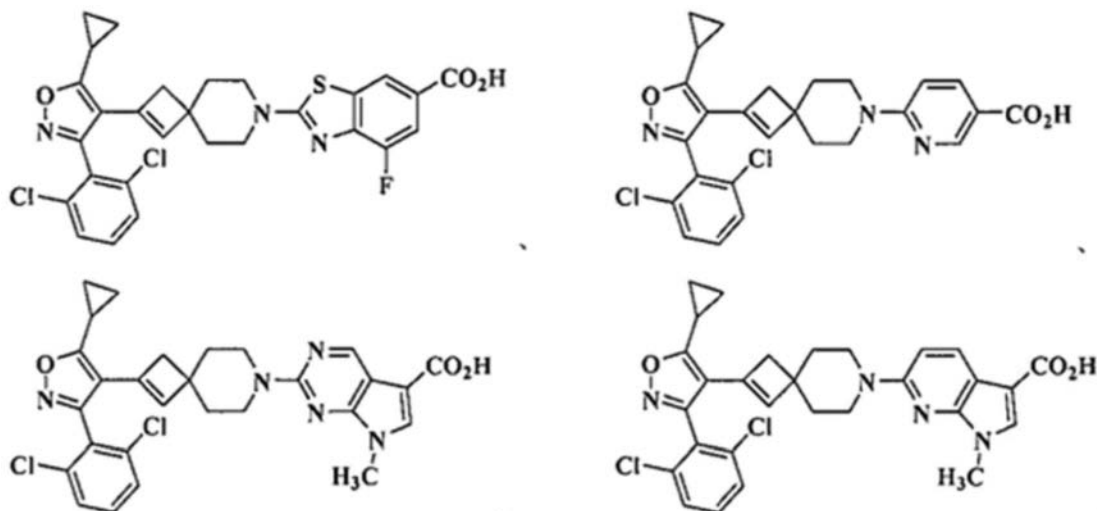
及

[0190]

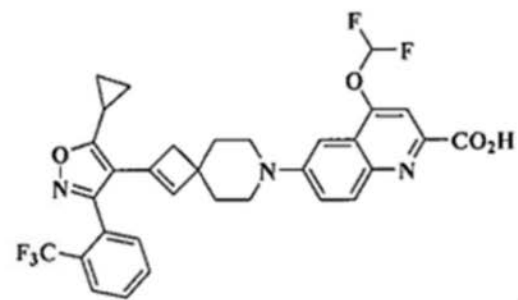
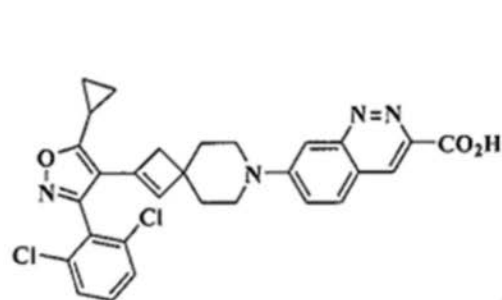
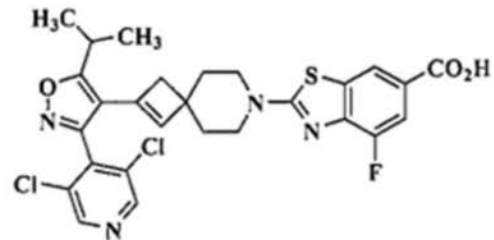
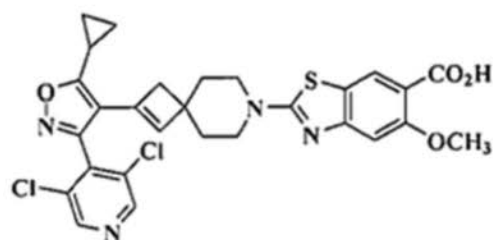
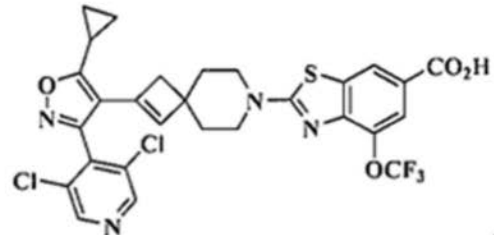
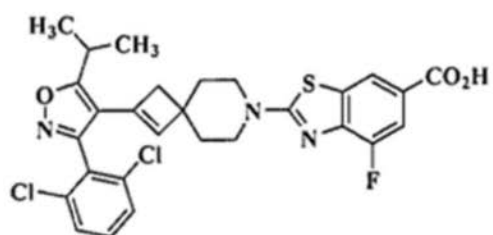
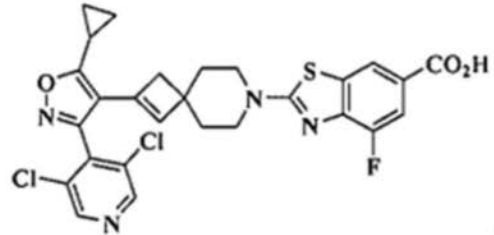
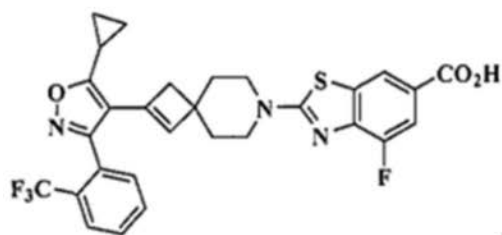
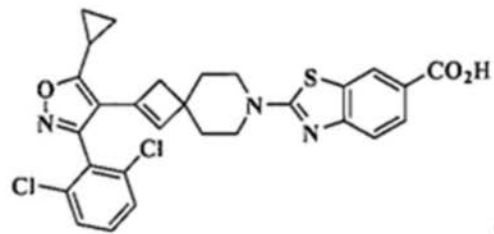
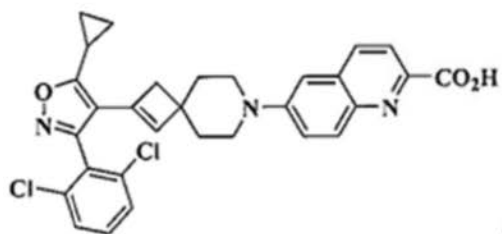
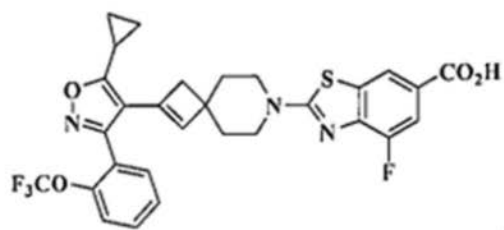
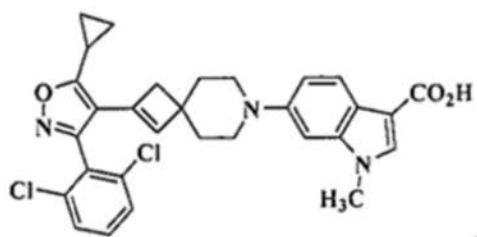


[0191] 在一个实施方案中,本发明提供选自以下的化合物:

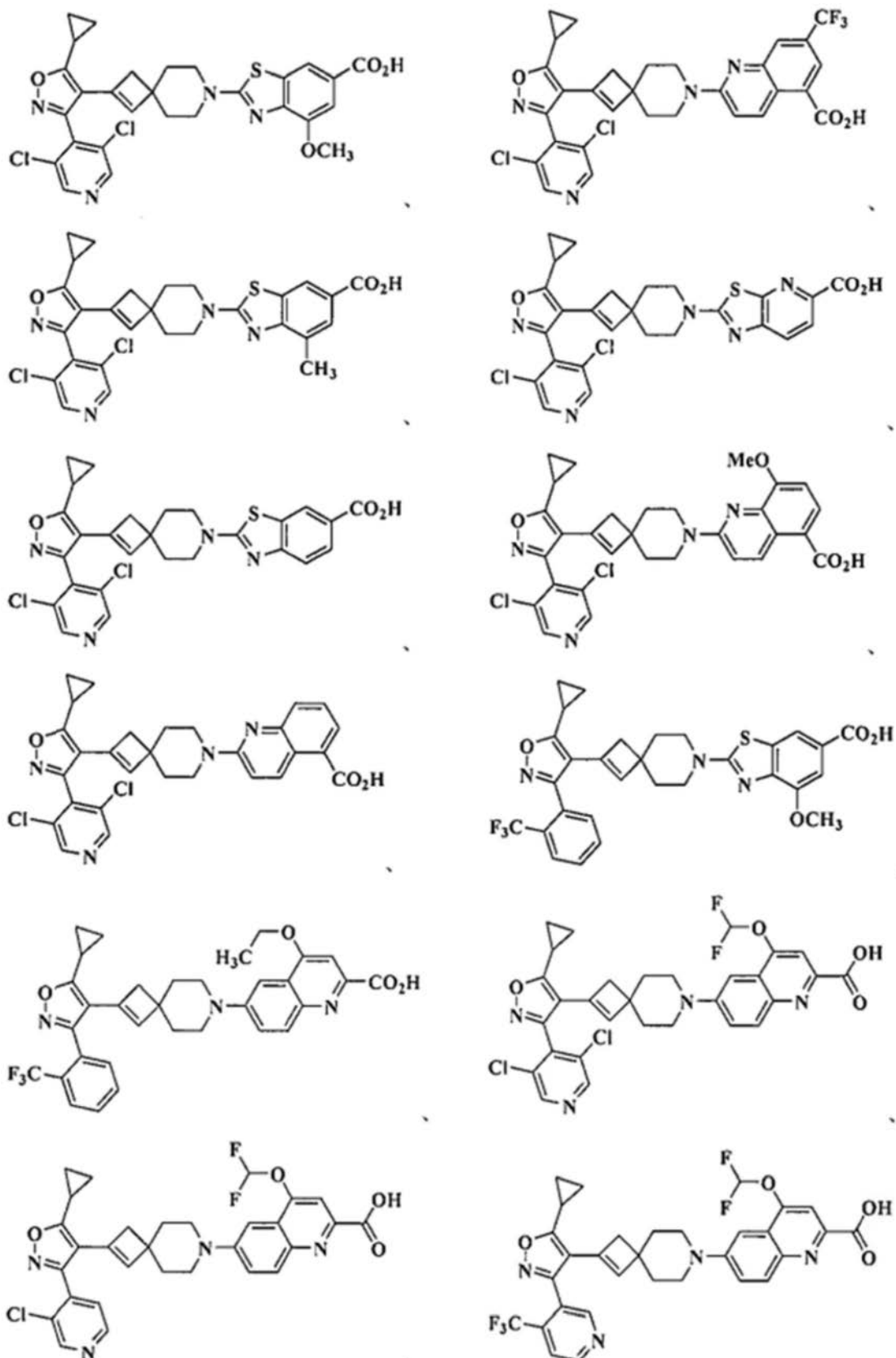
[0192]



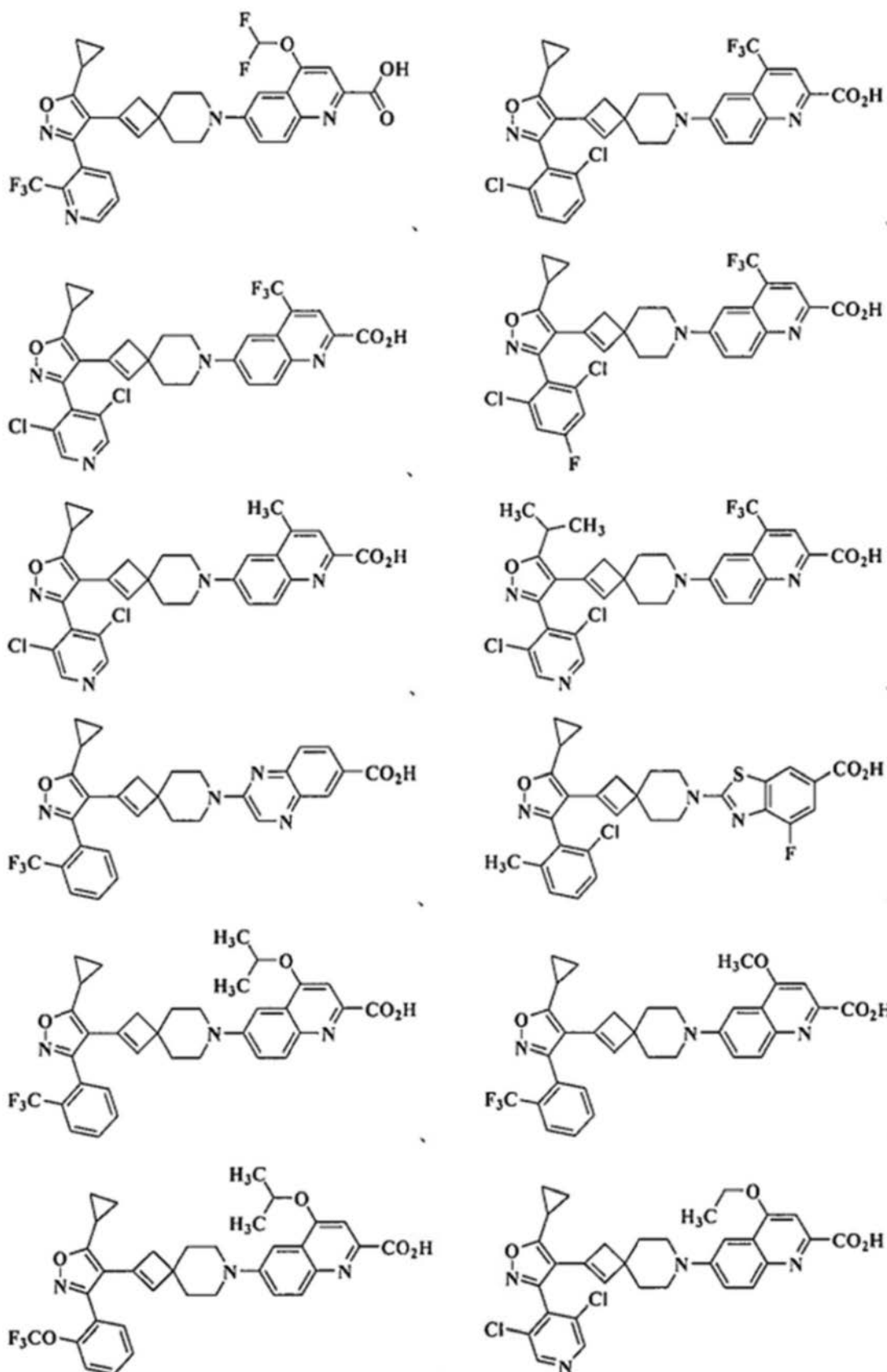
[0193]



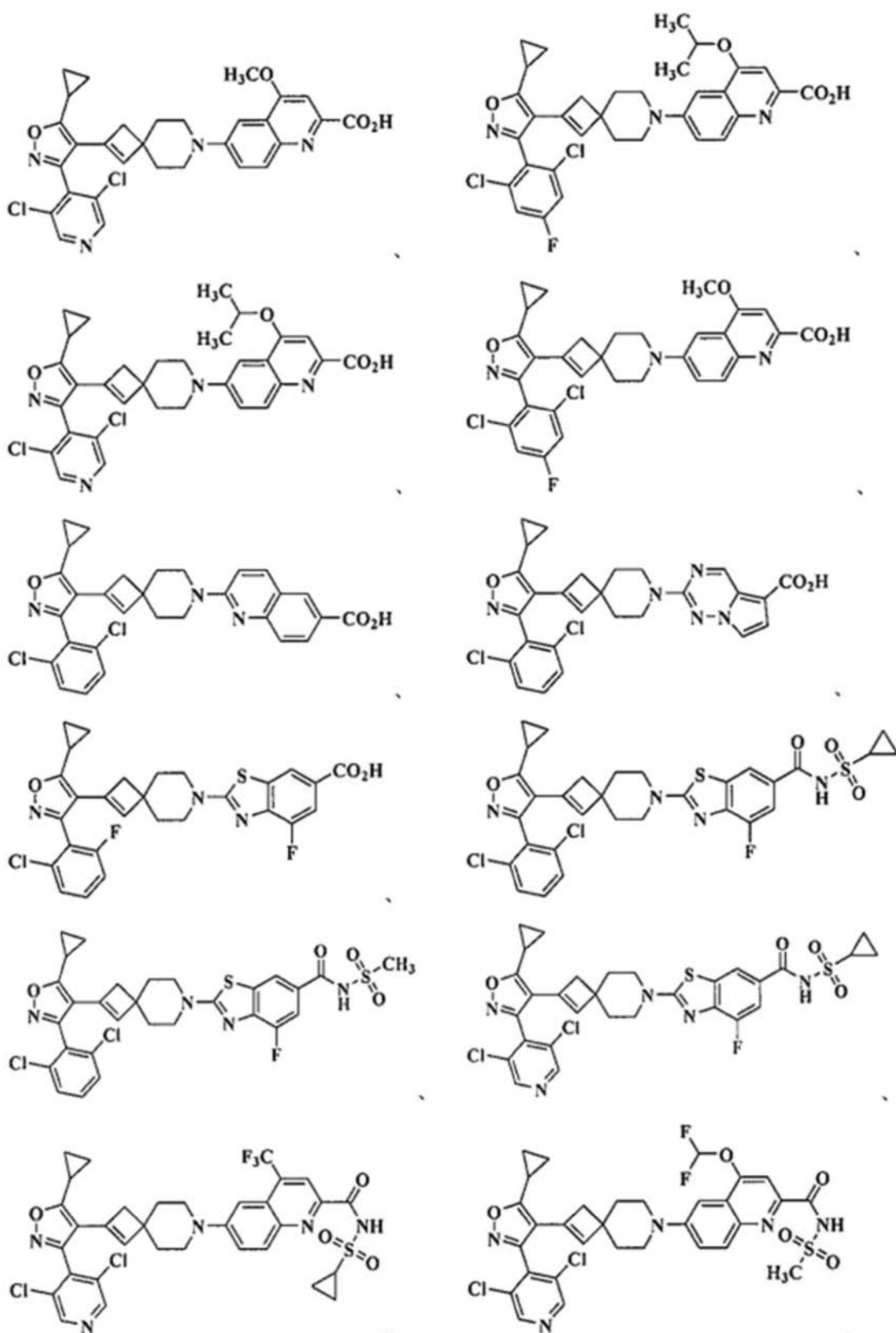
[0194]



[0195]

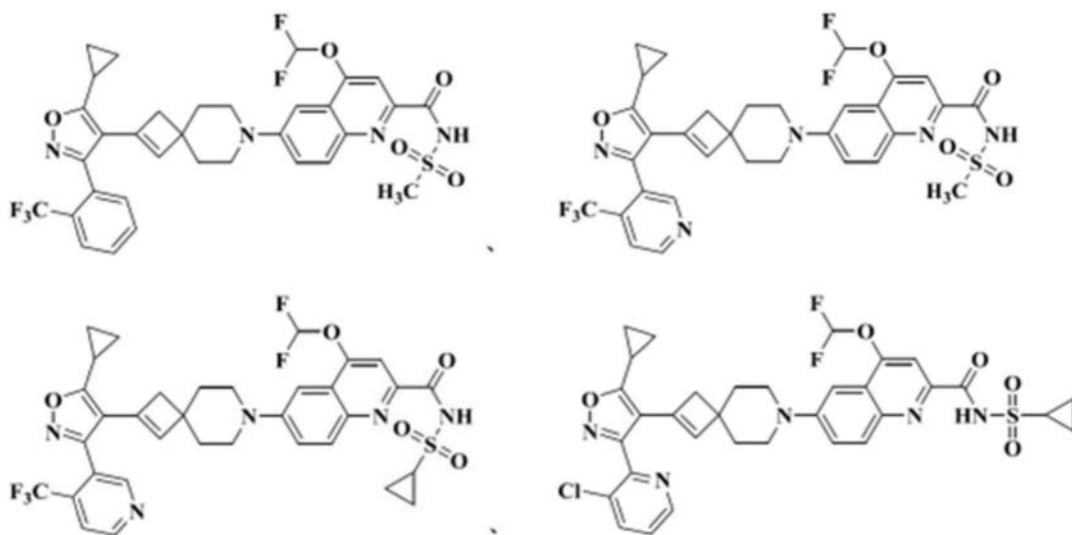


[0196]

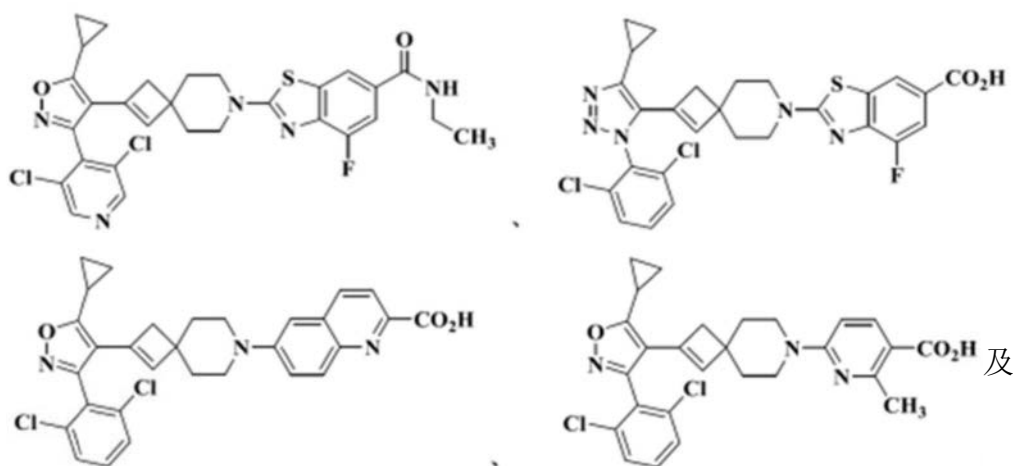




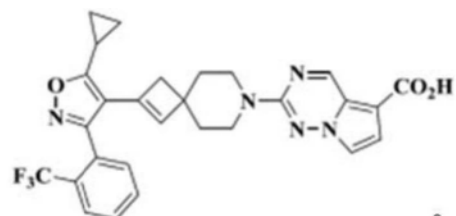
[0197]



[0198]

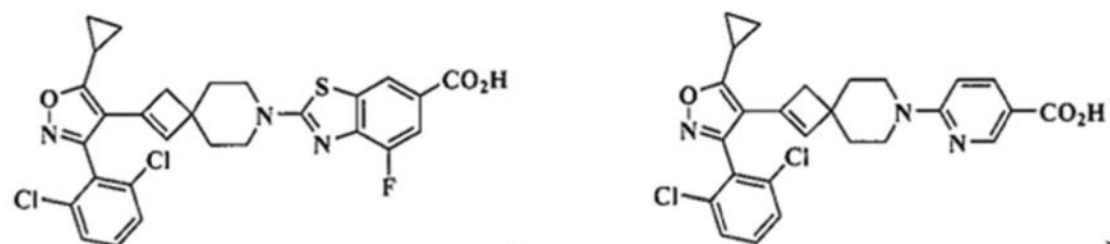


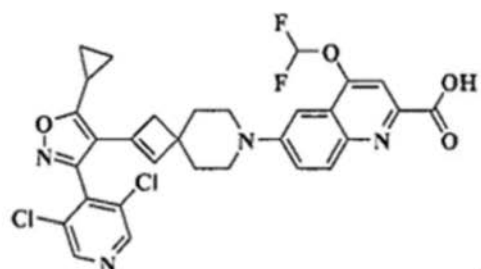
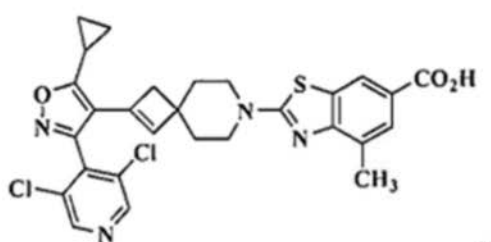
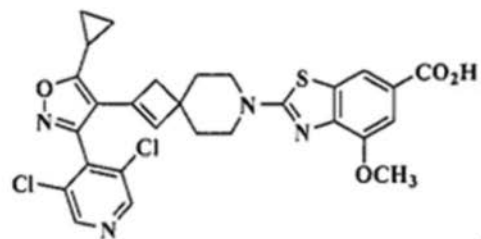
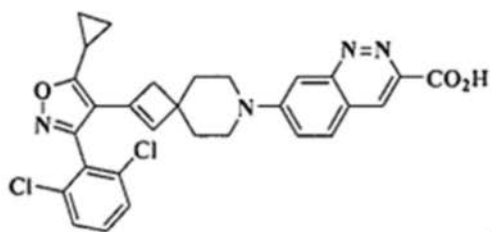
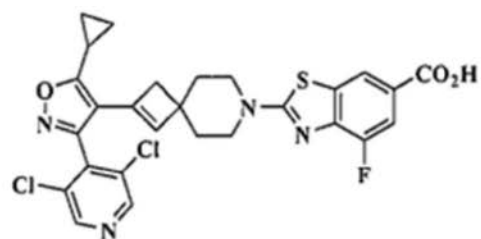
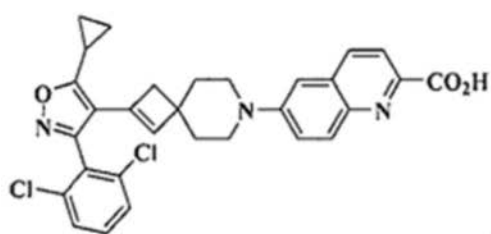
[0199]



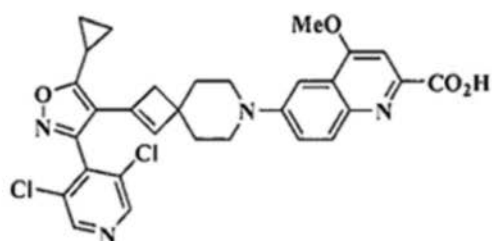
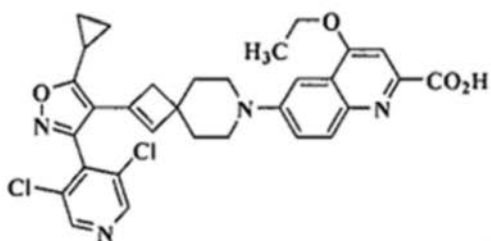
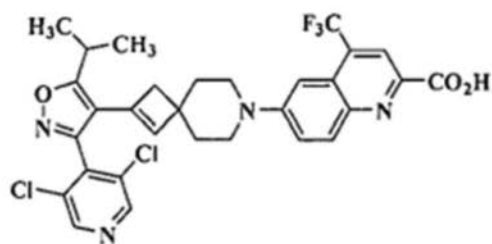
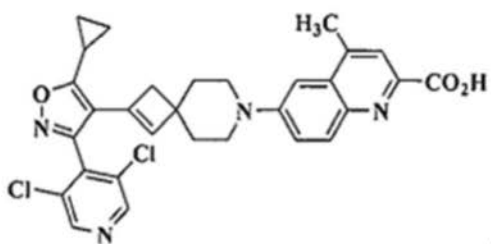
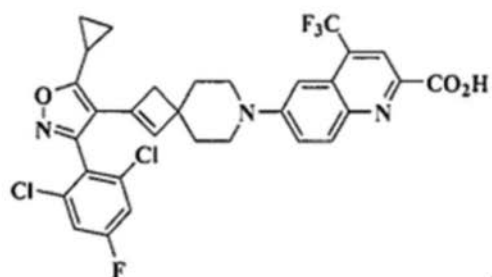
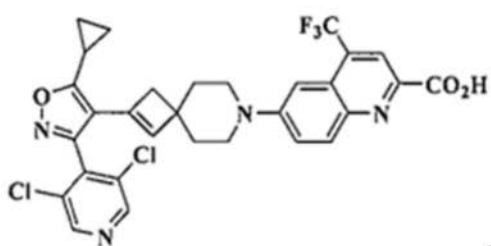
[0200] 在一个实施方案中,本发明提供选自以下的化合物:

[0201]





[0202]





[0204] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0205] 在一个实施方案中,本发明尤其提供选自如说明书中所描述的任一实施例的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0206] 在一个实施方案中,本发明的化合物的FXR  $EC_{50}$ 值 $\leq 5000$ nM,使用瞬时人类FXR/Gal4-萤光素酶报道基因分析法;在另一实施方案中,本发明的化合物的FXR  $EC_{50}$ 值 $\leq 1000$ nM;在另一实施方案中,本发明的化合物的FXR  $EC_{50}$ 值 $\leq 500$ nM;在另一实施方案中,本发明的化合物的FXR  $EC_{50}$ 值 $\leq 200$ nM;在另一实施方案中,本发明的化合物的FXR  $EC_{50}$ 值 $\leq 100$ nM;在另一实施方案中,本发明的化合物的FXR  $EC_{50}$ 值 $\leq 50$ nM。

[0207] II. 药物组合物、治疗用途及组合

[0208] 在另一实施方案中,本发明提供一种组合物,其包含本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物中的至少一者。

[0209] 在另一实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体及本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物中的至少一者。

[0210] 在另一实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体及治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物中的至少一者。

[0211] 在另一实施方案中,本发明提供一种用于制备本发明的化合物的方法。

[0212] 在另一实施方案中,本发明提供一种用于制备本发明的化合物的中间体。

[0213] 在另一实施方案中,本发明提供一种如上文所定义的药物组合物,其进一步包含一或多种其他治疗剂。

[0214] 在另一实施方案中,本发明提供一种用于治疗需要此类治疗的患者中的与胆酸失调相关的疾病、病症或病状的方法,且该方法包含向该患者给予治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0215] 在另一实施方案中,本发明提供一种用于治疗需要此类治疗的患者中的与法尼醇X受体(FXR)活性相关的疾病、病症或病状的方法,其包含向该患者给予治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0216] 在另一实施方案中,本发明提供一种用于治疗疾病、病症或病状的方法,其包含单独或任选与另一种本发明的化合物及/或至少一种其他类型的治疗剂组合地,向需要此类治疗的患者给予治疗有效量的本发明的化合物中的至少一者。

[0217] 在另一实施方案中,本发明提供一种用于在患者中引发法尼醇X受体(FXR)激动效应的方法,其包含向该患者给予治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0218] 在一些实施方案中,疾病、病症或病状与FXR功能障碍相关,包括病理性纤维化、癌症、炎性病症、代谢性或胆汁郁积性病症。

[0219] 在一些实施方案中,疾病、病症或病状与纤维化相关,包括肝纤维化、胆纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、皮肤纤维化、眼纤维化及胰纤维化。

[0220] 在其他实施方案中,疾病、病症或病状与细胞增生性病症相关,例如癌症。在一些实施方案中,癌症包括实体肿瘤生长或赘瘤形成。在其他实施方案中,癌症包括肿瘤转移。在一些实施方案中,癌症为肝脏、胆囊、小肠、大肠、肾脏、前列腺、膀胱、血液、骨头、大脑、乳房、中枢神经系统、子宫颈、结肠、子宫内膜、食道、生殖器、泌尿生殖道、头部、喉、肺部、肌肉组织、颈部、口腔粘膜或鼻粘膜、卵巢、胰脏、皮肤、脾、胃、睾丸或甲状腺的癌症。在其他实施方案中,癌症为癌瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤或精原细胞瘤。

[0221] 可根据本发明预防、调节或治疗的与FXR活性相关的疾病、病症或病状的实例包括(但不限于)移植注射、纤维化病症(例如肝纤维化、肾脏纤维化)、炎性病症(例如急性肝炎、慢性肝炎、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、大肠急躁症(IRS)、炎性肠病(IRD)),以及细胞增生性病症(例如癌症、骨髓瘤、纤维瘤、肝细胞癌、结肠直肠癌、前列腺癌、白血病、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、实体肿瘤)。

[0222] 适于通过本发明的化合物预防或治疗的纤维化病症、炎性病症以及细胞增生性病症包括(但不限于)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、酒精性或非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、药物诱导的肝炎、胆硬化、门静脉高血压、再生障碍、肝功能低下、肝血流病症、肾病、肠易激综合征(IRS)、炎性肠病(IRD)、胰腺分泌异常、良性前列腺增生、神经病性膀胱疾病、糖尿病肾病变、病灶性节段性肾小球硬化症、IgA肾病、由药物或移植诱导的肾病、自体免疫性肾病、狼疮性肾炎、肝纤维化、肾脏纤维化、慢性肾病(CKD)、糖尿病性肾病(DKD)、皮肤纤维化、瘢痕瘤、全身性硬化症、硬皮病、病毒诱导的纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、间质性肺病、非特异性间质肺炎(NSIP)、常见间质肺炎(UIP)、放射线诱发的纤维化、家族性肺纤维化、呼吸道纤维化、慢性阻塞性肺病(COPD)、脊髓肿瘤、椎间盘突出、椎管狭窄、心脏衰竭、心脏纤维化、血管纤维化、血管周围纤维化、口蹄疫、癌症、骨髓瘤、纤维瘤、肝细胞癌、结肠直肠癌、前列腺癌、白血病、慢性淋巴细胞性白血病、卡波西肉瘤、实体肿瘤、脑梗塞、脑出血、神经痛、周边神经病变、年龄相关性黄斑变性(AMD)、青光眼、眼纤维化、角膜疤痕、糖尿病性视网膜病变、增生性玻璃体视网膜病变(PVR)、瘢痕性类天疱疮青光眼滤光手术疤痕、克罗恩氏病(Crohn's disease)或全身性红斑性狼疮症;由伤口愈合异常引起的瘢痕瘤形成;在器官移植之后发生的纤维化、骨髓纤维化及肌瘤。在一个实施方案中,本发明提供一种用于治疗纤维化病症、炎性病症或细胞增生性病症的方法,其包含单独或任选与另一种本发明的化合物及/或至少一种其他类型的治疗剂组合地,向需要此类治疗的患者给予治疗有效量的本发明的化合物中的至少一者。

[0223] 在另一实施方案中,本发明提供一种用于疗法的本发明的化合物。

[0224] 在另一实施方案中,本发明提供一种用于疗法的本发明的化合物,该疗法为用于治疗其纤维化病症、炎性病症或细胞增生性病症。

[0225] 在另一实施方案中,本发明亦提供本发明的化合物的用途,其为用于制造用以治疗其纤维化病症、炎性病症或细胞增生性病症的药剂。

[0226] 在另一实施方案中,本发明提供一种用于治疗纤维化病症、炎性病症或细胞增生性病症的方法,其包含向有需要的患者给予治疗有效量的第一及第二治疗剂,其中该第一治疗剂为本发明的化合物。

[0227] 在另一实施方案中,本发明提供同时、分别或依序用于疗法中的本发明的化合物与其他治疗剂的组合制剂。

[0228] 在另一实施方案中,本发明提供同时、分别或依序用于治疗纤维化病症、炎性病症或细胞增生性病症的本发明的化合物与其他治疗剂的组合制剂。

[0229] 本发明的化合物可与其他治疗剂组合使用,所述其他治疗剂例如一或多种抗纤维化及/或抗炎治疗剂。

[0230] 在一个实施方案中,组合药物组合物或组合方法或组合用途中使用的其他治疗剂为选自以下治疗剂中的一或多者,优选一至三者:TGF $\beta$ 受体抑制剂(例如,高伦替布(galunisertib))、TGF $\beta$ 合成抑制剂(例如,吡非尼酮(pirfenidone))、血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂、血小板源生长因子(PDGF)及纤维母细胞生长因子(FGF)受体激酶(例如,尼达尼布(nintedanib))、人类化抗 $\alpha_v\beta_6$ 整合素单克隆抗体(例如,3G9)、人类重组型正五聚素蛋白-2、重组型人类血清淀粉状蛋白P、针对TGF $\beta$ -1、-2及-3的重组型人类抗体、内皮素受体拮抗剂(例如,马西替坦(macitentan))、干扰素 $\gamma$ 、c-Jun氨基端激酶(JNK)抑制剂(例如,4-[[9-[(3S)-四氢-3-咪唑基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]-9H-嘌呤-2-基]氨基]-反-环己醇-3-戊基苯乙酸(PBI-4050)、含有锰(III)的经四重取代的卟啉衍生物、靶向伊红趋素-2(eotaxin-2)的单克隆抗体、介白素-13(IL-13)抗体(例如,雷布瑞奇单抗(lebrikizumab)、塔罗金单抗(tralokinumab))、靶向介白素4(IL-4)及介白素13(IL-13)的双特异性抗体、NK1速激肽受体激动剂(例如,Sar<sup>9</sup>、Met(02)<sup>11</sup>-P物质)、辛曲德开贝舒托(Cintredekin Besudotox)、针对结缔组织生长因子的人类重组型DNA衍生的IgG1 $\kappa$ 单克隆抗体及完全人类IgG1 $\kappa$ 抗体(对CC-趋化细胞素配体2具有选择性,例如卡鲁单抗(carlumab)、CCX140)、抗氧化剂(例如,N-乙酰半胱氨酸)、磷酸二酯酶5(PDE5)抑制剂(例如,西地那非(sildenafil))、用于治疗障碍性气管疾病的药剂(例如蕈毒碱拮抗剂,例如噻托铵(tiotropium)、溴化丙托铵(ipatropium bromide))、肾上腺素 $\beta_2$ 激动剂(例如,羟甲叔丁肾上腺素、沙美特罗(salmeterol))、皮质类固醇(例如,曲安西龙(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、氟替卡松(fluticasone))、免疫抑制剂(例如,他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、吡美莫司(pimecrolimus))以及适用于治疗纤维化病状(例如肝、胆及肾脏纤维化)、非酒精性脂肪肝病(NALFD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、心脏纤维化、特发性肺纤维化(IPF)及全身性硬化症的治疗剂。适用于治疗此类纤维化病状的治疗剂包括(但不限于)FXR激动剂(例如,OCA、GS-9674及LJN452);LOXL2抑制剂(例如,辛图珠单抗(simtuzumab));LPA1拮抗剂(例如,BMS-986020及SAR 100842);PPAR调节剂(例如,埃菲吡啶(elafibrinor)、吡格列酮(pioglitazone)及沙格列让(saroglitazar)、IVA337);SSA0/VAP-1抑制剂(例如,PXS-4728A及SZE5302);ASK-1抑制剂(例如,GS-4997或胜龙塞替(selonsertib));ACC抑制剂(例如,CP-640186及NDI-010976或GS-0976);FGF21模拟物(例如,LY2405319及BMS-986036);卡斯蛋白酶抑制剂(例如,恩利卡生(emricasan));NOX4抑制剂(例如,GKT137831);MGAT2抑制剂(例如,BMS-963272); $\alpha_v$ 整合素抑制剂(例如,阿吐珠单抗(abituzumab));及胆酸/脂肪酸结合物(例如,阿雷美罗(aramchol))。本发明的各种实施

方案的FXR激动剂亦可与一或多种治疗剂组合使用,例如CCR2/5抑制剂(例如,森尼韦若(cenicriviroc));半乳糖凝集素-3抑制剂(例如,TD-139、GR-MD-02);白三烯受体拮抗剂(例如,泰鲁斯特(tipelukast)、孟鲁司特(montelukast));SGLT2抑制剂(例如,达格列净(dapagliflozin)、瑞格列净(remogliflozin));GLP-1受体激动剂(例如,利拉鲁肽(liraglutide)及司美鲁肽(semaglutide));FAK抑制剂(例如,GSK-2256098);CB1反向激动剂(例如,JD-5037);CB2激动剂(例如,APD-371及JBT-101);自分泌运动因子抑制剂(例如,GLPG1690);脯胺酰基第三RNA合成酶抑制剂(例如,卤夫酮(halofuginone));FPR2激动剂(例如,ZK-994);及THR激动剂(例如,MGL:3196)。在另一实施方案中,用于组合药物组合物或组合方法或组合用途中的其他治疗剂为选自免疫肿瘤剂中的一或多者,优选一至三者,所述免疫肿瘤剂例如阿仑单抗(Alemtuzumab)、阿特珠单抗(Atezolizumab)、伊派利单抗(Ipilimumab)、纳武单抗(Nivolumab)、奥伐木单抗(Ofatumumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)及利妥昔单抗(Rituximab)。

[0231] 本发明的化合物可通过任何适合手段给予以用于本文中所描述的用途中的任一者,例如,经口给予,例如片剂、胶囊(其各自包括持续释放或定时释放调配物)、丸剂、散剂、颗粒、酞剂、酞剂、悬浮液、糖浆及乳液;舌下给予;经颊给予;非经肠给予,例如经皮下、静脉内、肌肉内或胸骨内注射,或输注技术(例如,呈无菌可注射水溶液或非水溶液或悬浮液的形式);经鼻给予,包括给予至鼻粘膜,例如通过吸入喷雾;局部给予,例如以乳膏或软膏形式;或经直肠给予,例如以栓剂形式。其可单独给予,但通常将与基于所选给药途径及标准医药实践选择的药物载体一起给予。

[0232] 术语“药物组合物”是指包含本发明的化合物与至少一种其他药学上可接受的载体的组合的组合物。“药学上可接受的载体”是指本领域中通常接受用于向动物(尤其哺乳动物)递送生物活性剂的介质,视给药模式的性质及剂型而定,包括(亦即)佐剂、赋形剂或媒剂,例如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、湿润剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂及分散剂。药学上可接受的载体为根据一般本领域技术人员范围内的多个因素调配。这些因素包括(但不限于):所调配的活性剂的类型及性质;被给予含有该试剂的组合物的受试者;组合物的所欲给药途径;以及所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性及非水性液体介质,以及各种固体及半固体剂型。除活性剂以外,此类载体可包括多种不同成分及添加剂,此类其他成分出于一般本领域技术人员公知的多种原因(例如使活性剂、粘合剂稳定等)而包括于调配物中。适合的药学上可接受的载体及涉及其选择的因素的描述见于多种易于获得的来源中,例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版(1990)。

[0233] 如本文中所使用,术语“治疗(treating/treatment)”是指通过使用本发明的化合物或组合物获得有利或所需结果(包括临床结果)的方法。出于本发明的目的,有利或所需临床结果包括(但不限于)以下中的一或多者:降低由疾病、病症或病状引起的一或多种症状的严重程度及/或频率;降低疾病、病症或病状的程度或引起疾病、病症或病状消退;使疾病、病症或病状稳定(例如预防或延缓疾病、病症或病状的恶化);延迟或减慢疾病、病症或病状的进程;改善疾病、病症或病状状态;降低用于治疗疾病、病症或病状所需的一或多种其他药剂的剂量;及/或提高生活质量。

[0234] 本发明的化合物的给药方案当然将视已知因素而变化,例如特定药剂的药效学特

征及其给药模式及途径;接受者的物种、年龄、性别、健康状况、医学条件及体重;症状的性质及程度;并行发生的治疗的种类;治疗频率;给药途径、患者的肾功能及肝功能以及所需作用。

[0235] 借助于一般指导,各活性成分在用于所指示作用时的每日经口剂量将在每日约0.01至约5000mg之间,优选每日约0.01至约1000mg之间,且最优选每日约0.01至约250mg之间的范围内。静脉内给予时,在恒定速率输注期间的最优选剂量将在每分钟约0.01至约10mg/kg的范围内。本发明的化合物可以单次日剂量给予,或每日总剂量可分成每日两次、三次或四次分次剂量给予。

[0236] 化合物通常以与针对所欲给药形式(例如口服片剂、胶囊、酏剂及糖浆)适当选择且与常规医药实践相符的适合的医药稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药物载体)的混合物形式给予。

[0237] 适合于给药的剂型(药物组合物)可含有每剂量单位约0.1毫克至约2000毫克的活性成分。在这些药物组合物中,活性成分通常将以按该组合物的总重量计约0.1-95重量%的量存在。

[0238] 用于口服给药的典型胶囊含有本发明的化合物中的至少一者(250mg)、乳糖(75mg)及硬脂酸镁(15mg)。混合物通过60目筛且装入1号明胶胶囊中。

[0239] 通过将本发明的化合物中的至少一者(250mg)以无菌方式放入小瓶中、以无菌方式冷冻干燥及密封来制造典型可注射制剂。对于使用,将小瓶的内含物与2mL生理食盐水混合产生可注射制剂。

[0240] 本发明在其范围内包括药物组合物,所述药物组合物包含单独或与药物载体组合的治疗有效量的至少一种本发明的化合物作为活性成分。任选,本发明的化合物可单独、与本发明的其他化合物组合或与一或多种(优选一至三种)其他治疗剂组合使用,所述其他治疗剂例如ASK-1抑制剂、CCR2/5拮抗剂、自分泌运动因子抑制剂、LPA1受体拮抗剂或其他医药活性物质。

[0241] 当与本发明的化合物组合使用时,上述其他治疗剂可以例如Physicians' Desk Reference(如上文所述的专利中)中所指示的量或另外由一般本领域技术人员测定的量使用。

[0242] 尤其当以单个剂量单元形式提供时,经组合的活性成分之间可能存在化学相互作用。因此,当本发明的化合物及第二治疗剂在单个剂量单元中组合时,其经调配使得尽管活性成分在单个剂量单元中组合,但活性成分之间的物理接触最小化(亦即降低)。举例而言,一种活性成分可包覆肠溶包衣。通过对活性成分中的一种包覆肠溶包衣,不仅可使经组合的活性成分之间的接触最小化,而且可控制这些组分中的一者在胃肠道中的释放,使得这些组分中的一者不在胃中释放,而在肠道中释放。活性成分中的一者亦可包覆有影响在整个胃肠道中持续释放的物质,且亦用以使经组合的活性成分之间的物理接触最小化。此外,持续释放的组分可额外包覆肠溶包衣使得此组分的释放仅在肠道中发生。另一种方法将涉及组合产物的调配,其中一种组分包覆有持续及/或肠释放聚合物,且另一组分亦包覆有例如低粘度级别的羟丙基甲基纤维素(HPMC)的聚合物或本领域中已知的其他适合的材料,以进一步分隔活性组分。聚合物包衣用以形成与另一组分的相互作用的额外屏障。

[0243] 本领域技术人员将容易地获得这些以及其他用于使本发明的组合产物的组分之

间的接触最小化的方式(无论以单个剂型给予或以各别形式但通过相同方式同时给予),只要与本发明相符即可。

[0244] 本发明的化合物可单独或与一或多种(优选一至三种)其他治疗剂组合给予。“组合给予”或“组合法”是指同时向所治疗的哺乳动物给予本发明的化合物及一或多种(优选一至三种)其他治疗剂。当组合给予时,各组分可同时给予或以任何顺序在不同时间点依序给予。因此,各组分可单独但时间上充分接近地给予,以便提供所需治疗作用。

[0245] 本发明的化合物亦适用作涉及FXR激动剂的测试或分析法中的标准或参考化合物,例如作为质量标准或对照。此类化合物可提供于例如用于涉及FXR激动剂活性的医药研究的市售试剂盒中。举例而言,本发明的化合物可在分析法中用作参考物以将其已知活性与具有未知活性的化合物相比较。此将确保实验者正确进行分析法且提供比较基础,尤其当测试化合物为参考化合物的衍生物时。当研发新分析法或方案时,本发明的化合物可用于测试其有效性。

[0246] 本发明亦涵盖一种制品。如本文中所使用,制品意在包括(但不限于)试剂盒及封装。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)位于该第一容器内的药物组合物,其中该组合物包含:第一治疗剂,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式;以及(c)药品说明书,其陈述该药物组合物可用于治疗血脂异常及其后遗症。在另一实施方案中,药品说明书陈述该药物组合物可与第二治疗剂组合(如上文所定义)用于治疗纤维化及其后遗症。制品可进一步包含:(d)第二容器,其中组分(a)及(b)位于第二容器内,且组分(c)位于第二容器内或外部。位于第一及第二容器内是指各别容器将条目保持于其边界内。

[0247] 第一容器为用于容纳药物组合物的收容器。此容器可用于制造、储存、运送及/或个别/整体出售。第一容器意在涵盖瓶子、罐、小瓶、烧瓶、注射器、试管(例如用于乳膏制剂)或用以制备、保持、储存或分配医药产品的任何其他容器。

[0248] 第二容器为用于容纳第一容器及任选存在的药品说明书的容器。第二容器的实例包括(但不限于)盒(例如卡纸板或塑料)、板条箱、纸盒、袋(例如纸或塑料袋)、小袋及大袋。药品说明书可经由胶带、胶、短纤维或另一附着方法以物理方式附着于第一容器的外部,或其可留在第二容器内部而不借助于任何物理方式附着于第一容器。或者,药品说明书位于第二容器外部上。当位于第二容器的外部上时,药品说明书优选经由胶带、胶、短纤维或另一附着方法以物理方式附着。或者,其可与第二容器外部相邻或接触但不以物理方式附着。

[0249] 药品说明书为叙述与位于第一容器内的药物组合物有关的信息的标记、卷标、标记物等。所述信息通常将由控管出售制品的地区的监管机构(例如美国食品与药品监督管理局(United States Food and Drug Administration))决定。优选地,药品说明书具体叙述药物组合物已审批通过的适应症。药品说明书可由任何材料制成,个人可自其读取其中或其上所含的信息。优选地,药品说明书为上面已形成(例如印刷或涂覆)所需信息的可印刷材料(例如纸、塑料、卡纸板、箔、粘着剂背衬纸或塑料等)。

[0250] III. 定义

[0251] 在整个说明书及随附权利要求中,既定化学式或名称应涵盖其所有立体异构体及光学异构体及外消旋体(若此类异构体存在)。除非另外指示,否则所有对掌性(对映异构性及非对映异构性)及外消旋形式在本发明的范围内。化合物中亦可存在C=C双键、C=N双键、环系统及其类似物的多种几何异构体,且所有此类稳定异构体均涵盖于本发明中。描述



本发明的化合物的顺式及反式(或E-及Z-)几何异构体且可以异构体混合物形式或以经分离的异构形式分离。本发明的化合物可以光学活性或外消旋形式分离。光学活性形式可通过拆分外消旋形式或通过自光学活性起始物质合成来制备。用于制备本发明的化合物的所有方法及其中制备的中间体视为本发明的一部分。当制备对映异构或非对映异构产物时,其可通过常规方法分离,例如通过色谱或分步结晶来分离。视方法条件而定,本发明的最终产物以游离(中性)形式或盐形式获得。这些最终产物的游离形式及盐均在本发明的范围内。若有此需要,则可将化合物的一种形式转化成另一种形式。游离碱或酸可转化成盐;盐可转化成游离化合物或另一种盐;本发明的异构化合物的混合物可分离成个别异构体。呈游离形式的本发明的化合物及其盐可以多种互变异构体形式存在,其中氢原子转置至分子的其他部分且分子中的原子之间的化学键因此重排。应理解,所有互变异构体形式只要可能存在则均包括于本发明内。如本文中所使用,“本发明的化合物”是指式(I)、(IIa)及(IIb)中的任一者所涵盖的一或多种化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0252] 如本文中所使用,术语“烷基”或“亚烷基”意在包括具有指定数量的碳原子的支链及直链饱和脂族烃基。“烷基”表示单价饱和脂族基(例如乙基),而“亚烷基”表示二价饱和脂族基(例如亚乙基)。举例而言,“C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基”或“C<sub>1-10</sub>烷基”意在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>及C<sub>10</sub>烷基。“C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>亚烷基”或“C<sub>1-10</sub>亚烷基”意在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>及C<sub>10</sub>亚烷基。此外,举例而言,“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基”或“C<sub>1-6</sub>烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基;且“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>亚烷基”或“C<sub>1-6</sub>亚烷基”表示具有1至6个碳原子的亚烷基。烷基可未经取代或经取代,其中至少一个氢由另一化学基团替换。实施例烷基包括(但不限于)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)及戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。当使用“C<sub>0</sub>烷基”或“C<sub>0</sub>亚烷基”时,其意在表示直接的键。

[0253] 除非另有指示,否则如本文中单独或作为另一基团的一部分所使用的术语“低级烷基”包括含有1至8个碳的直链及支链烃,且如本文中单独或作为另一基团的一部分所使用的术语“烷基”及“烷”包括在正链中含有1至20个碳,优选1至10个碳,更佳1至8个碳的直链及支链烃,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、其各种支链异构体等。

[0254] “杂烷基”是指其中一或多个碳原子已由杂原子(例如O、N或S)替换的烷基。举例而言,若连接至母分子的烷基的碳原子由杂原子(例如O、N或S)替换,则所得杂烷基分别为烷氧基(例如-OCH<sub>3</sub>等)、烷基氨基(例如-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等)或硫代烷基(例如-SCH<sub>3</sub>)。若未连接至母分子的烷基的非封端碳原子由杂原子(例如O、N或S)替换且所得杂烷基分别为烷基醚(例如-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>等)、烷氨基烷基(例如-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等)或硫烷基醚(例如-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>)。若烷基的碳原子由杂原子(例如O、N或S)替换,则所得杂烷基分别为羟基烷基(例如-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH)、氨基烷基(例如-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)或烷基硫醇基(例如-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH)。杂烷基可具有例如1至20个碳原子、1至10个碳原子或1至6个碳原子。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基是指具有1至6个碳原子的杂烷基。

[0255] “烯基”或“亚烯基”意在包括具有指定数目的碳原子及一或多个、优选一至两个碳-碳双键的直链或支链构型的烃链,其中碳-碳双键可存在于沿着链的任何稳定点处。尽

管“烯基”表示单价基团,但“亚烯基”表示二价基团。举例而言,“C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>烯基”或“C<sub>2-6</sub>烯基”(或亚烯基)意在包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>烯基。烯基的实例包括(但不限于)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基及4-甲基-3-戊烯基。

[0256] “炔基”或“亚炔基”意在包括具有一或多个、优选一至三个碳-碳叁键的直链或支链构型的炔链,其中碳-碳叁键可存在于沿着链的任何稳定点处。尽管“炔基”表示单价基团,但“亚炔基”表示二价基团。举例而言,“C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>炔基”或“C<sub>2-6</sub>炔基”(或亚炔基)意在包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>炔基;例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

[0257] 如本文中所使用,“芳基烷基”(亦称为芳烷基)、“杂芳基烷基”、“碳环基烷基”或“杂环基烷基”是指非环状烷基,其中一个结合于碳原子(通常末端或sp<sup>3</sup>碳原子)的氢原子分别由芳基、杂芳基、碳环基或杂环基替换。典型芳基烷基包括(但不限于)苯甲基、2-苯基乙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、萘并苯甲基、2-萘并苯基乙-1-基及其类似基团。芳基烷基、杂芳基烷基、碳环基烷基或杂环基烷基可包含4至20个碳原子及0至5个杂原子,例如烷基部分可含有1至6个碳原子。

[0258] 如本文中所使用,术语“苯甲基”是指上面一个氢原子由苯基替换的甲基,其中该苯基可任选经1至5个基团,优选1至3个基团、-OH、-OCH<sub>3</sub>、Cl、F、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H及-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>取代。“苯甲基”亦可由式“Bn”表示。

[0259] 术语“低级烷氧基”、“烷氧基”或“烷基氧基”、“芳基氧基”或“芳烷氧基”是指连接至氧原子的以上烷基、芳烷基或芳基中的任一者。“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基”或“C<sub>1-6</sub>烷氧基”(或烷基氧基)意在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>烷氧基。烷氧基的实例包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及异丙氧基)及叔丁氧基。类似地,“低级烷硫基”、“烷硫基”、“硫烷氧基”、“芳基硫基”或“芳烷基硫基”表示具有指定数目的经由硫桥连接的碳原子的如上文所定义的烷基、芳基或芳烷基;例如甲基-S-及乙基-S-。

[0260] 如本文中单独或作为另一基团的一部分所使用的术语“烷酰基”或“烷基羰基”是指连接至羰基的烷基。举例而言,烷基羰基可由烷基-C(O)-表示。“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基羰基”(或烷基羰基)意在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>烷基-C(O)-基团。

[0261] 如本文中单独或作为另一基团的一部分所使用的术语“烷基磺酰基”或“磺酰胺”是指连接至磺酰基的烷基或氨基。举例而言,烷基磺酰基可由-S(O)<sub>2</sub>R'表示,而磺酰胺可由-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>表示。R'为C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基;且R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>与下文关于“氨基”所定义相同。

[0262] 如本文中所使用,单独或作为另一基团的一部分的术语“氨基甲酸酯”是指连接至酰胺基的氧基。举例而言,氨基甲酸酯可由N(R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)-C(O)-O-表示,且R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>与下文关于“氨基”所定义相同。

[0263] 如本文中单独或作为另一基团的一部分所使用的术语“酰胺基”是指连接至羰基的氨基。举例而言,酰胺基可由N(R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)-C(O)-表示,且R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>与下文关于“氨基”所定义相同。

[0264] 术语“氨基”定义为-NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>,其中R<sup>c1</sup>及R<sup>c2</sup>独立地为H或C<sub>1-6</sub>烷基;或R<sup>c1</sup>及R<sup>c2</sup>与其所连接的原子共同形成3至8元杂环,其任选经一或多个选自以下的基团取代:卤基、氰基、羧基、氨基、氧代基、C<sub>1-6</sub>烷基、烷氧基及氨基烷基。当R<sup>c1</sup>或R<sup>c2</sup>(或其两者)为C<sub>1-6</sub>烷基时,氨基亦

可称为烷基氨基。烷基氨基的实例包括(但不限于)-NH<sub>2</sub>、甲氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙氨基及其类似基团。

[0265] 术语“氨基烷基”是指上面一个氢原子由氨基替换的烷基。举例而言,氨基烷基可由N(R<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>)-亚烷基-表示。“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>”或“C<sub>1-6</sub>”氨基烷基(或氨基烷基)意在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>氨基烷基。

[0266] 如本文中单独或作为另一基团的一部分所使用的术语“卤素”或“卤基”是指氯、溴、氟及碘,其中优选为氯或氟。

[0267] “卤烷基”意在包括经一或多个卤素取代的具有指定数目的碳原子的支链及直链饱和和脂族烃基。“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>卤烷基”或“C<sub>1-6</sub>卤烷基”(或卤烷基)意在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>卤烷基。卤烷基的实例包括(但不限于)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。卤烷基的实例亦包括“氟烷基”,其意在包括经1个或更多个氟原子取代的具有指定数目的碳原子的支链及直链饱和和脂族烃基。如本文中所使用,术语“多卤烷基”是指包括2至9个,优选2至5个卤基取代基(例如F或Cl,优选F)的如上文所定义的“烷基”,例如多氟烷基,例如CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>或CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>。

[0268] “卤烷氧基”或“卤烷基氧基”表示具有经由氧桥连接的指定数目的碳原子的如上文所定义的卤烷基。举例而言,“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>卤烷氧基”或“C<sub>1-6</sub>卤烷氧基”意在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>卤烷氧基。卤烷氧基的实例包括(但不限于)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。卤烷氧基的其他实例亦包括“氟烷氧基”,其表示具有经由氧桥连接的指定数目的碳原子的如上文所定义的氟烷基。类似地,“卤烷基硫基”或“硫代卤烷氧基”表示具有经由硫桥连接的指定数目的碳原子的如上文所定义的卤烷基;例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。如本文中所使用,术语“多卤烷氧基”是指包括2至9个,优选2至5个卤基取代基(例如F或Cl,优选F)的如上文所定义的“烷氧基”或“烷基氧基”,例如多氟烷氧基,例如-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>或-OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0269] “羟基烷基”意在包括经1或多个羟基(OH)取代的具有指定数目的碳原子的支链及直链饱和和脂族烃基。“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>羟基烷基”(或羟基烷基)意在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>羟基烷基。

[0270] 术语“环烷基”是指环化烷基,包括单环状、双环状或多环状环系统。“C<sub>3</sub>至C<sub>7</sub>环烷基”或“C<sub>3-7</sub>环烷基”意在包括C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>及C<sub>7</sub>环烷基。环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基及降冰片基。“环烷基”的定义中包括支链环烷基,例如1-甲基环丙基及2-甲基环丙基。

[0271] 术语“环杂烷基”是指环化杂烷基,包括单环状、双环状或多环状环系统。“C<sub>3</sub>至C<sub>7</sub>环杂烷基”或“C<sub>3-7</sub>环杂烷基”意在包括C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>及C<sub>7</sub>环杂烷基。环杂烷基的实例包括(但不限于)氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基及哌嗪基。“环杂烷基”的定义中包括支链环杂烷基,例如哌啶基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基甲基、吡啶基甲基、吡嗪基甲基、噻啶基甲基及吡嗪基甲基。

[0272] 如本文中所使用,术语“氮杂环基”是指在环中含有一或多个氮原子的环杂烷基。氮杂环基的实例包括(但不限于)吡咯烷基、哌啶基、吗啉基及哌嗪基。

[0273] 如本文中所使用,“碳环”、“碳环基”或“碳环状”意在是指任何稳定的3、4、5、6、7或8元单环或5、6、7、8、9、10、11、12或13元多环(包括双环或三环)烃环,其中任一者可为饱和或部分不饱和的。亦即,术语“碳环”、“碳环基”或“碳环状”包括(但不限于)环烷基及环烯

基。此类碳环的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷(十氢萘)、[2.2.2]二环辛烷、茚基、苯基、萘基、二氢茚基、金刚烷基、蒎基及四氢萘基(萘满)。如上文所示,桥接环亦包括于碳环定义中(例如[2.2.2]二环辛烷)。除非另外规定,否则优选碳环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二氢茚基及四氢萘基。当一或多个,优选一至三个碳原子连接两个不相邻碳原子时,产生桥接环。优选桥为一或两个碳原子。应注意,桥始终将单环转化成三环。当环桥接时,则关于环所述的取代基亦可存在于桥上。

[0274] 此外,如本文中单独或作为另一基团的一部分所使用的术语“碳环基”(包括“环烷基”及“环烯基”)包括含有1至3个环的饱和或部分不饱和(含有1或2个双键)环烷基,包括单环烷基、双环烷基及三环烷基,其含有形成环的总共3至20个碳,优选形成环的3至10个碳或3至6个碳,且其可与1或2个如关于芳基所描述的芳环稠合,所述芳环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基及环十二基、环己烯基、



[0276] 所述基团中的任一者可任选经1至4个取代基取代,所述取代基例如卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳基氧基、芳基烷基、环烷基、烷基酰胺基、烷酰基氨基、氧代基、酰基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、硫醇及/或烷基硫基及/或烷基取代基中的任一者。

[0277] 如本文中所使用,术语“双环碳环”或“双环碳环基”意在是指含有两个稠合环且由碳原子组成的稳定的9或10元碳环系统。在两个稠合环中,一个环为稠合至第二环的苯环;且第二环为饱和或部分不饱和的5或6元碳环。双环碳环基可在任何可产生稳定结构的碳原子处连接至其侧基。若所得化合物稳定,则本文中所描述的双环碳环基可在任何碳上经取代。双环碳环基的实施例为(但不限于)1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基及二氢茚基。

[0278] 如本文中所使用,如本文中单独或作为另一基团的一部分所使用的术语“芳基”是指单环或多环(包括双环及三环)芳族烃,包括例如苯基、萘基、蒎基及菲基。芳基部分为公知的且描述于例如Lewis, R.J. 编, Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 第13版, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997) 中。在一个实施方案中,术语“芳基”表示在环部分中含有6至10个碳的单环及双环芳族基团(例如苯基或萘基,包括1-萘基及2-萘基)。举例而言,“C<sub>6</sub>或C<sub>10</sub>芳基”或“C<sub>6-10</sub>芳基”是指苯基及萘基。除非另外说明,否则“芳基”、“C<sub>6</sub>或C<sub>10</sub>芳基”、“C<sub>6-10</sub>芳基”或“芳族残基”可未经取代或经1至5个基团,优选1至3个基团取代,所述基团为选自-OH、-OCH<sub>3</sub>、F、Cl、Br、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)H、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-S(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H及-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0279] 如本文中所使用,术语“杂环”、“杂环基”或“杂环状基团”意在是指稳定的3、4、5、6或7元单环或5、6、7、8、9、10、11、12、13或14元多环(包括双环及三环)杂环,其为饱和或部分不饱和的且含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S组成的群的杂原子;且包括任何其中以上定义的杂环中的任一者与碳环或芳基(例如苯)环稠合的多环基团。亦即,术语“杂环”、“杂环基”或“杂环状基团”包括非芳环系统,例如杂环烷基及杂环烯基。氮及硫杂原

子可任选经氧化(亦即,  $N \rightarrow O$  及  $S(O)_p$ , 其中  $p$  为 0、1 或 2)。氮原子可经取代或未经取代(亦即, 则为  $N$  或  $NR$ , 其中  $R$  为  $H$  或另一取代基(若定义))。杂环可在任何可产生稳定结构的杂原子或碳原子处连接至其侧基。若所得化合物为稳定的, 则本文中所描述的杂环可在碳或氮原子上经取代。杂环中的氮可任选经四级铵化。优选的是, 当杂环中的  $S$  及  $O$  原子的总数超过 1 时, 这些杂原子彼此不相邻。杂环中的  $S$  及  $O$  原子的总数优选不超过 1。杂环基的实例包括(但不限于)氮杂环丁基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、向日葵基、吡喃基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、吗啉基、二氢呋喃并[2,3-*b*]四氢呋喃。

[0280] 如本文中所使用, 术语“双环杂环”或“双环杂环基”意在是指稳定的 9 或 10 元杂环系统, 其含有两个稠环且由碳原子及 1、2、3 或 4 个独立地选自  $N$ 、 $O$  及  $S$  组成的群的杂原子组成。在两个稠环中, 一个环为 5 或 6 元单环芳环, 其包含 5 元杂芳基环、6 元杂芳基环或苯环, 各自与第二环稠合。第二环为 5 或 6 元单环, 其为饱和、部分不饱和或不饱和的且包含 5 元杂环、6 元杂环或碳环(条件是当第二环为碳环时, 第一环不为苯并)。

[0281] 双环杂环基可在任何可产生稳定结构的杂原子或碳原子处连接至其侧基。若所得化合物稳定, 则本文所描述的双环杂环基可在碳原子或氮原子上经取代。优选的是, 当杂环中的  $S$  及  $O$  原子的总数超过 1 时, 这些杂原子彼此不相邻。杂环中的  $S$  及  $O$  原子的总数优选不超过 1。双环杂环基的实施例为(但不限于)1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹噁啉基及 1,2,3,4-四氢-喹唑啉基。

[0282] 杂环的定义中亦包括桥接环。当一或多个, 优选一至三个原子(亦即,  $C$ 、 $O$ 、 $N$  或  $S$ ) 连接两个不相邻碳或氮原子时, 产生桥接环。桥接环的实例包括(但不限于)一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子及碳-氮基团。应注意, 桥始终将单环转化成三环。当环桥接时, 则关于环所述的取代基亦可存在于桥上。

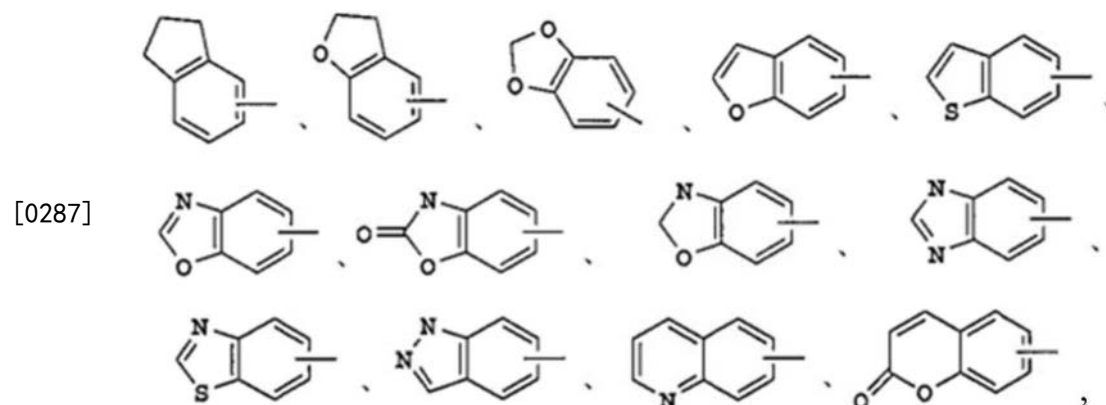
[0283] 如本文中所使用, 术语“杂芳基”意在是指稳定的单环及多环(包括双环及三环)芳族烃, 其包括至少一个杂原子环成员, 例如硫、氧或氮。杂芳基包括(但不限于)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、咪唑基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并二氧杂环戊基及苯并二噁烷。杂芳基为经取代或未经取代的。氮原子为经取代或未经取代的(亦即,  $N$  或  $NR$ , 其中  $R$  为  $H$  或另一取代基(若定义))。氮及硫杂原子可任选经氧化(亦即,  $N \rightarrow O$  及  $S(O)_p$ , 其中  $p$  为 0、1 或 2)。

[0284] 杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、二氢咪唑基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、噻吩基、八氢异喹啉基、噁二唑基、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、噁唑

啉基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑啉基、吡啶基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻基、吩噁噻基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹噁啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噁基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及氧杂蒽基。

[0285] 5至10元杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啉基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、羟吡啶基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红酰基、异喹啉基、八氢异喹啉基、异噁唑并吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡唑并吡啶基。5至6元杂环的实例包括(但不限于)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、咪唑基、咪唑啉基、吡啶基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啉基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。


[0286] 除非另有指示,否则“碳环基”或“杂环基”包括一至三个与碳环或杂环稠合的其他环(例如芳基、环烷基、杂芳基或环杂烷基环),例如

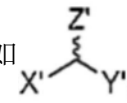


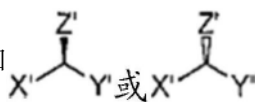
[0288] 且可任选经由可用碳原子经1、2或3个选自以下的基团取代:氢、卤基、卤烷基、烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、环烷基-烷基、环杂烷基、环杂烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基烷氧基、烷氧羰基、芳基羰基、芳基烯基、氨基羰基芳基、芳基硫基、芳基亚磺酰基、芳基偶氮、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基杂芳基、杂芳氧基、羟基、硝基、氰基、硫醇、烷硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、芳基硫基烷基、烷氧基芳基、烷氧基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、芳基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氧基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、芳基氨基羰基、芳基氨基羰基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基氨基及芳基磺酰基氨基及/或本文中阐述的烷基取代基中的任一者。

[0289] 当术语烷基、烯基、炔基、环烷基、碳环基、杂环基、芳基及杂芳基中的任一者作为另一基团的一部分使用时,碳原子数及环成员与术语本身中所定义相同。举例而言,烷氧基、卤烷氧基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、卤烷氧基、烷氧基烷氧基、卤烷氨基、

烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷硫基及其类似物各自独立地含有与关于术语“烷基”所定义相同的碳原子数,例如1至4个碳原子、1至6个碳原子、1至10个碳原子等。类似地,环烷氧基、杂环基氧基、环烷基氨基、杂环基氨基、芳烷基氨基、芳基氨基、芳基氧基、芳烷氧基、杂芳氧基、杂芳基烷氧基及其类似物各自独立地含有与关于术语“环烷基”、“杂环基”、“芳基”及“杂芳基”所定义相同的环成员,例如3至6元、4至7元、6至10元、5至10元、5或6元等。

[0290] 根据本领域中使用的惯例,如结构式中所使用的指向粗线的键,例如,描绘作为部分或取代基与核心或主链结构的连接点的键。

[0291] 根据本领域中使用的惯例,结构式中的波浪形或弯曲键,例如,用于描绘X'、Y'及Z'所连接的碳原子的立体对称中心,且意在在单一图式中表示两种对映异构体。亦

即,具有例如波浪键的结构式个别地表示对映异构体中的每一者,例如,以及其外消旋混合物。当波浪或“~”键连接至双键(例如C=C或C=N)部分时,其包括顺式或反式(或E-及Z-)几何异构体或其混合物。

[0292] 应理解,在本文中,若碳环或杂环部分可经由不同环原子键结或以其他方式连接至指定底物而未标示特定连接点,则所有可能点均为预期点,无论经由碳原子或例如三价氮原子。举例而言,术语“吡啶基”是指2-、3-或4-吡啶基,术语“噻吩基”是指2-或3-噻吩基等。

[0293] 当展示连至取代基的键与连接环中的两个原子的键交叉时,则此类取代基可键结至该环上的任何原子。当所列举的取代基未指示此类取代基键结至具有指定化学式的化合物的其余部分的原子时,则此类取代基可经由此类取代基中的任何原子键结。取代基及/或变量的组合仅在此类组合产生稳定化合物时为容许的。

[0294] 本领域技术人员将认识到,应选择本发明的化合物的取代基及其他部分以提供足够稳定的化合物,从而提供药学上适用的化合物,其可调配成可接受地稳定的药物组合物。预期具有此类稳定性的本发明的化合物属于本发明的范围内。

[0295] 术语“抗衡离子”用于表示带负电的物质,例如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根及硫酸根。术语“金属离子”是指碱金属离子,例如钠、钾或锂;及碱土金属离子,例如镁及钙;以及锌及铝。

[0296] 如本文中所提及,术语“经取代”是指至少一个(连接至碳原子或杂原子的)氢原子由非氢基团替换,条件是维持正常价且取代产生稳定化合物。当取代基为氧代基(亦即=O)时,则替换原子上的2个氢。氧代基取代基不存在于芳族部分上。当环系统(例如碳环或杂环)称为经羰基或双键取代时,则意在在该羰基或双键为该环的一部分(亦即,在该环内)。如本文中所使用,环双键为在两个相邻环原子之间所形成的双键(例如,C=C、C=N或N=N)。关于烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、亚烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、碳环基及杂环基的术语“经取代”分别是指其中连接至碳原子或杂原子的一或多个氢原子各自独立地由一或多个非氢取代基替换的烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、亚烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、碳环基及杂环基。

[0297] 在本发明的化合物上存在氮原子(例如,胺)的情况下,这些氮原子可通过用氧化

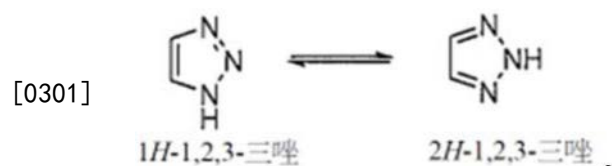


剂(例如mCPBA及/或过氧化氢)处理而转化成N-氧化物,得到本发明的其他化合物。因此,所展示及所主张的氮原子视为涵盖所展示的氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

[0298] 当任何变量在化合物的任何组分或式中出现超过一次时,其在每次出现时的定义独立于其在其他每次出现时的定义。因此,举例而言,若展示基团经0、1、2或3个R基团取代,则该基团在其经0个R基团取代时未经取代或经至多三个R基团取代,且在每次出现时独立地根据R的定义选择R。

[0299] 并且,取代基及/或变量的组合为容许的,只要此类组合产生稳定化合物即可。

[0300] 如本文所使用,术语“互变异构体”是指化合物的两种或更多种异构体中的每一者,所述异构体一起平衡存在,且由于分子内的原子或基团的电子迁移而容易互换。举例而言,本领域技术人员将容易地理解,1,2,3-三唑以如上文所定义的两互变异构形式存在:



[0302] 因此,本发明意在涵盖所有可能的互变异构体,即使在结构仅描绘其中的一者时。

[0303] 词组“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断范围内,适用于与人类及动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理益处/风险比相称的化合物、材料、组合物及/或剂型。

[0304] 本发明的化合物可以盐形式存在,其亦在本发明的范围内。药学上可接受的盐优选。如本文中所使用,“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的衍生物,其中母化合物通过制备其酸盐或碱盐而经改质。本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母化合物合成。通常,此类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备;通常,优选非水性介质(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈)。适合的盐的清单见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Company,Easton,PA (1990)中,其揭示内容以引用的方式并入本文中。

[0305] 若本发明的化合物具有例如至少一个碱性中心,则其可形式酸加成盐。这些酸加成盐为例如下通过以下酸形成:强无机酸,例如矿物酸,例如硫酸、磷酸或氢卤酸;有机羧酸,例如具有1至4个碳原子的烷羧酸(例如乙酸),其未经取代或经例如卤素取代(如氯乙酸),例如饱和或不饱和的二羧酸,例如草酸、丙二酸、丁二酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、邻苯二甲酸或对苯二甲酸,例如羟基羧酸,例如抗坏血酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸,例如氨基酸(例如天冬氨酸或谷氨酸或赖氨酸或精氨酸)或苯甲酸;或有机磺酸,例如(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或芳基磺酸,其未经取代或经例如卤素取代,例如甲基磺酸或对甲苯磺酸。视需要,亦可形成具有额外存在的碱性中心的相应酸加成盐。具有至少一个酸基(例如COOH)的本发明的化合物亦可与碱形成盐。与碱形成的适合的盐为例如下金属盐,例如碱金属盐或碱土金属盐,例如钠、钾或镁盐;或与氨或有机胺形成的盐,例如吗啉、硫代吗啉、哌啶、吡咯烷、单-、二-或三-低级烷基胺,例如乙基、叔丁基、二乙基、二异丙基、三乙基、三丁基或二甲基-丙胺,或单、二或三羟基低级烷基胺,例如单、二或三乙醇胺。此外,可形成相应内盐。亦包括不适合用于医药学用途,但可用于例如分离或纯化式(I)的游离化合物或其药学上可接受



的盐的盐。

[0306] 含有碱基的式(I)化合物的优选盐包括单盐酸盐、硫酸氢盐、甲磺酸盐、磷酸盐、硝酸盐或乙酸盐。

[0307] 含有酸基的式(I)化合物的优选盐包括钠、钾及镁盐以及药学上可接受的有机胺的盐。

[0308] 此外,本发明的化合物可具有前药形式。任何将在活体内转化以提供生物活性剂的化合物为本发明的范围及精神内之前药。如本文中所使用的术语“前药”涵盖基于羧酸残基之前药,亦即“前药酯”,及基于精氨酸模拟物部分的前药,亦即“精氨酸模拟物的前药”。此类前药优选经口给予,因为许多情况下水解主要在消化酶的影响下发生。在酯本身具有活性的情况下或在水解发生于血液中的情况下,可使用非经肠给药。

[0309] 本发明的化合物含有羧基,其可形成在生理条件下可水解的酯,所述酯通过在体内水解得到本发明的化合物本身而充当前药,亦即“前药酯”。本发明的化合物的生理学上可水解的酯的实例包括C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基苯甲基、4-甲氧基苯甲基、二氢茛基、苯二甲酰基、甲氧基甲基、C<sub>1-6</sub>烷酰氧基-C<sub>1-6</sub>烷基(例如乙酰氧基甲基、特戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基)、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基羰氧基-C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基(例如甲氧基羰氧基甲基或乙氧基羰氧基甲基、甘胺酰基氧基甲基、苯基甘胺酰基氧基甲基、(5-甲基-2-氧代基-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基),及用于例如青霉素(penicillin)及头孢菌素(cephalosporin)技术中的其他公知的生理学上可水解的酯。此类酯可通过本领域中已知的常规技术来制备。“前药酯”可通过使用本领域技术人员已知的程序使本发明的化合物的羧酸部分与烷基或芳基醇、卤化物或磺酸盐反应而形成。此外,前药的各种形式为本领域中公知的。关于此类前药衍生物的实施例,参见:

[0310] Bundgaard,H.编,Design of Prodrugs,Elsevier(1985),及Widder,K.等人编,Methods in Enzymology,112:309-396,Academic Press(1985);

[0311] Bundgaard,H.,第5章,“Design and Application of Prodrugs”,Krosgaard-Larsen,P.等人编,A Textbook of Drug Design and Development,第113-191页,Harwood Academic Publishers(1991);

[0312] Bundgaard,H.,Adv.Drug Deliv.Rev.,8:1-38(1992);

[0313] Bundgaard,H.等人,J.Pharm.Sci.,77:285(1988);及

[0314] Kakeya,N.等人,Chem.Pharm.Bull.,32:692(1984)。

[0315] 前药制备在本领域中已公知且描述于例如King,F.D.编,Medicinal Chemistry: Principles and Practice,The Royal Society of Chemistry,Cambridge,UK(1994); Testa,B.等人,Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism.Chemistry,Biochemistry and Enzymology,VCHA and Wiley-VCH,Zurich,Switzerland(2003);Wermuth,C.G.编,The Practice of Medicinal Chemistry,Academic Press,San Diego,CA(1999);Rautio,J.等人,Nature Review Drug Discovery,17,559-587,(2018)。

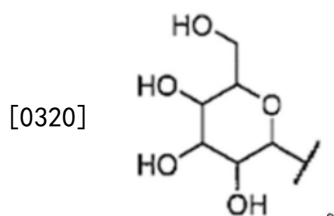
[0316] 本发明意在包括存在于本发明的化合物中的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的原子。借助于一般实例但非限制性地,氢的同位素包括氘(符号D或<sup>2</sup>H)及氚(符号T或<sup>3</sup>H)。碳的同位素包括<sup>13</sup>C及<sup>14</sup>C。本发明的经同位素标记的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法,使用适合的经同位素标

记的试剂代替以其他方式使用的未经标记的试剂来制备。此类化合物具有多种潜在用途，例如作为测定潜在医药化合物结合于目标蛋白或受体的能力的标准及试剂，或用于使活体内或活体外结合于生物受体的本发明的化合物成像。

[0317] “稳定化合物”及“稳定结构”意在指示足够稳固以经受自反应混合物分离至适用纯度且调配成有效治疗剂的化合物。优选的是，本发明的化合物不含N-卤基、S(0)<sub>2</sub>H或S(0)H基团。

[0318] 术语“溶剂合物”是指本发明的化合物与一或多个溶剂分子(不论有机或无机)的物理性缔合。此物理性缔合包括氢键结。溶剂合物中的溶剂分子可以有序排列及/或无序排列形式存在。溶剂合物可包含化学计量或非化学计量的量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相及可分离的溶剂合物两者。例示性溶剂合物包括(但不限于)水合物、乙醇合物、甲醇合物及异丙醇合物。溶剂化方法在本领域中通常已知。

[0319] 术语“糖基”是指通过自环状形式的单糖且引申开来自低碳寡糖移除半缩醛羟基而获得的单价自由基或取代基部分。在一个实施方案中，糖基具有以下结构：



[0321] 如本文中所使用的缩写定义如下：“1x”表示一次，“2x”表示两次，“3x”表示三次，“°C”表示摄氏度，“eq”表示当量，“g”表示克，“mg”表示毫克，“L”表示公升，“mL”表示毫升，“μL”表示微升，“N”表示正常，“M”表示摩尔，“mmol”表示毫摩尔，“min”表示分钟，“h”表示小时，“rt”表示室温，“RBF”表示圆底烧瓶，“atm”表示大气压，“psi”表示磅/平方英寸，“conc.”表示浓缩，“RCM”表示闭环复分解，“sat”或“sat’d”表示饱和，“SFC”表示超临界流体色谱，“MW”表示分子量，“mp”表示熔点，“ee”表示对映异构过量，“MS”或“Mass Spec”表示质谱，“ESI”表示电喷雾电离质谱，“HR”表示高分辨率，“HRMS”表示高分辨率质谱，“LCMS”表示液相色谱质谱，“HPLC”表示高压液相色谱，“RP HPLC”表示反相HPLC，“TLC”或“tlc”表示薄层色谱，“NMR”表示核磁共振光谱，“nOe”表示细胞核奥氏效应作用光谱学(nuclear Overhauser effect spectroscopy)，“<sup>1</sup>H”表示质子，“δ”表示δ，“s”表示单峰，“d”表示二重峰，“t”表示三重峰，“q”表示四重峰，“m”表示多重峰，“br”表示宽峰，“Hz”表示赫兹且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”及“Z”为本领域技术人员熟知的立体化学标示。

[0322] 缩写

[0323] 如本文中所使用的缩写定义如下：“1x”表示一次，“2x”表示两次，“3x”表示三次，“°C”表示摄氏度，“eq”表示当量，“g”表示克，“mg”表示毫克，“L”表示公升，“mL”表示毫升，“μL”表示微升，“N”表示正常，“M”表示摩尔，“mmol”表示毫摩尔，“min”表示分钟，“h”表示小时，“rt”表示室温，“RBF”表示圆底烧瓶，“atm”表示大气压，“psi”表示磅/平方英寸，“conc.”表示浓缩，“RCM”表示闭环复分解，“sat”或“sat’d”表示饱和，“SFC”表示超临界流体色谱，“MW”表示分子量，“mp”表示熔点，“ee”表示对映异构过量，“MS”或“Mass Spec”表示质谱，“ESI”表示电喷雾电离质谱，“HR”表示高分辨率，“HRMS”表示高分辨率质谱，“LCMS”表示液相色谱质谱，“HPLC”表示高压液相色谱，“RP HPLC”表示反相HPLC，“TLC”或“tlc”表示

薄层色谱,“NMR”表示核磁共振光谱,“nOe”表示细胞核奥氏效应作用光谱学,“<sup>1</sup>H”表示质子,“δ”表示δ,“s”表示单峰,“d”表示二重峰,“t”表示三重峰,“q”表示四重峰,“m”表示多重峰,“br”表示宽峰,“Hz”表示赫兹且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”及“Z”为本领域技术人员熟知的立体化学标示。

[0324] 此外,本文中的流程、实施例及其他地方使用以下缩写:

[0325]	Me	甲基
[0326]	Et	乙基
[0327]	Pr	丙基
[0328]	i-Pr	异丙基
[0329]	Bu	丁基
[0330]	i-Bu	异丁基
[0331]	t-Bu	叔丁基
[0332]	Ph	苯基
[0333]	Bn	苯甲基
[0334]	Boc或BOC	叔丁氧基羰基
[0335]	Boc <sub>2</sub> O	二碳酸二-叔丁酯
[0336]	ACN	乙腈
[0337]	AcOH或HOAc	乙酸
[0338]	AlCl <sub>3</sub>	氯化铝
[0339]	AIBN	偶氮二异丁腈
[0340]	BBr <sub>3</sub>	三溴化硼
[0341]	BCl <sub>3</sub>	三氯化硼
[0342]	BEMP	2-叔丁氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢
[0343]		-1,3,2-二氮杂磷杂苯
[0344]	BOP试剂	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基叁(二甲氨基)磷
[0345]	伯格斯试剂(Burgess reagent)	1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲酰亚胺酯reagent)
[0346]	CBz	苯甲氧羰基
[0347]	DCM或CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	二氯甲烷
[0348]	CH <sub>3</sub> CN或ACN	乙腈
[0349]	CDCl <sub>3</sub>	氘代氯仿
[0350]	CHCl <sub>3</sub>	氯仿
[0351]	mCPBA或m-CPBA	间氯过苯甲酸
[0352]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸铯
[0353]	Cu(OAc) <sub>2</sub>	乙酸铜(II)
[0354]	Cy <sub>2</sub> NMe	N-环己基-N-甲基环己胺
[0355]	DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
	DCE	1,2-二氯乙烷
[0356]	DEA	二乙胺
[0357]	DMP或戴斯-马丁高碘烷	1,1,1-叁(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰

	(Dess-Martin Periodinane)	-3- (1H) -酮
[0358]	DIC或DIPCDI	二异丙基碳化二亚胺
[0359]	DIEA、DIPEA或休尼格氏	二异丙基乙胺
[0360]	碱(Hunig's base)	
[0361]	DMAP	4-二甲氨基吡啶
[0362]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0363]	DMF	二甲基甲酰胺
[0364]	DMSO	二甲亚砜
[0365]	cDNA	互补DNA
	Dppp	(R) - (+) -1,2-双(二苯膦基)丙烷
	DuPhos	(+) -1,2-双((2S,5S) -2,5-二乙基磷杂环戊烷基)苯
[0366]	EDC	N- (3-二甲氨基丙基) -N'-乙基碳化二亚胺
	EDCI	N- (3-二甲氨基丙基) -N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐
[0367]	EDTA	乙二胺四乙酸
	(S,S) -EtDuPhosRh (I)	三氟甲磺酸(+) -1,2-双((2S,5S) -2,5-二乙基磷杂环戊烷基)苯(1,5-环辛二烯)铑(I)
[0368]	Et <sub>3</sub> N或TEA	三乙胺
[0369]	EtOAc	乙酸乙酯
[0370]	Et <sub>2</sub> O	乙醚
[0371]	EtOH	乙醇
[0372]	GMF	玻璃微纤维过滤器
[0373]	Grubbs II	(1,3-双(2,4,6-三甲基苯基) -2-咪唑啉亚基)二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)钌
	HCl	盐酸
[0374]	HATU	六氟磷酸O- (7-氮杂苯并三唑-1-基) -N,N,N',N'-四甲基脒鎓
[0375]	HEPES	4- (2-羟基乙基)哌嗪-1-乙磺酸
	Hex	己烷
[0376]	HOBt或HOBT	1-羟基苯并三唑
[0377]	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	过氧化氢
[0378]	IBX	2-碘氧基苯甲酸
[0379]	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸
[0380]	琼斯试剂(Jones reagent)	含CrO <sub>3</sub> 的H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 水溶液,2M
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钾
[0381]	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	磷酸氢二钾
[0382]	KOAc	乙酸钾
[0383]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	磷酸钾
[0384]	LAH	氢化锂铝
[0385]	LG	离去基团

[0386]	LiOH	氢氧化锂
[0387]	MeOH	甲醇
[0388]	MgSO <sub>4</sub>	硫酸镁
[0389]	MsCl	甲磺酰氯
[0390]	MsOH或MSA	甲基磺酸
[0391]	NaCl	氯化钠
[0392]	NaH	氢化钠
[0393]	NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氢钠
[0394]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钠
[0395]	NaOH	氢氧化钠
[0396]	Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	亚硫酸钠
[0397]	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸钠
[0398]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0399]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0400]	NH <sub>3</sub>	氨
[0401]	NH <sub>4</sub> Cl	氯化铵
[0402]	NH <sub>4</sub> OH	氢氧化铵
[0403]	NH <sub>4</sub> COOH	甲酸铵
[0404]	NMM	N-甲基吗啉
[0405]	OTf	三氟甲磺酸盐或三氟甲磺酸酯
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	叁(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)
[0406]	Pd(OAc) <sub>2</sub>	乙酸钯(II)
[0407]	Pd/C	钯/碳
[0408]	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)
	Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	二氯化三苯基膦
[0409]	PG	保护基
[0410]	POCl <sub>3</sub>	磷酰氯
[0411]	PPTS	对甲苯磺酸吡啶鎓
[0412]	i-PrOH或IPA	异丙醇
[0413]	PS	聚苯乙烯
[0414]	PtO <sub>2</sub>	氧化铂
[0415]	rt	室温
[0416]	RuPhos-Pd-G2	氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯) [2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)
[0417]	SEM-Cl	2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯
	SiO <sub>2</sub>	氧化硅
[0418]	SnCl <sub>2</sub>	氯化锡(II)
[0419]	TBAI	碘化四-正丁基铵
[0420]	TFA	三氟乙酸

[0421]	THF	四氢呋喃
[0422]	TMSCHN <sub>2</sub>	三甲基硅烷基重氮甲烷
[0423]	T3P	丙烷膦酸酐
[0424]	TRIS	叁(羟基甲基)氨基甲烷
[0425]	pTsOH	对甲苯磺酸
[0426]	TsCl	对甲苯磺酰氯

#### [0427] IV. 制备方法

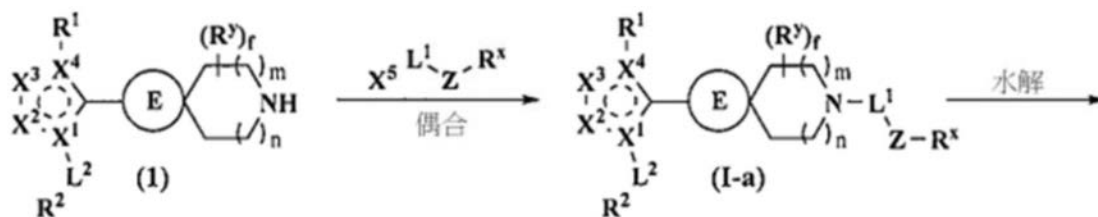
[0428] 本发明的化合物可以有机合成领域的技术人员公知的多种方式,使用下文所描述的方法以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员理解的变化形式制备。优选方法包括(但不限于)下文所描述的方法。本文中所引用的所有参考文献均以全文引用的方式并入本文中。反应在适于所使用的试剂及材料且适于实现转化的溶剂或溶剂混合物中进行。有机合成领域的技术人员应理解,分子上存在的官能基应与所提出的转变形式相符。有时需要作出判断以修改合成步骤的顺序或选择一种特定方法流程而非另一种,从而获得本发明的所需化合物。对与反应条件兼容的取代基的限制对于本领域技术人员将为显而易见的,且于是须使用替代方法。亦将认识到,在本领域中,任何合成途径的规划中的另一主要考虑因素为审慎选择用于保护本发明所述化合物中存在的反应性官能基的保护基。可适用于制备本发明的化合物的合成方法的尤其适用概要可见于Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York (1989) 中。

[0429] 本发明的化合物可使用此章节中所描述的反应及技术来制备。反应在适于所用试剂及物质且适用于实现转变的溶剂中进行。另外,在下述合成方法的说明中,应理解所提出的所有反应条件(包括溶剂、反应氛围、反应温度、实验持续时间及处理程序)均选择为本领域技术人员容易识别的该反应的标准条件。有机合成领域的技术人员应理解,所公布分子各个部分上所存在的官能基必须与所提出的试剂及反应物兼容。并非落入既定类别内的所有式(I)化合物均可与一些所描述方法中需要的一些反应条件兼容。本领域技术人员将了解对与反应条件兼容的取代基的这些限制以及必须使用的替代方法。可适用于制备本发明的化合物的合成方法的尤其适用概要可见于Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York (1989) 中。

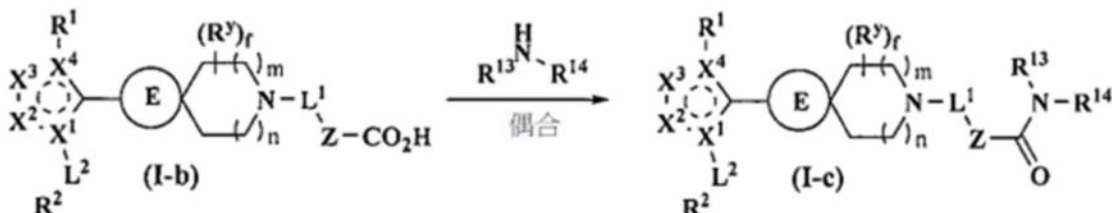
#### [0430] 通用流程

[0431] 由式(I)、式(II)、式(III)表示的本发明的化合物或其任何亚属或种类可根据以下流程1至13中所示的一般途径制备。

#### [0432] 流程1

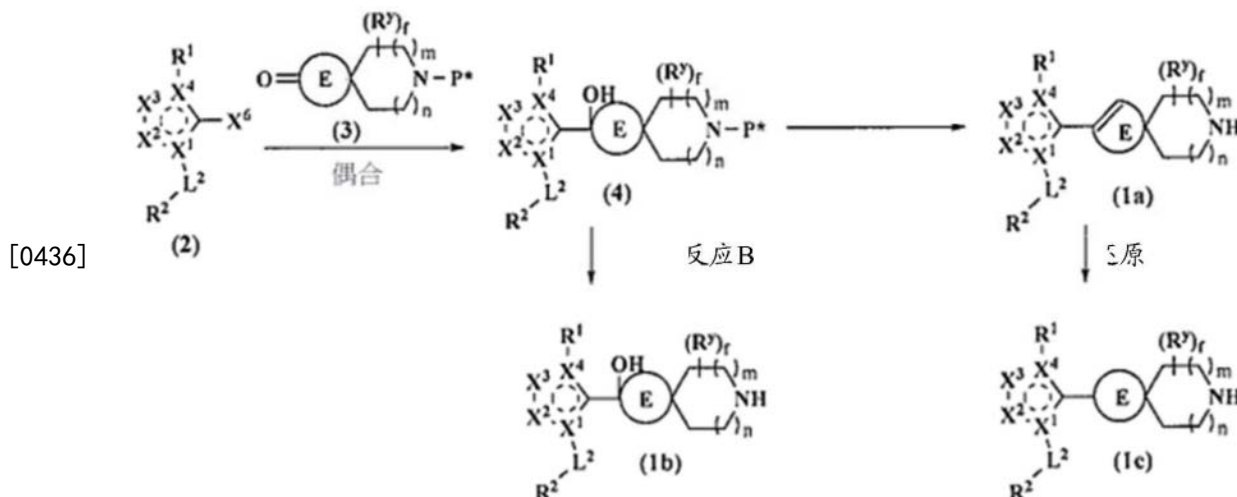


[0433]



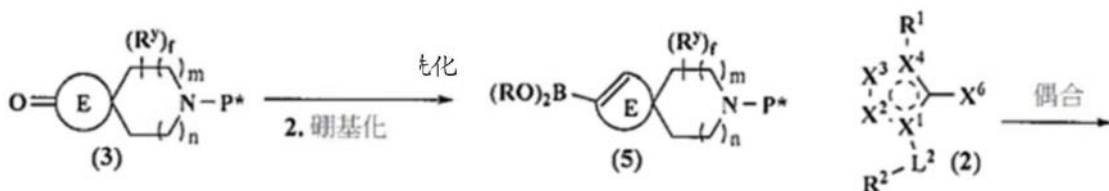
[0434] 流程1描述制备式I的子集,即式I-a、I-b及I-c的化合物的方法。中间体1可经由在本领域技术人员公知的条件下,与 $\text{X}^5\text{-L}^1\text{-Z-R}^x$  ( $\text{X}^5$ 为卤素、三氟甲磺酸酯基或其他适合的离去基团,且可商购或易于通过本领域技术人员已知的方法制备)偶合来转化成产物I-a。在其中 $\text{L}^1$ 表示共价键的实例中,产物I-a可经由中间体1与适合的芳基卤化物、三氟甲磺酸酯或等效物之间的各种C-N键形成反应而获得。一些实例包括(但不限于)Pd催化的布赫瓦尔德-哈特维希反应(Buchwald-Hartwig reaction)、Cu介导的乌尔曼偶合(Ullmann coupling)、Ni介导的胺化或亲核芳族取代( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ )。或者,Cu催化的陈-伊凡-兰姆偶合(Chan-Evans-Lam coupling)可与硼酸或酯偶合搭配物一起使用。在各种情况下,可能需要变量(例如催化剂、配体、溶剂、碱、添加剂及温度)的优化。在其他实施例中, $\text{L}^1$ 表示连接基,例如(但不限于)CO或 $\text{SO}_2$ 。在此类实施例中,可在适合的碱(例如三乙胺、休尼格氏碱(Hunig's base)或吡啶)存在下,在存在或不存在添加剂(例如HOBT或DMAP)的情况下,在适合的溶剂(例如二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF或THF)中,利用偶合剂(例如(但不限于)T3P、EDC、DCC或CDI)经由中间体1与适合的羧酸的偶合来获得产物I-a。在一些实施例中,可通过在碱(例如三乙胺或休尼格氏碱)存在下,在适合的溶剂(例如二氯甲烷)中搅拌使羧酸氯化物或磺酰基氯与中间体1反应以获得I-a。在各种情况下,本领域技术人员将显而易见,所利用的特定条件(包括温度)可能需要优化。若I-a含有酯或腈,则其可在例如(但不限于)在适于实现水解的温度下,在由MeOH、THF及水组成的溶剂中用NaOH或LiOH处理I-a的条件下水解成相应的羧酸I-b。在一些情况下,可能需要特定酯(例如叔丁酯)的酸介导的水解以获得I-b。可在适合的溶剂(例如二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF或THF)中,在存在或不存在添加剂(例如HOBT或DMAP)的条件下,在适合的碱(例如,三乙胺、休尼格氏碱或吡啶)存在下,利用偶合剂(例如(但不限于)T3P、EDC、DCC或CDI)通过I-b与 $\text{R}^{13}\text{-NH-R}^{14}$ 的偶合来获得实施例I-c。在各种情况下,用于获得I-c的特定条件(包括温度及浓度)可能需要优化。

[0435] 流程2



[0437] 流程2描述一种用于制备中间体1的子集,即中间体1a、1b及1c的方法。可经由各种条件(例如形成芳基格氏试剂(Grignard)、芳基锂、芳基锌或2的其他芳基金属物质,且随后添加至酮3中以获得三级醇产物4)来实现中间体2(其中 $X^6$ 为Cl、Br或I)与酮3的偶合。酮3可商购或可通过本领域技术人员公知的方法制备。若在移除氨基保护基(例如,其中 $P^*=Boc$ )期间使用适当的酸性条件(亦即,HCl、TFA),则可获得烯烃1a作为主要分离物(脱保护反应A)。在其中 $P^*=Boc$ 的其他情况下,若使用稀或弱酸性(例如含TFA的DCM)条件,则可保留羟基以得到中间体1b(脱保护反应B)。此外,若 $P^*=Cbz$ ,则可利用钯/碳介导的氢化以移除保护基而不消除羟基,从而得到1b(脱保护反应B)。烯烃中间体1a可在例如(但不限于)在作为溶剂的TFA中加热的过量三乙基硅烷的条件下还原,得到中间体1c。若需要替代性保护基以实现官能基兼容性,则其可通过本领域技术人员已知的方法移除。其他用于保护基移除的方法可见于Greene, T.及Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, Inc., New York, NY, 2006及其中的参考文献中。

[0438] 流程3



[0439]

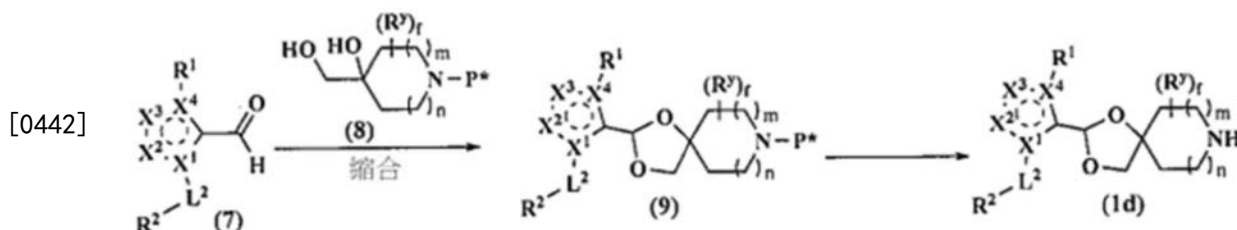


[0440] 流程3描述用于合成中间体1a的替代性方法。可在两个步骤中将酮3转化成相应硼酸或酯,该两个步骤由三氟甲磺酸烯醇酯形成及后续宫浦硼基化作用(Miyaura borylation)组成。三氟甲磺酸酯形成可通过在THF中,在低温下用碱(例如LiHMDS)处理3,接着添加康明试剂(Comin's reagent)或另一种适合的三氟甲磺酸酯供体来源来实现。用于宫浦硼基化作用的典型条件包括(但不限于)在适合的溶剂(例如THF或二噁烷)中加热中间体三氟甲磺酸酯与双(频哪醇合)二硼( $B_2Pin_2$ )、乙酸钾及钯催化剂(例如 $PdCl_2(dppf)_2$ )。



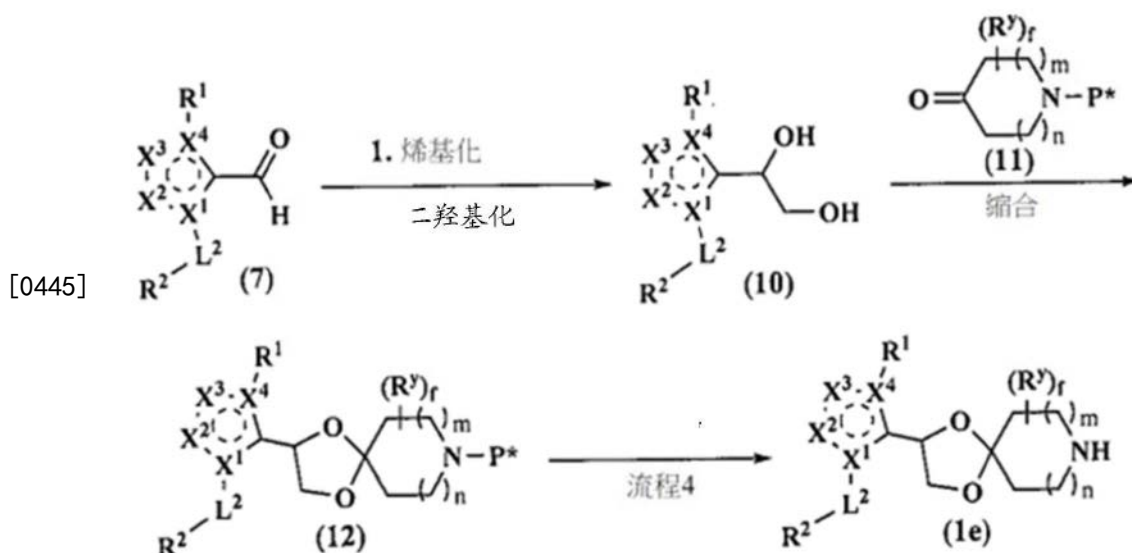
杂芳基卤化物中间体2可与硼酸或硼酸酯5一起经历铃木偶合(Suzuki coupling),得到烯烃6。用于铃木偶合的典型条件包括(但不限于)在经脱氧的溶剂或溶剂混合物中,在适合的温度下加热中间体2及5与钯催化剂、配体及碱。特定条件包括(但不限于)在90℃下的含Pd(OAc)<sub>2</sub>、DPEPhos、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>的二噁烷/水。在各种情况下,用于获得6的特定条件(包括化学计量、钯来源、配体、碱、溶剂、温度及浓度)可能需要单独优化。可如流程2中所描述实现移除保护基P\*,得到中间体1a。

#### [0441] 流程4



[0443] 流程4描述一种用于制备中间体1的子集,即中间体1d的方法。中间体7可与二醇8(可商购或易于通过本领域技术人员已知的方法制备)一起在适度酸性脱水条件下经历缩合,得到缩醛9。用于将7转化成9的条件包括(但不限于)在4Å分子筛及催化性p-TSA存在下,在例如甲苯的溶剂中使7及8回流。在P\*=Boc、稀或弱酸性条件(例如含TFA的DCM)的情况下移除保护基P\*可用于保留缩醛。若需要替代性保护基以实现官能基兼容性,则其可通过本领域技术人员已知的方法移除。其他用于保护基移除的方法可见于Greene, T. 及 Wuts, P.G.M., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 2006及其中的参考文献中。

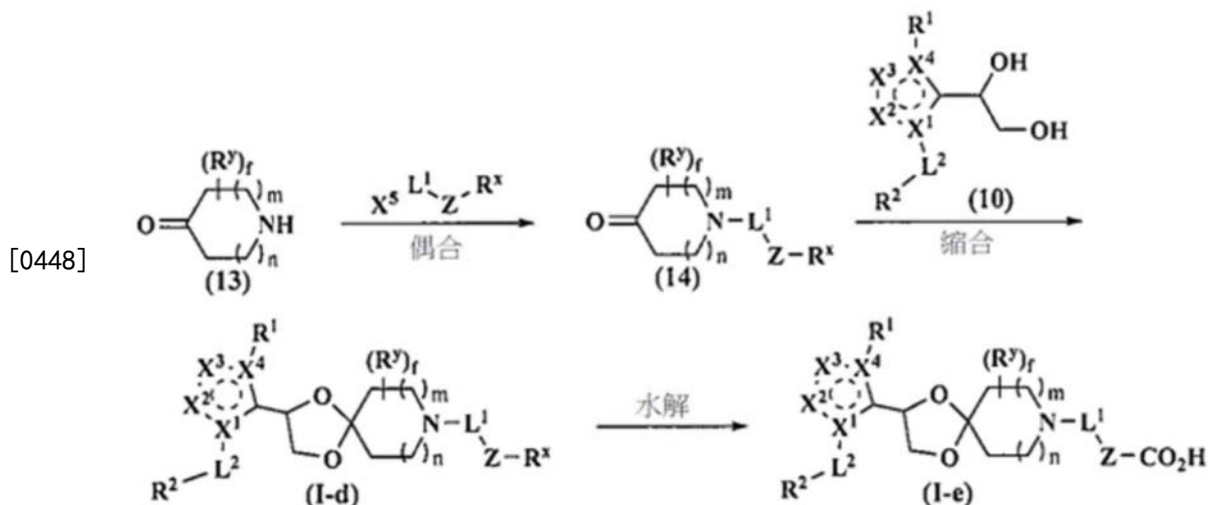
#### [0444] 流程5



[0446] 流程5描述一种用于制备中间体1的子集,即中间体1e的方法。可在包含烯基化及二羟基化的两个步骤中将中间体醛7转化成二醇10。可在溶剂(例如THF)中,通过试剂(例如溴化甲基三苯基磷)及适合的碱(例如(但不限于)KOtBu或NaHMDS)实现烯基化步骤。在适合的溶剂中,,使所得烯烃经历例如(但不限于)OsO<sub>4</sub>及NMO的条件,得到二醇10。在例如含催化性p-TSA的回流甲苯(具有干燥剂,例如4Å分子筛)的条件下,使10与酮11(可商购的或易于

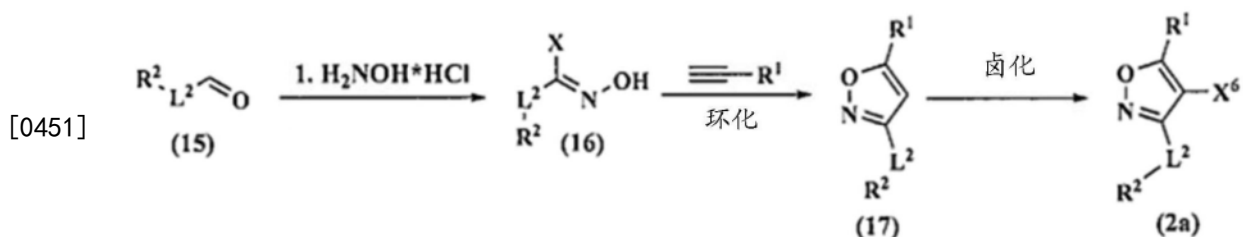
通过本领域技术人员已知的方法制备) 缩合, 得到缩酮12。可如流程4中所描述进行用于产生中间体1e的保护基P\*的移除。

#### [0447] 流程6



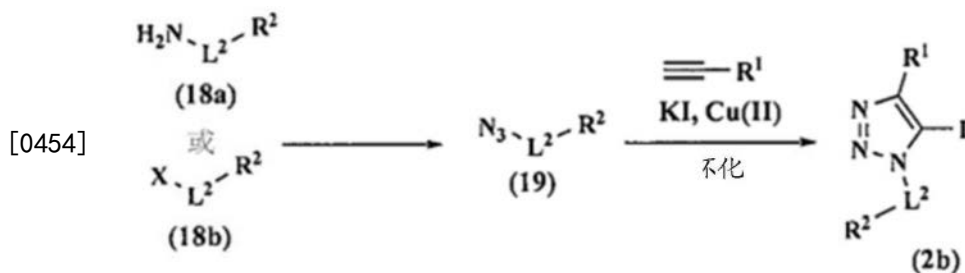
[0449] 或者, 流程6描述一种用于制备式I的子集, 即化合物I-d及I-e的方法。可经由氨基酮13(可商购的或易于通过本领域技术人员已知的方法制备) 与适合的芳基卤化物、三氟甲磺酸酯或等效物 $X^5-L^1-Z-R^x$ 之间的多种偶合反应获得中间体14, 其中 $X^5$ 表示卤化物或三氟甲磺酸酯。此类偶合反应的一些实例包括(但不限于)Pd催化的布赫瓦尔德-哈特维希反应, Cu介导的乌尔曼偶合、Ni介导的胺化或亲核芳族取代( $S_NAr$ ), 以得到中间体14。在包括在酸催化剂(例如含p-TSA的溶剂(例如DCE))存在下混合反应物的条件下, 酮14与二醇10之间之后续缩合(流程5)可产生产物I-d。若产物I-d含有酯或腈, 则其可在例如(但不限于)在适于实现水解的温度下, 在由MeOH、THF及水组成的溶剂中用NaOH或LiOH处理I-d的条件下水解成相应羧酸I-e。在一些情况下, 可能需要特定酯(例如叔丁酯)的酸介导的水解以获得I-e。

#### [0450] 流程7



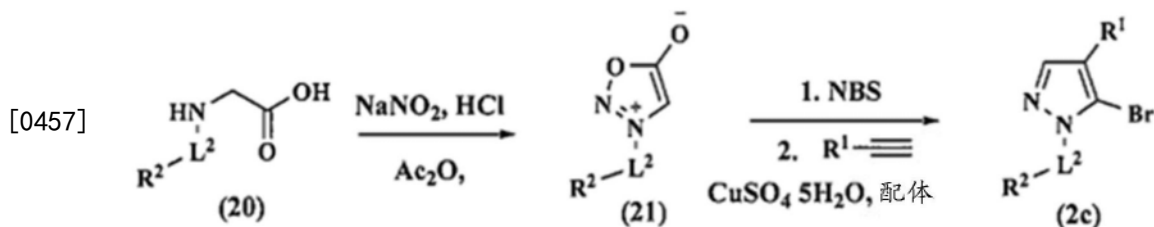
[0452] 流程7描述一种用于制备中间体2的子集, 即中间体2a的方法。醛15(可商购的或易于通过本领域技术人员已知的方法制备) 可与羟胺盐酸盐一起在多种条件下缩合, 所述条件包括(但不限于)在室温下, 在吡啶中搅拌两种反应物, 或在适合的溶剂(例如乙醇)中, 在碱(例如氢氧化钠或乙酸钠)存在下温和地加热反应物。在适合的溶剂(主要如DMF)中, 所得肟可通过试剂(例如(但不限于)NCS或NBS)经由卤化转化成相应的肟基卤化物16。肟基卤化物16与封端炔烃(可商购的或易于由本领域技术人员制备)一起在例如(但不限于)在室温下的含三乙胺的二氯甲烷的条件下经历环化, 得到3,5-取代的异噁唑17。在适合的溶剂(例如DMF)中, 异噁唑的4-位置可由试剂(例如(但不限于)NBS或NCS)卤化, 得到3,4,5-取代的异噁唑中间体2a。

#### [0453] 流程8



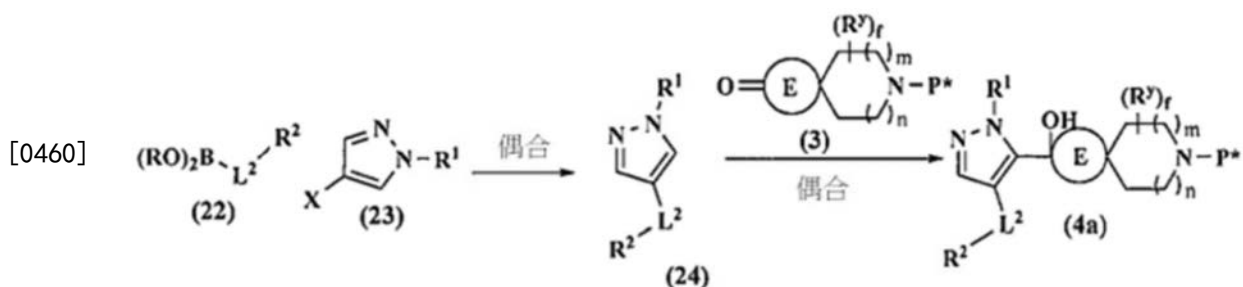
[0455] 流程8描述一种用于制备中间体2的子集,即中间体2b的方法。合成可由以下步骤开始:在例如(但不限于)在酸性介质( $\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ )中用亚硝酸钠处理,接着在适合的溶剂中,在适合的温度下添加叠氮化钠以得到叠氮化合物19的条件下进行胺18a(可商购的或易于由本领域技术人员已知的方法制备)的叠氮化。或者,可通过卤化物18b(可商购的或易于由本领域技术人员已知的方法制备)与叠氮化合物盐(例如叠氮化钠)在适合的温度下,在DMSO/水的混合物中的反应获得叠氮化合物19。所得叠氮化合物19可在室温下,在例如(但不限于)含过氯酸铜(II)、碘化钾及DBU的THF的条件下通过市售封端炔烃而环化,得到碘基三唑中间体2b。

[0456] 流程9



[0458] 流程9描述一种用于制备中间体2的子集,即中间体2c的方法。当在可在Fang, Y.; Wu, C.; Larock, R.C.; Shi, F. J. Org. Chem. 2011, 76, 8840中发现的条件下,用亚硝酸钠、HCl及乙酸酐处理时,市售或易于制备的N-取代的甘氨酸20产生悉尼酮(sydnone) 21。悉尼酮21可在两步骤过程中转化成吡唑中间体2c,该两步骤过程涉及用NBS进行溴化,接着用炔烃进行铜催化的环加成,如Decuyper, E.; Specklin, S.; Gabillet, S.; Audisio, D.; Liu, H.; Plougastel, L.; Kolodych S.; Taran, F. Org. Lett. 2015, 17, 362中所描述。

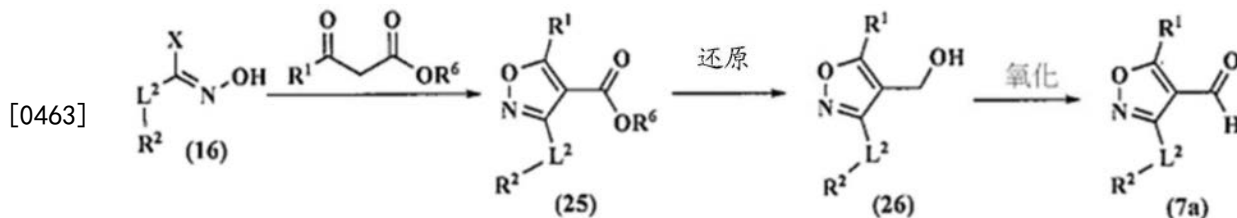
[0459] 流程10



[0461] 流程10描述一种用于制备中间体4的子集,即中间体4a的方法。可经由Pd催化的铃木反应使经适当取代的硼酸或酯22(可商购或易于由本领域技术人员已知的方法制备)及具有适合的反应性卤素的吡唑23或等效物X(可商购或易于由本领域技术人员已知的方法制备)偶合,得到中间体24。用于铃木偶合的典型条件包括(但不限于)在经脱氧的溶剂或溶剂混合物中,在适合的温度下加热反应物22及23与钯催化剂、配体及碱。特定条件包括(但

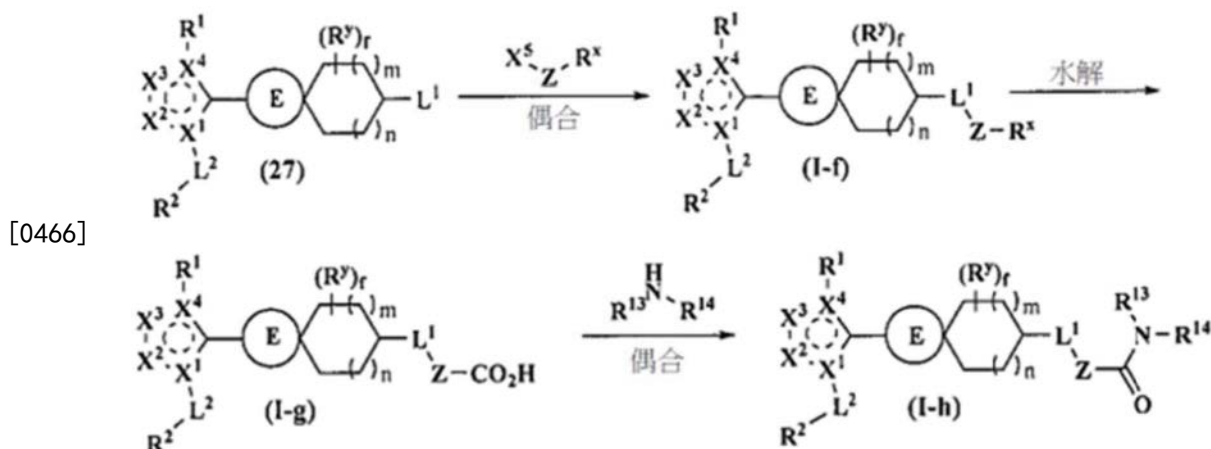
不限于) 在120℃下的含PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的THF/水。在各种情况下,用于获得24的特定条件(包括化学计量、钯来源、配体、碱、溶剂、温度及浓度)可能需要单独优化。偶合搭配物22及23为可商购的或可易于由本领域技术人员已知的方法制备。中间体24可在适合的溶剂(例如THF或Et<sub>2</sub>O)中,通过足够强的碱(例如(但不限于)n-BuLi或LDA)在吡啶的5-位置去质子化。可用酮3原位捕获来自24的去质子化的所得阴离子,得到中间体2a。

[0462] 流程11



[0464] 流程11描述一种用于制备中间体7的子集,即中间体7a的方法。可在溶剂(例如(但不限于)DCM)中,在三乙胺或另一种适合的碱存在下,使肟基卤化物16(如流程6中所述制备)与β-酮酯(可商购或易于由本领域技术人员已知的方法制备)反应,得到3,4,5-取代的异噁唑酯25。可在适合的溶剂中,通过多种试剂(包括(但不限于)LiAlH<sub>4</sub>、DIBAL-H或LiBH<sub>4</sub>)实现酯的还原。可在适合的溶剂(例如(但不限于)DCM或DCE)中,在氧化条件(包括(但不限于)PCC氧化、戴斯-马丁氧化、斯温氧化、莱氏氧化)下使所得异噁唑26的羟基转化成醛中间体7a。

[0465] 流程12

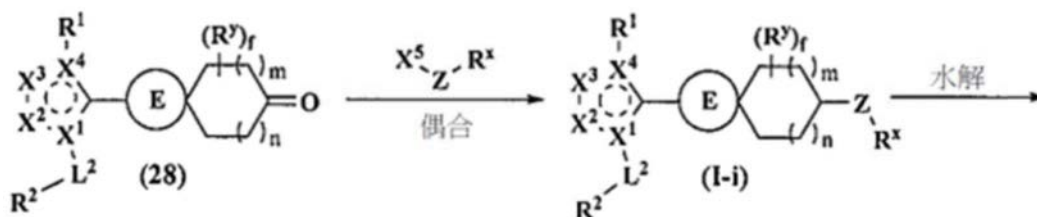


[0467] 流程12描述一种用于制备式I的子集,即化合物I-f、I-g、I-h的方法。在一些实施例中,L<sup>1</sup>表示连接原子,例如(但不限于)O或N,且产物I-f可经由中间体27与X<sup>5</sup>-Z-R<sup>x</sup>(X<sup>5</sup>表示卤化物或三氟甲磺酸酯)在包括(但不限于)亲核芳族取代(S<sub>N</sub>Ar)、过渡金属介导的芳基化(亦即,Pd、Cu、Ni)、光延偶合(Mitsunobu coupling)、还原性胺化或烷基化的条件下的偶合而获得。若I-f含有酯或腈,则其可在例如(但不限于)在适于实现水解的温度下,在由MeOH、THF及水组成的溶剂中用NaOH或LiOH处理的条件下水解成相应的羧酸I-g。在一些情况下,可能需要特定酯(例如叔丁酯)的酸介导的水解以获得I-g。可在适合的溶剂(例如二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF或THF)中,在存在或不存在添加剂(例如HOBT或DMAP)的条件下,在适合的碱(例如,三乙胺、休尼格氏碱或吡啶)存在下,利用偶合剂(例如(但不限于)T3P、EDC、DCC或CDI)通过I-g与R<sup>13</sup>-NH-R<sup>14</sup>的偶合来获得实施例I-h。在各种情况下,用于获得I-f、I-g及I-h

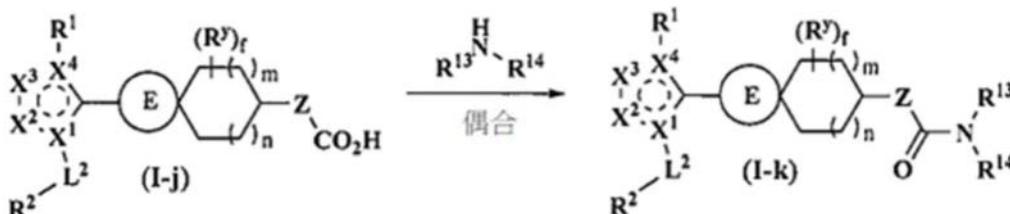


的特定条件(包括温度及浓度)可能需要优化。

[0468] 流程13

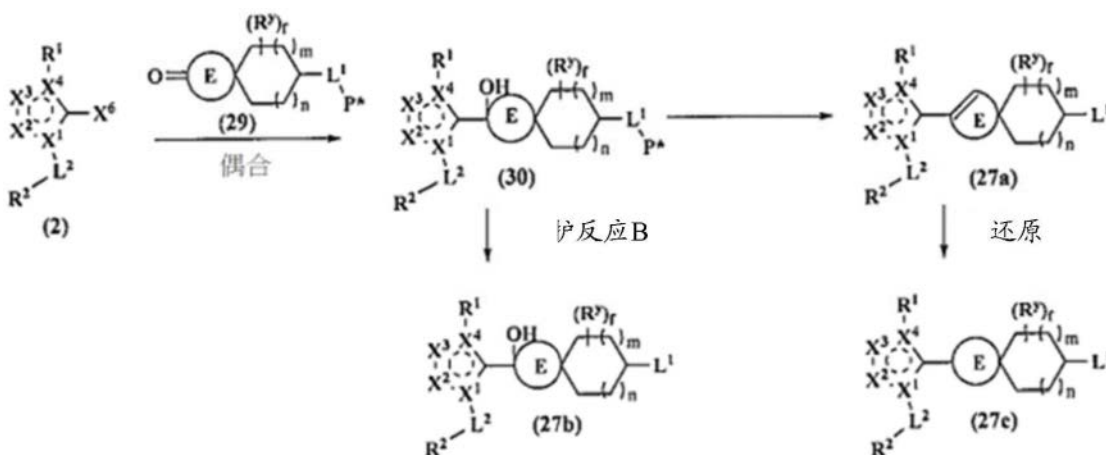


[0469]



[0470] 流程13描述一种用于制备式I的子集,即化合物I-i、I-j、I-k的方法。产物I-i可经由中间体28与 $X^5-Z-R^x$  ( $X^5$ 表示卤化物或三氟甲磺酸酯)在包括形成芳基格氏试剂、芳基锂、芳基锌或 $X^5-Z-R^x$ 的其他芳基金属物质且随后添加至28中的条件下的偶合而获得。若I-i含有酯或腈,则其可在例如(但不限于)在适于实现水解的温度下,在由MeOH、THF及水组成的溶剂中用NaOH或LiOH处理的条件下水解成相应的羧酸I-j。在一些情况下,可能需要特定酯(例如叔丁酯)的酸介导的水解以获得I-j。可在适合的溶剂(例如二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF或THF)中,在存在或不存在添加剂(例如HOBT或DMAP)的条件下,在适合的碱(例如,三乙胺、休尼格氏碱或吡啶)存在下,利用偶合剂(例如(但不限于)T3P、EDC、DCC或CDI)通过I-j与 $R^{13}-NH-R^{15}$ 的偶合来获得实施例I-k。在各种情况下,用于获得I-i、I-j及I-k的特定条件(包括温度及浓度)可能需要优化。

[0471] 流程14



[0472]

[0473] 流程14描述一种用于制备中间体27的子集,即中间体27a、27b及27c的方法。杂芳基卤化物中间体2与酮29(可商购或易于由本领域技术人员已知的方法制备)的偶合可经由多种条件实现,例如形成芳基格氏试剂、芳基锂、芳基锌或2的其他芳基金属物质且随后添加酮29中,得到三级醇产物30。若在移除氨基保护基(例如其中 $P^*=Boc$ )期间使用适当的酸性条件(亦即,HCl、TFA),则可获得烯烃27a作为主要分离物(脱保护反应A)。在其中 $P^*=Boc$ 的其他情况下,若使用稀或弱酸性条件,例如含TFA的DCM,则可保留羟基,得到中间体27b。

此外,若 $P^*=Cbz$ ,则可利用钨/碳介导的氢化以移除保护基而不消除羟基,得到27b。烯烃中间体27a在例如(但不限于)在作为溶剂的TFA中加热的过量三乙基硅烷条件下还原,得到中间体27c。若需要替代性保护基以实现官能基兼容性,则其可通过本领域技术人员已知的方法移除。其他用于保护基移除的方法可见于Greene, T. 及Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, Inc., New York, NY, 2006及其中的参考文献中。

## 实施例

[0474] 下文提供的实施例为说明性的,作为部分范围及本发明的特定实施方案且不欲限制本发明的范围。除非另外指示,否则缩写及化学符号具有其常见及惯用含义。除非另有指示,否则本文中所描述的化合物已使用本文中所揭示的流程及其他方法制备、分离及表征或可使用其制备。

[0475] 视需要,反应在干燥氮气(或氩气)的氛围下进行。对于无水反应,使用来自EM的DRISOLV®溶剂。对于其他反应,利用试剂级或HPLC级溶剂。除非另有说明,否则所有商购试剂均按原样使用。

[0476] 实施例的表征或纯化中使用的HPLC/MS及制备型/分析型HPLC方法

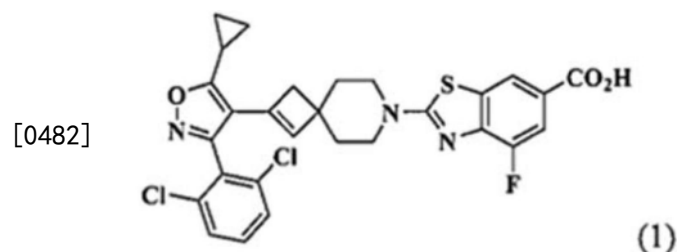
[0477] NMR(核磁共振)谱图通常在指定溶剂中,用Bruker或JEOL 400MHz及500MHz仪器获得。用溶剂共振作为内标,四甲基硅烷的所有化学位移均以ppm为单位报导。<sup>1</sup>H NMR谱图数据通常报导如下:化学位移、多重性(s=单峰,br s=宽单峰,d=二重峰,dd=双二重峰,t=三重峰,q=四重峰,sep=七重峰,m=多重峰,app=明显)、偶合常数(Hz)及积分。

[0478] 术语HPLC是指用岛津高效液相色谱仪器(Shimadzu high performance liquid chromatography instrument)进行的一种以下方法:

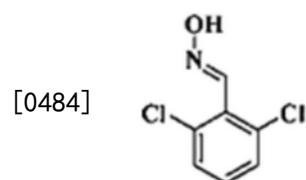
[0479] 通用方法A

[0480] 实施例1

[0481] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



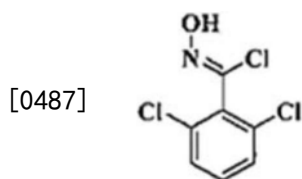
[0483] 步骤1.2,6-二氯苯甲醛肟



[0485] 向2,6-二氯苯甲醛(11.1g, 63.4mmol)于吡啶(31.7mL)中的室温溶液中添加羟胺盐酸盐(6.6g, 95mmol),引起轻微放热。在10分钟之后,在真空中移除过量吡啶且将残余物分配于Et<sub>2</sub>O与水之间。有机层相继用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液、盐水洗涤且合并的水层用若干小份

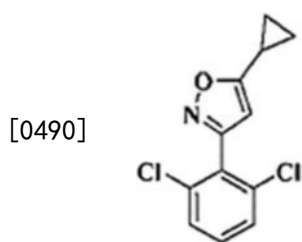
Et<sub>2</sub>O反萃取。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的2,6-二氯苯甲醛肟(12.4g,65.3mmol,100%产率)。产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.39(s,1H),7.92(s,1H),7.40-7.36(m,2H),7.27-7.22(m,1H)。

[0486] 步骤2.2,6-二氯-N-羟基苄亚胺酰基氯(“苄亚胺酰基”的英文为benzimidoyl)



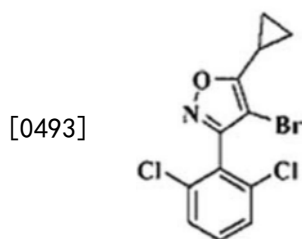
[0488] 使2,6-二氯苯甲醛肟(12.0g,63.1mmol)溶解于DMF(45.9mL)中且加热至40℃。接着,经约3分钟间隔将溶解于DMF(38.3mL)中的NCS(10.1g,76.0mmol)添加至温热的溶液中。在40℃下搅拌过夜后,使反应混合物冷却至室温,倒入冰中且用Et<sub>2</sub>O萃取。收集有机层且用盐水洗涤。合并的水层用Et<sub>2</sub>O反萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩至干燥。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-50% EtOAc/己烷,Isco 120g管柱)纯化残余物,得到呈蜡白色固体状的2,6-二氯-N-羟基苄亚胺酰基氯(13.3g,59.3mmol,94%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.02(s,1H),7.43-7.37(m,2H),7.37-7.30(m,1H)。

[0489] 步骤3.5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑



[0491] 向2,6-二氯-N-羟基苄亚胺酰基氯(5.0g,22.3mmol)于DCM(111mL)中的室温溶液中相继添加环丙基乙炔(2.8mL,33.4mmol)及Et<sub>3</sub>N(3.7mL,26.7mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜且在SiO<sub>2</sub>上浓缩以用于纯化。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-45% EtOAc/己烷,Isco 120g管柱)纯化所得混合物,得到呈白色固体状的5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(4.8g,18.9mmol,85%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.43-7.39(m,2H),7.34-7.28(m,1H),6.01(s,1H),2.13(tt,J=8.2,5.3Hz,1H),1.16-1.07(m,4H)。

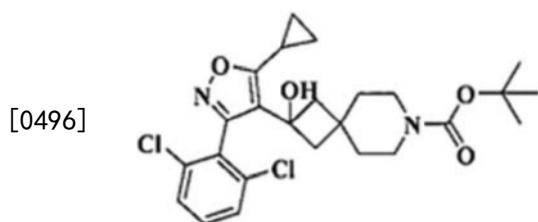
[0492] 步骤4.4-溴-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑



[0494] 向5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(0.93g,3.7mmol)于DMF(14.6mL)中的室温溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺(0.81g,4.6mmol)。将反应混合物加热至50℃。在加热过夜之后,添加额外的N-溴琥珀酰亚胺(0.81g,4.6mmol)且继续加热。在再加热24小时之后,使反应物冷却至室温且倒入约100mL冰水中。通过抽滤收集所得固体且在高真空中干燥,得到呈白色粉末状的4-溴-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(1.14g,3.42mmol,94%产率)。<sup>1</sup>H

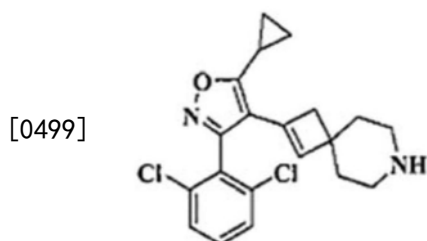
NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49-7.36 (m, 3H), 2.19 (tt,  $J=8.4, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 1.36-1.29 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 2H)。

[0495] 步骤5.2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯



[0497] 向4-溴-5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑 (5.4g, 16.2mmol) 于THF (64.9mL) 中的-78℃溶液中缓慢添加正丁基锂 (8.1mL, 20.3mmol), 得到浅棕色溶液。在10分钟之后, 以于3mL THF中的溶液形式添加2-氧代基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (3.9g, 16.2mmol)。保持温度在-78℃历时3小时。通过缓慢添加5mL甲醇来淬灭冷的反应混合物且接着在 $\text{SiO}_2$ 上浓缩, 以用于在 $\text{SiO}_2$ 上通过快速色谱 (0-80% EtOAc/己烷, Isco 120g管柱) 纯化, 得到呈白色粉末状的2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (5.4g, 10.9mmol, 67%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-7.35 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.70 (br d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 2H), 1.46 (br t,  $J=3.0\text{Hz}$ , 2H), 1.43 (s, 8H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 3H), 1.18-1.12 (m, 2H)。

[0498] 步骤6.5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) -4- (7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基) 异噁唑



[0500] 向含有2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (5.5g, 11.2mmol) 的烧瓶中添加三氟乙酸 (8.6mL, 111.0mmol)。在室温下搅拌混合物一小时且在真空中移除过量TFA。残余物用EtOAc稀释且相继用饱和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液及盐水洗涤。合并的水层用EtOAc反萃取且合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且在真空中浓缩至干燥, 得到呈白色固体状的5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) -4- (7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基) 异噁唑 (4.2g, 11.2mmol, 100%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.43-8.24 (m, 1H), 7.71-7.57 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 3.33 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 3H), 1.27-1.11 (m, 4H)。

[0501] 实施例1.2- (2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基) -4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

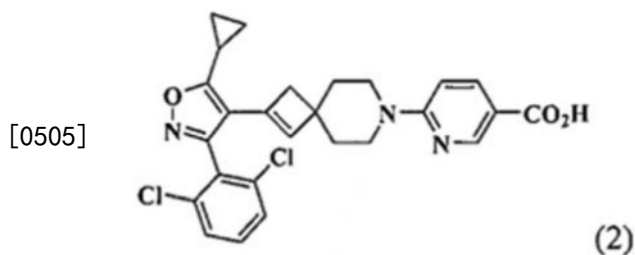
[0502] 向5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) -4- (7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基) 异噁唑 (50mg, 0.13mmol) 于DMA (0.38mL) 中的室温溶液中添加碳酸铯 (0.1g, 0.33mmol) 及2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯 (60.8mg, 0.20mmol), 且将反应混合物加热至90℃。在加热2小时之后,



反应混合物用THF (1.0mL)、水 (0.2mL) 及MeOH (0.1mL) 稀释。向混合物中添加单水合氢氧化锂 (0.02g, 0.40mmol) 且密封反应容器且加热至90℃过夜。接着, 通过添加0.5mL 1.0N HCl 淬灭反应物。将所得混合物装载至Isco干燥负载滤筒中的硅藻土垫上以用于通过C-18反相快速色谱 (10-100% B/A, A=10:90:0.1MeCN:H<sub>2</sub>O::TFA, B=90:10:0.1MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA, 18分钟线性梯度, Isco 50g C-18金管柱) 纯化, 合并所需流份且浓缩, 得到呈褐色固体状的2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸 (69mg, 0.1mmol, 88% 产率)。MS (ESI) m/z: 570.6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.74 (dd, J=11.1, 1.4Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.78 (dt, J=13.1, 5.1Hz, 2H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.18 (tt, J=8.4, 5.0Hz, 1H), 1.80-1.74 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub>=7nM; 活体内小鼠 (3mg/kg, 在6小时): Cyp7a1=-99%, Fgf15=+18x; (30mg/kg, 在6小时): Cyp7a1=-99%, Fgf15=+31x。

#### [0503] 实施例2

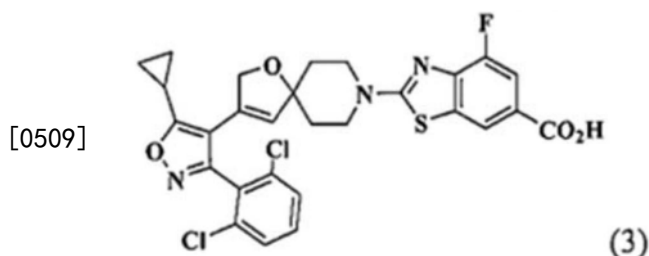
[0504] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-烟酸



[0506] 用6-氟烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯, 如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 496.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.87 (dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 6.81 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H), 1.58-1.46 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub>=31nM。

#### [0507] 实施例3

[0508] 2-(3-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]dec-3-烯-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

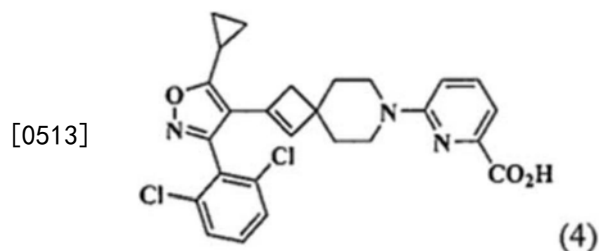


[0510] 用3-氧代基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯替换2-氧代基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯, 如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 586.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 7.70-7.51 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.50 (br t, J=10.8Hz, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.59 (br d, J=13.4Hz, 2H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub>=

240nM。

[0511] 实施例4

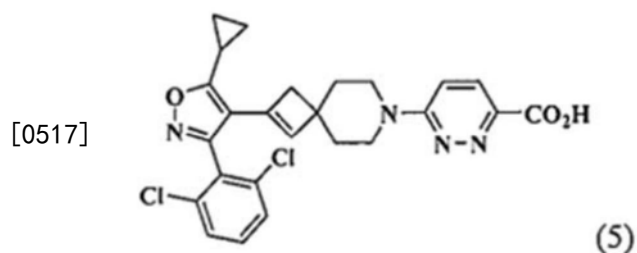
[0512] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶-2-甲酸



[0514] 用6-氟吡啶-2-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 495.8  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.70-7.57 (m, 4H), 7.24 (d,  $J=7.0$ Hz, 1H), 7.02 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.41-3.23 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 3H), 1.54 (br s, 4H), 1.28-1.17 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 3H); FXR  $EC_{50}=712$ nM。

[0515] 实施例5

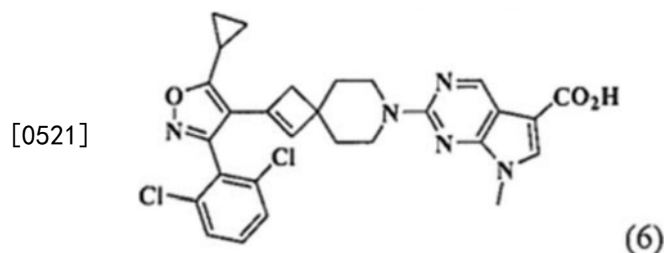
[0516] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)哒嗪-3-甲酸



[0518] 用6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 497.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.76 (br d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.21 (br d,  $J=9.8$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.88 (br d,  $J=13.1$ Hz, 1H), 3.44 (br d,  $J=4.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.57 (br s, 4H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.13 (br d,  $J=2.1$ Hz, 2H) FXR  $EC_{50}=313$ nM。

[0519] 实施例6

[0520] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酸



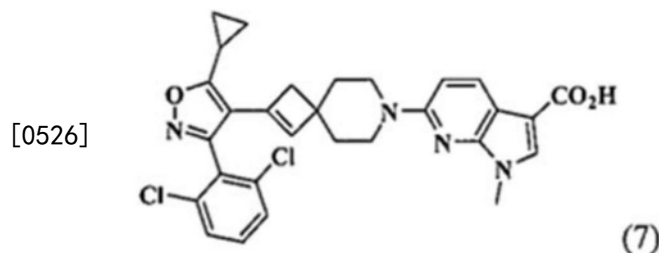
[0522] 用2-氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻

唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 550.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.99 (br d,  $J=13.4$ Hz, 1H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.53-3.39 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.52 (br s, 4H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.11 (br d,  $J=2.4$ Hz, 2H) 在DMSO及H<sub>2</sub>O峰下的其他峰; FXR  $EC_{50}=47$ nM。

[0523] 通用方法B

[0524] 实施例7

[0525] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸

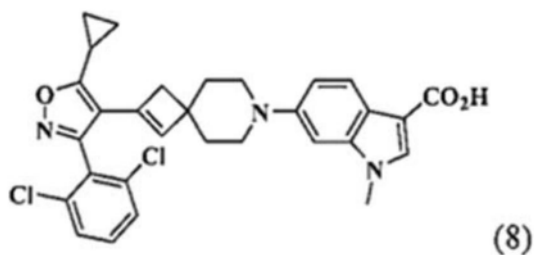


[0527] 5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-(7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)异噁唑 (0.13g, 0.34mmol, 通用方法A中描述的合成)、6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯 (77mg, 0.34mmol) 及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.22g, 0.69mmol) 于二噁烷 (3.4mL) 中的浆料通过使氮气经由混合物鼓泡5分钟来脱气。接着,添加氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (RuPhos-Pd-G2) (13.3mg, 0.02mmol) 且密封反应混合物且加热至90℃。在加热过夜之后,添加额外的RuPhos-Pd-G2 (13.3mg, 0.02mmol), 使氮气经由混合物鼓泡且再密封混合物且加热至100℃。在1小时之后,使反应混合物浓缩至干燥且使残余物溶解于THF (1.0mL)、水 (0.4mL) 及MeOH (0.1mL) 的混合物中。向混合物中添加单水合氢氧化锂 (27.9mg, 0.67mmol) 且密封反应容器且加热至90℃。在加热2小时之后,反应物用1N HCl淬灭且接着在真空中浓缩至最小体积。使残余物溶解于MeOH中,过滤且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗物质:管柱:XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子;流动相A:5:95 乙腈:水 (具有10mM乙酸铵);流动相B:95:5 乙腈:水 (具有10mM乙酸铵);梯度:经24分钟45-100% B,接着在100% B下保持10分钟;流动速率:20mL/min。合并含有所需产物的流份且经由离心蒸发干燥,得到6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸。MS (ESI)  $m/z$ : 549.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=0.7$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 6.79 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.31 (td,  $J=8.5, 3.5$ Hz, 2H), 2.38-2.27 (m, 5H), 1.66-1.51 (m, 5H), 1.25-1.17 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 3H); FXR  $EC_{50}=24$ nM。

[0528] 实施例8

[0529] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸

[0530]



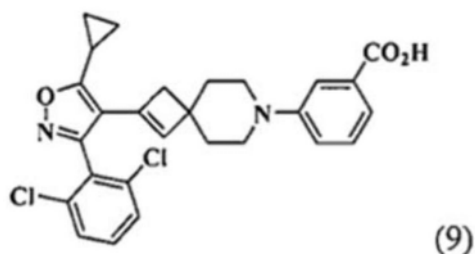
(8)

[0531] 用6-溴-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 548.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.86-7.75 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.96 (br t,  $J=9.2$ Hz, 2H), 2.40-2.28 (m, 3H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 3H), 1.14 (br d,  $J=2.7$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=45$ nM。

[0532] 实施例9

[0533] 3-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯甲酸

[0534]



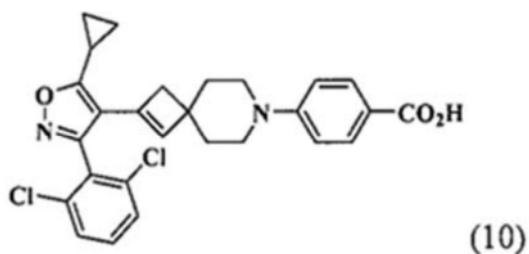
(9)

[0535] 用3-溴苯甲酸乙酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 495.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J=7.6$ Hz, 2H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.19 (br d,  $J=7.0$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.30 (br d,  $J=12.5$ Hz, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 3H), 1.72-1.51 (m, 4H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.14 (br d,  $J=2.7$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=4200$ nM。

[0536] 实施例10

[0537] 4-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯甲酸

[0538]



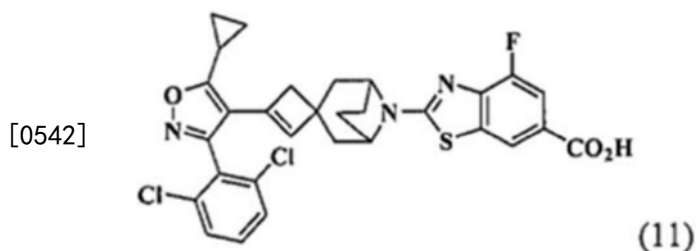
(10)

[0539] 用4-溴苯甲酸乙酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 495.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.72 (br d,  $J=8.9$ Hz, 2H), 7.68-7.52 (m, 3H), 6.91 (br d,  $J=8.9$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.42 (br d,  $J=12.8$ Hz, 1H), 3.12 (br t,  $J=9.2$ Hz, 2H), 2.39-2.24 (m,

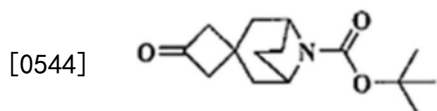
3H), 1.63-1.49 (m, 4H), 1.26-1.15 (m, 4H), 1.12 (br s, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 135nM。

[0540] 实施例11

[0541] 2-(3'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-2'-烯-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0543] 步骤1.3'-氧代基-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-8-甲酸叔丁酯



[0545] 向3-亚甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(4.9g, 21.9mmol)于乙醚(43.0mL)中的溶液中添加锌-铜偶合物(28.3g, 219mmol)。添加含三氯乙酰基氯(13.6mL, 121mmol)的DME(21.5mL)且在室温下搅拌反应混合物36小时。反应物用1M  $K_2HPO_4$ 水溶液小心地淬灭(剧烈鼓泡)且接着经由硅藻土( $Et_2O$ 洗涤液)过滤。在真空中浓缩滤液且用MeOH(65.6mL)稀释。以两等份形式向快速搅拌混合物中相继添加氯化铵(4.49g, 84mmol)及锌粉(8.0g, 122mmol)。在搅拌40分钟之后,反应混合物经由硅藻土(MeOH洗涤液)过滤且浓缩至干燥。使残余物溶解于EtOAc中且用水及盐水洗涤。水层用EtOAc反萃取且合并的有机物经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且在 $SiO_2$ 上浓缩至干燥。所得混合物在 $SiO_2$ 上通过快速色谱(0-50% EtOAc/Hex, Isco 80g管柱,使用ELS检测器)纯化,得到呈白色固体状的3'-氧代基-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-8-甲酸叔丁酯(1.1g, 4.2mmol, 20%产率)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.50-4.13 (m, 2H), 3.12 (d,  $J$  = 1.8Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.23-1.87 (m, 4H), 1.86-1.66 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

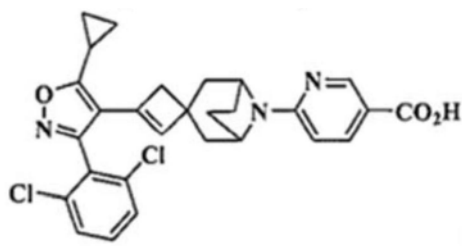
[0546] 实施例11.2-(3'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-2'-烯-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

[0547] 用3'-氧代基-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-8-甲酸叔丁酯替换2-氧代基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯,如关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 596.5  $[M+H]^+$ ; 烯基异构体的约6:4混合物:  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.21 (dd,  $J$  = 3.6, 1.4Hz, 1H), 7.75-7.46 (m, 5H), 6.28 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.49-4.29 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.17-1.89 (m, 7H), 1.85-1.59 (m, 3H), 1.31-1.07 (m, 5H); FXR  $EC_{50}$  = 189nM。

[0548] 实施例12

[0549] 6-(3'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-2'-烯-8-基)烟酸

[0550]



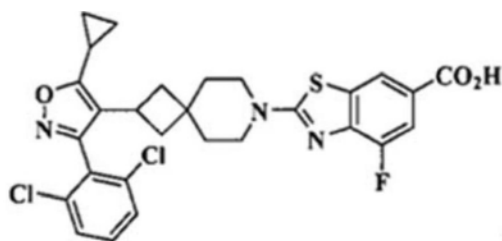
(12)

[0551] 用6-氟烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如关于制备实施例11所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 522.6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR涉及烯烃异构体的约6:4混合物:  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.66-8.51 (m, 1H), 7.99-7.78 (m, 1H), 7.71-7.48 (m, 3H), 6.71-6.64 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.57 (br d,  $J=3.5$ Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.01-1.82 (m, 5H), 1.83-1.65 (m, 3H), 1.63-1.45 (m, 3H), 1.30-1.06 (m, 7H); FXR  $EC_{50}=182$ nM。

[0552] 实施例13

[0553] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

[0554]

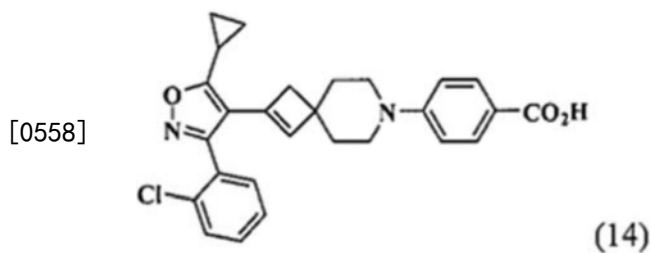


(13)

[0555] 向2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(实施例1) (10mg, 0.02mmol) 于TFA (175 $\mu$ L) 中的溶液中添加三乙基硅烷 (70.0 $\mu$ L, 0.44mmol)。密封反应瓶且加热至80 $^{\circ}$ C。在30分钟后,将反应混合物浓缩至干燥且使残余物溶解于约2mL 1:1DMF及MeOH中,过滤且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化:管柱:XBridge C18, 19 $\times$ 200mm, 5 $\mu$ m粒子;流动相A:5:95乙腈:水(具有10mM乙酸铵);流动相B:95:5乙腈:水(具有10mM乙酸铵);梯度:经20分钟30-70% B,接着在100% B下保持5分钟;流动速率:20mL/min。合并含有所需产物的流份且经由离心蒸发干燥,得到2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸。MS (ESI)  $m/z$ : 572.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16 (s, 1H), 7.71-7.52 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.78 (br t,  $J=10.7$ Hz, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.22 (s, 2H), 1.12 (br d,  $J=7.9$ Hz, 3H), 1.08-0.99 (m, 3H); FXR  $EC_{50}=202$ nM。

[0556] 实施例14

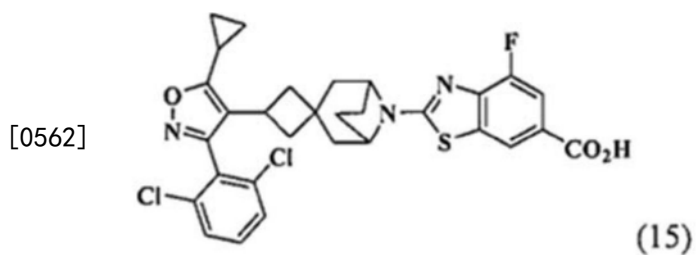
[0557] 4-(2-(3-(2-氯苯基)-5-环丙基异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯甲酸



[0559] 在布赫瓦尔德胺化步骤期间,在由Pd介导的去卤化反应制备实施例10期间获得标题化合物。或者,可用2-氯苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如关于实施例10所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 461.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.72 (br d,  $J=8.9$ Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.47 (br d,  $J=4.0$ Hz, 2H), 6.92 (br d,  $J=8.9$ Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 2H), 2.92 (q,  $J=7.1$ Hz, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.19-1.12 (m, 4H), 1.10 (br d,  $J=2.4$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=885$ nM。

[0560] 实施例15

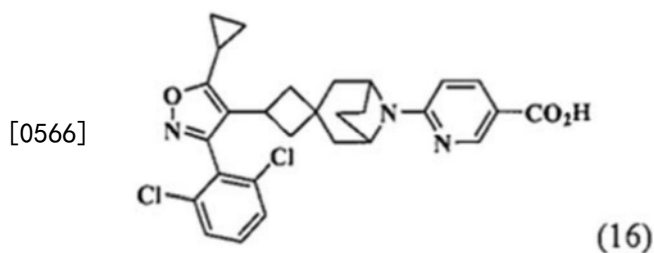
[0561] 2-(3'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0563] 用2-(3'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-2'-烯-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(实施例11)替换2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(实施例1),如关于制备实施例13所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 598.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 7.68-7.52 (m, 4H), 4.48-4.12 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.58-3.34 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 4H), 1.33 (br d,  $J=13.7$ Hz, 1H), 1.10 (br d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 1.01 (br d,  $J=2.4$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=301$ nM。

[0564] 实施例16

[0565] 6-(3'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-8-基)烟酸

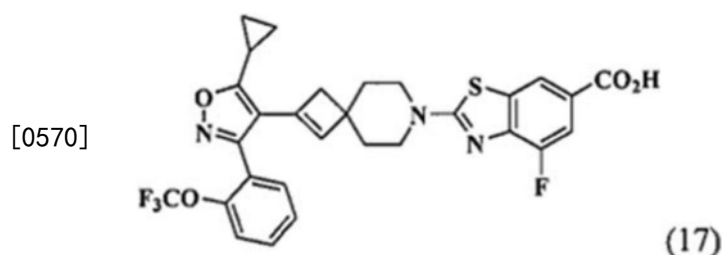


[0567] 用6-(3'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛

烷-3,1'-环丁烷]-2'-烯-8-基)烟酸(实施例12)替换2-(3'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,1'-环丁烷]-2'-烯-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(实施例11),如关于制备实施例15所描述来制备标题化合物。MS (ESI) $m/z$ :523.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.57 (d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J=9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70-7.51 (m, 3H), 6.63 (br d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 4.66-4.48 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 3H), 1.59 (br t,  $J=10.1$ Hz, 4H), 1.45 (br d,  $J=11.6$ Hz, 1H), 1.20 (br d,  $J=13.4$ Hz, 1H), 1.10 (br d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 1.01 (br d,  $J=2.4$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=646$ nM。

[0568] 实施例17

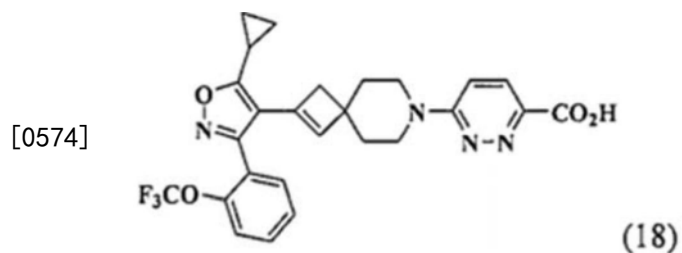
[0569] 2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0571] 用2-(三氟甲氧基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI) $m/z$ :585.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.18 (br s, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.63-7.46 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 3.70 (br d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 3.64 (br s, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.63 (br s, 4H), 1.25-1.12 (m, 3H), 1.10 (br s, 2H); FXR  $EC_{50}=50$ nM。

[0572] 实施例18

[0573] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡嗪-3-甲酸



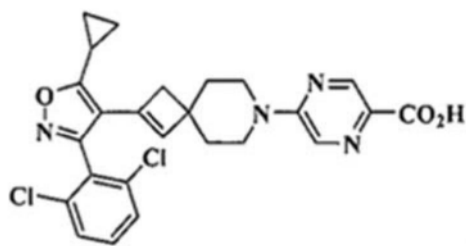
[0575] 用6-氯吡嗪-3-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例17所描述来制备标题化合物。MS (ESI) $m/z$ :513.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.78 (br d,  $J=9.4$ Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.30 (br s, 1H), 7.36-7.05 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.55 (br s, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H), 1.06 (br s, 2H), 0.98 (d,  $J=6.2$ Hz, 1H); FXR  $EC_{50}=1500$ nM。

[0576] 实施例19

[0577] 5-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡嗪-2-甲酸



[0578]



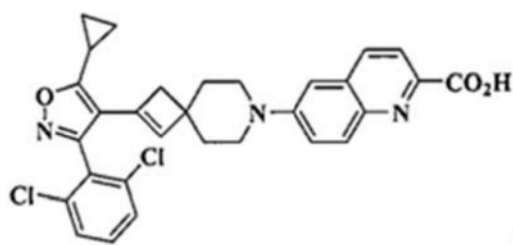
(19)

[0579] 用5-溴吡嗪-2-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 497.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.70-7.52 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.18-3.95 (m, 4H), 3.53-3.35 (m, 2H), 2.33 (br s, 3H), 1.55 (br s, 4H), 1.21 (br d,  $J=5.0$ Hz, 3H), 1.11 (br s, 2H), 1.00 (br d,  $J=6.1$ Hz, 1H); FXR  $EC_{50}=110$ nM。

[0580] 实施例20

[0581] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

[0582]



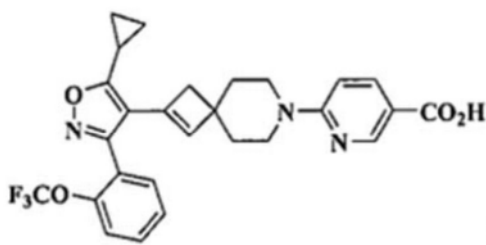
(20)

[0583] 用6-溴喹啉-2-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 546.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.19 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.91 (d,  $J=9.4$ Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.22 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.20 (br t,  $J=9.4$ Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 3H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=63$ nM; 活体内小鼠 (3mg/kg, 在6小时): Cyp7a1 = -98%, Fgf15 = +30x。

[0584] 实施例21

[0585] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸

[0586]



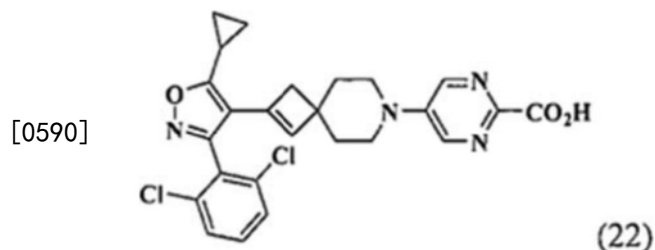
(21)

[0587] 用6-氟烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例17所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 511.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 7.94-7.82 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 6.80 (br d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.81 (br d,  $J=15.3$ Hz, 2H), 3.46-3.27 (m, 2H), 2.36 (s, 2H),

2.31-2.20 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 4H), 1.23-1.11 (m, 4H), 1.10-1.00 (m, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 770nM。

[0588] 实施例22

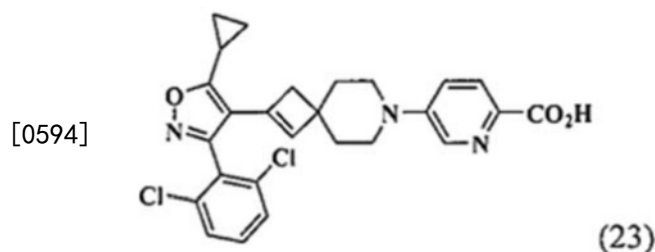
[0589] 5-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)嘧啶-2-甲酸



[0591] 用5-溴嘧啶-2-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯, 如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 497.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.46 (br s, 2H), 7.75-7.50 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 3.68 (br d,  $J$  = 13.7Hz, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.21 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.71-1.51 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 2H), 1.12 (br s, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 1500nM。

[0592] 实施例23

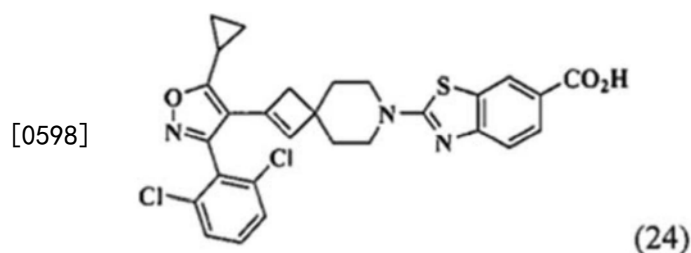
[0593] 5-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶-2-甲酸



[0595] 用5-溴吡啶-2-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯, 如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 496.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.29 (br s, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.9Hz, 1H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.37-7.26 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 3.49 (br d,  $J$  = 13.1Hz, 1H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.11 (br d,  $J$  = 2.1Hz, 2H), 1.00 (d,  $J$  = 6.4Hz, 1H); FXR  $EC_{50}$  = 340nM。

[0596] 实施例24

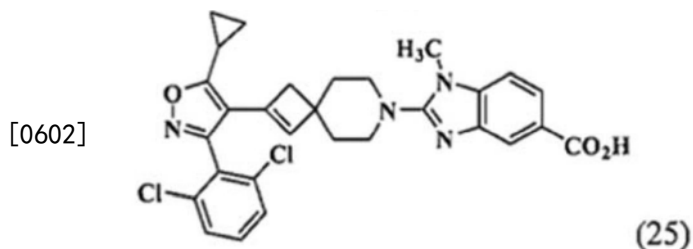
[0597] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0599] 用2-溴苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 552.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32 (s, 1H), 7.83 (br d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.72-7.56 (m, 3H), 7.43 (br d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.71 (br d,  $J=11.0$ Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.41-2.29 (m, 3H), 1.64 (br s, 4H), 1.30-1.17 (m, 4H), 1.14 (br d,  $J=2.4$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=17$ nM。

[0600] 实施例25

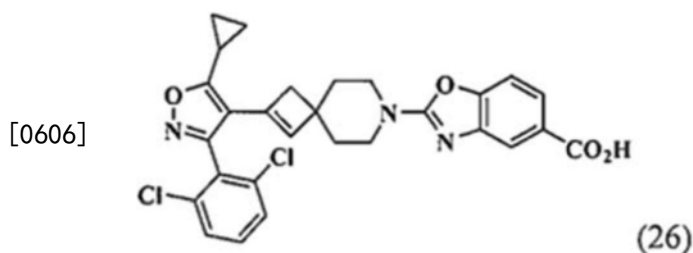
[0601] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



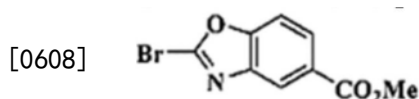
[0603] 用2-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 549.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.78 (br d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.45 (br d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.70 (br s, 2H), 1.28-1.18 (m, 4H), 1.15 (br d,  $J=2.1$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=1020$ nM。

[0604] 实施例26

[0605] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噻唑-5-甲酸



[0607] 步骤1.2-溴苯并[d]噻唑-5-甲酸甲酯



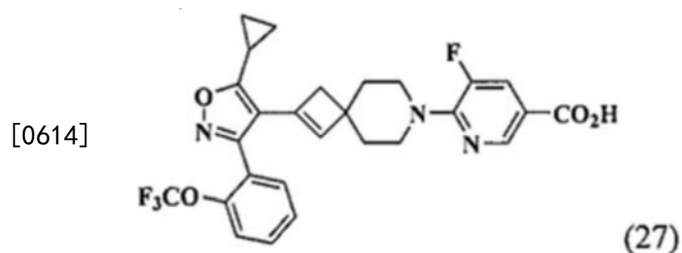
[0609] 向溴化铜(II) (0.55g, 2.5mmol) 于乙腈 (11.3mL) 中的0℃悬浮液中缓慢添加亚硝酸叔丁酯 (0.28g, 2.7mmol)。在5分钟之后,添加2-氨基苯并[d]噻唑-5-甲酸甲酯 (0.43g, 2.3mmol) 且使反应混合物达到室温。在搅拌过夜之后,在SiO<sub>2</sub>上浓缩混合物以用于纯化。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-60% EtOAc/己烷, Isco 40g管柱)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-溴苯并[d]噻唑-5-甲酸甲酯 (0.16g, 0.60mmol, 27%产率)。 $^1H$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.44-8.35 (m, 1H), 8.13 (dd,  $J=8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[0610] 实施例26.2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噁唑-5-甲酸

[0611] 用2-溴苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 536.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 3H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.45 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.47 (br d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 2.40-2.29 (m, 3H), 1.72-1.56 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 3H), 1.15 (br d,  $J=2.4$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=157$ nM。

[0612] 实施例27

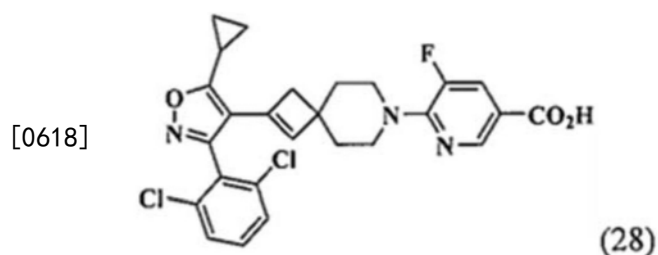
[0613] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-氟烟酸



[0615] 用6-氯-5-氟烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例17所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 530.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.46 (br s, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.63-7.47 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 3.78 (br d,  $J=13.7$ Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.24 (s, 1H), 1.18 (br d,  $J=7.6$ Hz, 2H), 1.11 (br s, 2H); FXR  $EC_{50}=1100$ nM。

[0616] 实施例28

[0617] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-氟烟酸

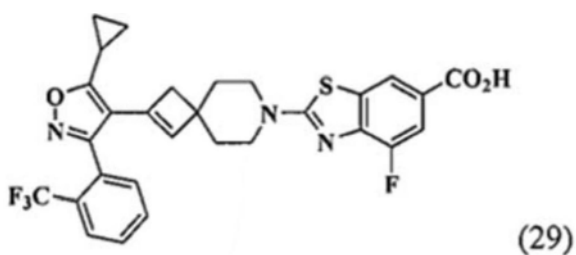


[0619] 用6-氯-5-氟烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 514.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.45 (br s, 1H), 7.81-7.69 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.76 (br s, 1H), 2.34 (br s, 3H), 1.60 (br s, 4H), 1.29-1.17 (m, 3H), 1.14 (br s, 2H); 其他峰由于 $^1H$  NMR实验中的水抑制而损失; FXR  $EC_{50}=453$ nM。

[0620] 实施例29

[0621] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸

[0622]

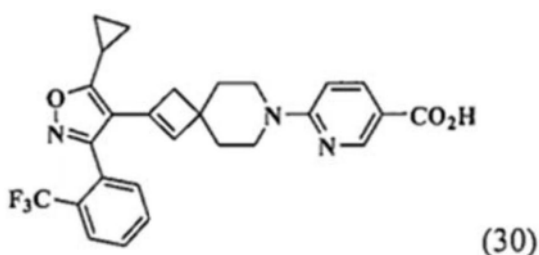


[0623] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 570.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.87-7.73 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.81-3.63 (m, 3H), 2.33 (s, 4H), 1.69-1.54 (m, 4H), 1.23-1.15 (m, 3H), 1.13 (dt,  $J=5.4, 2.8$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=14$ nM。

[0624] 实施例30

[0625] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸

[0626]

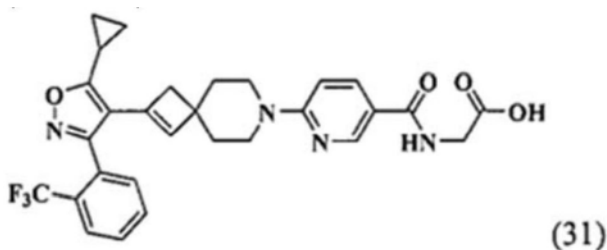


[0627] 用6-氟烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例29所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 496.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.88 (dd,  $J=9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.57 (d,  $J=7.0$ Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 3H), 1.51 (br t,  $J=5.5$ Hz, 4H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=110$ nM。

[0628] 实施例31

[0629] (6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酰基)甘氨酸

[0630]



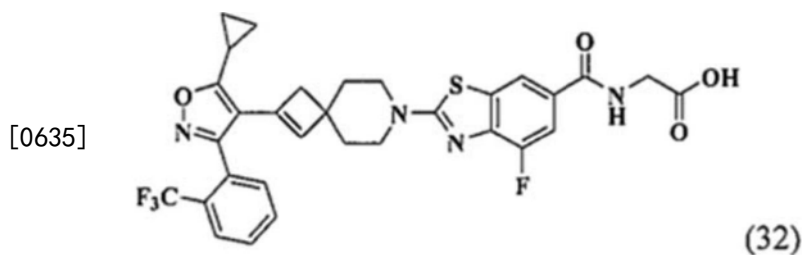
[0631] 步骤A.向6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸(实施例30) (19mg, 0.04) 及2-氨基乙酸甲酯盐酸盐 (9.6mg, 0.08mmol) 于DCE (0.19mL) 中的溶液中添加T3P (45.2 $\mu$ L, 0.08mmol) 及 $Et_3N$  (21.4 $\mu$ L, 0.15mmol)。在室温下搅拌反应混合物且将粗反应混合物直接装载至 $SiO_2$ 滤筒上以用于在 $SiO_2$ 上通过快速色谱 (0-100%  $EtOAc$ /hex, Isco 4g管柱) 纯化, 得到呈白色发泡体状的2-(6-(2-(5-环丙基-3-

(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酰胺基)乙酸甲酯(10mg,0.018mmol,46.0%产率)。

[0632] 步骤B.使2-(6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酰胺基)乙酸甲酯(10mg,0.02mmol)溶解于THF(136μL)、水(27.2μL)、MeOH(13.6μL)中且接着向混合物中添加单水合氢氧化锂(3.7mg,0.09mmol)。密封反应容器且加热至60℃。在加热2小时之后,反应物用1N HCl淬灭且接着在氮气流下浓缩至最小体积。使残余物溶解于DMF中,过滤且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗物质:管柱:XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水(具有10mM乙酸铵);流动相B:95:5乙腈:水(具有10mM乙酸铵);梯度:经19分钟20-60% B,接着在100%B下保持5分钟;流动速率:20mL/min。合并含有所需产物的流份且经由离心蒸发干燥,得到(6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酰胺基)甘氨酸(7.7mg,0.01mmol,79%产率)。MS(ESI)m/z:552.9[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.78(br d,J=1.2Hz,1H),8.70(br s,1H),8.13(br t,J=6.6Hz,2H),8.05-7.92(m,2H),7.78(br d,J=7.3Hz,1H),7.04(br d,J=9.2Hz,1H),5.96(s,1H),4.06(br d,J=5.5Hz,2H),4.02-3.90(m,2H),1.71(br s,4H),1.45(s,2H),1.42-1.35(m,2H),1.33(br d,J=2.4Hz,2H),1.21(d,J=6.4Hz,2H);FXR EC<sub>50</sub>=5300nM。

[0633] 实施例32

[0634] (2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羧基)甘氨酸

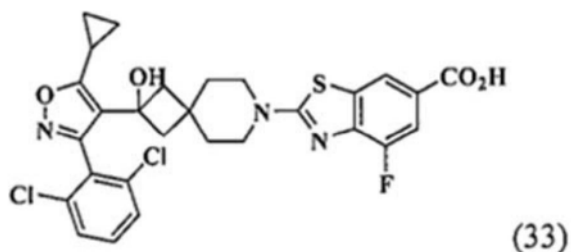


[0636] 用2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(实施例29)替换6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸(实施例30),如关于制备实施例31所描述来制备标题化合物。MS(ESI)m/z:627.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.80(br s,1H),8.11(s,1H),7.93(br d,J=7.3Hz,1H),7.86-7.72(m,2H),7.62(br d,J=11.9Hz,1H),7.57(br d,J=7.3Hz,1H),5.78(s,1H),3.92(br s,1H),3.69(br d,J=13.7Hz,1H),2.37-2.25(m,3H),1.71-1.55(m,4H),1.27-1.16(m,3H),1.12(br d,J=2.4Hz,2H);其他<sup>1</sup>H NMR峰由于<sup>1</sup>H NMR实验中的水抑制而损失;FXR EC<sub>50</sub>=1500nM。

[0637] 实施例33

[0638] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

[0639]

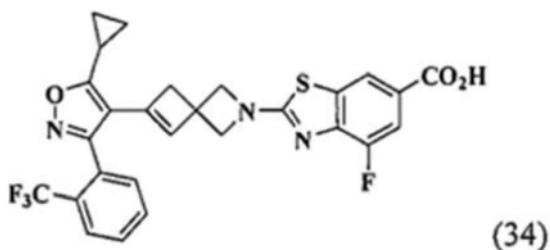


[0640] 在通用方法A中的制备实施例1期间以次要分离物形式获得标题化合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化:管柱:XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水(具有10mM乙酸铵);流动相B:95:5乙腈:水(具有10mM乙酸铵);梯度:经19分钟25-65% B,接着在100%B下保持5分钟;流动速率:20mL/min。合并含有所需产物的流份且经由离心蒸发来干燥。MS (ESI)  $m/z$ : 588.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.18 (br s, 1H), 7.67-7.48 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.54 (br s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.38 (br d,  $J=12.8$ Hz, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.98 (br s, 2H), 1.54 (br s, 2H), 1.18-1.06 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=4800$ nM。

[0641] 实施例34

[0642] 2-(6-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噻唑-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

[0643]

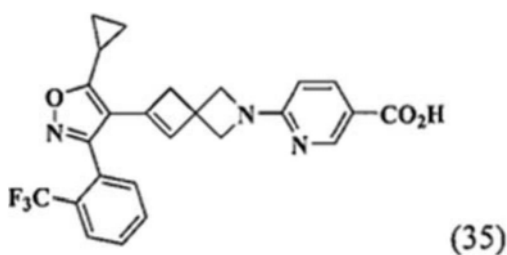


[0644] 用6-氧代基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯替换2-氧代基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯,如通用方法A中关于制备实施例29所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 542.6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.96 (br s, 1H), 8.23 (d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.87-7.74 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.34 (d,  $J=9.2$ Hz, 2H), 4.24 (d,  $J=9.2$ Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.92-0.79 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=400$ nM。

[0645] 实施例35

[0646] 6-(6-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噻唑-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-基)烟酸

[0647]

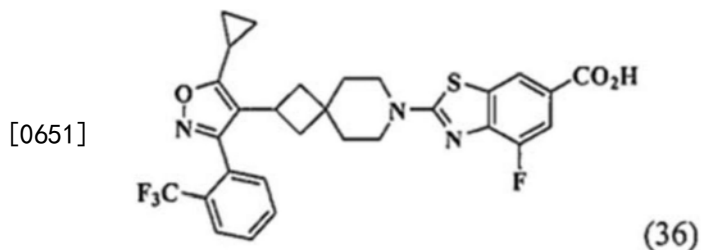


[0648] 用6-氟烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例34所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 468.6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$ 8.56(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.97-7.87(m, 2H), 7.86-7.74(m, 2H), 7.59(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.35(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.64(s, 1H), 4.17(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 4.06(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 2.78(s, 2H), 2.36-2.26(m, 1H), 1.24-1.17(m, 2H), 1.17-1.09(m, 2H); FXR  $\text{EC}_{50}=4300\text{nM}$ 。

[0649] 实施例36

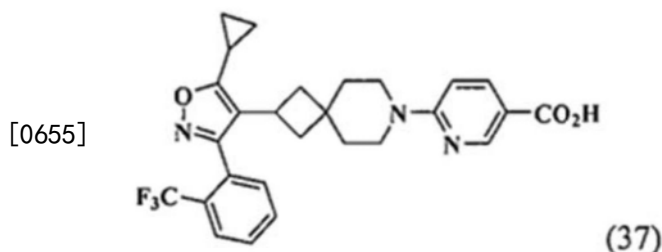
[0650] 2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0652] 用2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(实施例29)替换2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(实施例1),如关于制备实施例13所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 572.4  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.12(s, 1H), 7.91(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.72(m, 2H), 7.60-7.53(m, 3H), 3.90(s, 1H), 3.39(br d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 2.27-2.14(m, 1H), 2.09-1.96(m, 2H), 1.91(s, 2H), 1.77(br t,  $J=10.8\text{Hz}$ , 2H), 1.73-1.62(m, 2H), 1.45-1.34(m, 2H), 1.17-1.08(m, 2H), 1.07-0.97(m, 2H); FXR  $\text{EC}_{50}=116\text{nM}$ 。

[0653] 实施例37

[0654] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-烟酸



[0656] 用6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸(实施例30)替换2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(实施例29),如关于制备实施例36所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 498.4  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.55(br s, 1H), 7.90(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.85(br s, 1H), 7.82-7.68(m, 2H), 7.55(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.76(br d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 3.65-3.50(m, 1H), 3.46-3.29(m, 2H), 2.26-2.15(m, 1H), 2.04-1.93(m, 2H), 1.90(s, 1H), 1.72(br t,  $J=10.8\text{Hz}$ , 2H), 1.61-1.48(m, 2H), 1.32-1.20(m, 2H), 1.15-1.08(m, 2H), 1.04-0.95(m, 2H); FXR  $\text{EC}_{50}=1400\text{nM}$ 。

[0657] 通用方法C

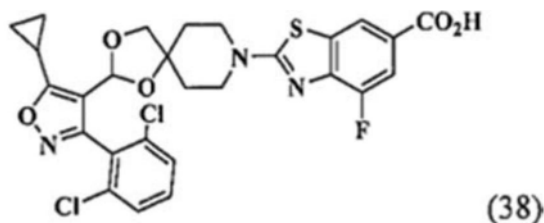
[0658] 实施例38

[0659] (±)-2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺



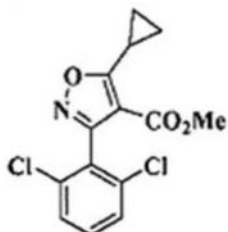
[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

[0660]



[0661] 步骤1.5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-甲酸甲酯

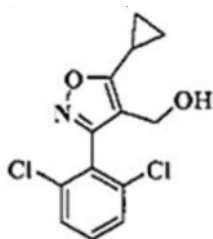
[0662]



[0663] 向含有3-环丙基-3-氧代基丙酸甲酯(1.3g,8.9mmol)的50mL圆底烧瓶中添加三乙胺(2.5mL,17.8mmol)。在室温下搅拌所得澄清溶液15分钟且在冰水浴中冷却。以10分钟间隔向搅拌溶液中添加2,6-二氯-N-羟基苄亚胺酰基氯(2.0g,8.9mmol,通用方法A中描述的合成)于EtOH(4mL)中的溶液,得到白色悬浮液。在添加之后,在室温下搅拌所得悬浮液过夜。在真空中浓缩反应混合物且在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-10% EtOAc/己烷,Isco 80g管柱)纯化残余物,得到呈白色固体状的5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-甲酸甲酯(2.4g,7.7mmol,87%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.45-7.39(m,2H),7.39-7.33(m,1H),3.71(s,3H),2.93(tt,J=8.5,5.2Hz,1H),1.47-1.40(m,2H),1.34-1.27(m,2H)。

[0664] 步骤2.(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲醇

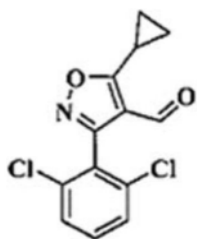
[0665]



[0666] 在0℃下,向5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-甲酸甲酯(3.0g,9.6mmol)于THF(11.1mL)中的溶液中添加含1M氢化二异丁基铝(20.2mL,20.2mmol)的甲苯。使反应混合物升温至室温且搅拌2小时。使反应物冷却至0℃且通过添加MeOH(2mL)及1M HCl水溶液(约75mL)来淬灭。接着,用EtOAc萃取混合物且用盐水洗涤有机层。有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥且浓缩,得到呈白色固体状的(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)甲醇(2.5g,8.9mmol,92%产率),其未经进一步纯化即使用。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.46(d,J=1.1Hz,1H),7.45(s,1H),7.41-7.36(m,1H),4.44(s,2H),2.22(tt,J=8.5,5.2Hz,1H),1.42(br s,1H),1.35-1.25(m,2H),1.23-1.11(m,2H)。

[0667] 步骤3.5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-甲醛

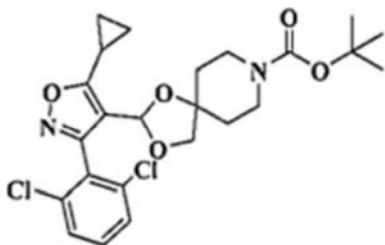
[0668]



[0669] 向(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲醇(2.1g,7.4mmol)于DCM(37.0mL)中的溶液中添加氯铬酸吡啶(6.4g,29.6mmol)及细粉状3Å分子筛(6.1g)的混合物。在室温下搅拌所得混合物30分钟且接着经由硅藻土垫过滤。用MeOH/DCM洗涤硅藻土垫。蒸发滤液且在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100%EtOAc/己烷,Isco 80g管柱)纯化残余物,得到呈白色固体状的5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-甲醛(1.9g,6.8mmol,93%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.67(s,1H),7.49-7.44(m,2H),7.43-7.37(m,1H),2.82(tt,J=8.3,5.2Hz,1H),1.52-1.45(m,2H),1.40-1.33(m,2H)。

[0670] 步骤4.(±)-2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

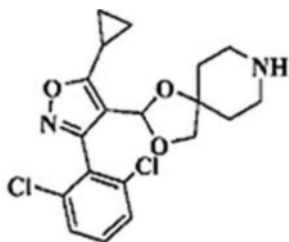
[0671]



[0672] 向5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-甲醛(28.2mg,0.1mmol)于甲苯(0.5mL)中的室温悬浮液中添加4-甲基苯磺酸(1.7mg,10.0μmol),接着添加4-羟基-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(23.1mg,0.10mmol)及100mg烘干的3Å分子筛。将所得悬浮液加热至150℃过夜。过滤固体且用DCM(约10mL)洗涤。浓缩滤液且在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100%EtOAc/DCM,Isco 40g管柱)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(12.0mg,0.02mmol,23%产率)。MS(ESI)m/z:495.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.45-7.37(m,2H),7.36-7.30(m,1H),5.95(s,1H),3.76(br.s.,1H),3.61(d,J=8.0Hz,2H),3.47(d,J=6.9Hz,1H),3.14(br.s.,1H),2.94(br.s.,1H),2.37-2.14(m,1H),1.85-1.65(m,1H),1.46(s,10H),1.38-1.23(m,3H),1.22-1.12(m,2H),1.04(br.s.,1H);FXR EC<sub>50</sub>=4.8μM。

[0673] 步骤5.(±)-2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[0674]



[0675] 向(±)-2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺

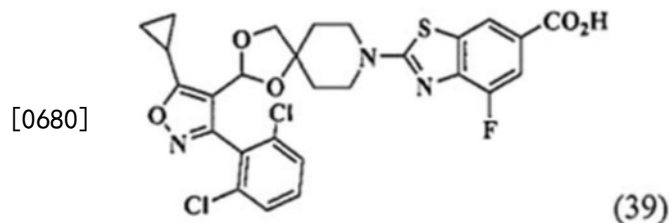
[4.5] 癸烷-8-甲酸叔丁酯 (60mg, 0.12mmol) 于DCM (2mL) 中的室温溶液中添加三氟乙酸 (0.10mL, 1.2mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。在真空中移除过量三氟乙酸且将残余物分配于EtOAc (5mL) 与1M  $K_2HPO_4$  水溶液 (5mL) 之间。有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且浓缩至干燥。粗产物直接用于下一步骤。

[0676] 实施例38. (±)-2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯

[0677] 向2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(36mg, 0.09mmol)于N,N-二甲基乙酰胺(0.26mL)中的室温溶液中添加碳酸铯(74.2mg, 0.23mmol)及2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(41.5mg, 0.14mmol)。在室温下搅拌10分钟之后,将反应混合物加热至50℃。在3小时之后,将反应混合物部分浓缩且在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(5-100% EtOAc/己烷, Isco 24g管柱)纯化残余物,得到呈白色固体状的(±)-2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(23mg, 0.04mmol, 39%产率)。MS (ESI) m/z: 618.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.74 (dd, J=11.3, 1.4Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.40 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.01 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.91 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.40-3.16 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 1H), 1.93 (dd, J=13.8, 2.5Hz, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.34 (dd, J=5.0, 2.2Hz, 2H), 1.24-1.05 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub>=620nM。

[0678] 实施例39

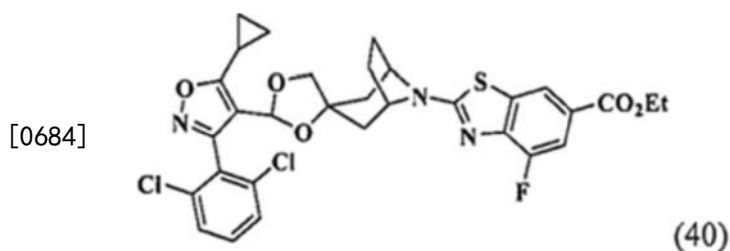
[0679] (±)-2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0681] 向2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(16mg,0.03mmol,实施例38)于1:1MeOH:THF(260μL)中的室温溶液中添加1.0M LiOH水溶液(130μL,0.13mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜且接着移除过量溶剂。添加乙酸直至达到约pH 5且用二氯甲烷(10mL)萃取混合物。收集有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩。用己烷:DCM的5:1混合物湿磨粗产物,得到呈白色固体状的(±)-2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(12.3mg,0.02mmol,81%产率)。MS (ESI)m/z:590.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.04(s,1H),7.67(d,J=11.0Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),7.30-7.22(m,1H),5.93(s,1H),3.92(d,J=11.4Hz,1H),3.79(br.s.,1H),3.57(d,J=8.1Hz,1H),3.46(d,J=8.1Hz,2H),3.19(t,J=11.4Hz,1H),2.22-2.09(m,1H),1.83(d,J=13.0Hz,1H),1.59(td,J=12.6,4.5Hz,1H),1.53-1.41(m,1H),1.31-1.20(m,2H),1.15-0.95(m,3H);FXR EC<sub>50</sub>=230nM。

[0682] 实施例40

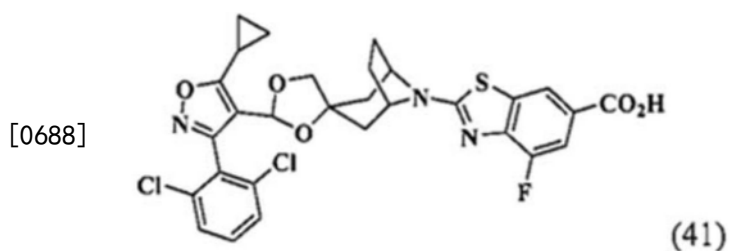
[0683] 2-((1R,3S,5S)-2'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,4'-[1,3]二氧戊环]-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯



[0685] 用(1R,3S,5S)-3-羟基-3-(羟基甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯替换4-羟基-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,如通用方法C中关于制备实施例38所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 644.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J=1.54$ Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J=1.54, 11.22$ Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.41 (q,  $J=7.04$ Hz, 4H), 3.98 (d,  $J=7.70$ Hz, 1H), 3.54 (d,  $J=7.70$ Hz, 1H), 2.12-2.39 (m, 5H), 2.07 (br d,  $J=13.20$ Hz, 1H), 1.78 (br t,  $J=9.35$ Hz, 1H), 1.37-1.49 (m, 4H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.12 (dd,  $J=1.76, 8.36$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=3400$ nM。

[0686] 实施例41

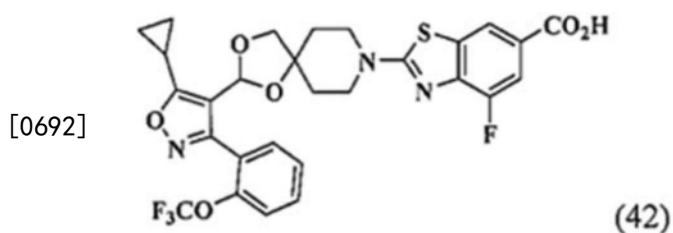
[0687] 2-((1R,5S)-2'-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,4'-[1,3]二氧戊环]-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0689] 用(1R,3S,5S)-3-羟基-3-(羟基甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯替换4-羟基-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,如通用方法C中关于制备实施例39所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 616.6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 1H), 7.80 (br d,  $J=11.00$ Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 5.71-6.01 (m, 1H), 4.29-4.64 (m, 2H), 3.98 (d,  $J=7.70$ Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.54 (d,  $J=7.70$ Hz, 2H), 1.99-2.39 (m, 7H), 1.88 (s, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.20-1.35 (m, 3H), 1.12 (dd,  $J=1.65, 8.47$ Hz, 2H), 0.82-1.04 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=1700$ nM。

[0690] 实施例42

[0691] 2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

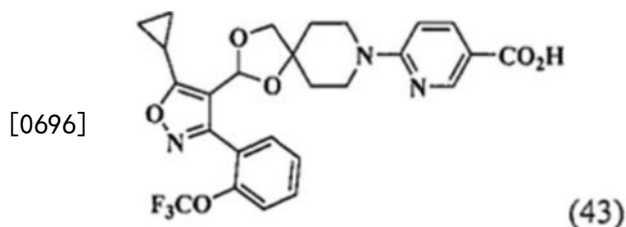


[0693] 用2-(三氟甲氧基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法C中关于制备实施例

39所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 606.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 3.84-3.67 (m, 1H), 3.64-3.37 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.85 (br d,  $J=13.1$ Hz, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.22-1.05 (m, 7H); FXR  $EC_{50}=1000$ nM。

[0694] 实施例43

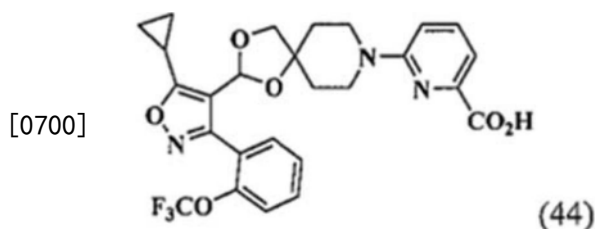
[0695] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)烟酸



[0697] 用6-氟烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法C中关于制备实施例42所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 532.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 7H), 6.83 (d,  $J=9.2$ Hz, 4H), 5.94 (s, 6H), 3.96 (br d,  $J=14.0$ Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.67-3.50 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.75 (br d,  $J=13.1$ Hz, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.17 (br d,  $J=7.0$ Hz, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=5300$ nM。

[0698] 实施例44

[0699] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-甲酸

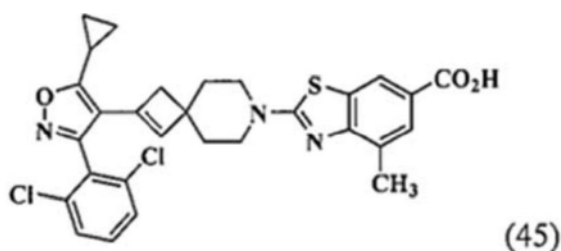


[0701] 用6-氟吡啶-2-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法C中关于制备实施例42所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 532.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.72-7.63 (m, 1H), 7.63-7.43 (m, 5H), 7.21 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.64-3.44 (m, 2H), 3.33 (br t,  $J=9.9$ Hz, 1H), 3.13 (br t,  $J=10.7$ Hz, 1H), 1.74 (br d,  $J=13.4$ Hz, 1H), 1.58 (br t,  $J=9.8$ Hz, 1H), 1.50-1.39 (m, 1H), 1.17 (br d,  $J=7.0$ Hz, 4H), 1.14-1.07 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=5000$ nM。

[0702] 实施例45

[0703] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸

[0704]

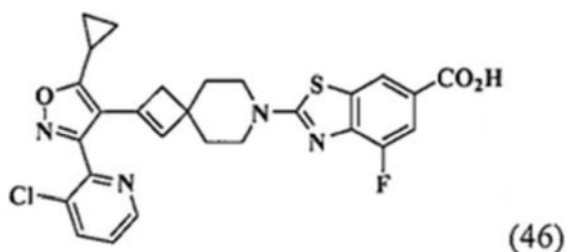


[0705] 用2-氯-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 566.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14 (br s, 1H), 7.67 (br d,  $J=1.2$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.71 (br d,  $J=11.9$ Hz, 1H), 3.59-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.72-1.55 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 4H), 1.16-1.10 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=11$ nM。

[0706] 实施例46

[0707] 2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

[0708]

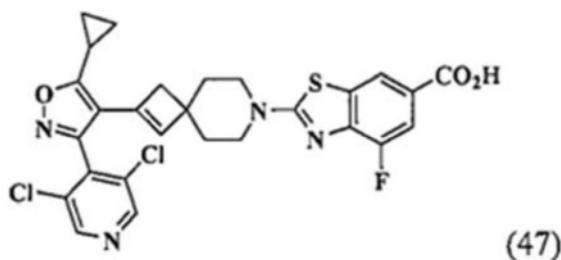


[0709] 用3-氯吡啶甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 537.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J=4.6$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J=8.2, 4.6$ Hz, 1H), 7.59 (d,  $J=11.6$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.82-3.64 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 4H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=200$ nM。

[0710] 实施例47

[0711] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

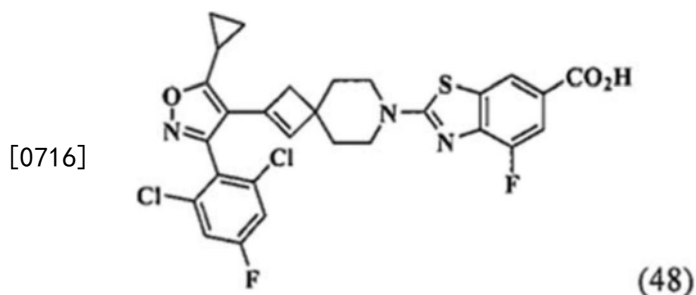
[0712]



[0713] 用3,5-二氯异烟醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 571.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.86 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (br d,  $J=11.4$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.73 (br d,  $J=13.8$ Hz, 2H), 3.66-3.44 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.69 (br s, 4H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.19-1.10 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=25$ nM。

[0714] 实施例48

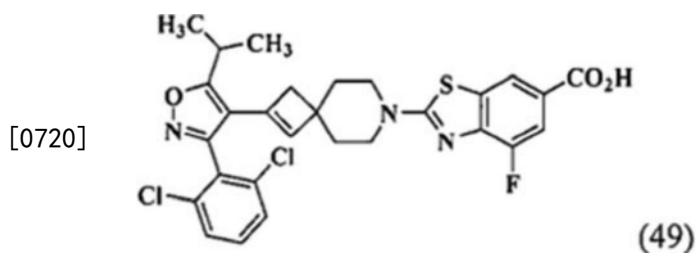
[0715] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0717] 用2,6-二氯-4-氟苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 588.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.60 (br d,  $J=11.3$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.55 (br d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 3.33-3.14 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.68 (br s, 4H), 1.23 (br d,  $J=7.9$ Hz, 2H), 1.16 (br d,  $J=2.4$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=115$ nM。

[0718] 实施例49

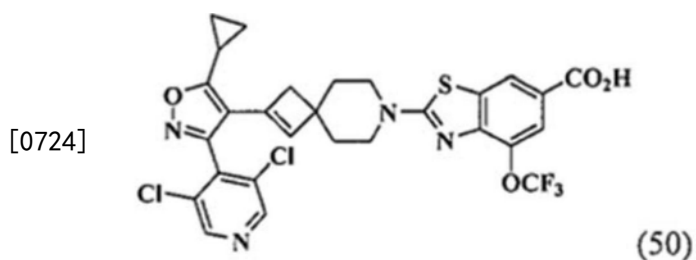
[0719] 2-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-5-异丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0721] 用异丙基乙炔替换环丙基乙炔,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 572.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.13 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=11.1$ Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.57 (ddd,  $J=13.0, 7.9, 4.7$ Hz, 2H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.36 (s, 2H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.45 (d,  $J=6.9$ Hz, 6H); FXR  $EC_{50}=57$ nM。

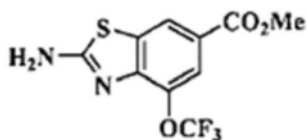
[0722] 实施例50

[0723] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0725] 步骤1.2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯

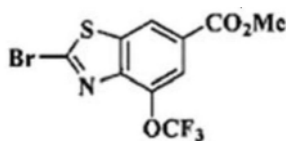
[0726]



[0727] 向4-氨基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(1.0g, 4.2mmol)及硫代氰酸钠(1.4g, 17.0mmol)于乙酸(5.7mL)中的0℃溶液中添加溶解于乙酸(2.8mL)中的溴(0.22mL, 4.2mmol)。使混合物达到室温且搅拌过夜。再添加溴(0.22mL, 4.2mmol)且将反应混合物加热至50℃。在加热度过周末之后,将反应混合物分配于EtOAc与水之间。收集有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷, Isco 24g管柱)纯化残余物,得到呈黄色固体状的2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(0.21g, 0.72mmol, 17%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.27(d, J=1.5Hz, 1H), 7.94(t, J=1.5Hz, 1H), 5.85(br s, 2H), 3.96(s, 3H)。

[0728] 步骤2.2-溴-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯

[0729]



[0730] 向溴化铜(II)(0.18g, 0.79mmol)于乙腈(3.6mL)中的快速搅拌悬浮液中添加亚硝酸叔丁酯(0.11mL, 0.86mmol)。在5分钟之后,向含有悬浮于乙腈(0.5mL)中的2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(0.21g, 0.72mmol)的烧瓶中添加所得深棕色混合物。在室温下搅拌反应混合物2.5小时且接着用EtOAc稀释且添加SiO<sub>2</sub>浓缩混合物,得到自由流动固体,在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-40% EtOAc/己烷, Isco 24g管柱)纯化,得到呈白色固体状的2-溴-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(0.13g, 0.37mmol, 51%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.50(d, J=1.5Hz, 1H), 8.06(quin, J=1.4Hz, 1H), 4.01(s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (377MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-57.69(s)。

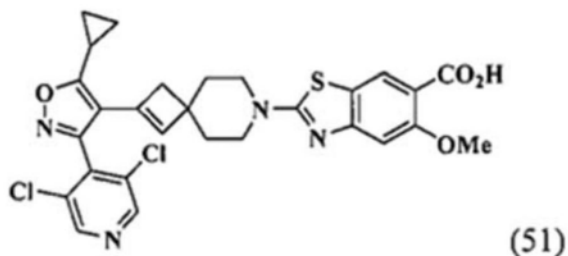
[0731] 实施例50.2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸

[0732] 用2-溴-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例47所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 637.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.62(s, 2H), 8.24(s, 1H), 7.90(s, 1H), 5.83(s, 1H), 3.83-3.74(m, 2H), 3.62-3.51(m, 2H), 2.43(s, 2H), 2.22-2.11(m, 1H), 1.83-1.69(m, 5H), 1.30(br d, J=4.6Hz, 2H), 1.18(br d, J=7.6Hz, 2H); FXR EC<sub>50</sub>=11nM。

[0733] 实施例51

[0734] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸

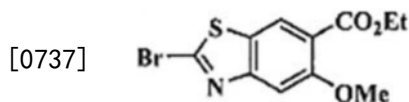
[0735]



(51)



[0736] 步骤1.2-溴-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯



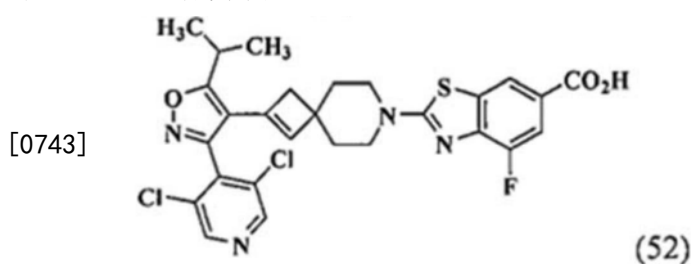
[0738] 可用2-氨基-4-甲氧基苯甲酸乙酯替换4-氨基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯,通过实施例50中关于制备2-溴-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯所描述的两步骤程序来制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.40 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0739] 实施例51.2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸

[0740] 用2-溴-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例47所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 583.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.62 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81-3.68 (m, 3H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 4H), 1.30 (br d, J=4.6Hz, 2H), 1.18 (br d, J=7.7Hz, 2H); FXR EC<sub>50</sub>=72nM。

[0741] 实施例52

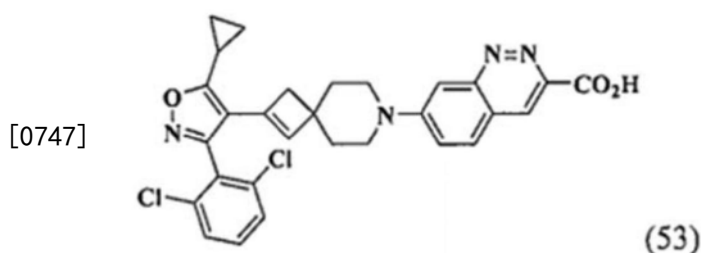
[0742] 2-(2-(3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-5-异丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0744] 用异丙基乙炔替换环丙基乙炔,如通用方法A中关于制备实施例47所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 573.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.65 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (br d, J=11.0Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.36 (dquin, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 2.39 (s, 2H), 1.88-1.69 (m, 4H), 1.46 (br d, J=6.9Hz, 6H); FXR EC<sub>50</sub>=58nM。

[0745] 实施例53

[0746] 7-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸

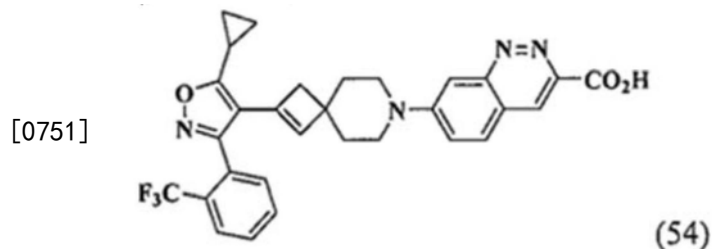


[0748] 用7-氯噌啉-3-甲酸乙酯盐酸盐替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 547.3 [M+

$\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ 8.54 (br s, 1H), 8.02 (br d,  $J=9.16\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (br d,  $J=8.85\text{Hz}$ , 1H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 3.32-3.46 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.40 (m, 3H), 1.61-1.83 (m, 4H), 1.14-1.36 (m, 4H); FXR  $\text{EC}_{50}=46\text{nM}$ 。

[0749] 实施例54

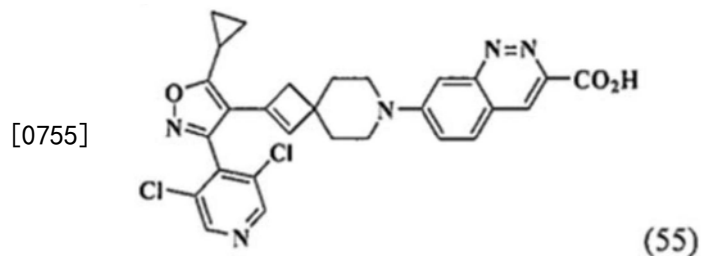
[0750] 7-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸



[0752] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例53所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 547.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ 8.52 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=9.16\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (br d,  $J=7.63\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (br dd,  $J=7.63, 14.04\text{Hz}$ , 3H), 7.59 (br d,  $J=6.41\text{Hz}$ , 2H), 5.72-5.87 (m, 1H), 3.66 (br d,  $J=13.73\text{Hz}$ , 2H), 3.33 (br t,  $J=8.39\text{Hz}$ , 1H), 3.17 (dd,  $J=5.49, 10.38\text{Hz}$ , 1H), 2.33 (m, 3H), 1.65 (br dd,  $J=3.36, 12.51\text{Hz}$ , 4H), 1.08-1.30 (m, 4H); FXR  $\text{EC}_{50}=177\text{nM}$ 。

[0753] 实施例55

[0754] 7-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸

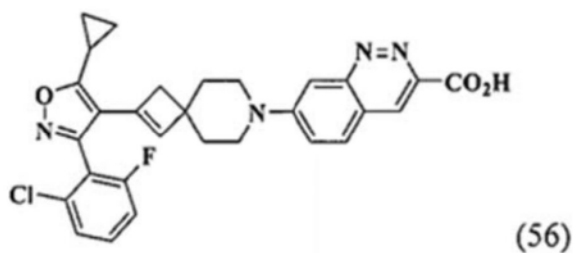


[0756] 用3,5-二氯异烟醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例53所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 548.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$ 8.92 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.14 (d,  $J=9.63\text{Hz}$ , 1H), 7.90-8.07 (m, 1H), 7.15-7.32 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.96 (br d,  $J=13.75\text{Hz}$ , 2H), 3.53-3.76 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.84 (br t,  $J=4.13\text{Hz}$ , 4H), 1.19-1.47 (m, 4H); FXR  $\text{EC}_{50}=191\text{nM}$ 。

[0757] 实施例56

[0758] 7-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸

[0759]

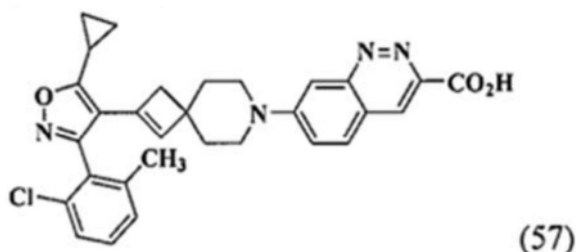


[0760] 用2-氯-6-氟苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例53所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 531.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.01 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.82 (d,  $J=9.8$ Hz, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.45 (t,  $J=8.7$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.35 (br s, 1H), 1.68 (br s, 4H), 1.27-1.08 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=194$ nM。

[0761] 实施例57

[0762] 7-(2-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-3-甲酸

[0763]

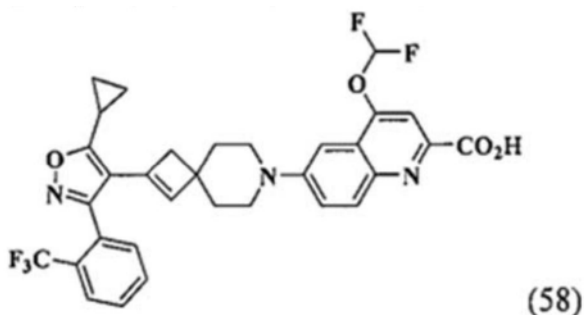


[0764] 用2-氯-6-甲基苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例53所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 527.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.26-1.08 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=227$ nM。

[0765] 实施例58

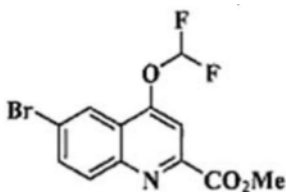
[0766] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸

[0767]



[0768] 步骤1.6-溴-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸甲酯

[0769]



[0770] 在0℃下,向Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.98g, 3.0mmol) 于DMF (5mL) 中的经搅拌的悬浮液中添加6-溴-4-羟基喹啉-2-甲酸甲酯 (0.28g, 1.0mmol) 及氯二氟乙酸钠 (0.46g, 3.0mmol)。搅拌反应混合物同时在80℃下加热30分钟。在使反应混合物冷却至室温后,添加水 (25mL) 且搅拌所得悬浮液1小时。通过抽滤收集固体且用水 (2×5mL) 洗涤。在真空中干燥过夜之后,获得呈白色固体状的6-溴-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸甲酯 (0.28g, 0.81mmol, 81% 产率)。MS (ESI) m/z: 333.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, J=2.20Hz, 1H), 8.16 (d, J=9.02Hz, 1H), 7.91 (dd, J=2.20, 9.24Hz, 1H), 7.85 (t, J=1.10Hz, 1H), 6.61-7.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H)。

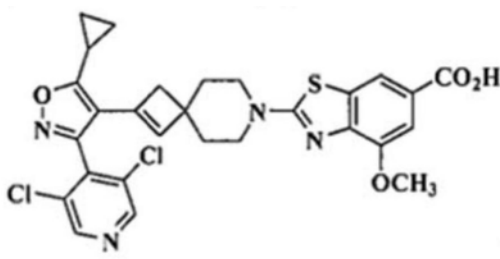
[0771] 实施例58.6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸

[0772] 用6-溴-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸甲酯替换7-氯喹啉-3-甲酸乙酯盐酸盐,如通用方法B中关于制备实施例54所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 612.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (br d, J=9.24Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54-7.68 (m, 3H), 7.43 (br d, J=6.60Hz, 1H), 7.25 (br d, J=2.20Hz, 1H), 6.69-7.12 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.45-3.63 (m, 2H), 3.27 (ddd, J=4.18, 8.14, 12.54Hz, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.15 (ddd, J=3.30, 5.01, 8.42Hz, 1H), 1.65-1.86 (m, 4H), 1.10-1.33 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 2.3nM。

[0773] 实施例59

[0774] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸

[0775]

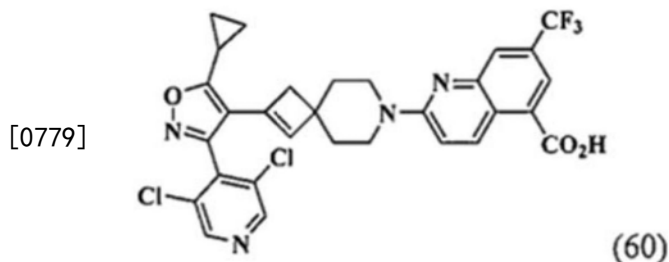


(59)

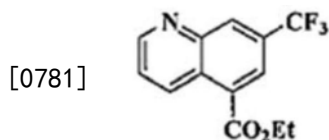
[0776] 用2-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例47所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 583.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.74 (s, 2H), 7.99 (d, J=1.54Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.32Hz, 1H), 5.90-6.01 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.72-3.88 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 1.78 (br d, J=4.18Hz, 4H), 1.12-1.37 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 4.1nM。

[0777] 实施例60

[0778] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸

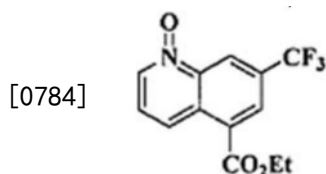


[0780] 步骤1.7- (三氟甲基) 喹啉-5-甲酸乙酯



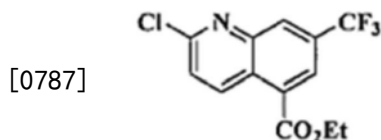
[0782] 将3-氨基-5- (三氟甲基) 苯甲酸 (0.51g, 2.5mmol)、甘油 (0.36mL, 5.0mmol) 及3-硝基苯磺酸钠盐 (1.679g, 7.46mmol) 于75%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5.9mL) 中的溶液加热至100℃保持1.5小时, 且接着加热至140℃保持1小时。使反应混合物冷却至室温且接着添加EtOH (10mL), 且将反应混合物加热至85℃过夜。使反应混合物冷却至室温且与3.3g NaOH一起倒入40mL冰水中。添加1M  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  直至溶液达到约pH 7。用EtOAc萃取溶液。有机层用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且在真空中浓缩。在 $\text{SiO}_2$ 上通过快速色谱 (0-100% EtOAc/己烷, Isco 24g管柱) 纯化残余物, 得到呈米色固体状的7- (三氟甲基) 喹啉-5-甲酸乙酯及5- (三氟甲基) 喹啉-7-甲酸乙酯的混合物 (0.34g, 1.3mmol, 51% 产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 270.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0783] 步骤2.5- (乙氧基羰基) -7- (三氟甲基) 喹啉1-氧化物



[0785] 向7- (三氟甲基) 喹啉-5-甲酸乙酯 (0.18g, 0.67mmol) 于二氯甲烷 (5.1mL) 中的溶液中逐份添加间氯过氧苯甲酸 (0.2g, 0.87mmol)。在室温下搅拌反应物过夜。使溶剂体积减少达约25%且将粗反应混合物直接装载至 $\text{SiO}_2$ 管柱上以用于在 $\text{SiO}_2$ 上通过快速色谱 (0-10% MeOH/DCM, Isco 24g管柱) 纯化, 得到呈黄色固体状的5- (乙氧基羰基) -7- (三氟甲基) 喹啉1-氧化物 (0.20g, 0.68mmol, 100% 产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.36 (s, 1H), 8.97 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 8.64 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.53 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (dd,  $J=9.1, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 4.53 (q,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 1.50 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (377MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.91 (s)。

[0786] 步骤3.2-氯-7- (三氟甲基) 喹啉-5-甲酸乙酯



[0788] 向5- (乙氧基羰基) -7- (三氟甲基) 喹啉1-氧化物 (0.1g, 0.35mmol) 于二氯甲烷 (3.5mL) 中的0℃溶液中相继添加磷酰氯 (0.039mL, 0.42mmol) 及DMF (0.014mL, 0.18mmol)。在5分钟之后, 使反应混合物达到室温。在室温下搅拌30小时之后, 在 $\text{SiO}_2$ 上通过快速色谱 (0-70% EtOAc/hex, Isco 12g管柱, 产物溶离约20% EtOAc) 纯化粗反应混合物, 得到呈白

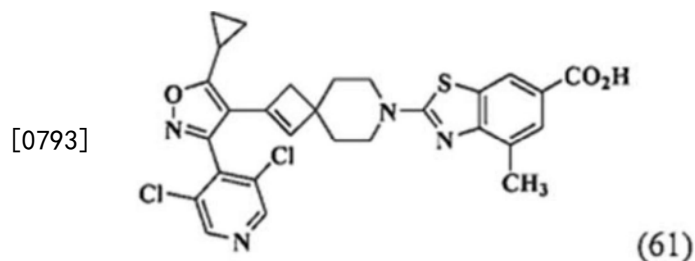
色固体状的2-氯-7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸乙酯及2-氯-5-(三氟甲基)喹啉-7-甲酸乙酯的混合物。混合物用于下一步骤中。

[0789] 实施例60.2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸

[0790] 用2-氯-7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸乙酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例47所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 615.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.06 (br d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.18 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.15 (br d,  $J=9.6$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.07-3.83 (m, 2H), 3.66-3.49 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.30-2.12 (m, 1H), 1.73 (br s, 4H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.20 (br d,  $J=7.9$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=7.2$ nM。

[0791] 实施例61

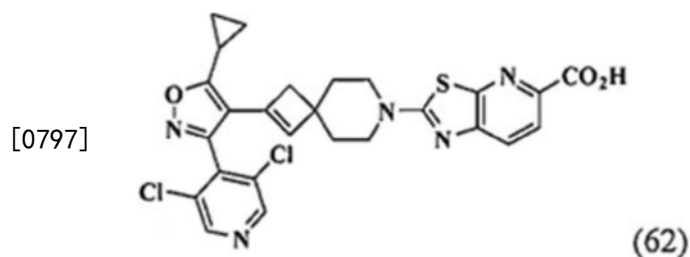
[0792] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0794] 用2-溴-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例47所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 566.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.64 (s, 2H), 8.09 (d,  $J=1.10$ Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=0.66$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.67-6.00 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.54 (br d,  $J=8.36$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.64-1.89 (m, 4H), 1.05-1.44 (m, 5H); FXR  $EC_{50}=7.2$ nM。

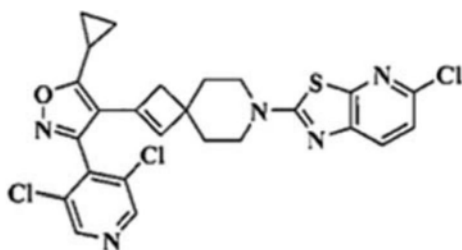
[0795] 实施例62

[0796] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸



[0798] 步骤1.4-(7-(5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑

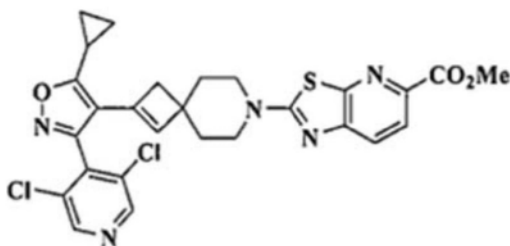
[0799]



[0800] 在50℃下加热5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)异噁唑(150mg,0.40mmol)、2-溴-5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶(119mg,0.48mmol)及碳酸铯(325mg,1.0mmol)于DMA(1.2mL)中的悬浮液3小时。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷,Isco 40g管柱)直接纯化粗反应混合物,得到呈胶状的4-(7-(5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑(166mg,0.29mmol,73%产率)。MS(ESI)m/z:543.9[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.63(s,2H),7.60(d,J=8.36Hz,1H),7.19(d,J=8.36Hz,1H),5.81(s,1H),3.73(td,J=5.06,13.42Hz,2H),3.49(ddd,J=4.62,8.03,13.09Hz,2H),2.44(s,2H),2.10-2.25(m,1H),1.70-1.81(m,4H),1.13-1.36(m,4H)。

[0801] 步骤2.2- (2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[0802]



[0803] 在85℃下,在压力瓶中,在CO(48psi)下加热4-(7-(5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑(100mg,0.18mmol)、甲醇(5mL,0.18mmol)、1,3-双(二苯基磷烷基)丙烷(9.1mg,0.022mmol)、乙酸钨(II)(4.9mg,0.022mmol)及碳酸钾(40.6mg,0.29mmol)于DMF(2.5mL)中的混合物一天。用乙酸乙酯(10mL)稀释混合物且经由硅藻土过滤。在真空中浓缩滤液至干燥。使残余物溶解于乙酸乙酯(20mL)中且用水(10mL)洗涤。有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩至干燥。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷,Isco 40g管柱)纯化残余物,得到2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯,其具有约85%纯度。该物质未经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(ESI)m/z:568.0[M+H]<sup>+</sup>。

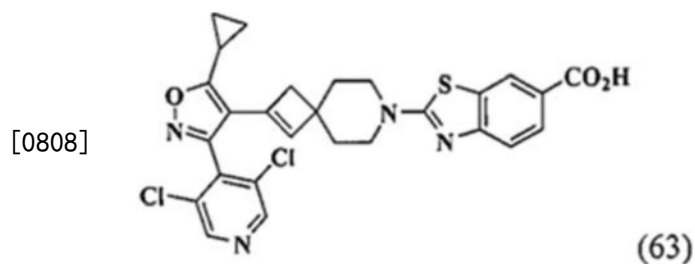
[0804] 实施例62.2- (2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸

[0805] 向2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯(20mg,0.04mmol)于1:1甲醇/THF(0.35mL)中的溶液中添加1N NaOH(0.11mL,0.11mmol)。将反应混合物加热至60℃保持15分钟。粗反应混合物用TFA酸化且通过C-18反相快速色谱(10-100% B/A,A=10:90:0.1MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA,B=90:10:0.1MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA,18分钟线性梯度,Isco 12g C-18金管柱)直接纯化,得到呈红色

固体状的2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸(11mg,0.019mmol,54%产率)。MS (ESI) $m/z$ :554.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.67(s,2H),8.17(d,J=8.36Hz,1H),7.83(s,1H),5.74-5.95(m,1H),3.75-3.98(m,2H),3.48-3.69(m,2H),2.48(s,2H),2.11-2.26(m,1H),1.82(br t,J=4.95Hz,4H),1.14-1.51(m,4H);FXR EC<sub>50</sub>=24nM。

[0806] 实施例63

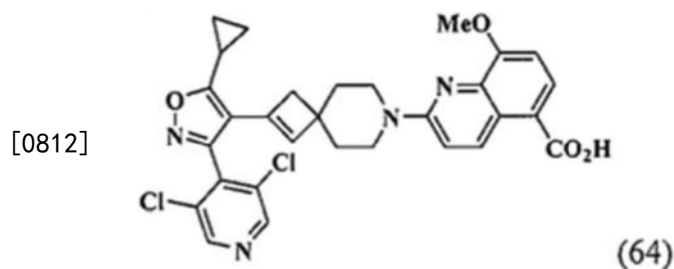
[0807] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸



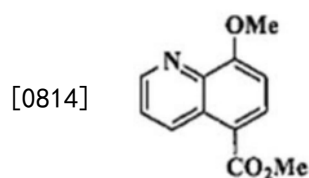
[0809] 用2-氯苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例47所描述来制备标题化合物。MS (ESI) $m/z$ :552.9[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.67(s,2H),8.31(d,J=1.54Hz,1H),7.99(dd,J=1.76,8.58Hz,1H),7.69(s,1H),7.46(d,J=8.58Hz,1H),5.76-5.99(m,1H),3.79(br d,J=13.64Hz,2H),3.48-3.68(m,2H),2.50(s,2H),2.15-2.34(m,1H),2.04(s,1H),1.70-1.89(m,4H),1.16-1.40(m,4H);FXR EC<sub>50</sub>=62nM。

[0810] 实施例64

[0811] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-8-甲氧基喹啉-5-甲酸



[0813] 步骤1.8-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯

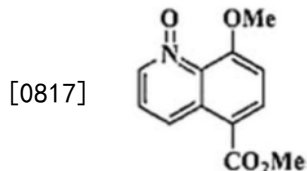


[0815] 将3-氨基-4-甲氧基苯甲酸(3.3g,19.7mmol)、甘油(2.9mL,39.5mmol)及3-硝基苯磺酸钠盐(13.3g,59.2mmol)于75% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(47.0mL)中的溶液加热至100℃保持2小时,且接着加热至140℃保持1小时。使反应混合物冷却至室温且接着添加MeOH(40mL),且将反应混合物加热至60℃过夜。使反应混合物冷却至室温且倒入冰水中,且用12M NH<sub>4</sub>OH使其呈碱性。用EtOAc萃取所得混合物。分离各层且用EtOAc进一步萃取水层(2次)。合并的有机层用



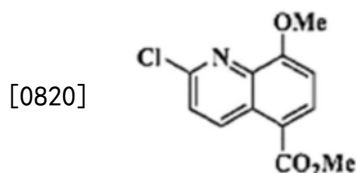
盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩。将粗产物干式装载至SiO<sub>2</sub>上且在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷)纯化,得到呈白色固体状的8-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯(2.2g,9.9mmol,50%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.50(dd,J=8.8,1.7Hz,1H),9.00(dd,J=3.9,1.7Hz,1H),8.37(d,J=8.3Hz,1H),7.59(dd,J=8.8,4.1Hz,1H),7.08(d,J=8.3Hz,1H),4.19(s,3H),4.00(s,3H)。

[0816] 步骤2.8-甲氧基-5-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物



[0818] 向8-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯(0.72g,3.3mmol)于二氯甲烷(25.5mL)中的溶液中逐份添加间氯过氧苯甲酸(0.97g,4.3mmol)。在室温下搅拌反应物过夜。使溶剂体积减少达约25%且将粗反应混合物直接装载至SiO<sub>2</sub>管柱上以用于在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-10% MeOH/DCM,Isco 40g管柱)纯化,得到呈黄色固体状的8-甲氧基-5-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(0.6g,2.6mmol,78%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.02(dd,J=8.9,1.0Hz,1H),8.47(dd,J=6.2,1.1Hz,1H),8.31(d,J=8.8Hz,1H),7.34(dd,J=8.9,6.1Hz,1H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),4.11(s,3H),3.99(s,3H)。

[0819] 步骤3.2-氯-8-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯



[0821] 向8-甲氧基-5-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(0.6g,2.6mmol)于二氯甲烷(26mL)中的0℃溶液中相继添加磷酰氯(0.29mL,3.1mmol)及DMF(0.10mL,1.3mmol)。在5分钟之后,使反应混合物达到室温。在24小时之后,在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-85% EtOAc/己烷,接着0-10% DCM/MeOH,Isco 40g管柱)纯化粗反应混合物,得到呈白色固体状的2-氯-8-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯(0.58g,2.3mmol,90%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.35(d,J=9.0Hz,1H),8.34(d,J=8.4Hz,1H),7.78(d,J=9.0Hz,1H),7.38(d,J=8.6Hz,1H),4.07(s,3H),3.92(s,3H)。

[0822] 实施例64.2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-8-甲氧基喹啉-5-甲酸

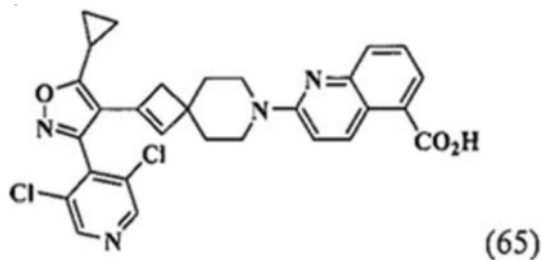
[0823] 用2-氯-8-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例47所描述来制备标题化合物。MS(ESI)m/z:577.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.16(br d,J=9.6Hz,1H),8.61(s,2H),8.08(br d,J=8.3Hz,1H),7.09(br d,J=9.5Hz,1H),6.92(br d,J=8.2Hz,1H),5.85(s,1H),4.06(s,3H),4.02-3.83(m,2H),3.71(s,1H),3.62-3.47(m,2H),2.41(s,2H),2.26-2.11(m,1H),1.73(br s,4H),1.29(br d,J=4.6Hz,2H),1.17(br d,J=7.9Hz,2H);FXR EC<sub>50</sub>=49nM。

[0824] 实施例65

[0825] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-

烯-7-基)喹啉-5-甲酸

[0826]

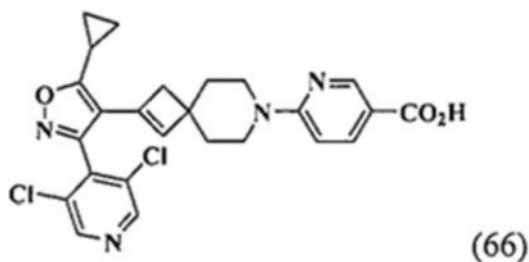


[0827] 用2-氯喹啉-5-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例47所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 547.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92-8.86 (m, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.79 (br d,  $J=7.0$ Hz, 1H), 7.73 (br d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.57 (br t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.31 (br d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.48 (br d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 2.39 (br s, 3H), 1.59 (br s, 4H), 1.33-1.19 (m, 3H), 1.16 (br s, 2H); FXR  $EC_{50}=65$ nM。

[0828] 实施例66

[0829] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸

[0830]

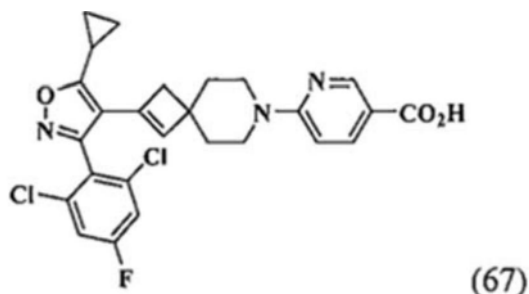


[0831] 用6-氟烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例47所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 497.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.88 (s, 2H), 8.60 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J=9.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.84 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.93-3.74 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 3H), 1.56 (br s, 4H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.17 (br d,  $J=2.7$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=342$ nM。

[0832] 实施例67

[0833] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸

[0834]

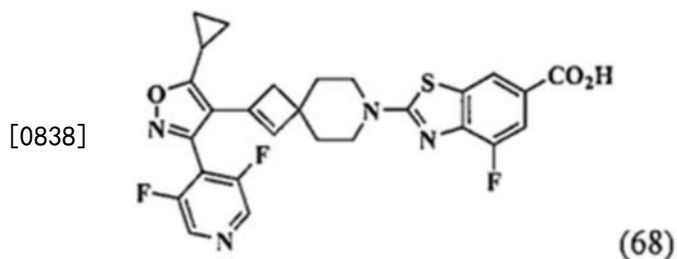


[0835] 用2,6-二氯-4-氟苯甲醛替换3,5-二氯异烟醛,如通用方法A中关于制备实施例66所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 514.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (s, 1H), 7.91 (br d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.78 (br d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 6.85 (br d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 5.94

(s, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 2.44-2.29 (m, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.57 (br s, 4H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.17 (br s, 2H); 归因于<sup>1</sup>H NMR中的水抑制的其他信号损失; FXR EC<sub>50</sub> = 493 nM。

[0836] 实施例68

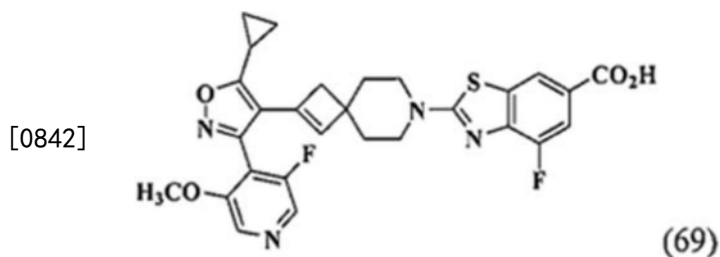
[0837] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氟吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[0839] 用3,5-二氟异烟醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 539.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.81 (s, 2H), 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.5, 11.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.88-3.40 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.70 (dd, J = 4.7, 7.0 Hz, 4H), 1.30-1.06 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 442 nM。

[0840] 实施例69

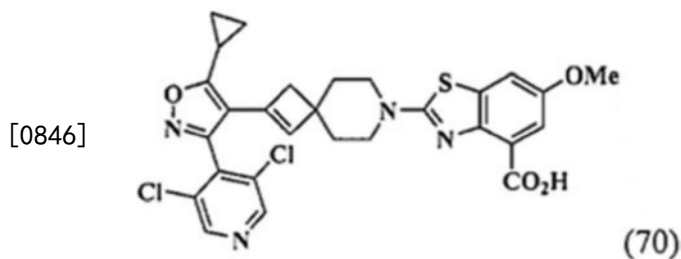
[0841] 2-(2-(5-环丙基-3-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



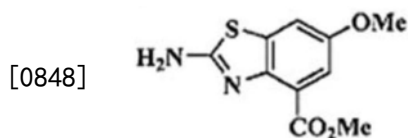
[0843] 通过用MeOH使一个氟移位,在实施例68的制备期间以另一分离物形式获得标题化合物。MS (ESI) m/z: 551.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.5, 11.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (dt, J = 4.9, 13.7 Hz, 2H), 3.61 (ddd, J = 4.2, 8.2, 13.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.32 (tt, J = 5.4, 8.0 Hz, 1H), 1.79 (dt, J = 5.0, 10.2 Hz, 4H), 1.22 (ddd, J = 2.5, 6.3, 7.7 Hz, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 730 nM。

[0844] 实施例70

[0845] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸

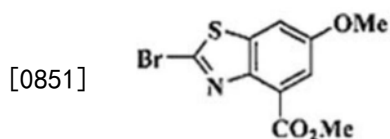


[0847] 步骤1.2-氨基-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯



[0849] 使2-氨基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(190mg, 1.0mmol)溶解于乙腈(5.2mL)中。添加硫代氰酸铵(120mg, 1.6mmol), 接着在3.5小时之后添加三溴化苯甲基三甲基铵(409mg, 1.0mmol), 反应混合物用EtOAc稀释, 相继用饱和NaHCO<sub>3</sub>及盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在真空中浓缩。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷, 17分钟梯度, Isco 12g管柱)纯化粗物质, 得到2-氨基-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯(100mg, 0.42mmol, 40%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.51 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.6Hz, 1H), 5.89 (br. s., 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

[0850] 步骤2.2-溴-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯



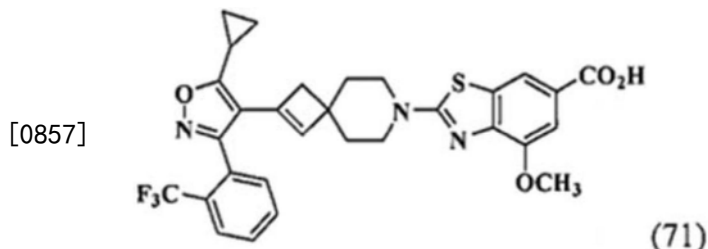
[0852] 使溴化铜(II) (159mg, 0.71mmol) 及亚硝酸叔丁酯(85μL, 0.71mmol) 溶解于MeCN (1.7mL) 中且搅拌10分钟。使2-氨基-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯(100mg, 0.42mmol) 溶解于MeCN (2.5mL) 中且添加铜溶液。在2小时之后, 反应混合物用EtOAc稀释, 用1N HCl、饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤, 接着用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在真空中浓缩, 得到2-溴-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯。产物未经进一步纯化即使用。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.68 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。

[0853] 实施例70.2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸

[0854] 用2-溴-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯, 如通用方法B中关于制备实施例47所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 583.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.88 (s, 2H), 7.74 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.36 (td, J=4.3, 8.5Hz, 1H), 1.70 (br t, J=6.2Hz, 4H), 1.28-1.13 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub>=4400nM。

[0855] 实施例71

[0856] 2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸

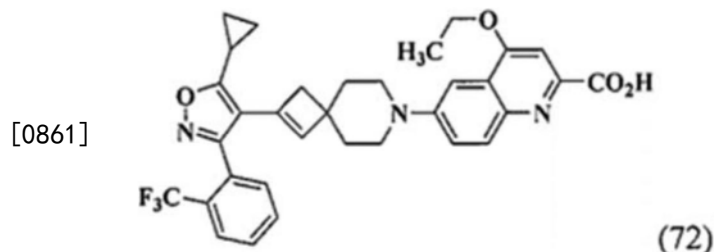


[0858] 用2-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯, 如通用方法A中关于制备实施例29所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 582.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.98 (d, J=1.54Hz, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.75 (br d, J=

1.98Hz, 2H), 7.54 (d,  $J=1.54\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70-3.89 (m, 2H), 3.56 (br d,  $J=8.36\text{Hz}$ , 2H), 2.43 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.62-1.83 (m, 4H), 1.11-1.30 (m, 4H); FXR  $\text{EC}_{50}=9.4\text{nM}$ 。

[0859] 实施例72

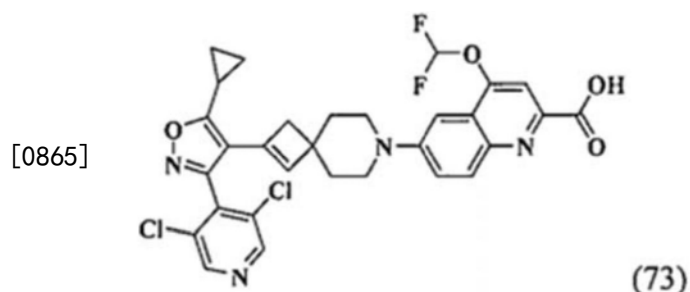
[0860] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸



[0862] 用6-溴-4-乙氧基喹啉-2-甲酸甲酯替换7-氯喹啉-3-甲酸乙酯盐酸盐,如通用方法B中关于制备实施例54所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 590.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$  8.57-8.80 (m, 1H), 7.71-7.88 (m, 3H), 7.56-7.68 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.38 (d,  $J=2.64\text{Hz}$ , 1H), 5.64 (s, 1H), 4.58 (d,  $J=7.04\text{Hz}$ , 2H), 3.47-3.70 (m, 2H), 3.33 (br dd,  $J=4.18, 9.02\text{Hz}$ , 2H), 2.38 (s, 2H), 2.09-2.21 (m, 1H), 1.76 (br t,  $J=4.95\text{Hz}$ , 4H), 1.67 (t,  $J=7.04\text{Hz}$ , 3H), 1.28 (dd,  $J=2.53, 4.95\text{Hz}$ , 2H), 1.15 (dd,  $J=2.64, 8.36\text{Hz}$ , 2H); FXR  $\text{EC}_{50}=10\text{nM}$ 。

[0863] 实施例73

[0864] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸

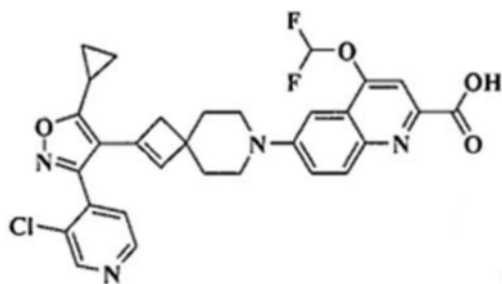


[0866] 用3,5-二氯异烟醛替换2-(三氟甲基)苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例58所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 613.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 2H), 7.95 (d,  $J=9.24\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (dd,  $J=2.75, 9.57\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=2.64\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.44-3.64 (m, 2H), 3.29 (br s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.19 (ddd,  $J=3.30, 5.01, 8.42\text{Hz}$ , 1H), 1.68-1.93 (m, 5H), 1.31-1.37 (m, 2H), 1.18 (s, 2H); FXR  $\text{EC}_{50}=16\text{nM}$ 。

[0867] 实施例74

[0868] 6-(2-(3-(3-氯吡啶-4-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸

[0869]



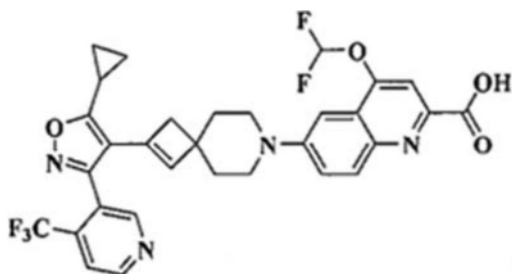
(74)

[0870] 自实施例73的制备以次要分离物形式获得标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 579.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.65 (d,  $J=4.95$ Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=9.63$ Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J=2.48, 9.63$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.44 (ddd,  $J=3.71, 8.60, 12.72$ Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.29-2.37 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 4H), 1.17-1.27 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=38$ nM。

[0871] 实施例75

[0872] 6-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸

[0873]



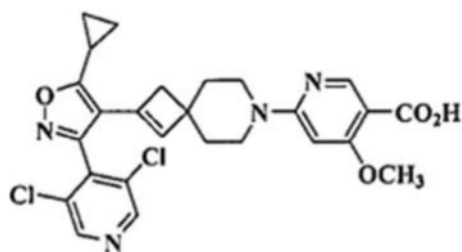
(75)

[0874] 用4-(三氟甲基)烟醛替换2-(三氟甲基)苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例58所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 613.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.94-8.82 (m, 1H), 8.12-7.98 (m, 2H), 7.84-7.70 (m, 3H), 7.58-7.18 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.65-3.53 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.32 (tt,  $J=5.5, 8.0$ Hz, 1H), 1.78 (dt,  $J=4.9, 10.3$ Hz, 4H), 1.29-1.15 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=35$ nM。

[0875] 实施例76

[0876] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基烟酸

[0877]

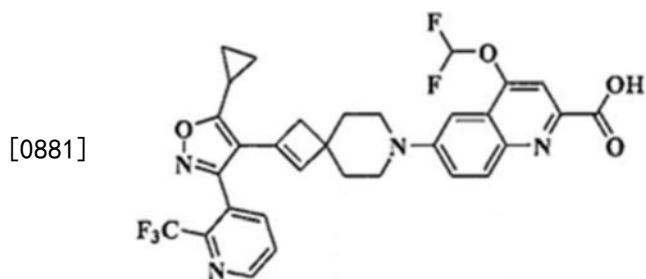


(76)

[0878] 用6-氯-4-甲氧基烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例47所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 527.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.83 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.83-3.70 (m, 6H), 3.48-3.36 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 3H), 1.57 (br s, 4H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=2149$ nM。

[0879] 实施例77

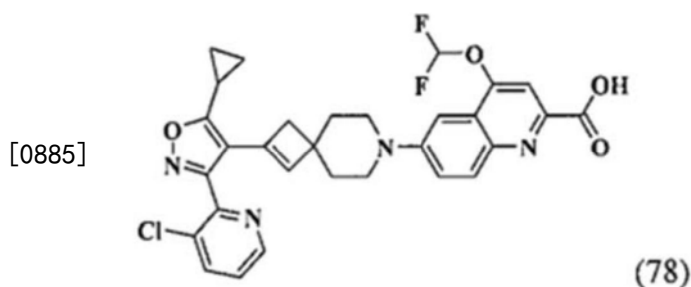
[0880] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸



[0882] 用2-(三氟甲基)烟醛替换2-(三氟甲基)苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例58所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 613.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.02-8.93 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.91 (d,  $J=5.3$ Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.60-7.20 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.72-3.49 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.33 (tt,  $J=5.6, 7.9$ Hz, 1H), 1.78 (dt,  $J=4.8, 10.1$ Hz, 4H), 1.35-1.10 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 68nM。

[0883] 实施例78

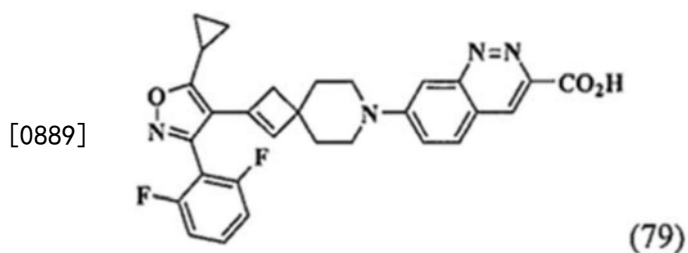
[0884] 6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸



[0886] 用3-氯吡啶甲醛替换2-(三氟甲基)苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例58所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 579.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.65 (dd,  $J=1.4, 4.8$ Hz, 1H), 8.14 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J=1.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.66-7.27 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.34 (tt,  $J=5.7, 7.6$ Hz, 1H), 1.81 (dt,  $J=4.5, 9.5$ Hz, 4H), 1.23 (ddq,  $J=2.4, 5.1, 7.3$ Hz, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 121nM。

[0887] 实施例79

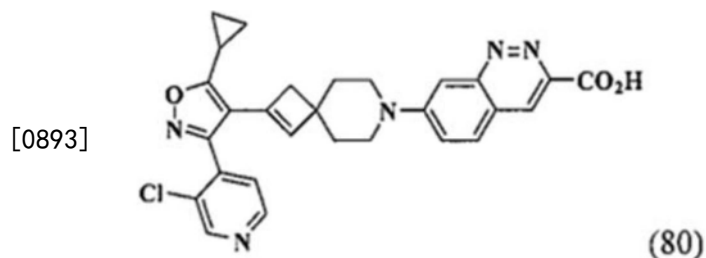
[0888] 7-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-3-甲酸



[0890] 用2,6-二氟苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例53所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 515.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.83 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.69 (ddd,  $J=6.6, 8.4, 15.1$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (t,  $J=8.0$ Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.35 (td,  $J=4.0, 8.2$ Hz, 1H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.18 (ddt,  $J=2.7, 5.4, 25.3$ Hz, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=733$ nM。

[0891] 实施例80

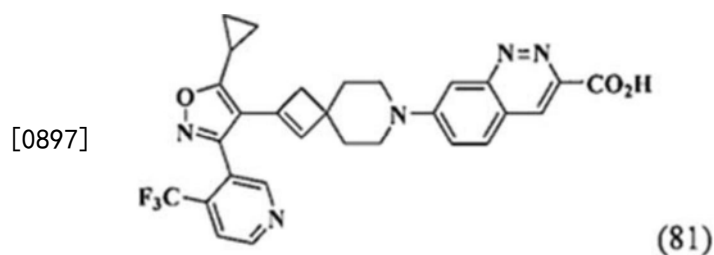
[0892] 7-(2-(3-(3-氯吡啶-4-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸



[0894] 通过在Pd催化的布赫瓦尔德偶合步骤期间使一个氯还原,在实施例55的制备期间以次要分离物形式获得标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 514.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d,  $J=4.95$ Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=9.63$ Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.55 (d,  $J=4.95$ Hz, 1H), 7.26 (d,  $J=1.93$ Hz, 1H), 5.95-6.01 (m, 1H), 3.90-4.09 (m, 2H), 3.67 (br dd,  $J=5.36, 8.12$ Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.85 (br s, 4H), 1.17-1.41 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=1360$ nM。

[0895] 实施例81

[0896] 7-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噌啉-3-甲酸



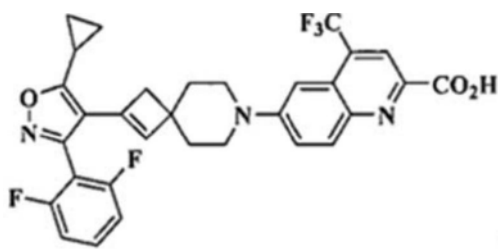
[0898] 用4-(三氟甲基)烟醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例53所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 548.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.04 (d,  $J=5.1$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.78 (d,  $J=9.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.18 (dt,  $J=5.1, 38.7$ Hz, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=1540$ nM。

[0899] 实施例82

[0900] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



[0901]



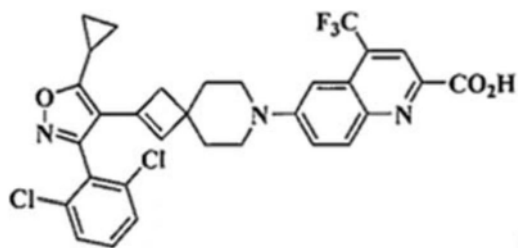
(82)

[0902] 用6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯替换7-氯喹啉-3-甲酸乙酯盐酸盐,如通用方法B中关于制备实施例79所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 582.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.88 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.69 (q,  $J=7.4$ Hz, 1H), 7.33 (t,  $J=8.1$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 4H), 1.24-1.12 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=356$ nM。

[0903] 实施例83

[0904] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

[0905]



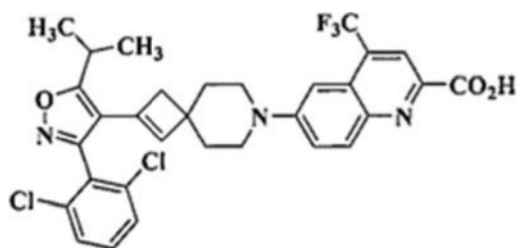
(83)

[0906] 用2,6-二氯苯甲醛替换2,6-二氟苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例82所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 614.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79 (br d,  $J=8.85$ Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.31-3.51 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (br s, 4H), 1.17-1.25 (m, 2H), 1.13 (br s, 2H); FXR  $EC_{50}=38$ nM。

[0907] 实施例84

[0908] 6-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-5-异丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

[0909]

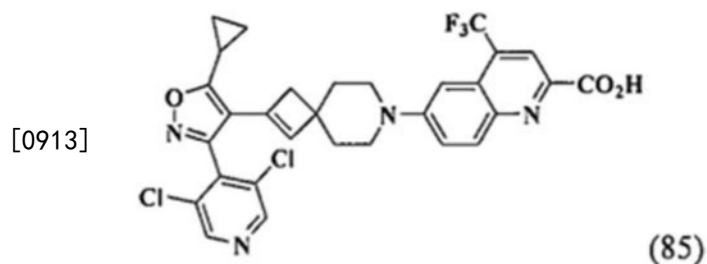


(84)

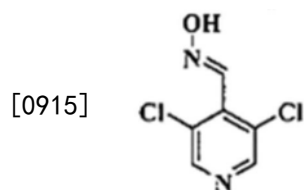
[0910] 用异丙基乙炔替换环丙基乙炔,如通用方法B中关于制备实施例83所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 612.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.46-8.30 (m, 1H), 8.06-7.95 (m, 1H), 7.56 (td,  $J=4.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.40-3.19 (m, 4H), 2.33 (br s, 3H), 1.43 (d,  $J=6.9$ Hz, 8H), 1.26 (s, 1H); FXR  $EC_{50}=127$ nM。

[0911] 实施例85

[0912] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

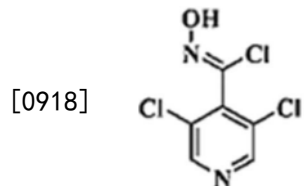


[0914] 步骤1.3,5-二氯异烟醛肟



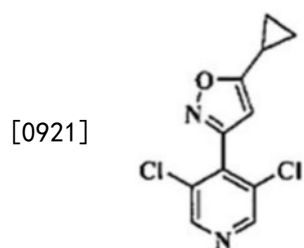
[0916] 向3,5-二氯异烟醛(20g,114mmol)于吡啶(50mL)中的室温溶液中添加羟胺盐酸盐(11.8g,170mmol)。在10分钟之后,在真空中浓缩反应混合物以移除过量吡啶。通过抽滤来收集固体,用水洗涤且在真空中干燥,得到呈白色固体状的3,5-二氯异烟醛肟(21.7g,114mmol,100%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.32(s,1H),8.71(s,2H),8.28(s,1H)。

[0917] 步骤2.3,5-二氯-N-羟基异烟亚氨酰基氯(“异烟亚氨酰基”的英文为isonicotinimidoyl)



[0919] 使3,5-二氯异烟醛肟(21.7g,114mmol)悬浮于DMF(114mL)中。分三份添加N-氯琥珀酰亚胺(16.7g,125mmol),得到澄清的黄色溶液。在搅拌3小时之后,将反应混合物倒在冰上且用Et<sub>2</sub>O萃取。有机层用盐水洗涤且合并的水层用Et<sub>2</sub>O反萃取。合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-60% EtOAc/hex,Isco 120g管柱)纯化残余物,得到呈灰白色晶体状的3,5-二氯-N-羟基异烟亚氨酰基氯(24.8g,110mmol,97%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.72(s,1H),8.62(s,2H)。

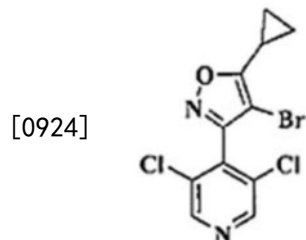
[0920] 步骤3.5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑



[0922] 向3,5-二氯-N-羟基异烟亚氨酰基氯(24.8g,110mmol)于DCM(440mL)中的室温溶液中相继添加乙炔基环丙烷(12.1mL,143mmol)及Et<sub>3</sub>N(18.4mL,132mmol)。在室温下搅拌过

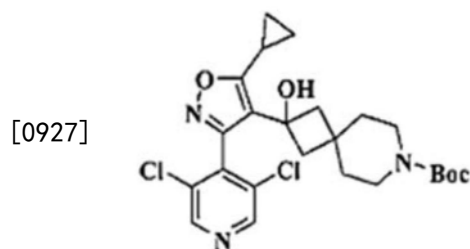
夜之后,反应混合物在真空中浓缩至干燥且接着溶解于EtOAc/水中。有机层用盐水洗涤且合并的水层用EtOAc反萃取。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑(27.3g,107mmol,97%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.63(s,2H),6.09(s,1H),2.24-2.11(m,1H),1.23-1.07(m,4H)。

[0923] 步骤4.4-溴-5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑



[0925] 向5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑(27.3g,107mmol)于DMF(143mL)中的室温溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺(24.8g,139mmol)。在室温下搅拌反应混合物度过周末。将反应混合物倒在冰上且用 $\text{Et}_2\text{O}$ 萃取。有机层用盐水洗涤且水层用 $\text{Et}_2\text{O}$ 反萃取。合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且在真空中浓缩,得到黄色固体。在 $\text{SiO}_2$ 上通过快速色谱(0-30% EtOAc/hex, Isco 220g管柱)纯化残余物,呈白色固体状的4-溴-5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑(29.0g,74.9mmol,81%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.65(s,2H),2.19(tt, $J=8.4,5.1\text{Hz}$ ,1H),1.36-1.28(m,2H),1.25-1.17(m,2H)。

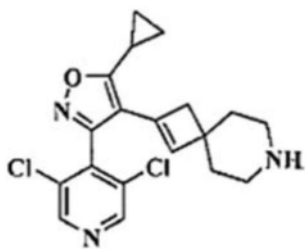
[0926] 步骤5.2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯



[0928] 向4-溴-5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑(15g,44.9mmol)于THF(150mL)中的-78℃溶液中缓慢(经约30分钟跨度)添加正丁基锂(22.5mL,56.1mmol)。在10分钟之后,向冷搅拌混合物中缓慢添加2-氧代基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(10.8g,44.9mmol)于8mL THF中的溶液。在2.5小时之后,通过缓慢添加15mL饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液来淬灭反应物。用EtOAc萃取混合物且用盐水洗涤有机层。合并的水层用EtOAc进一步萃取且合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且在真空中浓缩,得到橙色固体残余物。在 $\text{SiO}_2$ 上通过快速色谱(0-100% EtOAc/DCM, Isco 220g管柱,产物以宽低峰形式溶离)纯化残余物,得到呈褐色发泡体状的2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(6.6g,13.4mmol,30%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.65(s,2H),3.34-3.25(m,2H),3.24-3.17(m,2H),2.25-2.11(m,4H),2.09(s,1H),1.78-1.65(m,2H),1.49-1.42(m,11H),1.42-1.35(m,2H),1.34-1.28(m,2H),1.22-1.11(m,2H)。

[0929] 步骤6.5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)异噁唑

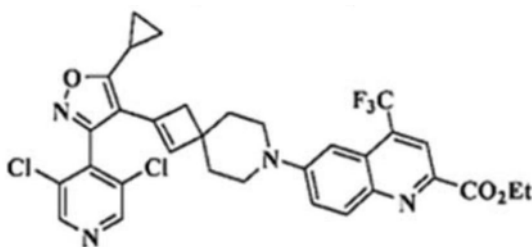
[0930]



[0931] 向含有2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(3.8g,7.6mmol)的烧瓶中添加三氟乙酸(5.8mL,76mmol)。在3小时之后,将反应混合物浓缩至干燥。使残余物溶解于EtOAc中且用饱和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液碱化。有机层用盐水洗涤且合并的水层用EtOAc反萃取。有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈褐色发泡体状的5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)异噁唑,其未经进一步纯化即使用。

[0932] 步骤7.6- (2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯

[0933]



[0934] 通过使N<sub>2</sub>经由搅拌混合物鼓泡10分钟来使5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)异噁唑(2.0g,5.3mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯(1.9g,6.4mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.5g,10.6mmol)于二噁烷(35mL)中的浆料脱气。添加氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(RuPhos-Pd-G2)(0.20g,0.27mmol)且密封反应容器且加热至70℃。在加热过夜之后,反应混合物用EtOAc稀释,经由硅藻土过滤且在真空中浓缩至干燥。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100% EtOAc/hex, Isco 80g管柱)纯化残余物,得到呈黄色固体状的6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯(1.2g,1.8mmol,34%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.64(s,2H),8.36(s,1H),8.20(d,J=9.5Hz,1H),7.60(dd,J=9.5,2.6Hz,1H),7.22(s,1H),5.84(s,1H),4.56(q,J=7.2Hz,2H),3.63-3.53(m,2H),3.32(ddd,J=12.8,8.5,3.9Hz,2H),2.45(s,2H),2.20(tt,J=8.4,5.1Hz,1H),1.89-1.72(m,4H),1.49(t,J=7.2Hz,3H),1.36-1.29(m,2H),1.24-1.14(m,2H);<sup>19</sup>F NMR(377MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ-62.65(s,3F)。

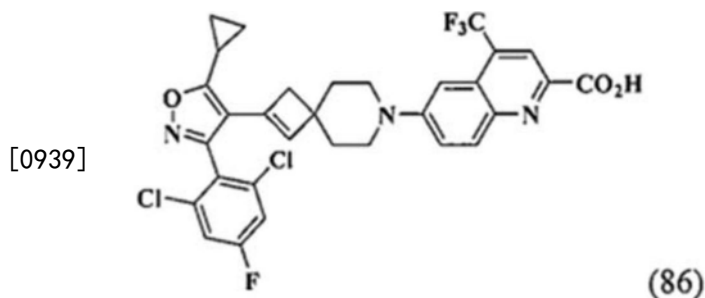
[0935] 实施例85.6- (2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

[0936] 使6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯(1.2g,1.8mmol)溶解于THF(12mL)、水(4.8mL)及MeOH(1.2mL)中,且接着向混合物中添加氢氧化锂(0.43g,18.0mmol)。密封反应物且加热至50℃。在加热30分钟之后,将粗反应混合物装载至硅藻土上以用于通过C-18反相快速色谱(10-100% B/A,A=10:90:0.1MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA,B=90:10:0.1MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA,18分钟线性梯

度, Isco 100gC-18金管柱) 纯化, 合并所需流份且浓缩, 得到呈红色固体状的6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基) 异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基) 喹啉-2-甲酸, 实施例85 (1.0g, 1.6mmol, 89% 产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 615.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.66 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J=9.7$ , 2.6Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 2H);  $^{19}F$  NMR (377MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -62.85 (s, 3F); FXR  $EC_{50}=53$ nM; 活体内小鼠 (3mg/kg, 在6小时): Cyp7a1 = -94%, Fgf15 = +19x。

[0937] 实施例86

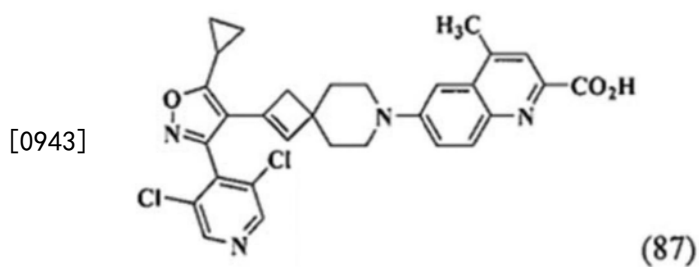
[0938] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基) 异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基) 喹啉-2-甲酸



[0940] 用2,6-二氯-4-氟苯甲醛替换2,6-二氟苯甲醛, 如通用方法B中关于制备实施例82所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 632.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.08 (br d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.88 (br d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.77 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.08 (br s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.16 (br d,  $J=2.7$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=68$ nM。

[0941] 实施例87

[0942] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基) 异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基喹啉-2-甲酸



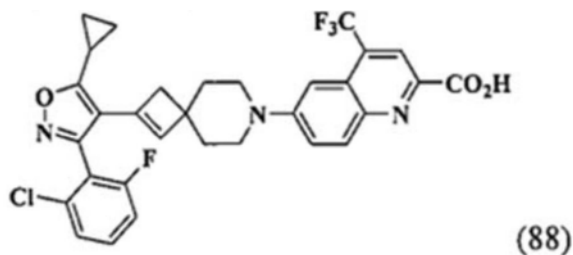
[0944] 用6-溴-4-甲基喹啉-2-甲酸乙酯替换6-氯-4-(三氟甲基) 喹啉-2-甲酸乙酯, 如关于制备实施例85所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 561.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 2H), 7.90-8.14 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.79-5.91 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.27 (ddd,  $J=3.74, 8.58, 12.54$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.78-2.03 (m, 4H), 1.27-1.39 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=76$ nM。

[0945] 实施例88

[0946] 6-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-

基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

[0947]

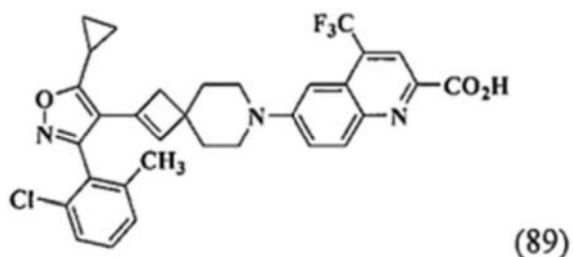


[0948] 用2-氯-6-氟苯甲醛替换2,6-二氟苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例82所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 597.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=9.4$ Hz, 1H), 7.80 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.63 (td,  $J=6.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.41 (t,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.32 (td,  $J=4.3, 8.5$ Hz, 1H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.26-1.09 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=150$ nM。

[0949] 实施例89

[0950] 6-(2-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

[0951]

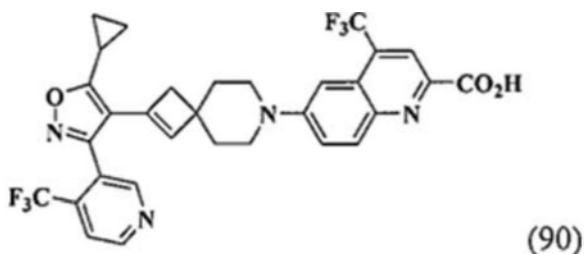


[0952] 用2-氯-6-甲基苯甲醛替换2,6-二氟苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例82所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 594.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J=2.6, 9.5$ Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.36 (dd,  $J=2.9, 5.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=202$ nM。

[0953] 实施例90

[0954] 6-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

[0955]

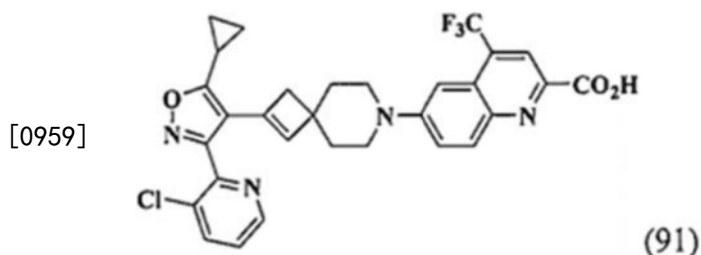


[0956] 用4-(三氟甲基)烟醛替换2,6-二氟苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例82所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 615.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (d,  $J=5.1$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.40-2.30

(m, 3H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.28-1.11 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 195nM。

[0957] 实施例91

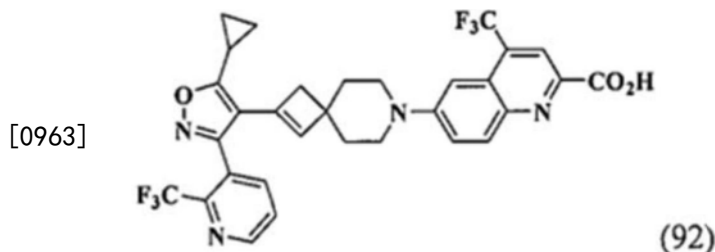
[0958] 6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



[0960] 用3-氯吡啶甲醛替换2,6-二氟苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例82所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 581.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J$  = 4.0Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 8.2Hz, 1H), 8.07 (br d,  $J$  = 9.5Hz, 1H), 7.86 (br d,  $J$  = 8.5Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 8.2, 4.6Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.70-3.52 (m, 1H), 3.31 (br t,  $J$  = 8.9Hz, 1H), 2.42-2.27 (m, 3H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 2H), 1.14 (br d,  $J$  = 2.7Hz, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 219nM。

[0961] 实施例92

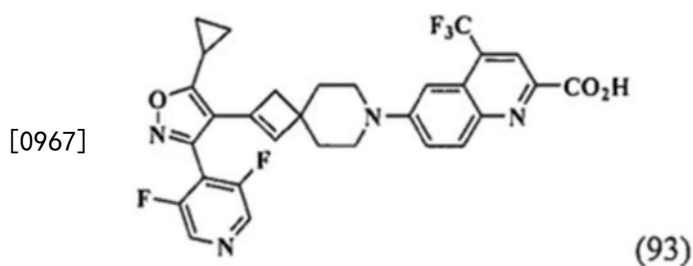
[0962] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



[0964] 用2-(三氟甲基)烟醛替换2,6-二氟苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例82所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 615.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (dd,  $J$  = 1.5, 4.8Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 9.5Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J$  = 4.7, 7.9Hz, 1H), 7.83-7.72 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 3H), 1.65 (ddd,  $J$  = 6.0, 11.1, 18.2Hz, 4H), 1.27-1.08 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 253nM。

[0965] 实施例93

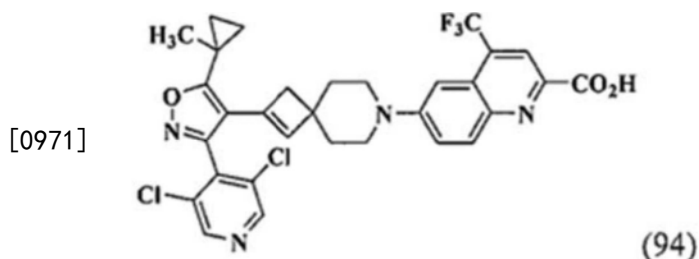
[0966] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氟吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



[0968] 用3,5-二氟异烟醛替换2,6-二氟苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例82所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 583.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J=2.6, 9.7$ Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.43-3.27 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.41-2.30 (m, 1H), 1.72 (q,  $J=4.9, 5.4$ Hz, 4H), 1.27-1.10 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=511$ nM。

[0969] 实施例94

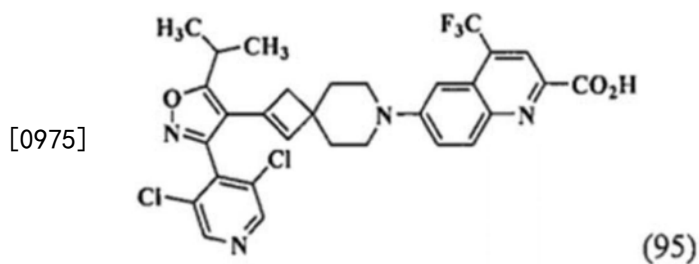
[0970] 6-(2-(3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-5-(1-甲基环丙基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



[0972] 用1-乙炔基-1-甲基环丙烷替换环丙基乙炔,如关于制备实施例85所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 629.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.87 (s, 2H), 8.22 (br s, 1H), 8.08 (br d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.85 (br d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.36 (s, 2H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.18 (br t,  $J=7.3$ Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H), 0.99 (br s, 2H); FXR  $EC_{50}=507$ nM。

[0973] 实施例95

[0974] 6-(2-(3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-5-异丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



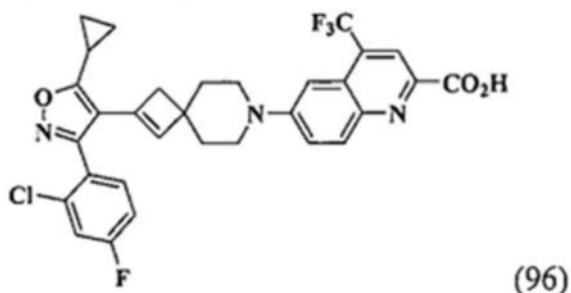
[0976] 用异丙基乙炔替换环丙基乙炔,如关于制备实施例85所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 617.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.90-8.52 (m, 2H), 8.42 (br d,  $J=1.0$ Hz, 1H), 8.18-7.93 (m, 1H), 7.70-7.45 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.56 (br s, 2H), 3.42-3.25 (m, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.78 (br s, 4H), 1.44 (br d,  $J=6.9$ Hz, 6H), 未观测到酸OH, 在 $CDCl_3$ 峰下观察到一个喹啉C-H; FXR  $EC_{50}=37$ nM。

[0977] 实施例96

[0978] 6-(2-(3-(2-氯-4-氟苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



[0979]



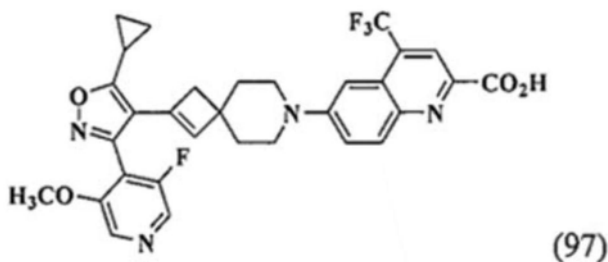
(96)

[0980] 通过在Pd催化的布赫瓦尔德偶合步骤期间使一个氯还原,在实施例86的制备期间以次要分离物形式获得标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 598.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.86 (br d,  $J=9.9$ Hz, 1H), 7.63 (br d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.56 (br dd,  $J=8.3, 6.1$ Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.61 (br d,  $J=13.8$ Hz, 2H), 3.44-3.24 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.35-1.05 (m, 5H); 归因于 $^1H$  NMR实验中的水抑制的其他信号丢失;; FXR  $EC_{50}=869$ nM。

[0981] 实施例97

[0982] 6-(2-(5-环丙基-3-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

[0983]



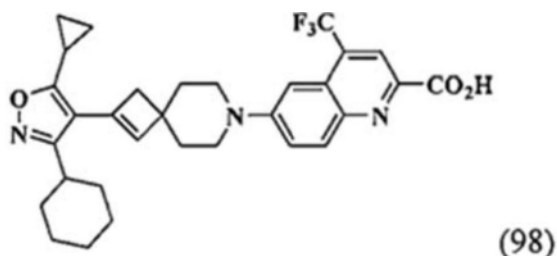
(97)

[0984] 在水解步骤期间通过MeOH使一个氟移位,在实施例93的制备期间以另一分离物形式获得标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 595.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.40 (d,  $J=3.2$ Hz, 1H), 8.34 (t,  $J=3.2$ Hz, 2H), 8.18 (br s, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.98 (d,  $J=3.3$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.21 (q,  $J=3.5, 6.1$ Hz, 4H); FXR  $EC_{50}=1940$ nM。

[0985] 实施例98

[0986] 6-(2-(3-环己基-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

[0987]



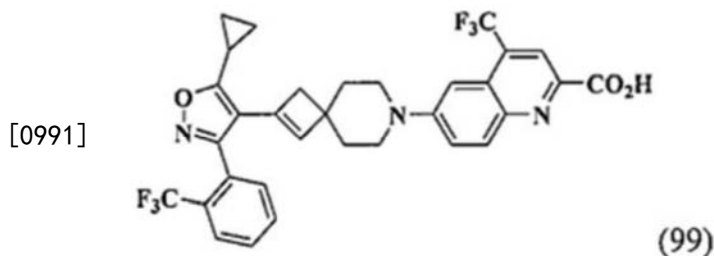
(98)

[0988] 用环己烷甲醛替换2,6-二氟苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例82所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 552.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=9.3$ Hz, 1H), 7.91 (d,  $J=9.9$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 3H), 2.21 (dq,  $J=5.3, 8.6$ Hz, 1H), 1.97-1.22 (m, 8H), 1.47-1.19 (m, 6H),

1.12-0.94(m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}$  = 1720nM。

[0989] 实施例99

[0990] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

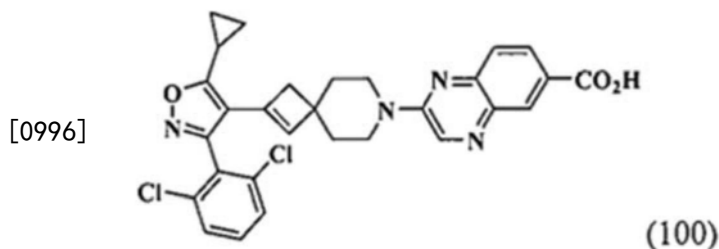


[0992] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换2,6-二氟苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例82所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 614.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 9.35Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 7.15Hz, 1H), 7.68-7.81 (m, 3H), 7.51 (d,  $J$  = 7.15Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 5.67-5.86 (m, 1H), 3.60 (br s, 2H), 3.36 (br d,  $J$  = 3.58Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.66-1.94 (m, 4H), 1.11-1.40 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 92nM。

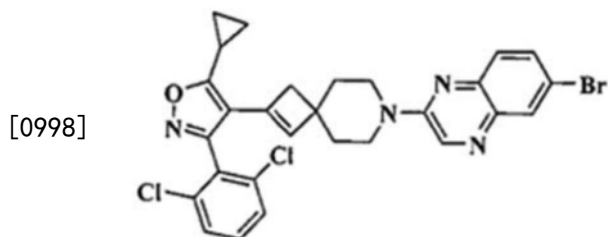
[0993] 通用方法D

[0994] 实施例100

[0995] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲酸



[0997] 步骤1.4-(7-(6-溴喹啉-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑

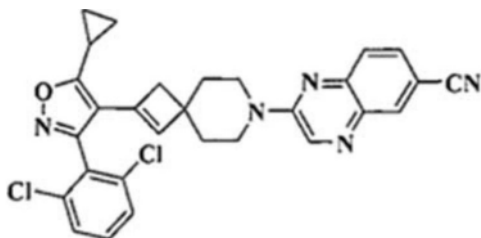


[0999] 通过使氮气经由混合物鼓泡5分钟来使5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-(7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)异噁唑 (25mg, 0.07mmol, 通用方法A中描述的合成)、6-溴-2-氯喹啉 (19.5mg, 0.08mmol) 及  $Cs_2CO_3$  (43.4mg, 0.13mmol) 于二噁烷 (0.3mL) 中的浆料脱气。添加氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (RuPhos-Pd-G2) (2.59mg, 3.33 $\mu$ mol) 且密封反应混合物且加热至90℃保持6小时。在  $SiO_2$  上通过快速色谱 (0-100% EtOAc/己烷, Isco 12g管柱) 直接纯化粗反应混合物, 得到呈胶状的4-(7-(6-溴喹啉-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异

噁唑 (26mg, 0.04mmol, 64% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.57 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.94 (dt, J=13.5, 5.1Hz, 2H), 3.66-3.50 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.21 (tt, J=8.4, 5.1Hz, 1H), 1.76 (t, J=5.6Hz, 4H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 2H)。

[1000] 步骤2.2- (2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基) 喹噁啉-6-甲腈

[1001]



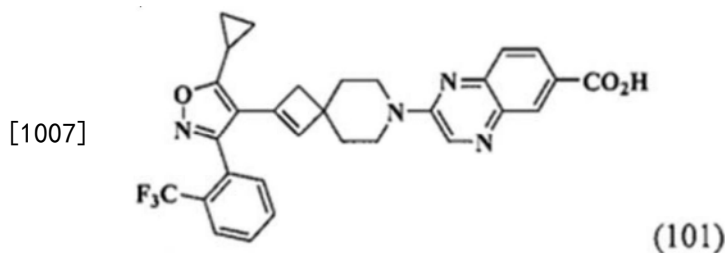
[1002] 含有4- (7- (6-溴喹噁啉-2-基) -7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基) -5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑 (20mg, 0.03mmol)、氧杂蒽膦 (4.0mg, 6.9μmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6.3mg, 6.9μmol) 及氰化锌 (4.0mg, 0.03mmol) 的微波小瓶用氮气吹扫三次且添加无水DMF (0.5mL)。在110℃下,在微波照射下加热反应混合物1.5小时。反应混合物用EtOAc (10mL) 稀释且用盐水 (10mL) 洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩至干燥。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱 (0至100% EtOAc/己烷, Isco 12g管柱) 纯化粗产物,得到呈胶状的2- (2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基) 喹噁啉-6-甲腈 (11.5mg, 0.02mmol, 60% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.02 (dt, J=13.5, 5.0Hz, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.20 (tt, J=8.4, 5.1Hz, 1H), 1.77 (t, J=5.6Hz, 4H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 2H)。

[1003] 实施例100.2- (2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基) 喹噁啉-6-甲酸

[1004] 向2- (2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基) 喹噁啉-6-甲腈 (11.5mg, 0.02mmol) 于EtOH (72.5μL) 中的溶液中添加NaOH (21.8μL, 0.11mmol)。密封反应混合物且加热至90℃保持2小时。通过C-18反相快速色谱 (10-100% B/A, A=10:90:0.1MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA, B=90:10:0.1MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA, 18分钟线性梯度, Isco 24g C-18金管柱) 纯化粗反应混合物,合并所需流份且浓缩,得到呈黄色固体状的2- (2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基) 喹噁啉-6-甲酸 (9.6mg, 0.017mmol, 79% 产率)。MS (ESI) m/z: 546.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.69 (s, 1H), 8.44 (d, J=1.98Hz, 1H), 8.11 (dd, J=1.87, 8.69Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.58Hz, 1H), 7.37-7.52 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 4.03 (td, J=4.98, 13.59Hz, 2H), 3.52-3.73 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.18-2.32 (m, 1H), 1.72 (br t, J=5.50Hz, 4H), 1.07-1.40 (m, 6H); FXR EC<sub>50</sub> = 33nM。

[1005] 实施例101

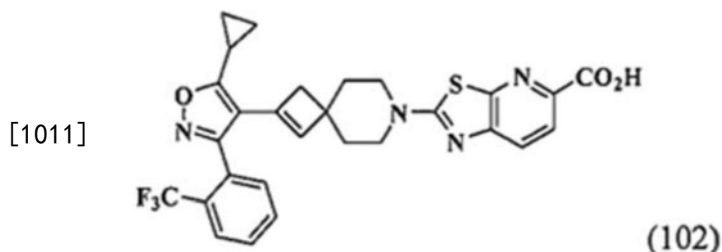
[1006] 2- (2- (5-环丙基-3- (2- (三氟甲基) 苯基) 异噁唑-4-基) -7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基) 喹噁啉-6-甲酸



[1008] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如关于制备实施例100所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 547.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.81-8.91 (m, 1H), 8.50 (d,  $J=1.76$ Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J=1.98, 8.80$ Hz, 1H), 7.85-7.99 (m, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H), 7.68 (d,  $J=8.80$ Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.96-4.35 (m, 2H), 3.60-3.89 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.63-1.90 (m, 4H), 1.10-1.44 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=17$ nM。

[1009] 实施例102

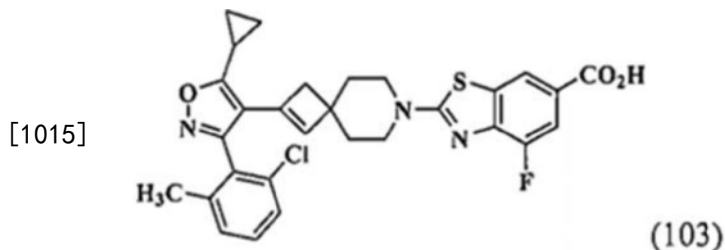
[1010] 2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸



[1012] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换3,5-二氯异烟醛,如关于制备实施例62所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 553.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.15 (br d,  $J=8.25$ Hz, 1H), 7.83 (br d,  $J=7.43$ Hz, 1H), 7.76 (br d,  $J=8.25$ Hz, 1H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.46 (br d,  $J=6.60$ Hz, 1H), 5.57-5.82 (m, 1H), 3.78 (br d,  $J=11.55$ Hz, 2H), 3.46-3.65 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.15 (br d,  $J=4.68$ Hz, 1H), 1.24-1.38 (m, 4H), 1.18 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=18$ nM。

[1013] 实施例103

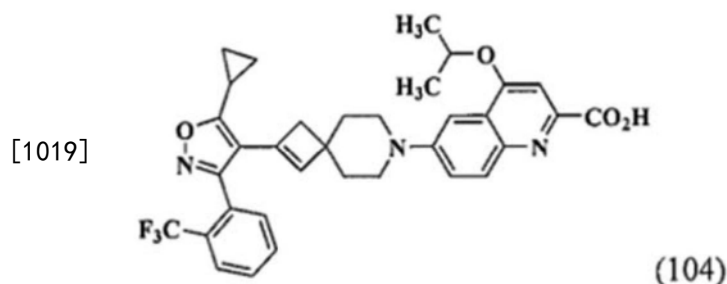
[1014] 2-(2-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[1016] 用2-氯-6-甲基苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 549.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=11.5$ Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.66 (br s, 4H), 1.24-1.10 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=19$ nM。

[1017] 实施例104

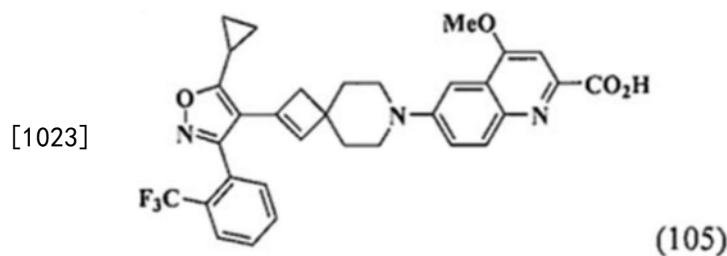
[1018] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-异丙氧基喹啉-2-甲酸



[1020] 用6-溴-4-异丙氧基喹啉-2-甲酸乙酯替换6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸甲酯,如通用方法B关于制备实施例99中所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 604.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.08-8.36 (m, 1H), 7.83-8.03 (m, 2H), 7.64-7.82 (m, 3H), 7.51 (br d,  $J=6.60$ Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 5.63-5.84 (m, 1H), 5.20-5.46 (m, 1H), 3.62 (br s, 4H), 2.42 (br s, 2H), 2.29 (br d,  $J=4.40$ Hz, 1H), 1.75 (br s, 4H), 1.60 (br s, 6H), 1.20 (br s, 4H); FXR  $EC_{50}=59$ nM。

[1021] 实施例105

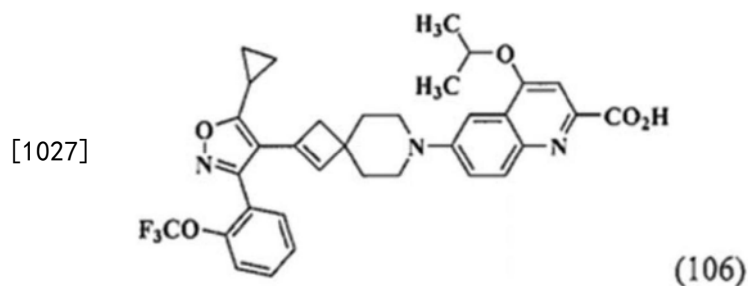
[1022] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸



[1024] 用6-溴-4-甲氧基喹啉-2-甲酸甲酯替换6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸甲酯,如通用方法B关于制备实施例99中所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 576.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J=9.46$ Hz, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.60 (m, 1H), 7.43 (d,  $J=2.64$ Hz, 1H), 5.61-5.86 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.51-3.68 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.23-2.36 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 4H), 1.11-1.22 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=62$ nM。

[1025] 实施例106

[1026] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-异丙氧基喹啉-2-甲酸

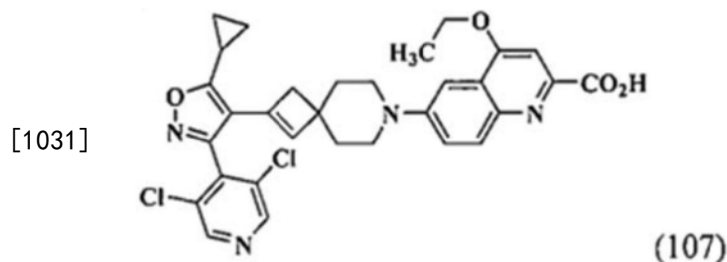


[1028] 用2-(三氟甲氧基)苯甲醛替换2-(三氟甲基)苯甲醛,如通用方法B中关于制备实

施例104所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 620.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.65 (br d,  $J=9.63$ Hz, 1H), 7.83 (br d,  $J=7.70$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.52 (dd,  $J=1.38, 7.70$ Hz, 1H), 7.42 (br d,  $J=7.15$ Hz, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.16-5.27 (m, 1H), 3.53-3.66 (m, 2H), 3.39 (td,  $J=3.78, 12.52$ Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.19 (br t,  $J=4.95$ Hz, 1H), 1.79-1.93 (m, 4H), 1.62 (d,  $J=6.05$ Hz, 6H), 1.30 (dd,  $J=2.34, 4.81$ Hz, 2H), 1.17 (dd,  $J=2.61, 8.39$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=21$ nM。

[1029] 实施例107

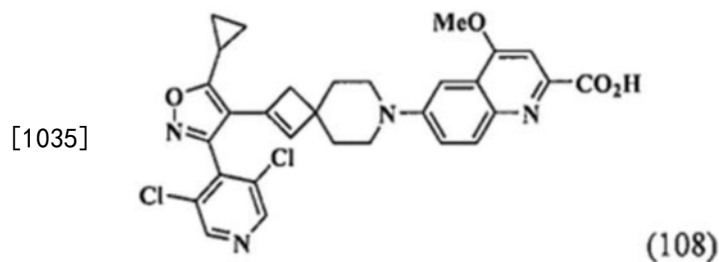
[1030] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸



[1032] 用3,5-二氯异烟醛替换2-(三氟甲基)苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例72所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 591.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.68 (br d,  $J=9.46$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.79-7.87 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39 (d,  $J=2.42$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.59 (d,  $J=7.04$ Hz, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.14-2.27 (m, 1H), 1.82 (br s, 4H), 1.67 (t,  $J=7.04$ Hz, 3H), 1.06-1.50 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=31$ nM。

[1033] 实施例108

[1034] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸

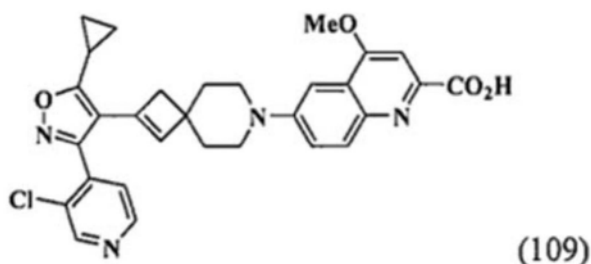


[1036] 用6-溴-4-甲氧基喹啉-2-甲酸甲酯替换6-溴-4-乙氧基喹啉-2-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例107所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 577.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.68 (s, 2H), 8.11 (d,  $J=9.46$ Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J=2.53, 9.57$ Hz, 1H), 7.72 (d,  $J=2.64$ Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=2.42$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.57 (br s, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.13-2.36 (m, 1H), 1.81 (br d,  $J=4.18$ Hz, 4H), 1.17-1.34 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=32$ nM; 活体内小鼠 (3mg/kg, 在6小时): Cyp7a1 = -97%, Fgf15 = +14x。

[1037] 实施例109

[1038] 6-(2-(3-(3-氯吡啶-4-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸

[1039]



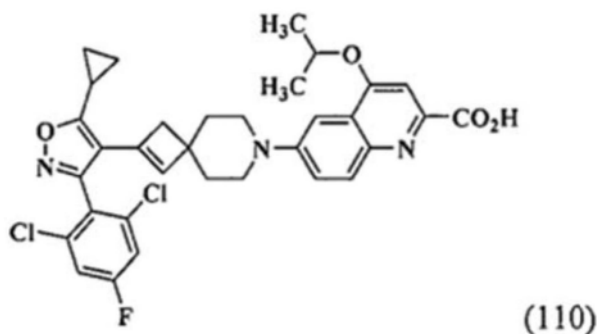
(109)

[1040] 通过在Pd催化的布赫瓦尔德偶合步骤期间使一个氯还原,在实施例108的制备期间以次要分离物形式获得标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 543.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 2H), 8.03 (d,  $J=9.24$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (d,  $J=2.64$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.12-3.37 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.82 (br d,  $J=2.42$ Hz, 7H), 1.13-1.44 (m, 8H), 0.91 (s, 3H); FXR  $EC_{50}=140$ nM。

[1041] 实施例110

[1042] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-异丙氧基喹啉-2-甲酸

[1043]



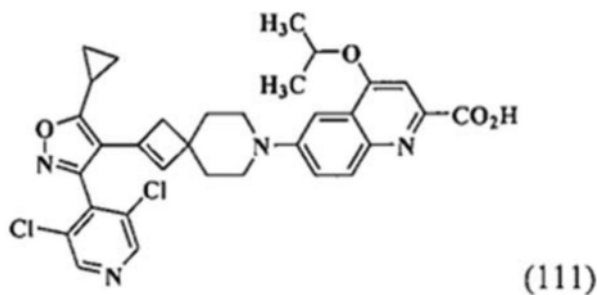
(110)

[1044] 用2,6-二氯-4-氟苯甲醛替换2-(三氟甲基)苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例104所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 622.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.96 (br d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.43-7.27 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.02-4.88 (m, 1H), 3.46 (br s, 3H), 3.36-3.15 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.81 (br d,  $J=10.2$ Hz, 4H), 1.50 (br s, 6H), 1.28 (br s, 2H), 1.14 (br d,  $J=7.4$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=37$ nM。

[1045] 实施例111

[1046] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-异丙氧基喹啉-2-甲酸

[1047]



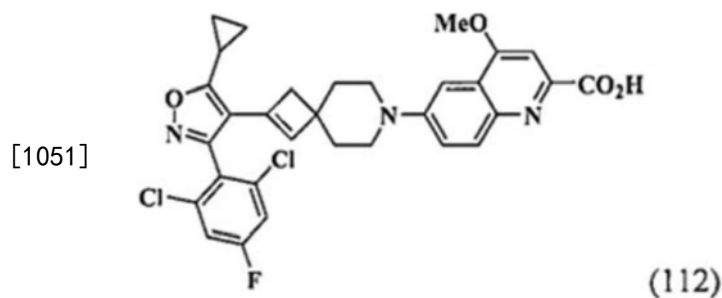
(111)

[1048] 用2,6-二氯-4-氟苯甲醛替换2-(三氟甲基)苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例104所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 605.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.73

(s, 2H), 8.18 (d, J=9.63Hz, 1H), 7.98 (br d, J=2.75Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d, J=2.75Hz, 1H), 5.87-6.03 (m, 1H), 5.28-5.46 (m, 1H), 3.56-3.78 (m, 2H), 3.40 (td, J=4.47, 8.67Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 1.71-1.94 (m, 4H), 1.61 (d, J=6.05Hz, 6H), 1.03-1.34 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$ =47nM。

[1049] 实施例112

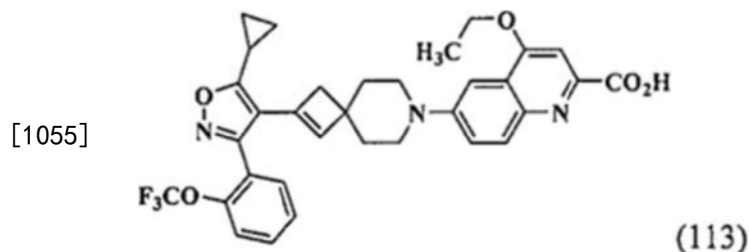
[1050] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸



[1052] 用2,6-二氯-4-氟苯甲醛替换3,5-二氯异烟醛,如通用方法B中关于制备实施例108所描述来制备标题化合物。MS (ESI)m/z:594.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.96 (br d, J=9.2Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (br d, J=9.1Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.21 (br d, J=8.0Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.61-3.39 (m, 2H), 3.39-3.19 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18 (br d, J=4.6Hz, 1H), 1.83 (br d, J=12.4Hz, 4H), 1.30 (br d, J=3.7Hz, 2H), 1.17 (br d, J=7.0Hz, 2H); FXR  $EC_{50}$ =54nM。

[1053] 实施例113

[1054] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸



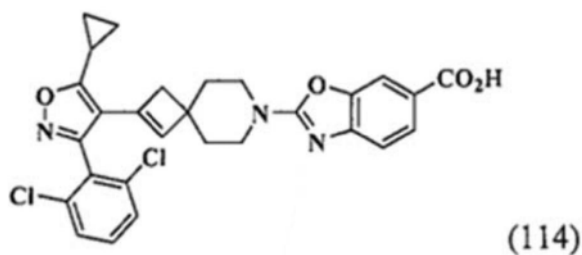
[1056] 用2-(三氟甲氧基)苯甲醛替换2-(三氟甲基)苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例72所描述来制备标题化合物。MS (ESI)m/z:606.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.68 (br d, J=9.35Hz, 1H), 7.72-8.01 (m, 2H), 7.47-7.66 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 5.70-5.99 (m, 1H), 4.60 (q, J=6.97Hz, 2H), 3.53-3.77 (m, 3H), 3.37-3.43 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.13-2.23 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 4H), 1.66-1.78 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.11-1.23 (m, 2H); FXR  $EC_{50}$ =116nM。

[1057] 实施例114

[1058] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噁唑-6-甲酸



[1059]



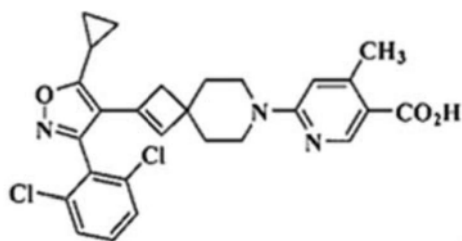
(114)

[1060] 用2-氯苯并[d]噁唑-6-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 536.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.78-7.92 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.28 (d,  $J=8.16$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.65-3.81 (m, 2H), 3.46-3.57 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.23-2.36 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 4H), 1.11-1.29 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=127$ nM。

[1061] 实施例115

[1062] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基烟酸

[1063]



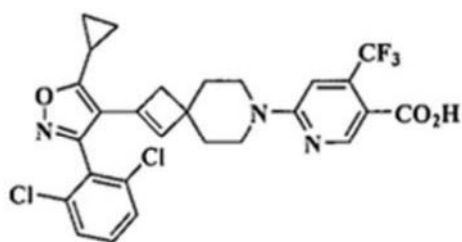
(115)

[1064] 用6-氟-4-甲基烟碱甲酸替换2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 510.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.71-6.02 (m, 1H), 3.81 (br d,  $J=13.43$ Hz, 2H), 3.26-3.40 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (br s, 4H), 1.08-1.34 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=132$ nM。

[1065] 实施例116

[1066] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)烟酸

[1067]

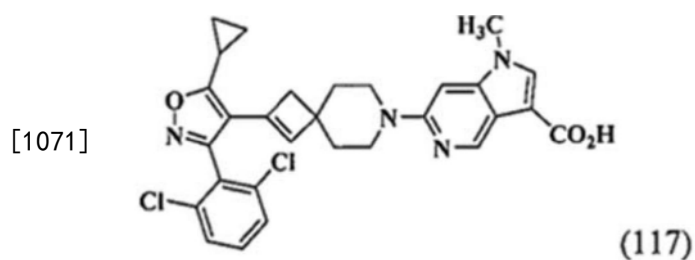


(116)

[1068] 用6-氯-4-(三氟甲基)烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 564.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.60 (dd,  $J=7.02, 8.85$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.77-6.14 (m, 1H), 3.88 (br d,  $J=13.43$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 1.56 (br s, 4H), 1.21 (br d,  $J=8.24$ Hz, 2H), 1.11-1.17 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=135$ nM。

[1069] 实施例117

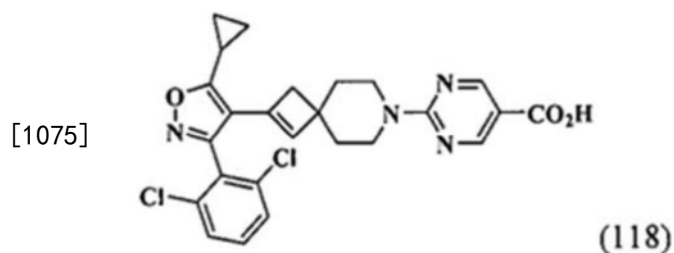
[1070] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酸



[1072] 用6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI) $m/z$ : 549.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.60 (br d,  $J=7.02$ Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 1H), 6.97-7.09 (m, 1H), 5.74-5.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (br s, 1H), 3.29 (br s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (br d,  $J=16.48$ Hz, 4H), 1.05-1.36 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=139$ nM。

[1073] 实施例118

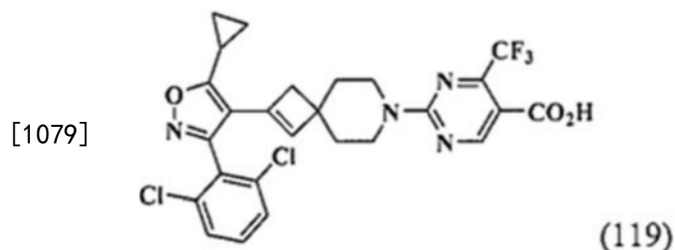
[1074] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)嘧啶-5-甲酸



[1076] 用2-氯嘧啶-5-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI) $m/z$ : 497.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.73 (s, 2H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 5.80-5.92 (m, 1H), 3.94-4.27 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 1.54 (br s, 4H), 1.08-1.30 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=171$ nM。

[1077] 实施例119

[1078] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸

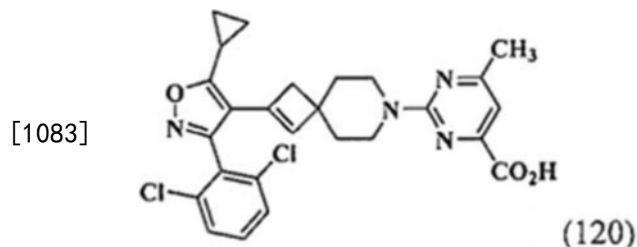


[1080] 用2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸乙酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI) $m/z$ : 565.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.60 (br d,  $J=7.02$ Hz, 1H), 5.79-5.92

(m, 1H), 4.01 (br s, 2H), 2.34 (m, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.09-1.30 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}$  = 316nM。

[1081] 实施例120

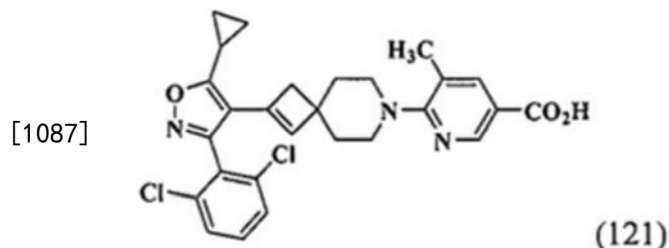
[1082] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸



[1084] 用2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 511.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.63-7.71 (m, 2H), 7.60 (br d,  $J$  = 7.32Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.84-5.90 (m, 1H), 3.99 (br d,  $J$  = 12.82Hz, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (br s, 4H), 1.07-1.26 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}$  = 1390nM。

[1085] 实施例121

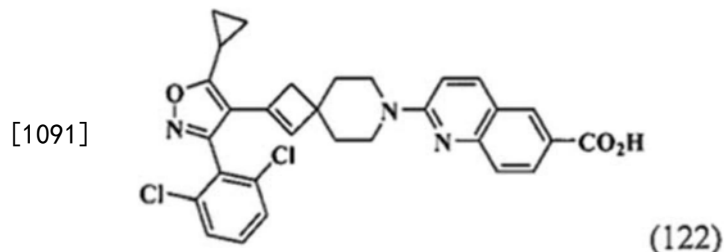
[1086] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-甲基烟酸



[1088] 用6-氯-5-甲基烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 510.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.52-7.76 (m, 3H), 5.74-5.94 (m, 1H), 3.08-3.45 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.52-1.85 (m, 4H), 1.18-1.35 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 2590nM。

[1089] 实施例122

[1090] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲酸

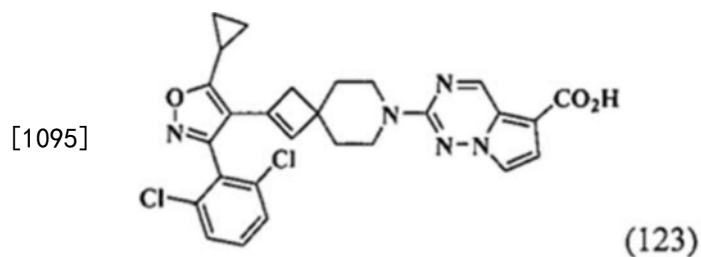


[1092] 用2-氯喹啉-6-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,

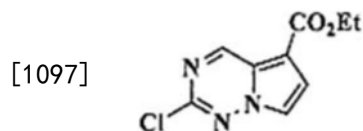
如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 546.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.52-8.61 (m, 1H), 8.45 (d,  $J=9.63$ Hz, 1H), 8.38 (dd,  $J=1.51$ , 8.67Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=8.80$ Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.11 (br d,  $J=14.03$ Hz, 2H), 3.65-3.90 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.90 (br t,  $J=4.26$ Hz, 4H), 1.14-1.33 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=40$ nM。

[1093] 实施例123

[1094] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸



[1096] 步骤1.2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸乙酯



[1098] 在氢气氛围(气球压力)下,在室温下搅拌2,4-二氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸乙酯(1.3g, 3.4mmol)及乙酸钠(3.8g, 45.9mmol)于EtOAc (80mL)及2-丙醇(16mL)的混合物中的混合物。在2.5小时之后,所得混合物经由硅藻土垫过滤且在减压下蒸发滤液。在 $SiO_2$ 上通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷, Isco 80g管柱)纯化粗残余物,得到呈黄色固体状的2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸乙酯(470mg, 2.1mmol, 61%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 226.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (600MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=2.6$ Hz, 1H), 7.45 (d,  $J=2.8$ Hz, 1H), 4.43 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H), 1.44 (t,  $J=7.1$ Hz, 3H)。

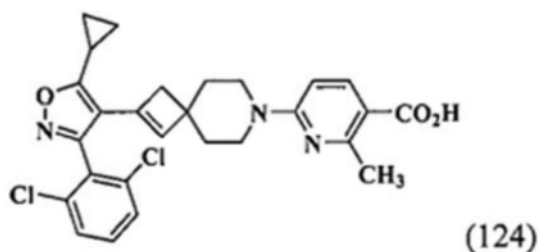
[1099] 实施例123.2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸

[1100] 用2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸乙酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 535.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.19 (br s, 1H), 7.57-7.69 (m, 4H), 7.04 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.75-3.96 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 1.56 (br s, 4H), 1.17-1.27 (m, 2H), 1.09-1.17 (m, 2H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=40$ nM。

[1101] 实施例124

[1102] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-2-甲基烟酸

[1103]

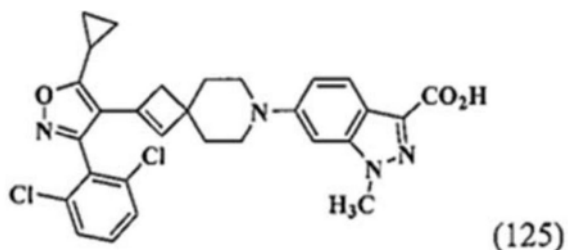


[1104] 用6-氯-2-甲基烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 510.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.90 (br d,  $J=9.00$ Hz, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 6.65 (br d,  $J=8.92$ Hz, 1H), 5.76-5.97 (m, 1H), 3.78-3.96 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.33 (br s, 3H), 1.52 (br s, 4H), 1.10-1.25 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=78$ nM。

[1105] 实施例125

[1106] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸

[1107]

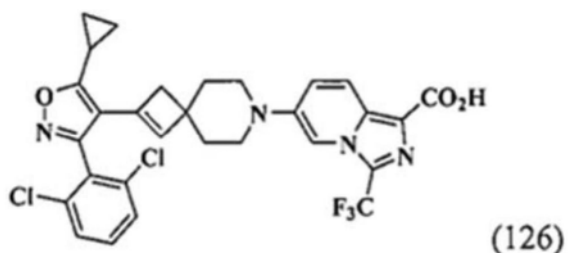


[1108] 用6-溴-1-甲基-3a,7a-二氢-1H-吡唑-3-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 549.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.19-8.31 (m, 1H), 7.95 (d,  $J=1.38$ Hz, 1H), 7.53-7.70 (m, 3H), 7.49 (d,  $J=9.35$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.53 (s, 3H), 3.52-3.85 (m, 5H), 2.61 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.97-2.22 (m, 5H), 1.09-1.51 (m, 5H); FXR  $EC_{50}=96$ nM。

[1109] 实施例126

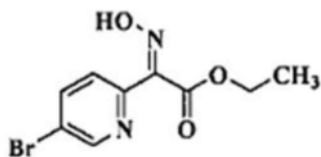
[1110] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

[1111]



[1112] 步骤1.2-(5-溴吡啶-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯

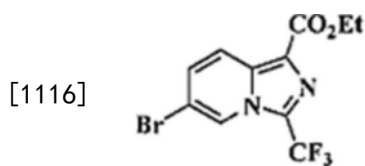
[1113]



[1114] 在0℃下,向2-(5-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯(100mg,0.41mmol)于AcOH(0.5mL)中的

混合物中添加含亚硝酸钠(28.3mg,0.41mmol)的水(0.5mL)。在室温下搅拌反应混合物1小时且添加水(0.5mL)。保持搅拌1小时且反应混合物用1M  $K_2HPO_4$ 水溶液碱化至pH 8-9。水层用EtOAc萃取且有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤且在真空中浓缩。粗产物直接用于下一步骤中。

[1115] 步骤2.6-溴-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯



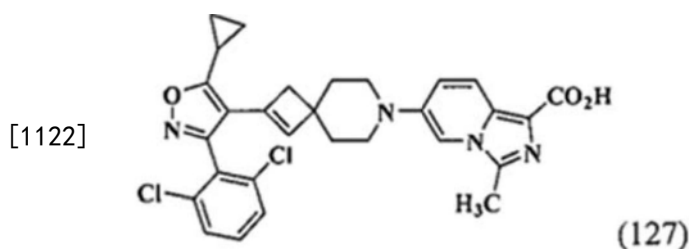
[1117] 使2-(5-溴吡啶-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯(4.5g,16.5mmol)悬浮于THF(50mL)中。添加TFA(6.2mL),接着逐份添加锌粉(2.2g,33.0mmol)。添加三氟乙酸酐(4.7mL,33.0mmol)且搅拌反应混合物1小时。混合物经由硅藻土过滤且在真空中浓缩。向残余物中添加吡啶(25mL),接着缓慢添加三氟乙酸酐(4.7mL,33.0mmol)。在1小时之后,在真空中浓缩反应混合物且在 $SiO_2$ 上通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷,Isco 80g管柱)纯化,得到呈黄色固体状的6-溴-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(5g,14.8mmol,90%产率)。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ )  $\delta$ 8.38(s,1H),8.24(dd, $J=9.7,0.9$ Hz,1H),7.36(dd, $J=9.6,1.4$ Hz,1H),4.50(q, $J=7.3$ Hz,2H),1.46(t, $J=7.2$ Hz,3H)。

[1118] 实施例126.6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

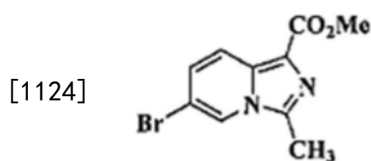
[1119] 用6-溴-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS(ESI) $m/z$ :603.2 $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(500MHz,甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.11-8.18(m,1H),7.61(s,1H),7.50-7.59(m,3H),7.46(dd, $J=1.79,10.04$ Hz,1H),5.85(s,1H),3.06(ddd, $J=3.30,8.60,12.04$ Hz,2H),2.43(s,2H),2.33(s,1H),2.06(s,1H),1.59-1.91(m,4H),1.05-1.37(m,5H);FXR  $EC_{50}=102$ nM。

[1120] 实施例127

[1121] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸



[1123] 步骤1.6-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯



[1125] 向6-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(0.1g,0.39mmol)于DMF(0.78mL)中的溶液中添加碳酸钾(0.14g,0.98mmol)。在5分钟之后,向粘稠浆料中添加碘甲烷(0.04mL,

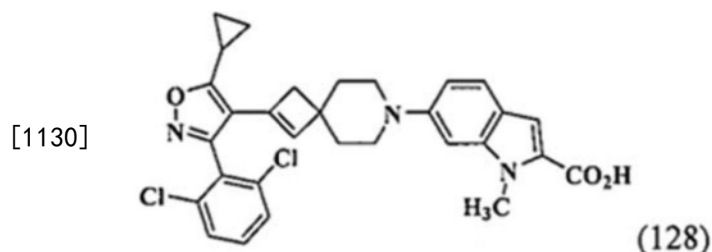
0.59mmol)且在室温下搅拌反应混合物过夜。用Et<sub>2</sub>O及水稀释反应混合物。有机层用盐水洗涤且合并的水层用Et<sub>2</sub>O反萃取。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩,得到白色晶体,其具有适于用于下一步骤的纯度。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.08(dd, J=9.6, 1.0Hz, 1H), 8.00-7.97(m, 1H), 7.14(dd, J=9.7, 1.5Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 2.70(s, 3H)。

[1126] 实施例127.6- (2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

[1127] 用6-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯替换6-溴-3- (三氟甲基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯,如通用方法B中关于制备实施例126所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 549.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.96-8.14(m, 1H), 7.41-7.70(m, 5H), 5.86(s, 1H), 3.35-3.49(m, 2H), 3.13(ddd, J=3.58, 8.73, 12.17Hz, 2H), 2.86(s, 3H), 2.44(s, 2H), 2.25-2.37(m, 1H), 2.06(s, 2H), 1.66-1.90(m, 4H); FXR EC<sub>50</sub>=267nM。

[1128] 实施例128

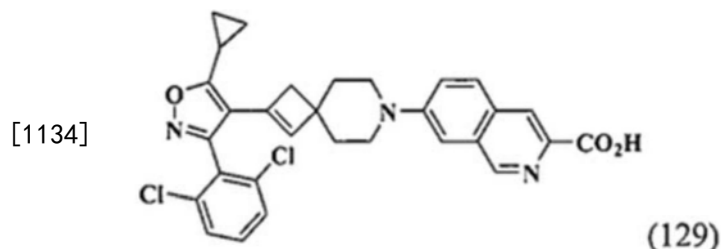
[1129] 6- (2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基) -1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸



[1131] 用6-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 548.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.10-8.23(m, 1H), 8.04(d, J=8.53Hz, 1H), 7.93(d, J=9.35Hz, 1H), 7.44-7.67(m, 3H), 7.18(d, J=2.20Hz, 1H), 5.85(s, 1H), 4.87(s, 3H), 3.48(br dd, J=5.09, 11.97Hz, 2H), 3.33(br s, 2H), 3.04-3.25(m, 2H), 2.42(s, 2H), 2.18-2.35(m, 1H), 1.61-1.97(m, 4H), 1.04-1.36(m, 4H); FXR EC<sub>50</sub>=287nM。

[1132] 实施例129

[1133] 7- (2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基) 异喹啉-3-甲酸

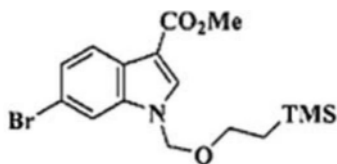


[1135] 用7-氯异喹啉-3-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 546.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.19-8.84(m, 1H), 8.66-8.34(m, 1H), 8.05-7.69(m, 1H), 7.66-7.50(m, 1H), 7.49-7.29(m, 3H), 5.78(s, 1H), 3.52(br d, J=2.6Hz, 3H), 3.39-3.21(m, 2H), 2.99(s, 1H), 2.47-2.32(m, 2H), 2.26-2.10(m, 1H), 1.78(br s, 4H), 1.38-1.23(m, 2H),





[1148]



[1149] 向6-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯(0.25g, 1.0mmol)于THF(50mL)中的室温溶液中添加氢化钠(48.0mg, 1.2mmol)。在搅拌15分钟之后,添加SEM-Cl(0.21mL, 1.2mmol)且在25℃下搅拌所得悬浮液过夜。向反应混合物中添加水(50mL),得到粘性沉淀物。倾析溶剂且在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-30%EtOAc/己烷, Isco 24g管柱)纯化残余物,得到呈胶状的6-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酸甲酯(0.36g, 0.83mmol)。MS (ESI)m/z: 384.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.06(d, J=8.53Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.72(d, J=1.65Hz, 1H), 7.43(dd, J=1.65, 8.53Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 4.80(s, 1H), 3.94(s, 3H), 1.29(br t, J=7.15Hz, 3H), -0.23-0.22(m, 11H)。

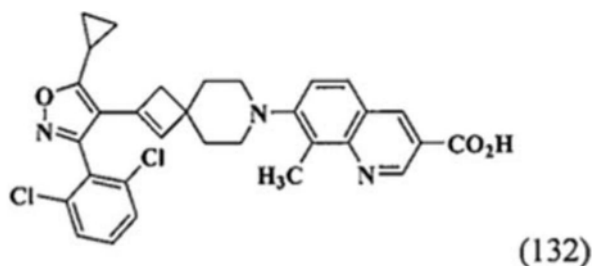
[1150] 实施例131.6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酸

[1151] 用6-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI)m/z: 664.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.10-8.23(m, 1H), 8.04(d, J=8.53Hz, 1H), 7.93(d, J=9.35Hz, 1H), 7.44-7.67(m, 3H), 7.18(d, J=2.20Hz, 1H), 5.85(s, 1H), 4.87(s, 3H), 3.48(br dd, J=5.09, 11.97Hz, 2H), 3.33(br s, 2H), 3.04-3.25(m, 2H), 2.42(s, 2H), 2.18-2.35(m, 1H), 1.61-1.97(m, 4H), 1.04-1.36(m, 4H); FXR EC<sub>50</sub>=445nM。

[1152] 实施例132

[1153] 7-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-8-甲基喹啉-3-甲酸

[1154]



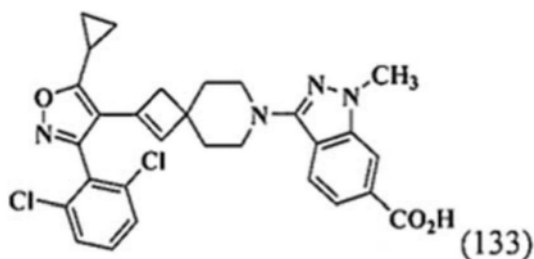
(132)

[1155] 用7-溴-8-甲基喹啉-3-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI)m/z: 560.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.11-9.45(m, 2H), 8.14(d, J=9.08Hz, 1H), 7.76(d, J=9.08Hz, 1H), 7.42-7.65(m, 3H), 5.83-6.00(m, 1H), 3.35-3.45(m, 2H), 3.10-3.30(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.48(s, 2H), 2.34(s, 1H), 1.66-1.94(m, 4H), 1.18-1.43(m, 4H); FXR EC<sub>50</sub>=958nM。

[1156] 实施例133

[1157] 3-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-甲酸

[1158]

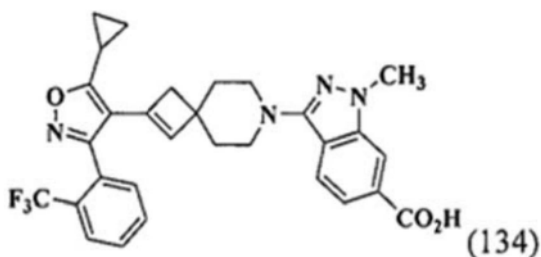


[1159] 用3-溴-1-甲基-1H-吡唑-6-甲酸甲酯替换6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例7所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 549.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.19-8.31 (m, 1H), 7.95 (d,  $J=1.38$ Hz, 1H), 7.53-7.70 (m, 3H), 7.49 (d,  $J=9.35$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.53 (s, 3H), 3.52-3.85 (m, 5H), 2.61 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.97-2.22 (m, 5H), 1.09-1.51 (m, 5H); FXR  $EC_{50}=1175$ nM。

[1160] 实施例134

[1161] 3-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-甲酸

[1162]

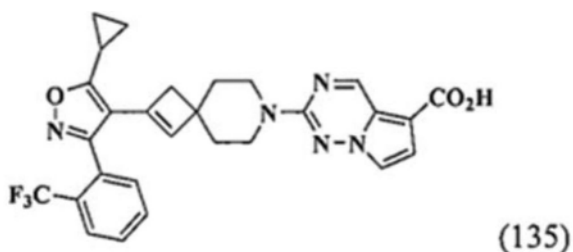


[1163] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例133所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 549.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.07-8.17 (m, 1H), 7.86-7.96 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 3H), 7.69 (br d,  $J=8.80$ Hz, 1H), 7.52 (d,  $J=6.88$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.43-3.71 (m, 4H), 3.12-3.28 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.58-1.97 (m, 5H), 1.06-1.33 (m, 5H); FXR  $EC_{50}=3314$ nM。

[1164] 实施例135

[1165] 2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸

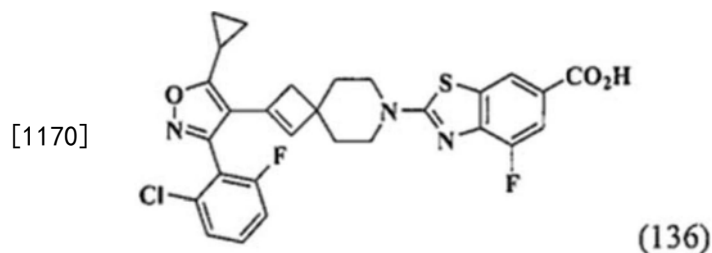
[1166]



[1167] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例123所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 536.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.00-9.33 (m, 2H), 8.10 (d,  $J=9.46$ Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=1.76$ Hz, 1H), 7.67-7.83 (m, 3H), 7.51 (dd,  $J=1.65, 7.15$ Hz, 1H), 7.14 (d,  $J=2.20$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.76-4.07 (m, 2H), 3.58 (br dd,  $J=6.05, 13.75$ Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.76 (t,  $J=5.61$ Hz, 4H), 1.10-1.38 (m, 5H); FXR  $EC_{50}=87$ nM。

[1168] 实施例136

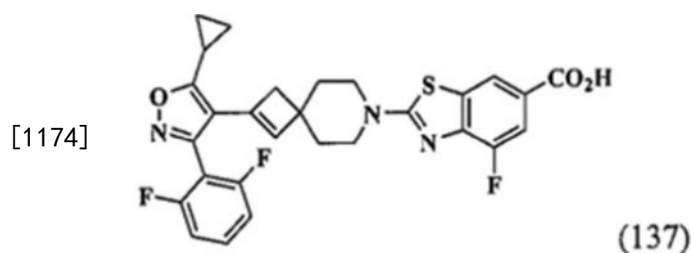
[1169] 2-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[1171] 用2-氯-6-氟苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 554.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.58 (d,  $J=11.5$ Hz, 1H), 7.53 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.42 (t,  $J=8.7$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.33 (dt,  $J=3.4, 8.3$ Hz, 1H), 1.65 (q,  $J=4.8, 5.3$ Hz, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=37$ nM。

[1172] 实施例137

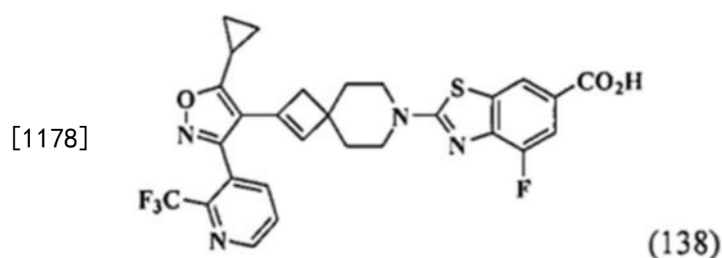
[1173] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[1175] 用2,6-二氟苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 538.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (br s, 1H), 7.75-7.50 (m, 2H), 7.33 (t,  $J=8.1$ Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.18 (dtd,  $J=3.6, 6.5, 29.1$ Hz, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=155$ nM。

[1176] 实施例138

[1177] 2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

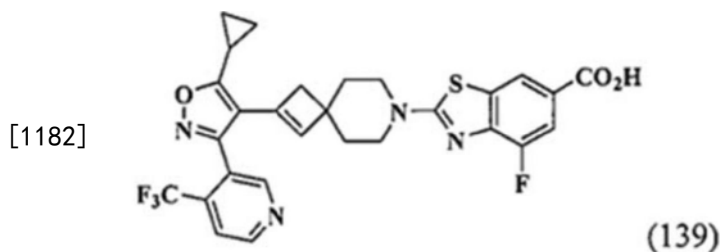


[1179] 用2-(三氟甲基)烟醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 571.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J=$

4.8Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.87 (dd, J=4.8, 7.9Hz, 1H), 7.57 (dd, J=1.5, 11.4Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.28-1.06 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$ =319nM。

[1180] 实施例139

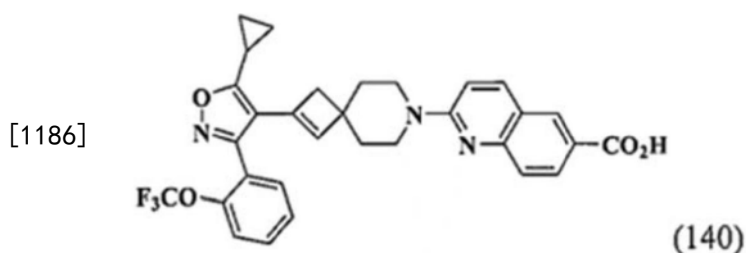
[1181] 2-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[1183] 用4-(三氟甲基)烟醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例1所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 571.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.01 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.14 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.94 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.63 (br s, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}$ =482nM。

[1184] 实施例140

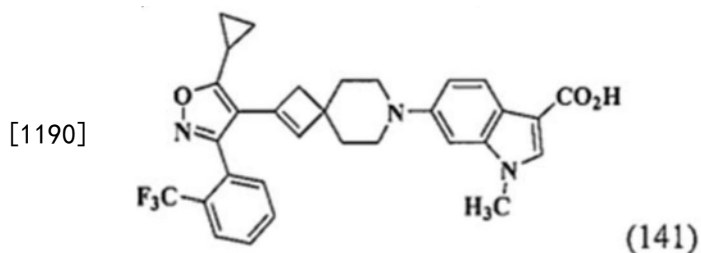
[1185] 2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲酸



[1187] 用2-(三氟甲氧基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例122所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 562.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.34Hz, 1H), 7.88-8.05 (m, 1H), 7.68 (br t, J=7.70Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 4H), 7.25 (br d, J=9.34Hz, 1H), 5.79-6.01 (m, 1H), 3.95 (br d, J=12.79Hz, 2H), 3.75 (br s, 2H), 3.43-3.64 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.21-2.37 (m, 1H), 1.57 (br s, 4H), 1.12-1.27 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$ =133nM。

[1188] 实施例141

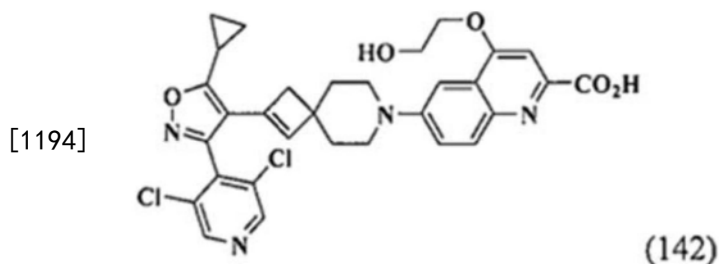
[1189] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸



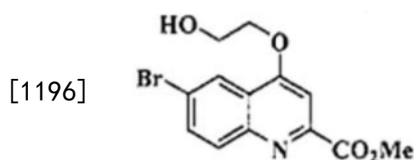
[1191] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例8所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 548.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=8.58$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.87 (d,  $J=1.98$ Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.46 (dd,  $J=2.20, 8.80$ Hz, 1H), 5.55-6.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59-3.82 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.01-2.21 (m, 5H), 1.01-1.45 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=142$ nM。

[1192] 实施例142

[1193] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(2-羟基乙氧基)喹啉-2-甲酸



[1195] 步骤1.6-溴-4-(2-羟基乙氧基)喹啉-2-甲酸甲酯



[1197] 将含6-溴-4-羟基喹啉-2-甲酸甲酯(0.25g, 0.87mmol)、2-溴乙-1-醇(0.19mL, 2.7mmol)及碳酸钾(0.37g, 2.7mmol)的乙腈(15mL)加热至80℃。在16小时之后,再添加2-溴乙-1-醇(0.19mL, 2.7mmol)。在16小时之后,反应混合物用水(25mL)稀释,用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且在真空中浓缩。使用硅胶色谱纯化残余物,以分离6-溴-4-(2-羟基乙氧基)喹啉-2-甲酸甲酯(0.25g, 0.78mmol, 88%产率)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.35 (t,  $J=4.5$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91-3.84 (m, 2H)。

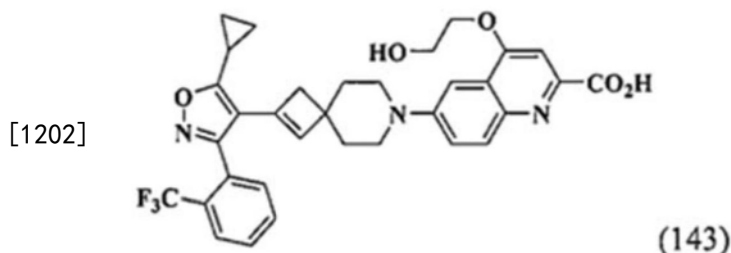
[1198] 实施例142.6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(2-羟基乙氧基)喹啉-2-甲酸

[1199] 用6-溴-4-(2-羟基乙氧基)喹啉-2-甲酸甲酯替换6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯,如关于制备实施例85所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 606.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.74 (s, 2H), 8.13 (d,  $J=9.63$ Hz, 1H), 7.83-7.93 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 5.89-5.97 (m, 1H), 4.52-4.66 (m, 2H), 4.11 (br d,  $J=3.85$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 1.73-1.91 (m, 4H), 1.28-1.55 (m,

4H); FXR  $EC_{50}=147\text{nM}$ 。

[1200] 实施例143

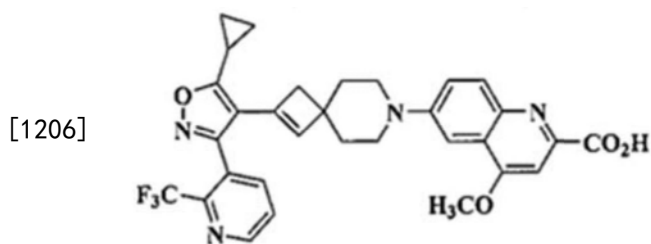
[1201] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(2-羟基乙氧基)喹啉-2-甲酸



[1203] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换3,5-二氯异烟醛,如通用方法B中关于制备实施例142所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z: 606.2 [M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.84-7.99 (m, 2H), 7.76 (t,  $J=8.12\text{Hz}$ , 2H), 7.48-7.58 (m, 4H), 5.65-5.90 (m, 1H), 4.36 (t,  $J=4.54\text{Hz}$ , 2H), 3.97-4.14 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.24-2.36 (m, 1H), 1.63-1.89 (m, 4H), 1.00-1.33 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=159\text{nM}$ 。

[1204] 实施例144

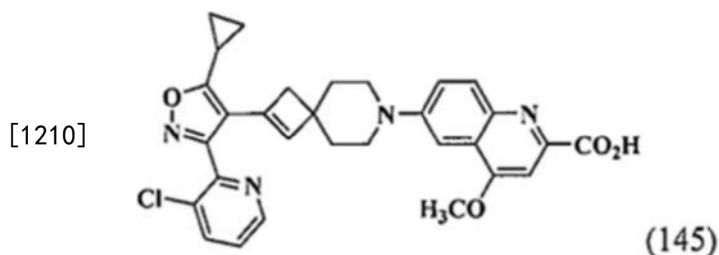
[1205] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸



[1207] 用2-(三氟甲基)烟醛替换3,5-二氯异烟醛,如通用方法B中关于制备实施例108所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z: 577.3 [M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.88 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 8.13-7.96 (m, 2H), 7.85 (dd,  $J=4.7, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.42 (br s, 2H), 3.13 (br s, 2H), 2.29 (br s, 3H), 1.59 (br s, 4H), 1.23-1.05 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=156\text{nM}$ 。

[1208] 实施例145

[1209] 6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸

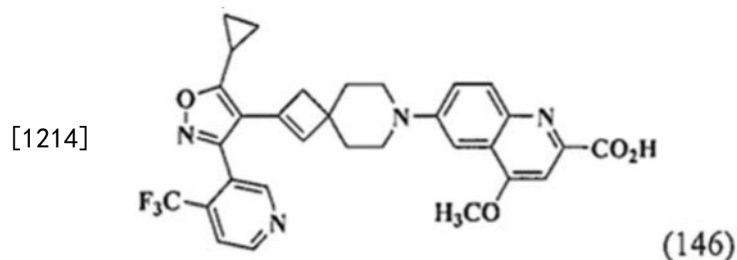


[1211] 用3-氯吡啶甲醛替换3,5-二氯异烟醛,如通用方法B中关于制备实施例108所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z: 543.1 [M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J=$

4.6Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.95 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.68 (dd, J=2.8, 9.4Hz, 1H), 7.63 (dd, J=4.7, 8.3Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.18 (br t, J=9.4Hz, 2H), 2.34 (br s, 3H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.24-1.09 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}$ =160nM。

[1212] 实施例146

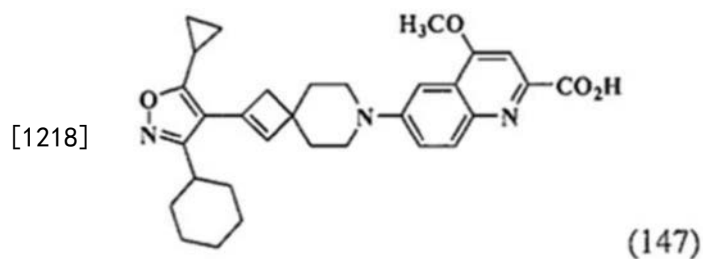
[1213] 6-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸



[1215] 用4-(三氟甲基)烟醛替换3,5-二氯异烟醛,如通用方法B中关于制备实施例108所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 577.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.02 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.02-7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J=2.8, 9.4Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (d, J=2.8Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.32 (br s, 3H), 1.71-1.59 (m, 4H),  $\delta$  1.25-1.08 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}$ =185nM。

[1216] 实施例147

[1217] 6-(2-(3-环己基-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸

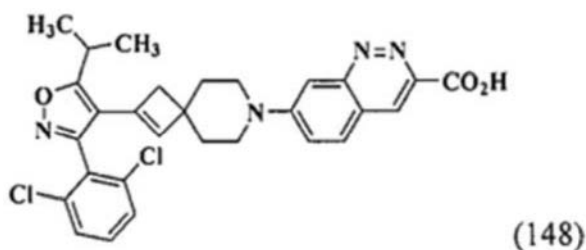


[1219] 用环己烷甲醛替换3,5-二氯异烟醛,如通用方法B中关于制备实施例108所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 514.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.73 (br s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.00-1.62 (m, 8H), 1.48-1.18 (m, 6H), 1.11-0.95 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$ =1063nM。

[1220] 实施例148

[1221] 7-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-5-异丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-3-甲酸

[1222]

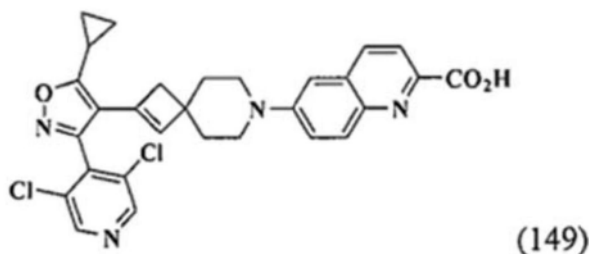


[1223] 用异丙基乙炔替换环丙基乙炔,如通用方法B中关于制备实施例53所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 549.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.52 (br dd,  $J=4.8$ , 1.3Hz, 1H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.35 (s, 1H), 1.78 (br s, 4H), 1.43 (br d,  $J=6.9$ Hz, 6H); FXR  $EC_{50}=548$ nM。

[1224] 实施例149

[1225] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

[1226]

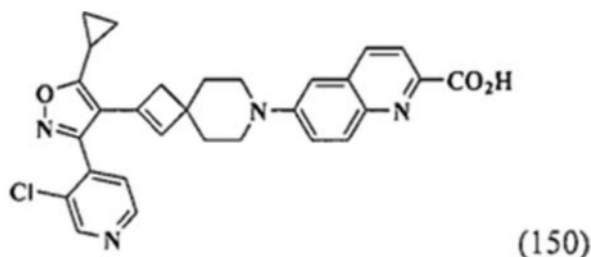


[1227] 用3,5-二氯异烟醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例20所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 547.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.86 (s, 2H), 8.18 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J=12.7$ , 9.0Hz, 2H), 7.75-7.57 (m, 1H), 7.21 (br d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 4H), 1.31-1.21 (m, 4H), 1.17 (br d,  $J=2.6$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=205$ nM。

[1228] 实施例150

[1229] 6-(2-(3-(3-氯吡啶-4-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

[1230]

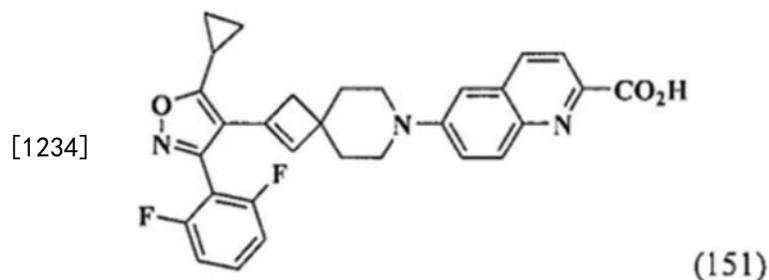


[1231] 通过在Pd催化的布赫瓦尔德偶合步骤期间使一个氯还原,在实施例149的制备期间以次要分离物形式获得标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 513.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.69 (br d,  $J=4.9$ Hz, 1H), 8.20 (br d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94 (br dd,  $J=12.1$ , 9.0Hz, 2H), 7.68 (br d,  $J=6.9$ Hz, 1H), 7.60 (d,  $J=4.8$ Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.65-3.44 (m, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 3H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=4345$ nM。



[1232] 实施例151

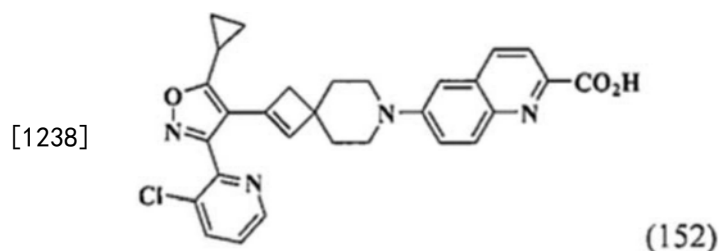
[1233] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸



[1235] 用2,6-二氟苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例20所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 514.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J=9.0, 13.8$ Hz, 2H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.33 (t,  $J=8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d,  $J=2.6$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.22 (dd,  $J=12.1, 22.7$ Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.35 (ddd,  $J=5.2, 8.5, 13.2$ Hz, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.28-1.09 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=1991$ nM。

[1236] 实施例152

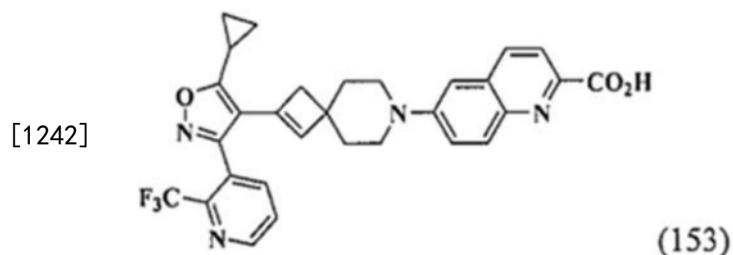
[1237] 6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸



[1239] 用3-氯吡啶甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例20所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 513.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (br d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.13 (br d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.68 (br d,  $J=5.7$ Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J=8.0, 4.6$ Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.26 (br d,  $J=5.7$ Hz, 2H), 2.41-2.25 (m, 3H), 1.69 (br s, 4H), 1.20 (br d,  $J=7.7$ Hz, 2H), 1.14 (br d,  $J=2.0$ Hz, 2H); 在DMSO信号下的其他峰损失; FXR  $EC_{50}=1633$ nM。

[1240] 实施例153

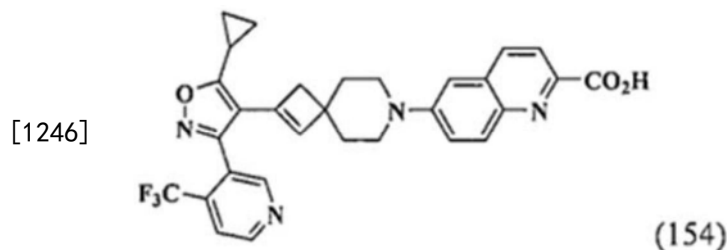
[1241] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸



[1243] 用2-(三氟甲基)烟醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例20所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 547.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.89 (d,  $J=4.8$ Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.94 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 7.85 (dd,  $J=4.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=9.4$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.29 (br s, 3H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.26-1.06 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=1282$ nM。

[1244] 实施例154

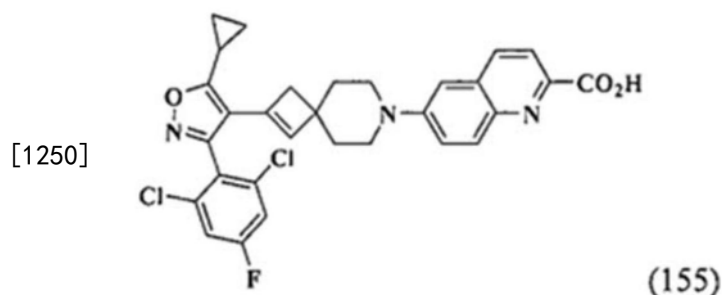
[1245] 6-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸



[1247] 用4-(三氟甲基)烟醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例20所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 547.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.03 (d,  $J=5.1$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.99-7.88 (m, 3H), 7.66 (dd,  $J=2.5, 9.4$ Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.24-1.11 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=554$ nM。

[1248] 实施例155

[1249] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

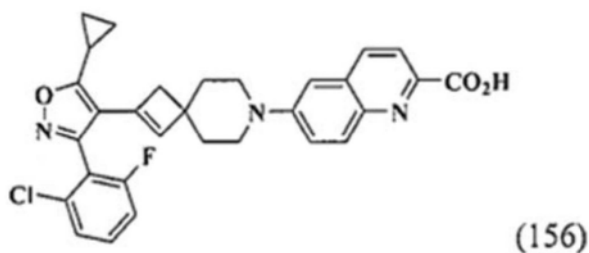


[1251] 用2,6-二氯-4-氟苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例20所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 564.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (br d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.96 (br t,  $J=9.6$ Hz, 2H), 7.77 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.69 (br d,  $J=9.8$ Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.54 (br d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 3.35-3.07 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 3H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.22 (br d,  $J=7.9$ Hz, 2H), 1.15 (br d,  $J=2.7$ Hz, 2H); 归因于 $^1H$  NMR中的水抑制的其他信号损失; FXR  $EC_{50}=523$ nM。

[1252] 实施例156

[1253] 6-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

[1254]

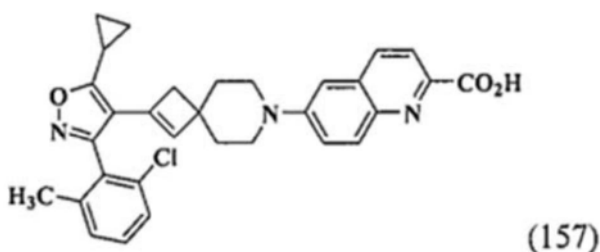


[1255] 用2-氯-6-氟苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例20所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 530.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J=9.0, 15.1$ Hz, 2H), 7.66 (q,  $J=7.4, 10.2$ Hz, 2H), 7.55 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.45 (t,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.21 (br s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.26-1.08 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=326$ nM。

[1256] 实施例157

[1257] 6-(2-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

[1258]

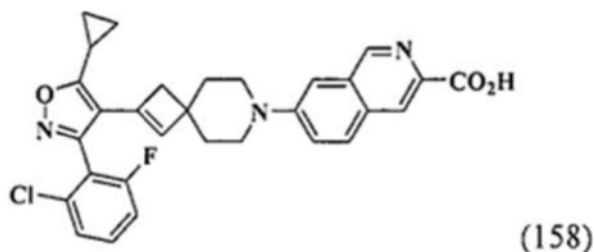


[1259] 用2-氯-6-甲基苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例20所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 526.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.68 (d,  $J=9.4$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.35 (t,  $J=4.5$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.35 (q,  $J=12.5$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=223$ nM。

[1260] 实施例158

[1261] 7-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)异喹啉-3-甲酸

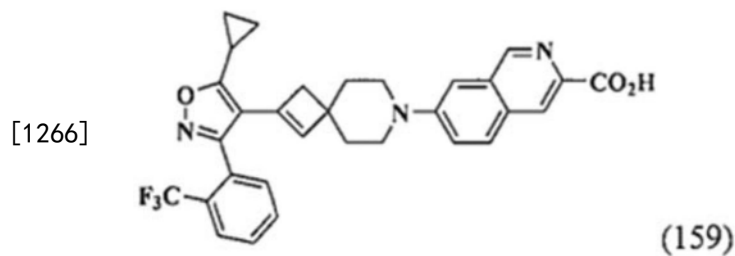
[1262]



[1263] 用2-氯-6-氟苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例129所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 530.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 7.73-7.59 (m, 2H), 7.54 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.34 (tt,  $J=5.0, 8.2$ Hz, 1H), 1.73-1.59 (m, 4H), 1.27-1.09 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=459$ nM。

[1264] 实施例159

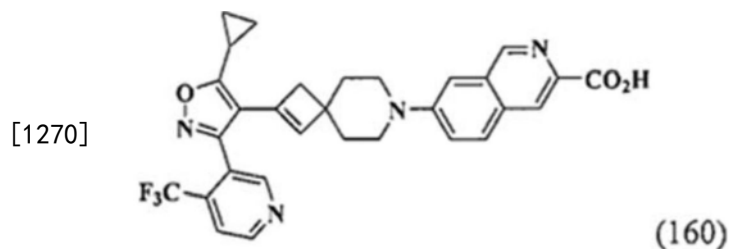
[1265] 7-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)异喹啉-3-甲酸



[1267] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例129所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 546.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J=13.4, 8.4$  Hz, 2H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.66 (dd,  $J=9.2, 2.3$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.52 (br dd,  $J=12.6, 5.2$  Hz, 2H), 2.36-2.20 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 4H), 1.26-1.17 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.02 (d,  $J=6.2$  Hz, 1H); 其他质子信号由于水抑制而损失; FXR  $EC_{50}=254$  nM。

[1268] 实施例160

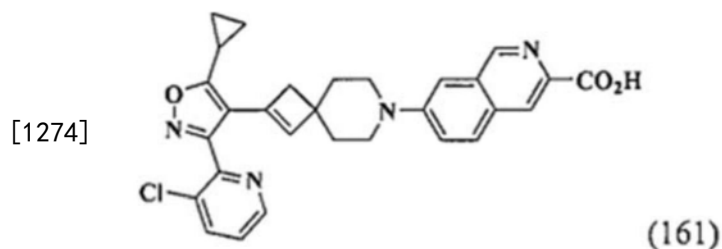
[1269] 7-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)异喹啉-3-甲酸



[1271] 用4-(三氟甲基)烟醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例129所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 547.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.08 (s, 1H), 9.03 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=1608$  nM。

[1272] 实施例161

[1273] 7-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)异喹啉-3-甲酸

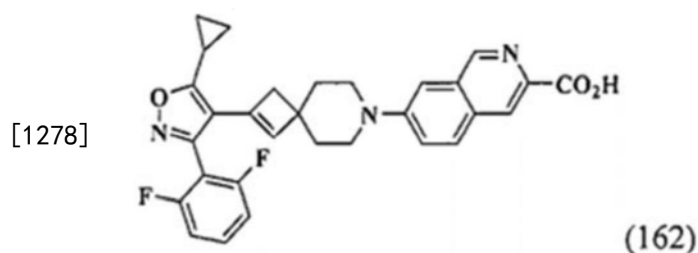


[1275] 用4-(三氟甲基)烟醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例129所

描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 513.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.69 (br d,  $J=4.6$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (br d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.96 (br d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.69 (br d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J=8.2, 4.6$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.67-3.41 (m, 1H), 3.37-3.12 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 3H), 1.81-1.55 (m, 5H), 1.21 (br d,  $J=7.9$ Hz, 2H), 1.14 (br d,  $J=2.4$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=2324$ nM。

[1276] 实施例162

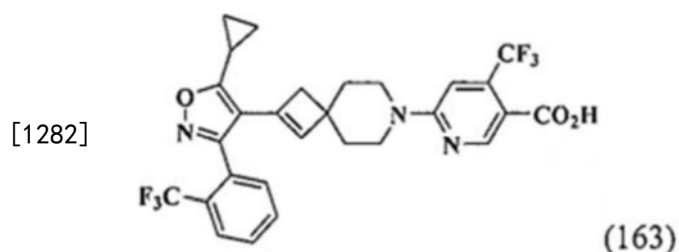
[1277] 7-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)异喹啉-3-甲酸



[1279] 用2,6-二氟苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例129所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 514.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 7.70 (q,  $J=6.7, 7.3$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (t,  $J=8.2$ Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.77-1.57 (m, 4H), 1.28-1.08 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=2824$ nM。

[1280] 实施例163

[1281] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)烟酸

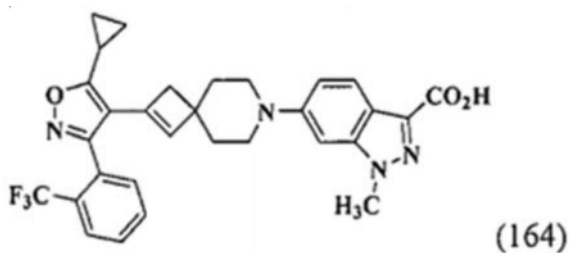


[1283] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例116所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 564.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 7.92 (br d,  $J=7.93$ Hz, 1H), 7.79 (br dd,  $J=7.63, 11.90$ Hz, 2H), 7.56 (br d,  $J=7.02$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.72-4.11 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.41-1.64 (m, 4H), 1.15-1.24 (m, 2H), 1.11 (br d,  $J=2.44$ Hz, 2H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=344$ nM。

[1284] 实施例164

[1285] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸

[1286]



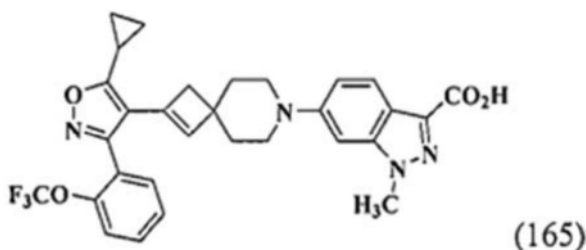
(164)

[1287] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例125所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 549.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=8.58$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.87 (d,  $J=1.98$ Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.46 (dd,  $J=2.20, 8.80$ Hz, 1H), 5.55-6.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59-3.82 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.01-2.21 (m, 5H), 1.01-1.45 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=392$ nM。

[1288] 实施例165

[1289] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸

[1290]



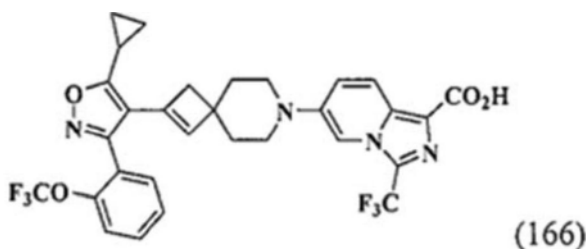
(165)

[1291] 用2-(三氟甲氧基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例125所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 565.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.74-7.67 (m, 1H), 7.65 (br d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.62-7.47 (m, 4H), 7.38 (br d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.27 (br d,  $J=4.6$ Hz, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 4H), 1.24 (s, 2H), 1.21-1.15 (m, 2H), 1.12 (br d,  $J=2.4$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=2975$ nM。

[1292] 实施例166

[1293] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

[1294]



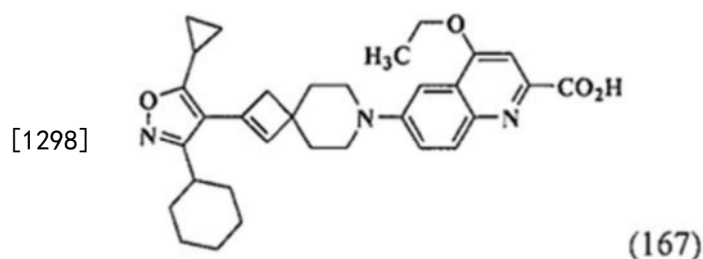
(166)

[1295] 用2-(三氟甲氧基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例126所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 619.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J=9.77$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47-7.61 (m, 5H), 5.82-5.99 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.23-2.35 (m, 1H), 1.56-1.86 (m, 4H), 1.05-1.33 (m, 4H); FXR

$EC_{50}=494\text{nM}$ 。

[1296] 实施例167

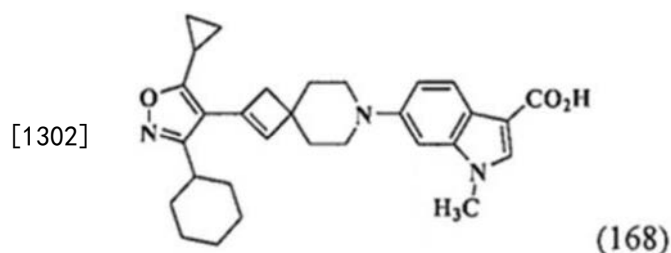
[1297] 6-(2-(3-环己基-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸



[1299] 用环己烷甲醛替换2-(三氟甲基)苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例72所述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 528.4  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (s, 1H), 4.41 (q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.73 (br s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.17-1.61 (m, 8H), 1.51 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.47-1.16 (m, 6H), 1.11-0.94 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=3096\text{nM}$ 。

[1300] 实施例168

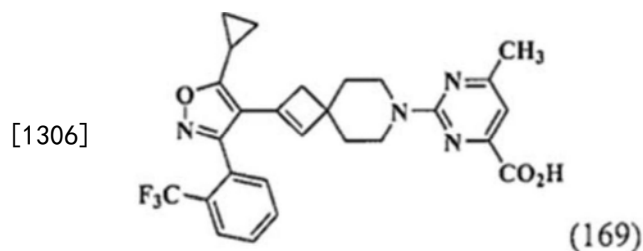
[1301] 6-(2-(3-环己基-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸



[1303] 用环己烷甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例8所述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 486.4  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (br s, 2H), 2.77-2.69 (m, 3H), 2.20 (tt,  $J=5.1, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 2.04-1.64 (m, 8H), 1.52-1.19 (m, 6H), 1.12-0.94 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=3972\text{nM}$ 。

[1304] 实施例169

[1305] 2-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸

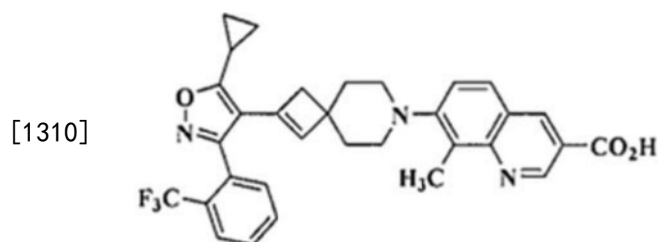


[1307] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例120

所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 511.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.92 (br d,  $J=7.63$ Hz, 1H), 7.70-7.87 (m, 2H), 7.56 (br d,  $J=7.32$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.64-5.92 (m, 1H), 3.97 (br d,  $J=13.12$ Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.47 (br s, 4H), 1.15-1.26 (m, 2H), 1.11 (br d,  $J=2.14$ Hz, 2H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=1300$ nM。

[1308] 实施例170

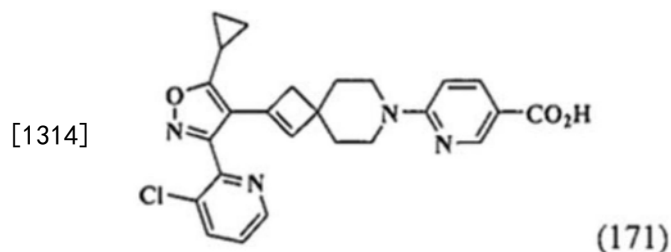
[1309] 7-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-8-甲基喹啉-3-甲酸



[1311] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例132所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 560.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.10-8.23 (m, 1H), 8.04 (d,  $J=8.53$ Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=9.35$ Hz, 1H), 7.44-7.67 (m, 3H), 7.18 (d,  $J=2.20$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.87 (s, 3H), 3.48 (br dd,  $J=5.09, 11.97$ Hz, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.04-3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18-2.35 (m, 1H), 1.61-1.97 (m, 4H), 1.04-1.36 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=1747$ nM。

[1312] 实施例171

[1313] 6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸



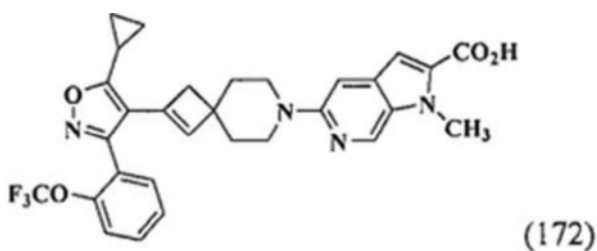
[1315] 用3-氯吡啶甲醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法A中关于制备实施例2所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 463.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J=4.6$ Hz, 1H), 8.58 (d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J=9.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J=8.2, 4.9$ Hz, 1H), 6.82 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.27 (dd,  $J=10.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.41-2.24 (m, 3H), 1.53 (br t,  $J=5.2$ Hz, 4H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.01 (d,  $J=6.1$ Hz, 1H); FXR  $EC_{50}=1871$ nM。

[1316] 实施例172

[1317] 5-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸



[1318]



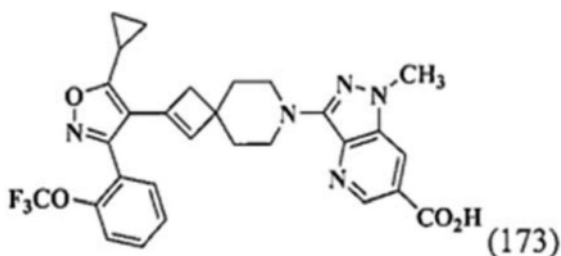
(172)

[1319] 用5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例17所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 565.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H), 7.66-7.77 (m, 1H), 7.47-7.64 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.52-3.68 (m, 2H), 3.15 (br d,  $J=9.16$ Hz, 2H), 2.38 (m, 3H), 1.52-1.78 (m, 4H), 1.09-1.37 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=2366$ nM。

[1320] 实施例173

[1321] 3-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-甲酸

[1322]



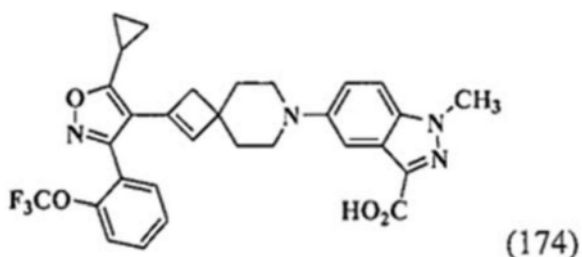
(173)

[1323] 用3-溴-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯替换6-溴-4-乙氧基喹啉-2-甲酸甲酯,如通用方法B中关于制备实施例113所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 566.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.40-7.63 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 3.83-3.84 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.36-2.44 (m, 2H), 2.32 (br s, 1H), 1.59-1.77 (m, 4H), 1.15-1.23 (m, 2H), 1.11 (br d,  $J=2.44$ Hz, 2H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=2791$ nM。

[1324] 实施例174

[1325] 5-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸

[1326]



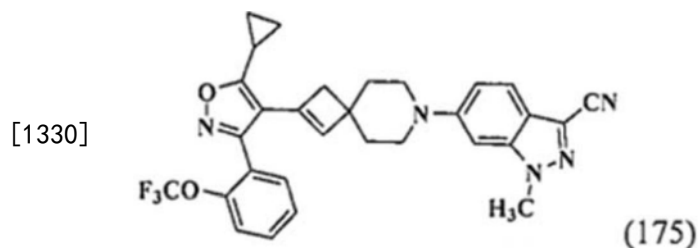
(174)

[1327] 在通用方法D中关于制备实施例100所描述的条件下,经由5-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈的水解来获得标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 565.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.67-7.76 (m, 1H), 7.65 (br d,  $J=9.16$ Hz, 1H), 7.48-7.61 (m, 3H), 7.38 (br d,  $J=8.54$ Hz, 1H), 7.02-7.31 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.27 (br d,  $J=4.58$ Hz, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H),

2.37-2.45(m, 2H), 2.33(br s, 1H), 1.59-1.89(m, 4H), 1.05-1.21(m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 236nM。

[1328] 实施例175

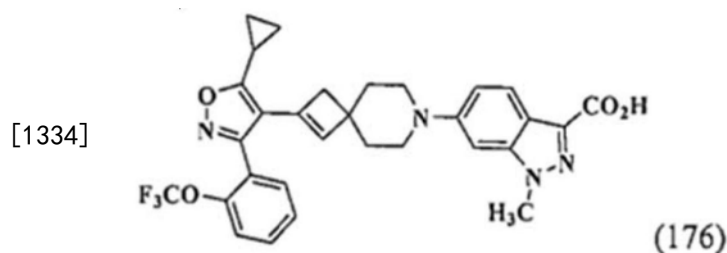
[1329] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈



[1331] 通过使氮经由混合物鼓泡5分钟来使5-环丙基-4-(7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑(18mg, 0.046mmol)、6-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(16.3mg, 0.069mmol)及 $Cs_2CO_3$ (30.0mg, 0.092mmol)于二噁烷(154 $\mu$ L)中的浆料脱气。添加氯(2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯)[2-(2'-氨基-1, 1'-联苯)]钯(II)(RuPhos-Pd-G2)(1.791mg, 2.305 $\mu$ mol)且密封反应混合物且加热至90 $^{\circ}C$ 。在24小时之后, 添加2mL甲醇, 过滤固体且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化滤液: 管柱:XBridge C18, 19 $\times$ 200mm, 5 $\mu$ m粒子; 流动相A:5:95乙腈:水(具有0.1%三氟乙酸); 流动相B:95:5乙腈:水(具有0.1%三氟乙酸); 梯度:经25分钟35-75% B, 接着在100% B下保持5分钟; 流动速率:20mL/min。合并含有所需产物的流份且干燥, 得到6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(11.1mg, 0.019mmol, 42%产率)。MS (ESI)m/z:545.9[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 7.63-7.80(m, 4H), 7.48-7.62(m, 3H), 7.32(br d, J=9.77Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 5.80-6.18(m, 1H), 4.23(s, 3H), 3.19-3.51(m, 2H), 3.04(br t, J=9.16Hz, 2H), 2.35-2.42(m, 2H), 2.31(br s, 1H), 1.54-1.81(m, 4H), 1.03-1.33(m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 3244nM。

[1332] 实施例176

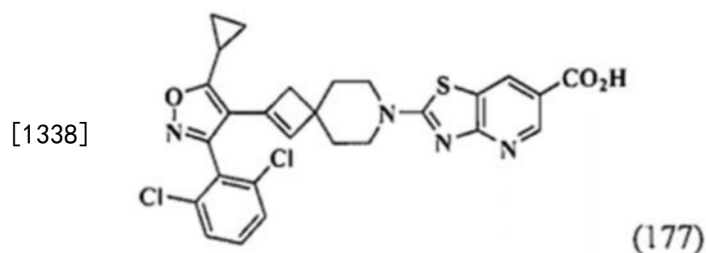
[1333] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸



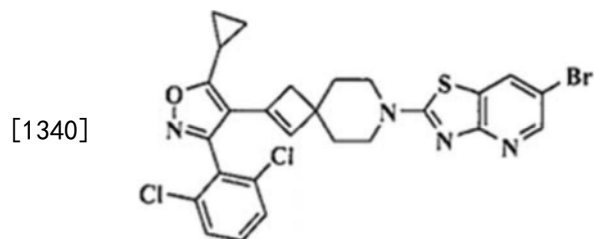
[1335] 在通用方法D中关于制备实施例100所描述的条件下, 经由6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(实施例175)的水解来获得标题化合物。MS (ESI)m/z:565.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 7.82(br d, J=8.85Hz, 1H), 7.64-7.75(m, 1H), 7.49-7.62(m, 4H), 7.08(br d, J=8.54Hz, 1H), 6.94(br s, 1H), 5.80-6.02(m, 1H), 4.01(br s, 3H), 3.08(br t, J=9.16Hz, 2H), 2.39(s, 2H), 2.22-2.35(m, 1H), 1.59-1.74(m, 4H), 1.18(br d, J=7.93Hz, 2H), 1.11(br d, J=2.14Hz, 2H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}$  = 2975nM。

[1336] 实施例177

[1337] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸

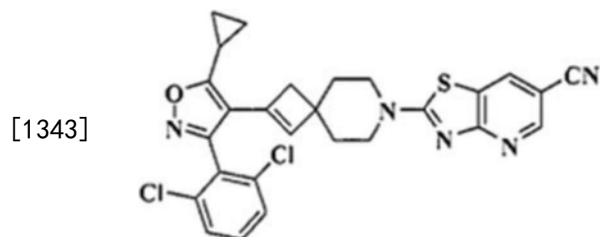


[1339] 步骤1.4-(7-(6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑



[1341] 向5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-(7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)异噁唑(50mg, 0.102mmol, 通用方法A中描述的合成)及6-溴-2-氯噻唑并[4,5-b]吡啶(38.2mg, 0.15mmol)于DMA(0.25mL)中的室温溶液中添加碳酸铯(83mg, 0.26mmol)。将反应混合物加热至50℃保持4小时且在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷, Isco 12g管柱)纯化粗反应混合物,得到4-(7-(6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(51mg, 0.082mmol, 81%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.40(d, J=2.20Hz, 1H), 7.93(d, J=1.93Hz, 1H), 7.41-7.50(m, 2H), 7.33-7.39(m, 1H), 5.78(s, 1H), 3.68-3.94(m, 2H), 3.40-3.63(m, 2H), 2.42(s, 2H), 2.14-2.28(m, 1H), 1.67-1.85(m, 5H), 1.28-1.39(m, 3H), 1.10-1.22(m, 2H)。

[1342] 步骤2.2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



[1344] 含有4-(7-(6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(30mg, 0.051mmol)、氧杂蒽膦(5.9mg, 10.2μmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(9.3mg, 10.2μmol)及氰化锌(6.0mg, 0.051mmol)的微波小瓶用氮气吹扫三次且接着添加无水DMF(0.5mL)。在110℃下,在微波照射下加热反应混合物1.5小时。反应混合物用EtOAc稀释且用盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩至干燥。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100%EtOAc/己烷, Isco 12g管柱)纯化残余物,得到呈胶状的2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈

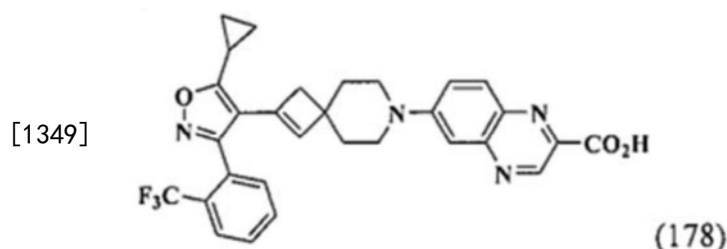
(15.5mg, 0.028mmol, 54%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54-8.79(m, 1H), 7.87-8.19(m, 1H), 7.42-7.49(m, 2H), 7.29-7.41(m, 2H), 5.71-5.87(m, 1H), 3.75-4.02(m, 2H), 3.63(br d,  $J=3.96\text{Hz}$ , 2H), 2.44(s, 2H), 2.12-2.36(m, 2H), 1.79(t,  $J=5.72\text{Hz}$ , 4H), 1.62(br s, 3H), 1.29-1.38(m, 2H), 1.09-1.25(m, 3H), 0.88(dd,  $J=3.30, 7.92\text{Hz}$ , 1H)。

[1345] 实施例177.2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸

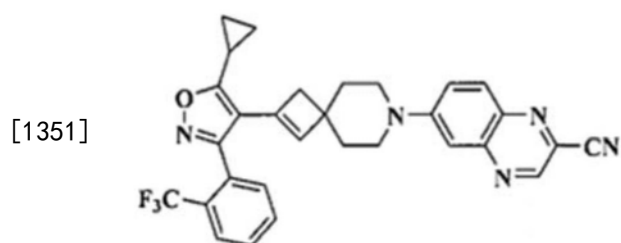
[1346] 在通用方法D中关于制备实施例100所描述的条件下,经由2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈的水解来获得标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 552.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.93(d,  $J=1.76\text{Hz}$ , 1H), 8.81(d,  $J=1.76\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.70(m, 4H), 5.87(s, 1H), 3.58-4.43(m, 5H), 2.52(s, 2H), 2.33(s, 1H), 1.83(t,  $J=5.72\text{Hz}$ , 4H), 1.10-1.43(m, 5H); FXR  $\text{EC}_{50}=121\text{nM}$ 。

[1347] 实施例178

[1348] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹噁啉-2-甲酸



[1350] 步骤1.6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹噁啉-2-甲腈



[1352] 通过使氮气经由混合物鼓泡5分钟来使5-环丙基-4-(7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑 (30mg, 0.08mmol, 通用方法A中描述的合成)、6-氯喹噁啉-2-甲腈 (18.7mg, 0.10mmol) 及  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (52.2mg, 0.16mmol) 于二噁烷 (0.40mL) 中的浆料脱气。接着, 添加氯(2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯)[2-(2'-氨基-1, 1'-联苯)]钯(II) (RuPhos-Pd-G2) (3.11mg, 4.01 $\mu\text{mol}$ ) 且密封反应混合物且加热至90 $^{\circ}\text{C}$ 保持6小时。在 $\text{SiO}_2$ 上通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷, Isco 12g管柱)直接纯化粗混合物, 得到呈胶状的6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹噁啉-2-甲腈 (31mg, 0.056mmol, 70%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 528.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.83(s, 1H), 7.89(d,  $J=9.7\text{Hz}$ , 1H), 7.84-7.77(m, 1H), 7.68-7.60(m, 2H), 7.58(dd,  $J=9.6, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.44(dd,  $J=7.0, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.18(d,  $J=2.9\text{Hz}$ , 1H), 5.63(s, 1H), 3.61(dt,  $J=13.4, 5.0\text{Hz}$ , 2H), 3.38(ddd,  $J=13.0, 8.1, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 2.39(s, 2H), 2.15(tt,  $J=8.4, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 1.80-1.69(m, 4H), 1.32-1.26(m, 2H), 1.19-1.12(m, 2H)。

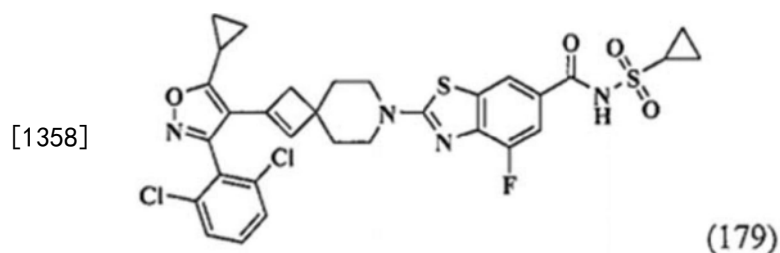
[1353] 实施例178.6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹噁啉-2-甲酸

[1354] 在通用方法D中关于制备实施例100所描述的条件下,经由6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹噁啉-2-甲腈的水解来获得标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 547.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=9.35$  Hz, 1H), 7.82 (br d,  $J=7.43$  Hz, 1H), 7.55-7.74 (m, 3H), 7.39-7.55 (m, 1H), 7.31 (d,  $J=1.93$  Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.51-3.66 (m, 2H), 3.31-3.51 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.98-2.20 (m, 1H), 1.62-1.81 (m, 4H), 1.24-1.37 (m, 2H), 1.09-1.24 (m, 2H); FXR  $EC_{50}=172$  nM。

[1355] 通用方法E

[1356] 实施例179

[1357] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酰胺

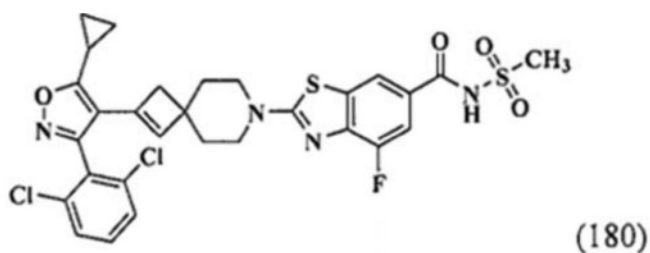


[1359] 在氮气下,在配备有磁性搅拌器的5mL圆底烧瓶中,使2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(实施例1, 15mg, 0.03mmol, 通用方法A中描述的合成)溶解于THF (0.26mL) 中。添加CDI (12.8mg, 0.08mmol) 且在60℃下加热混合物1小时,接着添加环丙烷磺酰胺(12.7mg, 0.10mmol) 及DBU (11.9 $\mu$ L, 0.08mmol)。在室温下搅拌反应混合物6小时。在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗混合物:管柱:XBridge C18, 19 $\times$ 200mm, 5 $\mu$ m粒子;流动相A:5:95乙腈:水(具有0.1% TFA);流动相B:95:5乙腈:水(具有0.1% TFA);梯度:经20分钟5-100% B,接着保持在100% B下;流动速率:20mL/min。合并含有所需产物的流份且干燥,得到2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(12.0mg, 0.02mmol, 64%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 673.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J=1.54$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J=1.43, 11.99$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J=1.76$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=0.66$  Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 2.06-2.18 (s, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 4H), 0.64-0.92 (m, 8H); FXR  $EC_{50}=13$  nM。

[1360] 实施例180

[1361] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-(甲基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-甲酰胺

[1362]

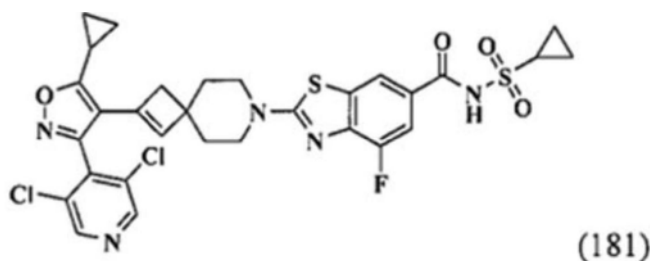


[1363] 用甲磺酰胺替换环丙烷磺酰胺,如通用方法E中关于制备实施例179所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 646.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.54-7.65 (m, 2H), 6.94-7.35 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28-2.44 (s, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 4H), 1.22 (br d,  $J=7.93$ Hz, 2H), 1.12-1.18 (m, 2H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=35$ nM。

[1364] 实施例181

[1365] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酰胺

[1366]

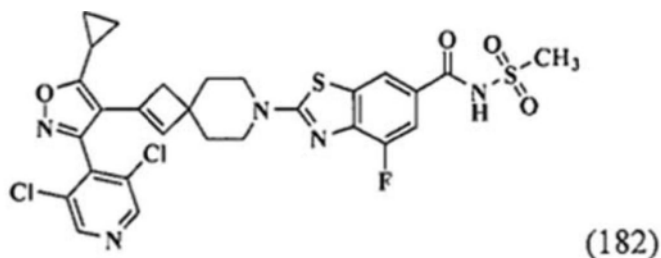


[1367] 用3,5-二氯异烟醛替换2,6-二氯苯甲醛,如通用方法E中关于制备实施例179所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 674.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.68 (br s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.92 (d,  $J=1.38$ Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J=1.24, 10.87$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.71-3.94 (m, 2H), 3.58 (ddd,  $J=4.54, 7.84, 12.93$ Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.07-2.30 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 4H), 1.47 (dd,  $J=1.93, 4.68$ Hz, 2H), 1.34 (dd,  $J=2.34, 4.81$ Hz, 2H), 1.10-1.29 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=60$ nM。

[1368] 实施例182

[1369] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-(甲基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-甲酰胺

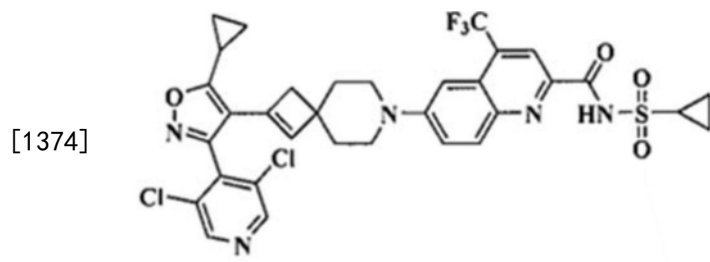
[1370]



[1371] 用甲磺酰胺替换环丙烷磺酰胺,如通用方法E中关于制备实施例181所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 648.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 2H), 8.03 (d,  $J=9.24$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (d,  $J=2.64$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.12-3.37 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.82 (br d,  $J=2.42$ Hz, 7H), 1.13-1.44 (m, 8H), 0.91 (s, 3H); FXR  $EC_{50}=688$ nM。

[1372] 实施例183

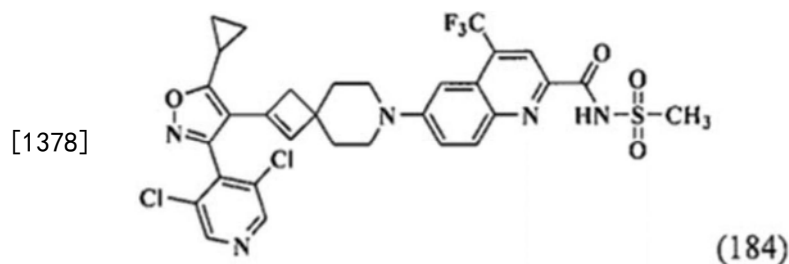
[1373] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酰胺



[1375] 用6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(实施例85)替换2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(实施例1),如通用方法E中关于制备实施例179所描述来制备标题化合物。MS (ESI) $m/z$ : 718.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ8.62-8.83(m, 1H), 8.43(br d, J=1.76Hz, 1H), 8.11(br dd, J=1.87, 8.69Hz, 1H), 7.88(s, 2H), 7.32-7.69(m, 2H), 3.89-4.29(m, 2H), 3.47-3.80(m, 2H), 2.38-2.62(m, 2H), 2.13-2.28(m, 1H), 1.65-1.78(m, 1H), 0.95-1.34(m, 5H); FXR EC<sub>50</sub>=55nM。

[1376] 实施例184

[1377] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(甲基磺酰基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酰胺

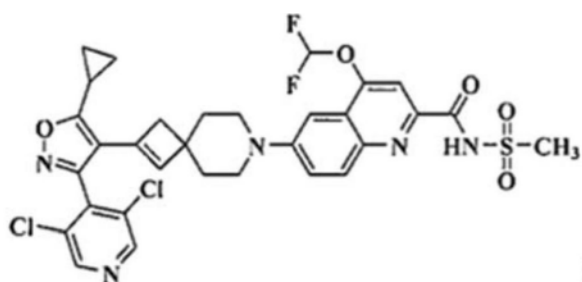


[1379] 用甲磺酰胺替换环丙烷磺酰胺,如通用方法E中关于制备实施例183所描述来制备标题化合物。MS (ESI) $m/z$ : 691.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ8.62-8.83(m, 1H), 8.43(br d, J=1.76Hz, 1H), 8.11(br dd, J=1.87, 8.69Hz, 1H), 7.88(s, 2H), 7.32-7.69(m, 2H), 3.89-4.29(m, 2H), 3.47-3.80(m, 2H), 2.38-2.62(m, 2H), 2.13-2.28(m, 1H), 1.65-1.78(m, 1H), 0.95-1.34(m, 5H); FXR EC<sub>50</sub>=73nM;活体内小鼠(3mg/kg,在6小时):Cyp7a1=-99%, Fgf15=+28x。

[1380] 实施例185

[1381] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺

[1382]



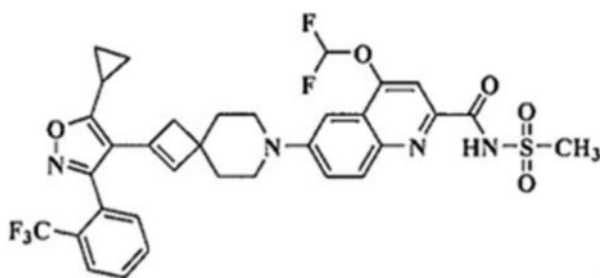
(185)

[1383] 用6-溴-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸甲酯替换6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯,如通用方法E中关于制备实施例184所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 690.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.75 (br s, 2H), 8.14 (br d,  $J=8.53$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.10-7.65 (m, 2H), 5.81-6.14 (m, 1H), 3.67 (br d,  $J=5.50$ Hz, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.54 (br s, 3H), 2.23-2.48 (m, 1H), 1.70-1.93 (m, 4H), 1.11-1.56 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=16$ nM。

[1384] 实施例186

[1385] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺

[1386]



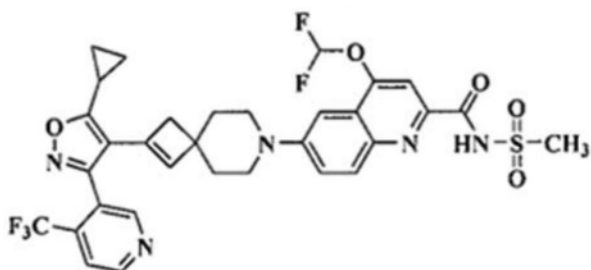
(186)

[1387] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换3,5-二氯异烟醛,如通用方法E中关于制备实施例185所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 689.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J=9.35$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67-7.81 (m, 4H), 7.51 (d,  $J=7.15$ Hz, 1H), 7.20-7.49 (m, 1H), 7.32 (d,  $J=2.75$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.50-3.68 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.67-1.87 (m, 4H), 1.14-1.29 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=13$ nM。

[1388] 实施例187

[1389] 6-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺

[1390]



(187)

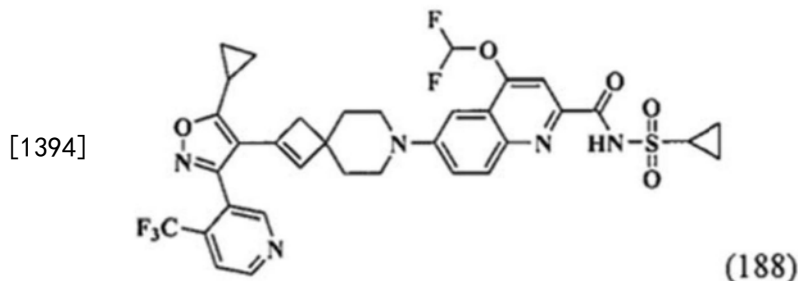
[1391] 用4-(三氟甲基)烟醛替换3,5-二氯异烟醛,如通用方法E中关于制备实施例185所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 690.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (d,  $J=4.7$ Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 8.02 (d,  $J=9.4$ Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J=4.8, 7.9$ Hz, 1H),



7.86-7.55 (m, 3H), 7.15 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 3H), 1.66 (q,  $J=7.1, 7.7\text{Hz}$ , 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $\text{EC}_{50}=63\text{nM}$ 。

[1392] 实施例188

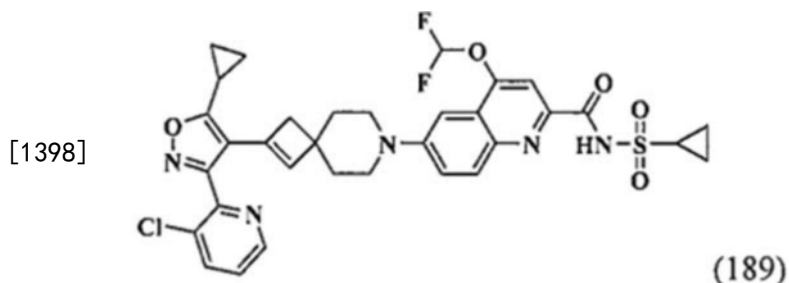
[1393] 6-(2-(5-环丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酰胺



[1395] 用环丙烷磺酰胺替换甲磺酰胺,如通用方法E中关于制备实施例187所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 716.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (dd,  $J=4.7, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.84-7.49 (m, 3H), 7.15 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 5.82 (s, 1H), 3.38-3.19 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.25-1.01 (m, 8H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $\text{EC}_{50}=43\text{nM}$ 。

[1396] 实施例189

[1397] 6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酰胺

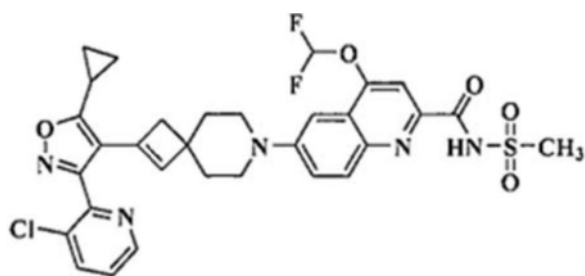


[1399] 用3-氯吡啶甲醛替换4-(三氟甲基)烟醛,如通用方法E中关于制备实施例188所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 682.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.84-7.45 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.04 (br s, 1H), 2.38-2.28 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.26-0.87 (m, 8H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $\text{EC}_{50}=48\text{nM}$ 。

[1400] 实施例190

[1401] 6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-环丙基异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺

[1402]



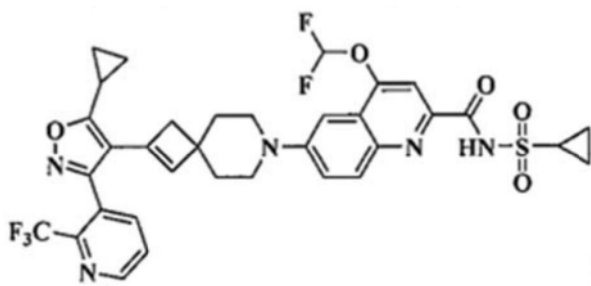
(190)

[1403] 用甲磺酰胺替换环丙烷磺酰胺,如通用方法E中关于制备实施例189所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 655.8  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J=4.6$ Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 8.02 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.90-7.55 (m, 4H), 7.16 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.23-1.10 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=168$ nM。

[1404] 实施例191

[1405] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酰胺

[1406]



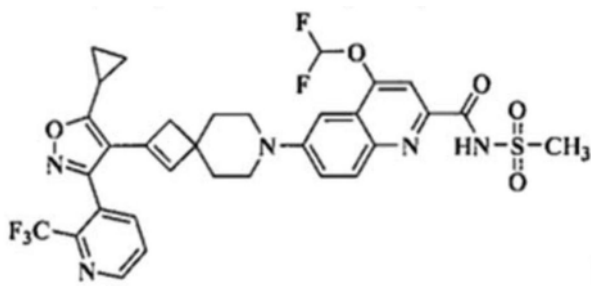
(191)

[1407] 用2-(三氟甲基)烟醛替换4-(三氟甲基)烟醛,如通用方法E中关于制备实施例188所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 716.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.04 (d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.88-7.54 (m, 3H), 7.15 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.09 (dq,  $J=3.6, 4.2, 8.1$ Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 4H), 1.26-0.97 (m, 8H), 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}=140$ nM。

[1408] 实施例192

[1409] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺

[1410]



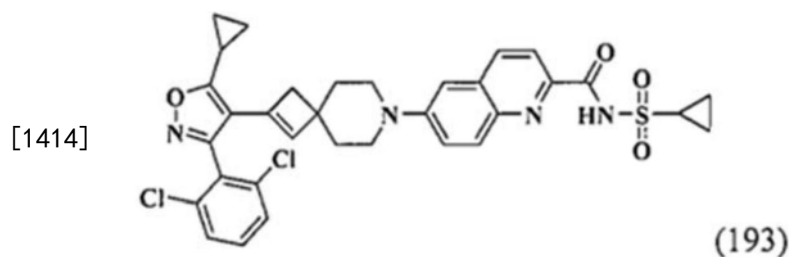
(192)

[1411] 用甲磺酰胺替换环丙烷磺酰胺,如通用方法E中关于制备实施例191所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 690.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.03 (d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.77-7.42 (m, 3H), 7.13 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 5.81 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.39-2.27 (m, 3H), 1.74-

1.57 (m, 4H), 1.26-1.07 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 238nM。

[1412] 实施例193

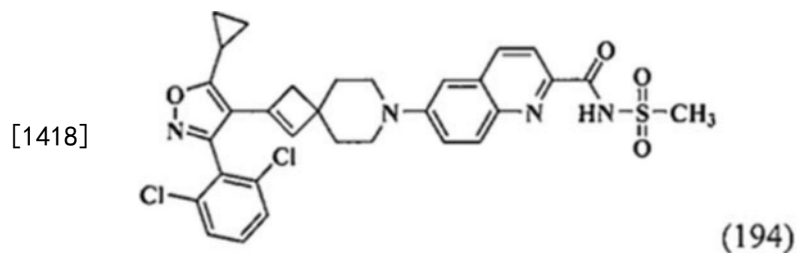
[1413] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(环丙基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺



[1415] 用6-溴喹啉-2-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯,如关于制备实施例179所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 649.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J$  = 8.58Hz, 1H), 7.94-8.05 (m, 2H), 7.73 (br d,  $J$  = 9.51Hz, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.60 (dd,  $J$  = 7.24, 8.92Hz, 1H), 7.18-7.33 (m, 1H), 5.76-6.04 (m, 1H), 3.55 (br d,  $J$  = 12.79Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.27-2.41 (m, 2H), 1.56-1.74 (m, 4H), 1.05-1.27 (m, 8H) 归因于水信号抑制的其他信号丢失; FXR  $EC_{50}$  = 178nM。

[1416] 实施例194

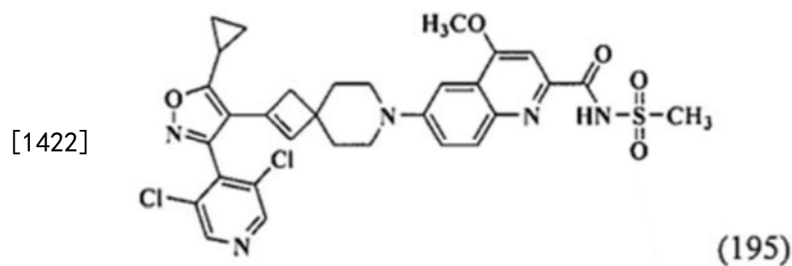
[1417] 6-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺



[1419] 用甲磺酰胺替换环丙烷磺酰胺,如通用方法E中关于制备实施例193所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 623.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J$  = 8.54Hz, 1H), 7.94-8.07 (m, 2H), 7.75 (dd,  $J$  = 2.14, 9.46Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 2.14Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.47-3.69 (m, 2H), 3.06-3.39 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (m, 3H), 1.53-1.84 (m, 4H), 0.93-1.29 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 255nM。

[1420] 实施例195

[1421] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺

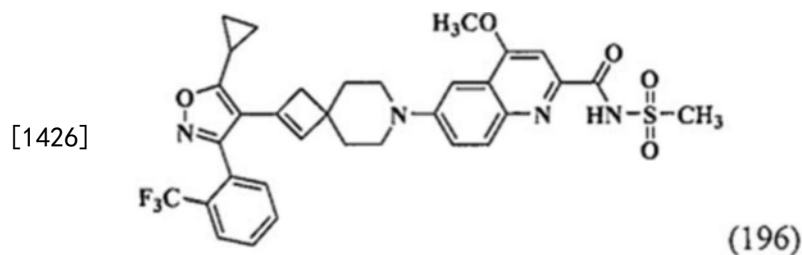


[1423] 用6-溴-4-甲氧基喹啉-2-甲酸甲酯替换6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯,如

通用方法E中关于制备实施例184所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 653.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.73 (s, 2H), 8.15 (d,  $J=9.35$ Hz, 1H), 7.83-7.98 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 5.85-6.07 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.59-3.80 (m, 2H), 3.47 (br d,  $J=13.20$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.74-2.02 (m, 4H), 1.19-1.32 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=75$ nM。

[1424] 实施例196

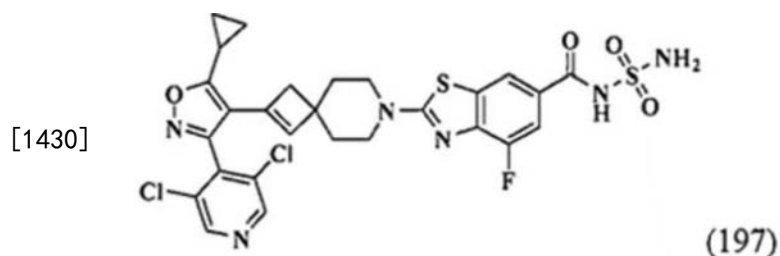
[1425] 6-(2-(5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基-N-(甲基磺酰基)喹啉-2-甲酰胺



[1427] 用2-(三氟甲基)苯甲醛替换3,5-二氯异烟醛,如通用方法E中关于制备实施例195所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 653.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J=9.35$ Hz, 1H), 7.89 (br d,  $J=7.15$ Hz, 1H), 7.69-7.83 (m, 4H), 7.42-7.57 (m, 2H), 5.63-5.98 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.21 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=155$ nM。

[1428] 实施例197

[1429] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-胺磺酰基苯并[d]噻唑-6-甲酰胺



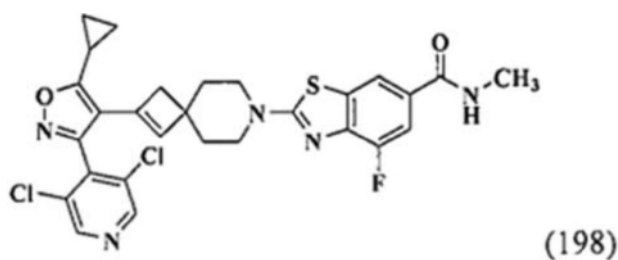
[1431] 用硫酸二酰胺替换环丙烷磺酰胺,如通用方法E中关于制备实施例181所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 649.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.58 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (br d,  $J=11.28$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.66-3.84 (m, 2H), 3.44-3.59 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.07-2.21 (m, 1H), 1.72 (br s, 4H), 1.21-1.34 (m, 2H), 1.16 (br d,  $J=6.05$ Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=381$ nM。

[1432] 通用方法F

[1433] 实施例198

[1434] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酰胺

[1435]



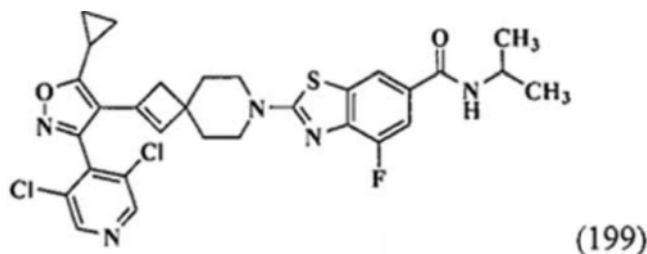
(198)

[1436] 使2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(15mg, 0.03mmol)溶解于DCE(1mL)中。向反应混合物中添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(T3P)(0.03mL, 0.05mmol),接着添加甲胺(1.6mg, 0.05mmol)及吡啶(6.4 $\mu$ L, 0.08mmol),且在室温下搅拌所得溶液6小时。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷, Isco 12g管柱)直接纯化粗反应混合物,得到呈白色固体状的2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(10mg, 0.016mmol, 62%产率)。MS (ESI) m/z: 584.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.63 (s, 2H), 7.85 (d, J = 1.54Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.54, 11.22Hz, 1H), 6.04 (br d, J = 4.62Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.65-3.88 (m, 2H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.01 (d, J = 4.84Hz, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.06-2.24 (m, 1H), 1.66-1.89 (m, 4H), 1.32 (dd, J = 2.53, 4.95Hz, 2H), 1.07-1.21 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 311nM。

[1437] 实施例199

[1438] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-异丙基苯并[d]噻唑-6-甲酰胺

[1439]



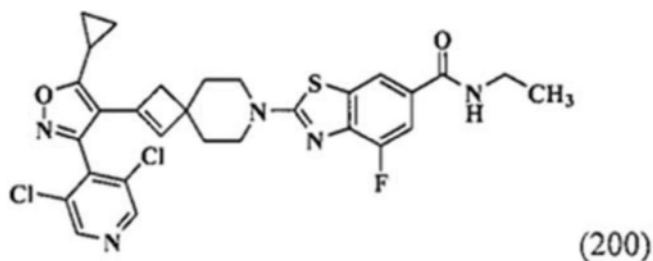
(199)

[1440] 用异丙胺替换甲胺,如通用方法F中关于制备实施例198所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 612.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.63 (s, 2H), 7.76-7.95 (m, 1H), 7.38 (d, J = 11.22Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.64-3.93 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.73-1.94 (m, 4H), 1.32 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.60Hz, 6H), 1.20 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 431nM。

[1441] 实施例200

[1442] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-乙基-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酰胺

[1443]



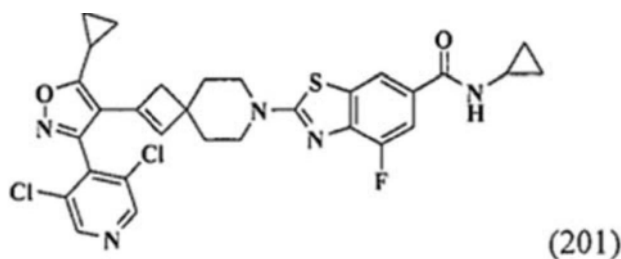
(200)

[1444] 用乙胺替换甲胺,如通用方法F中关于制备实施例198所描述来制备标题化合物。MS (ESI) $m/z$ :598.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.56 (s, 2H), 7.78 (d, J=1.76Hz, 1H), 7.33 (dd, J=1.54, 11.22Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.30-3.56 (m, 5H), 2.37 (s, 2H), 1.98-2.21 (m, 2H), 1.45-1.77 (m, 7H), 0.74-1.33 (m, 13H); FXR EC<sub>50</sub>=68nM。

[1445] 实施例201

[1446] N-环丙基-2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酰胺

[1447]



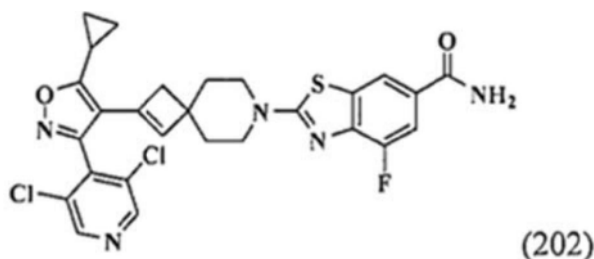
(201)

[1448] 用环丙胺替换甲胺,如通用方法F中关于制备实施例198所描述来制备标题化合物。MS (ESI) $m/z$ :610.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.63 (s, 2H), 7.83 (d, J=1.54Hz, 1H), 7.36 (dd, J=1.54, 11.22Hz, 1H), 6.20 (br d, J=2.64Hz, 1H), 3.76 (td, J=5.06, 13.20Hz, 2H), 3.45-3.64 (m, 2H), 2.89 (dt, J=3.30, 6.93Hz, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.18 (tt, J=5.03, 8.39Hz, 1H), 1.69-1.81 (m, 4H), 1.31 (dd, J=2.53, 4.95Hz, 2H), 1.13-1.24 (m, 2H), 0.87 (br d, J=5.50Hz, 2H), 0.55-0.69 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub>=150nM。

[1449] 实施例202

[1450] 2-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酰胺

[1451]

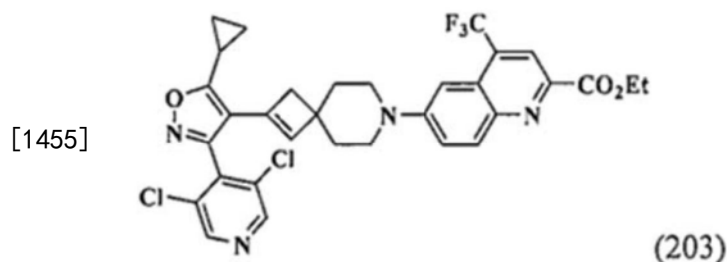


(202)

[1452] 用氯化铵替换甲胺,如通用方法F中关于制备实施例198所描述来制备标题化合物。MS (ESI) $m/z$ :570.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.63 (s, 2H), 7.92 (d, J=1.76Hz, 1H), 7.50 (dd, J=1.54, 11.66Hz, 1H), 5.72-5.99 (m, 1H), 3.72 (br d, J=13.64Hz, 2H), 3.43-3.57 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 4H), 1.08-1.17 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub>=155nM。

[1453] 实施例203

[1454] 6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯

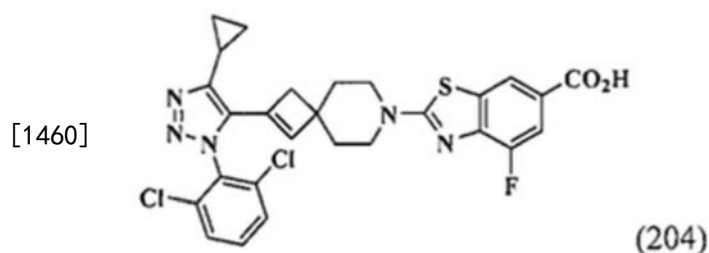


[1456] 通过使氮气经由混合物鼓泡5分钟来使5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)异噁唑(0.1g,0.27mmol,通用方法A中描述的合成)、6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯(0.097g,0.32mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.17g,0.53mmol)于二噁烷(1.8mL)中的浆料脱气。接着,,添加氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(RuPhos-Pd-G2)(10.3mg,0.013mmol)且密封反应混合物且加热至70℃。在加热3小时之后,反应混合物用EtOAc稀释,过滤且在真空中浓缩滤液。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-80% EtOAc/己烷,Isco 40g管柱)纯化残余物,得到呈红色固体状的6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯(61.7mg,0.095mmol,36%产率)。MS(ESI)m/z:643.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ8.67(s,2H),8.38(s,1H),8.21(d,J=9.7Hz,1H),7.63(dd,J=9.7,2.6Hz,1H),7.25(br s,1H),5.86(s,1H),4.57(q,J=7.0Hz,2H),3.66-3.53(m,2H),3.34(ddd,J=12.8,8.6,4.3Hz,2H),2.47(s,2H),2.29-2.18(m,2H),1.87-1.77(m,4H),1.50(t,J=7.2Hz,3H),1.39-1.31(m,2H),1.26-1.18(m,2H);FXR EC<sub>50</sub>=946nM。

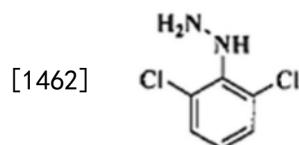
[1457] 通用方法G

[1458] 实施例204

[1459] 2-(2-(4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



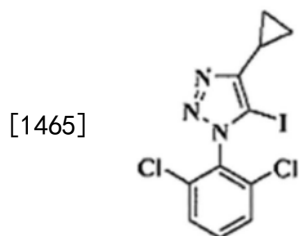
[1461] 步骤1.(2,6-二氯苯基)肼



[1463] 向2,6-二氯苯胺(5.0g,30.9mmol)于TFA(50mL)中的溶液中添加水(10mL)。使反应混合物冷却至0℃且经0.5小时添加亚硝酸钠(2.1g,30.9mmol),接着逐渐添加溶解于最小体积的水中的叠氮化钠(5.1g,78.0mmol)。在0℃下搅拌混合物10分钟且使其升温至室温。

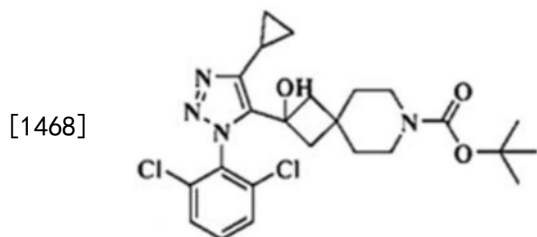
在2小时之后,过滤反应混合物,用水洗涤固体,风干且收集。滤液用EtOAc稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-20%EtOAc/己烷)纯化残余物。合并先前分离的固体及来自色谱的产物,得到呈褐色固体状的2-叠氮基-1,3-二氯苯(5.6g,29.9mmol,97%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.31 (d,J=8.3Hz,2H),7.06 (t,J=8.1Hz,1H)。

[1464] 步骤2.4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-5-碘基-1H-1,2,3-三唑



[1466] 向2-叠氮基-1,3-二氯苯(4.5g,23.7mmol)于THF(120mL)中的室温溶液中添加碘化钾(15.8g,95mmol)及六水合过氯酸铜(II)(15.8g,42.7mmol)。在50℃下搅拌反应混合物5分钟,接着添加DBU(3.9mL,26.1mmol)及环丙基乙炔(2.3mL,27.3mmol)。在室温下搅拌所得棕色混合物过夜。反应混合物经由SiO<sub>2</sub>垫过滤且在真空中浓缩至干燥。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-20%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到呈白色固体状的4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-5-碘基-1H-1,2,3-三唑(1.8g,4.8mmol,20%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.51-7.55 (m,2H),7.45-7.50 (m,1H),1.85-1.94 (m,1H),1.14-1.21 (m,2H),1.03-1.10 (m,2H)。

[1467] 步骤3.2-(4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

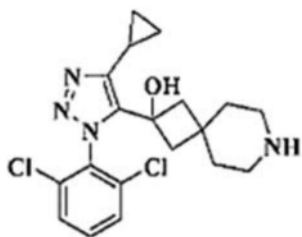


[1469] 向4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-5-碘基-1H-1,2,3-三唑(0.2g,0.53mmol)于THF(2.1mL)中的-78℃溶液中缓慢添加正丁基锂(2.5M于己烷中,0.26mL,0.66mmol),得到深棕色溶液。在5分钟之后,经由注射器缓慢添加2-氧代基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(0.15g,0.63mmol)于0.25mL THF中的溶液。反应在-78℃下继续进行2小时且使其达到0℃保持45分钟。通过缓慢添加约1mL MeOH来淬灭反应且接着在SiO<sub>2</sub>上浓缩以用于纯化。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷,Isco 24g管柱)纯化残余物,得到呈白色发泡体状的2-(4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(75mg,0.15mmol,29%产率)。

[1470] 步骤4.2-(4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-醇



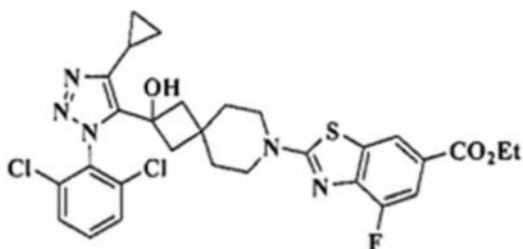
[1471]



[1472] 使2-(4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(75mg,0.152mmol)溶解于TFA(117 $\mu$ L,1.520mmol)中。在1小时之后,在真空中移除过量TFA。固体在真空中干燥过夜且接着直接用于下一步骤中。MS (ESI)  $m/z$ : 393.1  $[M+H]^+$ 。

[1473] 步骤5.2-2-(2-(4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯

[1474]



[1475] 向三氟乙酸2-(4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-醇(38.6mg,0.08mmol)于DMA(0.22mL)中的室温溶液中相继添加碳酸铯(61.9mg,0.19mmol)及2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(34.7mg,0.11mmol)且将反应混合物加热至90 $^{\circ}$ C。在加热2小时之后,将粗反应混合物直接装载至12g Isco SiO<sub>2</sub>滤筒上以用于通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷,Isco 12g管柱)纯化,得到2-(2-(4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(48mg,0.08mmol,100%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 616.2  $[M+H]^+$ 。

[1476] 实施例204.2-2-(2-(4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

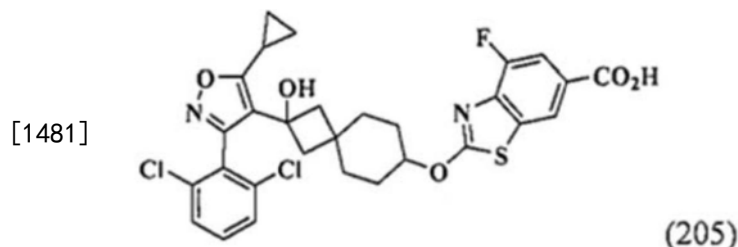
[1477] 向含有2-(2-(4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(中间体33,10mg,0.02mmol)的小瓶中相继添加氯氧化磷(V)(45.4 $\mu$ L,0.49mmol)及Et<sub>3</sub>N(22.6 $\mu$ L,0.16mmol)。将反应混合物加热至60 $^{\circ}$ C保持5小时且在真空中浓缩以移除过量POCl<sub>3</sub>。使残余物溶解于THF(133 $\mu$ L)、水(53.3 $\mu$ L)、MeOH(13.33 $\mu$ L)中且向混合物中添加单水合氢氧化锂(8.4mg,0.20mmol)。密封反应容器且加热至80 $^{\circ}$ C且在加热度过周末之后,用1N HCl淬灭,用MeOH稀释且过滤。在以下条件下经由制备型LC/MS纯化溶液:管柱:XBridge C18,19 $\times$ 200mm,5 $\mu$ m粒子;流动相A:5:95乙腈:水(具有10mM乙酸铵);流动相B:95:5乙腈:水(具有10mM乙酸铵);梯度:经19分钟10-60% B,接着在100% B下保持5分钟;流动速率:20mL/min。合并含有所需产物的流份且经由离心蒸发来干燥,得到2-(2-(4-环丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(4.6mg,8.1 $\mu$ mol,40%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 570.2  $[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.19(s,1H),7.85-7.77(m,2H),7.75-7.67(m,1H),7.58(br d,J=11.6Hz,1H),6.22(s,1H),3.73(br d,J=13.4Hz,1H),3.53(br d,J=

11.9Hz, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 4H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.99 (br d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 2H); FXR  $\text{EC}_{50}=26\text{nM}$ 。

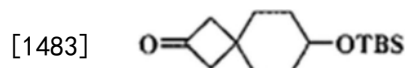
[1478] 通用方法H

[1479] 实施例205

[1480] 2-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3,5]壬-7-基)氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

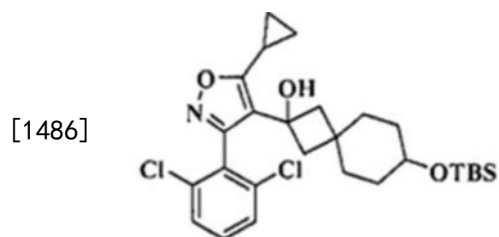


[1482] 步骤1.7-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)螺[3,5]壬-2-酮



[1484] 向7-羟基螺[3.5]壬-2-酮(0.25g, 1.6mmol)及咪唑(0.22g, 3.2mmol)于DCM(5mL)中的0℃溶液中缓慢添加叔丁基二甲基氯硅烷(0.28g, 1.9mmol)于DCM(3mL)中的溶液。移除冰浴且在室温下搅拌反应混合物过夜。在真空中浓缩反应混合物且将残余物分配于EtOAc与饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液之间。分离有机相,用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈无色油状的7-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)螺[3.5]壬-2-酮(0.408g, 1.520mmol, 94%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 269.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.90-3.56 (m, 1H), 2.75 (br d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 4H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

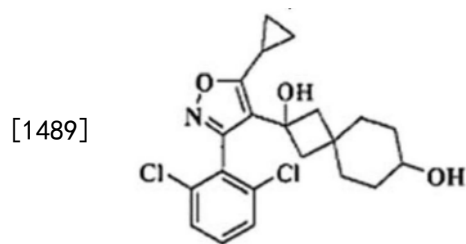
[1485] 步骤2.7-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-2-醇



[1487] 向4-溴-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(0.49g, 1.5mmol, 通用方法A中描述的合成)于THF(5.9mL)中的-78℃溶液中缓慢添加正丁基锂(0.74mL, 1.8mmol),得到浅棕色溶液。在10分钟之后,以于约3mL THF中的溶液形式添加7-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)螺[3.5]壬-2-酮(0.40g, 1.5mmol)。反应在-78℃下继续进行且在30分钟后,通过缓慢添加5mL MeOH来淬灭且接着在真空中浓缩。在 $\text{SiO}_2$ 上通过快速色谱(0-30% EtOAc/己烷, 40g Isco  $\text{SiO}_2$ 滤筒)纯化所得残余物,得到呈白色发泡体状的7-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-2-醇(0.48g, 0.92mmol, 62%产率)。  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-7.41 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.21-2.08 (m, 3H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.60 (br d,  $J=12.1\text{Hz}$ , 2H), 1.45-1.36 (m,

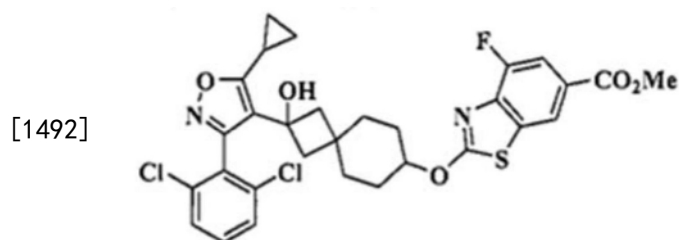
1H), 1.34-1.18 (m, 6H), 1.17-1.08 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

[1488] 步骤3.2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) 螺[3.5]壬烷-2,7-二醇



[1490] 向7-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) 螺[3.5]壬-2-醇 (0.23g, 0.43mmol) 于THF (2mL) 中的室温溶液中添加氟化四丁基铵 (1M 于THF中, 0.86mL, 0.86mmol)。搅拌反应混合物过夜, 用1.5M磷酸钾水溶液淬灭且用EtOAc萃取两次。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在真空中浓缩。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱 (24g, 经7分钟0-100% EtOAc/己烷, 接着在100%下保持5分钟, Isco 24g SiO<sub>2</sub>管柱) 纯化残余物, 得到呈白色发泡体状的2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) 螺[3.5]壬烷-2,7-二醇 (0.16g, 0.39mmol, 91% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.42 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 3.57 (br s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.22-2.09 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H), 1.36-1.23 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 3H)。

[1491] 步骤4.2- (2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -2-羟基螺[3,5]壬-7-基氧基) -4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯



[1493] 在室温下, 向2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) 螺[3.5]壬烷-2,7-二醇 (33mg, 0.081mmol) 于无水THF (1mL) 中的溶液中添加KOtBu (19.0mg, 0.17mmol)。在5分钟之后, 添加2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯 (28.1mg, 0.097mmol) 且在室温下搅拌反应混合物5分钟。反应物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭且所得混合物用EtOAc萃取三次。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在真空中浓缩。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱 (0-50% EtOAc/己烷, Isco 12g管柱) 纯化残余物, 得到呈白色发泡体状的2-((2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -2-羟基螺[3.5]壬-7-基) 氧基) -4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯 (33mg, 0.053mmol, 66% 产率)。MS (ESI) m/z: 617.2 [M+H]<sup>+</sup>。

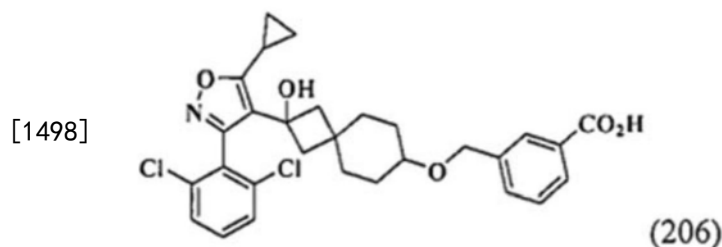
[1494] 实施例205.2- ((2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -2-羟基螺[3,5]壬-7-基) 氧基) -4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

[1495] 向2-((2- (5-环丙基-3- (2,6-二氯苯基) 异噁唑-4-基) -2-羟基螺[3.5]壬-7-基) 氧基) -4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯 (33mg, 0.053mmol) 的混合物中添加MeOH (0.1mL)、水 (0.40mL) 及THF (0.50mL), 接着添加单水合氢氧化锂 (9.1mg, 0.22mmol)。在70℃下搅拌反应混合物30分钟且在真空中浓缩以移除THF及MeOH。反应混合物用1N HCl水溶液中和至约pH

4且所得悬浮液用EtOAc萃取三次。合并的EtOAc萃取物在真空中浓缩且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗物质:管柱:XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水(具有10mM乙酸铵);流动相B:95:5乙腈:水(具有10mM乙酸铵);梯度:经19分钟20-100% B,接着在100% B下保持5分钟。合并所需流份且浓缩,得到呈灰白色固体状的2-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3,5]壬-7-基)氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(5mg,8.2μmol,15%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 603.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31 (br s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 5.18-5.02 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.17-1.02 (m, 4H); GAL-FXR  $EC_{50}$  = 2618nM。

[1496] 实施例206

[1497] 3-(((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-基)氧基)甲基)苯甲酸

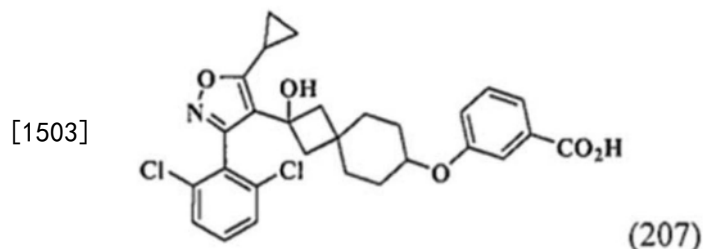


[1499] 用3-(溴甲基)苯甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯,如通用方法H中关于制备实施例205所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 542.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.90-7.78 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50 (br d,  $J$  = 7.3Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.41-1.17 (m, 4H), 1.16-1.03 (m, 5H); GAL-FXR  $EC_{50}$  = 4711nM。

[1500] 通用方法I

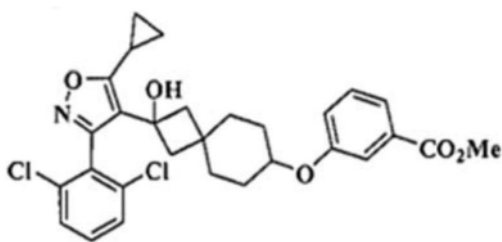
[1501] 实施例207

[1502] 3-(((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸



[1504] 步骤1.3-(((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸甲酯

[1505]



[1506] 在密封小瓶中,使2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬烷-2,7-二醇(30mg,0.073mmol,通用方法H中描述的合成)、3-羟基苯甲酸甲酯(12.3mg,0.081mmol)、 $\text{Bu}_3\text{P}$ (0.029mL,0.12mmol)及1,1'-(氮杂二羰基)二哌啶(29.7mg,0.12mmol)溶解于无水二噁烷(0.3mL)中。在搅拌下,在110℃下加热反应混合物两小时。在冷却至室温后,混合物用水稀释且用EtOAc萃取三次。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且在真空中浓缩。在 $\text{SiO}_2$ 上通过快速色谱(0-50% EtOAc/己烷,Isco 12g管柱)纯化残余物,得到呈白色发泡体状的3-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸甲酯(10mg,0.018mmol,25%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 542.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

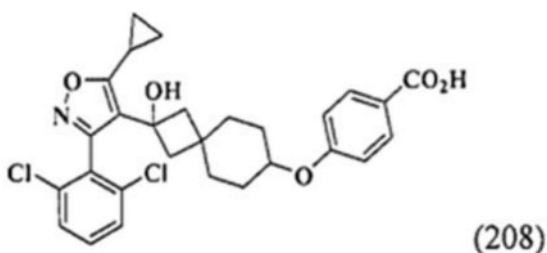
[1507] 实施例207.3-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸

[1508] 如通用方法H关于制备实施例206中所描述来实现3-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸甲酯的水解。MS (ESI)  $m/z$ : 528.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.64-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.46 (br d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.12 (br d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 5.35 (s, 1H), 4.35-4.21 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 4H); FXR  $\text{EC}_{50}=4473\text{nM}$ 。

[1509] 实施例208

[1510] 4-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸

[1511]



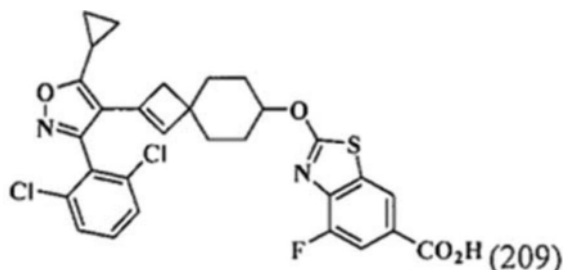
[1512] 用4-羟基苯甲酸乙酯替换3-羟基苯甲酸甲酯,如通用方法I中关于制备实施例207所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 528.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.82 (br d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.92 (br d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 5.33 (s, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 4H); GAL-FXR  $\text{EC}_{50}=6660\text{nM}$ 。

[1513] 实施例209

[1514] 2-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧

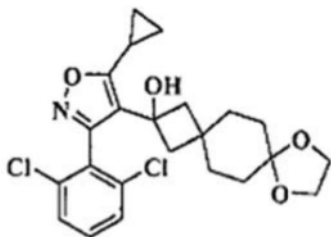
基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

[1515]



[1516] 步骤1.2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8,11-二氧杂二螺[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]十三-2-醇

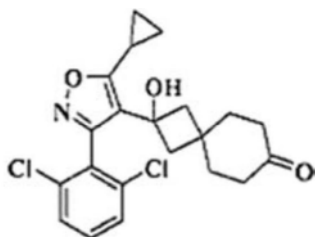
[1517]



[1518] 向4-溴-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(0.80g,2.4mmol,通用方法A中描述的合成)于THF(9.6mL)中的-78℃溶液中缓慢添加正丁基锂(2.5M于己烷中,1.2mL,3.0mmol)。在10分钟之后,添加8,11-二氧杂二螺[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]十三-2-酮(0.47mg,2.4mmol)于约0.5mL THF中的溶液。在30分钟后,通过缓慢添加约5mL MeOH淬灭反应物且接着在真空中浓缩至干燥。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-60% EtOAc/己烷,Isco 40g管柱)纯化所得残余物,得到呈白色发泡体状的2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8,11-二氧杂二螺[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]十三-2-醇(0.76g,1.69mmol,70%产率)。

[1519] 步骤2.2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-酮

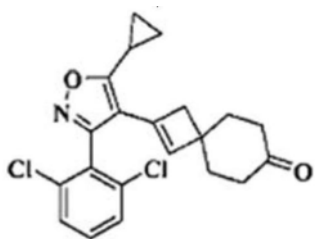
[1520]



[1521] 在室温下,向2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-8,11-二氧杂二螺[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]十三-2-醇(0.40g,0.89mmol)于MeOH(4mL)及水(4mL)中的混合物中添加单水合对甲苯磺酸(84mg,0.44mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时且再添加单水合对甲苯磺酸(84mg,0.44mmol)。在一小时之后,反应物用1M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(20mL)淬灭且用EtOAc萃取两次。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100% EtOAc/hex,Isco 24g管柱)纯化残余物,得到呈灰白色发泡体状的2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-酮(0.32g,0.79mmol,89%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.48-7.43(m,2H),7.41-7.35(m,1H),2.36-2.33(m,1H),2.33-2.30(m,1H),2.30-2.22(m,2H),2.21-2.12(m,5H),2.10-2.02(m,2H),1.75(t,J=6.6Hz,2H),1.33-1.24(m,3H),1.19-1.10(m,2H)。

[1522] 步骤3.2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-酮

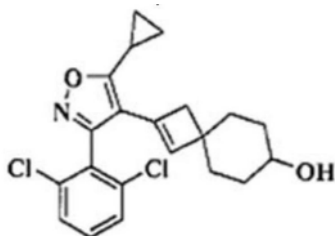
[1523]



[1524] 向含有2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-酮(0.37g, 0.91mmol)的反应瓶中添加TFA(1mL, 13.0mmol)。在室温下搅拌反应混合物30分钟且在真空中浓缩。用EtOAc稀释残余物, 用1M  $K_2HPO_4$ 、盐水洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且在真空中浓缩。在 $SiO_2$ 上通过快速色谱(0-30% EtOAc/己烷, Isco 24g滤筒)纯化残余物, 得到呈白色发泡体状的2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-酮(0.28g, 0.73mmol, 80%产率)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.18 (tt,  $J=8.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.99-1.82 (m, 4H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 2H)。

[1525] 步骤4.2- (5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-醇

[1526]



[1527] 在0℃下, 以若干份形式向2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-酮(165mg, 0.42mmol)于MeOH(2.1mL)中的溶液中添加 $NaBH_4$ (17.7mg, 0.47mmol)。在0℃下搅拌反应混合物30分钟且在真空中浓缩。用EtOAc稀释残余物, 用 $H_2O$ 及盐水洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且在真空中浓缩。在 $SiO_2$ 上通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷, Isco 12g管柱)纯化残余物, 得到呈白色固体状的2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-醇(0.14g, 0.36mmol, 84%产率)。

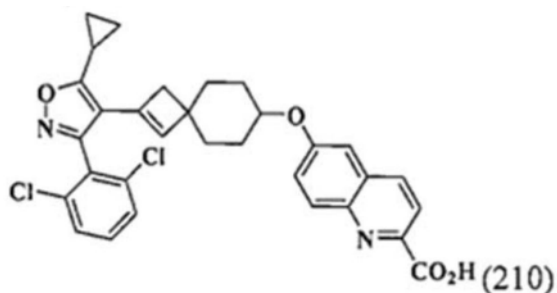
[1528] 实施例209.2-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

[1529] 用2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-醇替换2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬烷-2,7-二醇, 如通用方法H中关于制备实施例205所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 585.1  $[M+H]^+$ ; NMR表示异构体的1:1混合物。 $^1H$  NMR (500MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.35 (s, 2H), 7.78-7.56 (m, 8H), 6.00 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.29-5.11 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.38-2.19 (m, 4H), 2.09-1.74 (m, 8H), 1.69-1.47 (m, 8H), 1.23-1.17 (m, 4H), 1.13-1.08 (m, 4H); FXR  $EC_{50}=1281$ nM。

[1530] 实施例210

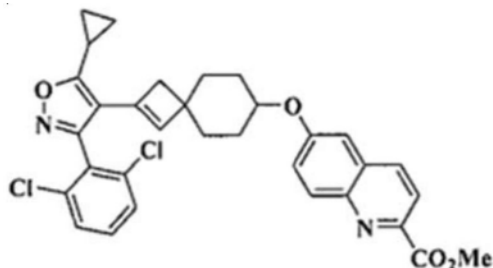
[1531] 6-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧基)喹啉-2-甲酸

[1532]



[1533] 步骤1.6-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧基)喹啉-2-甲酸甲酯

[1534]



[1535] 使2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-醇(32mg, 0.082mmol)、6-羟基喹啉-2-甲酸甲酯(20mg, 0.098mmol)、1,1'-(氮杂二羰基)二哌啶(33mg, 0.13mmol)及Bu<sub>3</sub>P(32μL, 0.13mmol)溶解于无水二噁烷(0.41mL)中。在密封压力瓶中,在100℃下搅拌反应混合物过夜。在冷却至室温后,添加水,且用EtOAc萃取所得混合物两次。合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-60% EtOAc/己烷,10分钟梯度,接着在60%下保持5分钟,Isco 12g滤筒)纯化残余物,得到呈无色油状的6-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧基)喹啉-2-甲酸甲酯(24mg, 0.042mmol, 51%产率,非对映异构体的混合物)。

[1536] 实施例210.6-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧基)喹啉-2-甲酸

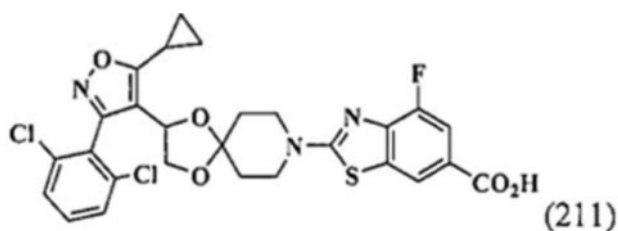
[1537] 用6-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧基)喹啉-2-甲酸甲酯替换2-((2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-2-羟基螺[3.5]壬-7-基)氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯,如通用方法H中关于制备实施例205所描述来制备标题化合物。MS (ESI) m/z: 560.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR表示1:1混合物。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41-8.32 (m, 2H), 8.03 (d, J=8.5Hz, 4H), 7.70-7.56 (m, 6H), 7.50-7.38 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.64-4.43 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.71-1.41 (m, 12H), 1.24-1.18 (m, 4H), 1.12-1.07 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub>=485nM。

[1538] 实施例211

[1539] 2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

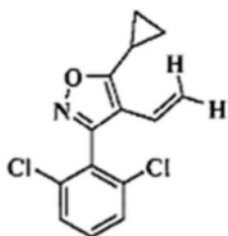


[1540]



[1541] 步骤1.5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-乙烯基异噁唑

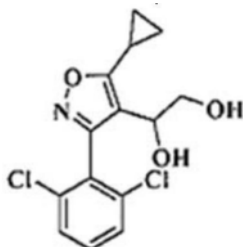
[1542]



[1543] 在0℃下,经10分钟向溴化甲基三苯基磷(1.1g,3.2mmol)于THF(7.5mL)中的溶液中逐滴添加KOtBu(1M于THF中,3.8mL,3.8mmol)。搅拌反应混合物30分钟,接着添加5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-甲醛(0.6g,2.1mmol,通用方法C中描述的合成)。在0℃下搅拌反应混合物30分钟且在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-25% EtOAc/己烷)直接纯化,得到呈白色结晶固体状的5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-乙烯基异噁唑(0.59g,2.1mmol,99%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.45-7.40(m,2H),7.40-7.32(m,1H),6.39(dd,J=17.9,11.6Hz,1H),5.11(d,J=11.6Hz,1H),5.07-4.98(m,1H),2.21-2.04(m,1H),1.32-1.24(m,2H),1.15(br dd,J=8.1,2.3Hz,2H)。

[1544] 步骤2.1-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)乙烷-1,2-二醇

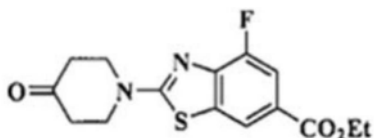
[1545]



[1546] 向5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-乙烯基异噁唑(0.50g,1.8mmol)于THF(5.3mL)及水(5.3mL)中的0℃溶液中相继添加4-甲基吗啉N-氧化物(0.31g,2.7mmol)及四氧化锇(2.5%于tBuOH中,0.36mL,0.036mmol)。在0℃下搅拌反应混合物2小时且接着使其升温至室温。在搅拌过夜之后,反应混合物用EtOAc稀释且用水洗涤。使有机物浓缩成粗固体,接着在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-75% EtOAc/己烷)纯化,得到呈灰白色结晶固体状的1-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)乙烷-1,2-二醇(0.49g,1.5mmol,87%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.40-7.45(m,2H),7.33-7.39(m,1H),4.49-4.68(m,1H),3.71-3.78(m,1H),3.61-3.69(m,1H),2.42(br d,J=1.93Hz,1H),2.34(ddd,J=3.58,5.02,8.46Hz,1H),2.05(s,1H),1.29-1.36(m,1H),1.21-1.28(m,1H),1.09-1.17(m,2H)。

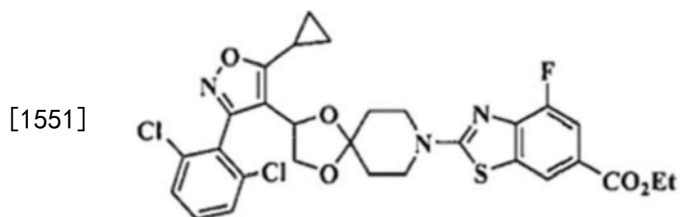
[1547] 步骤3.4-氟-2-(4-氧代基哌啶-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯

[1548]



[1549] 在60℃下加热哌啶-4-酮(48.9mg, 0.49mmol)、2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(150mg, 0.49mmol)及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (402mg, 1.2mmol)于DMF(1.5mL)中的混合物1小时。反应混合物用EtOAc稀释且用水洗涤。在真空中浓缩有机层且在 $\text{SiO}_2$ 上通过快速色谱(0-60% EtOAc/己烷)纯化残余物,得到呈褐色固体状的4-氟-2-(4-氧代基哌啶-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(41mg, 0.13mmol, 26%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.14 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80-7.68 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 2H), 4.09-3.94 (m, 4H), 2.67 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 4H), 1.47-1.34 (m, 3H)。

[1550] 步骤4.2- (2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯



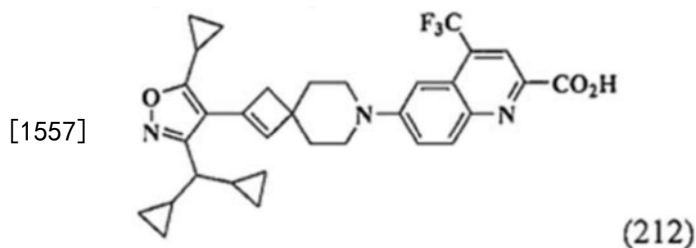
[1552] 向1-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)乙烷-1,2-二醇(20.0mg, 0.064mmol, 来自步骤2)及4-氟-2-(4-氧代基哌啶-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(20.5mg, 0.064mmol, 来自步骤3)于DCE(0.5mL)中的混合物中添加单水合对甲苯磺酸(24.2mg, 0.13mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。在 $\text{SiO}_2$ 上通过快速色谱(0-30% EtOAc/hex)直接纯化反应混合物,得到呈褐色固体状的2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(19.0mg, 0.031mmol, 48%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.11-8.07 (m, 1H), 7.72 (dd,  $J=11.3, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 2H), 4.16 (dd,  $J=8.3, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 3H), 1.30 (br dd,  $J=5.0, 2.2\text{Hz}$ , 3H), 1.20-1.13 (m, 2H)。

[1553] 实施例211.2- (2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

[1554] 如通用方法C中关于制备实施例39所描述实现2-(2-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯的水解,得到标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 590.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 8.12-8.21 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 5.23 (br t,  $J=7.36\text{Hz}$ , 1H), 4.24 (t,  $J=7.15\text{Hz}$ , 1H), 3.51 (br d,  $J=9.51\text{Hz}$ , 1H), 3.21-3.40 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.34-2.40 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 2H), 1.37 (br s, 1H), 1.17 (br d,  $J=8.25\text{Hz}$ , 2H), 1.09 (br s, 2H), 0.93-1.07 (m, 2H); FXR  $\text{EC}_{50}=1360\text{nM}$ 。

[1555] 实施例212

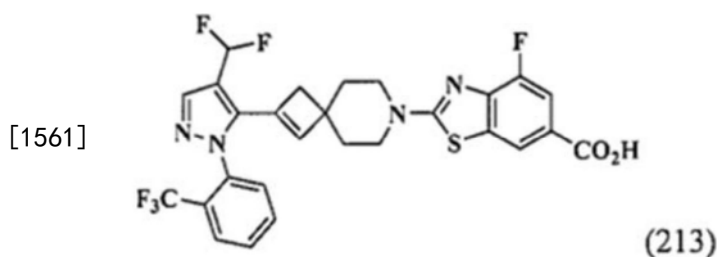
[1556] 6-(2-(5-环丙基-3-(二环丙基甲基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



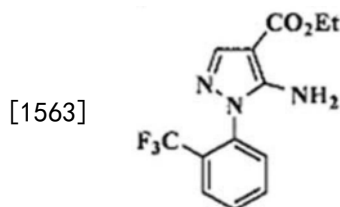
[1558] 用2,2-二环丙基乙醛替换2,6-二氟苯甲醛,如通用方法B中关于制备实施例82所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 564.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H), 8.03 (br d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.83 (br d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.14 (br s, 1H), 1.82 (br t,  $J=8.7$ Hz, 1H), 1.70 (br s, 4H), 1.15 (br s, 2H), 1.10 (br d,  $J=7.9$ Hz, 2H), 1.01 (br d,  $J=7.9$ Hz, 2H), 0.93 (br s, 2H), 0.43 (br d,  $J=3.7$ Hz, 2H), 0.32-0.24 (m, 2H), 0.21 (br dd,  $J=9.0$ , 4.4Hz, 2H); FXR  $EC_{50}=1546$ nM。

[1559] 实施例213

[1560] 2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



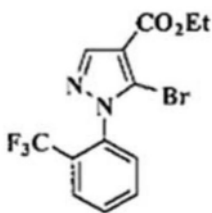
[1562] 步骤1.5-氨基-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



[1564] 在密封管中,将(E)-2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯(1.6g, 9.4mmol)及(2-(三氟甲基)苯基)肼(1.5g, 8.5mmol)于乙醇(8.52mL)中的溶液加热至85℃。持续加热过夜,使反应混合物浓缩至最小体积且在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100%EtOAc/hex, Isco 40g管柱)纯化残余物,得到呈棕色固体状的5-氨基-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(2.6g, 8.5mmol, 100%产率)。 $^1H$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.89 (dd,  $J=7.6$ , 1.2Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.48 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.32 (q,  $J=7.3$ Hz, 2H), 1.38 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H)。 $^{19}F$  NMR (377MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -60.60 (s)。

[1565] 步骤2.5-溴-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

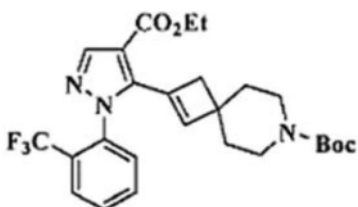
[1566]



[1567] 向溴化铜(II) (0.20g, 0.92mmol) 及5-氨基-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (0.25g, 0.84mmol) 于乙腈 (8.4mL) 中的室温悬浮液中缓慢添加亚硝酸叔丁酯 (0.14mL, 1.0mmol)。在1小时之后, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬灭反应物。使混合物溶解于EtOAc中且用水及盐水洗涤。合并的水层用EtOAc反萃取且合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在真空中浓缩至干燥。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱 (0-50% EtOAc/hex, Isco 12g管柱) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的5-溴-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (0.19g, 0.52mmol, 62%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.43 (dd, J=7.4, 1.4Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -60.52 (s)。

[1568] 步骤3.2-(4-(乙氧基羰基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯

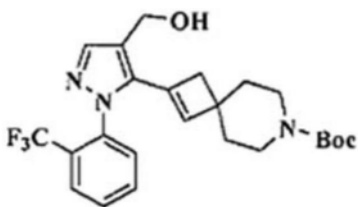
[1569]



[1570] 使三-邻-甲苯基膦 (15.8mg, 0.05mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯 (0.20g, 0.57mmol)、5-溴-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (0.19g, 0.52mmol) 及2.0M磷酸钾水溶液 (0.85mL, 1.7mmol) 溶解于二噁烷 (3.3mL) 中且通过用氮气鼓泡20分钟来使混合物脱气。添加PdOAc<sub>2</sub> (5.8mg, 0.03mmol) 且使氮气经由所得混合物鼓泡10分钟。密封反应容器且加热至80℃。在3小时之后, 反应混合物用EtOAc稀释且用水及盐水洗涤。合并的水层用EtOAc反萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在真空中浓缩至干燥。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱 (0-80% EtOAc/hex, Isco 12g管柱) 纯化残余物, 得到呈粘性固体状的2-(4-(乙氧基羰基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯 (0.24g, 0.48mmol, 92%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 1H), 6.39 (br s, 1H), 4.34 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.47 (dt, J=13.2, 5.1Hz, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.18 (br s, 2H), 1.55-1.44 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (t, J=7.0Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -60.51 (s, 1F)。

[1571] 步骤4.2-(4-(羟基甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯

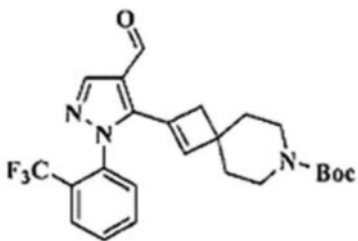
[1572]



[1573] 向2-(4-(乙氧基羰基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯(1.1g, 2.1mmol)于THF(8.3mL)中的-50℃溶液中逐滴添加氢化锂铝(2.5mL, 2.5mmol, 于THF中的1M溶液)。使混合物升温至-10℃保持35分钟且接着达到0℃保持40分钟。在0℃下,通过依序添加0.1mL水、0.1mL 15% NaOH水溶液及0.3mL水来淬灭反应物。混合物在0℃下搅拌10分钟且在室温下搅拌30分钟。分离各层且用水及盐水洗涤有机层。水层用EtOAc反萃取且合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩至干燥。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100% EtOAc/hex, Isco 24g管柱)纯化残余物,得到呈灰白色发泡体状的呈灰白色泡沫状的2-(4-(羟基甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯(0.78g, 1.7mmol, 81%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.88-7.83(m, 1H), 7.81(s, 1H), 7.75-7.64(m, 2H), 7.44-7.38(m, 1H), 4.64(d, J=5.7Hz, 2H), 1.59(t, J=5.8Hz, 1H)。<sup>19</sup>FNMR(377MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-60.46(s)。

[1574] 步骤5.2-(4-甲酰基-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯

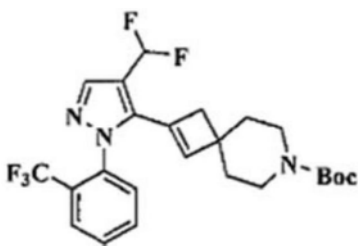
[1575]



[1576] 向2-(4-(羟基甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯(0.11g, 0.23mmol)于二氯甲烷(1.3mL)及DMSO(1.0mL)中的0℃溶液中相继添加三乙胺(97μL, 0.69mmol)及1-丙烷膦酸酐(0.41mL, 0.69mmol, 于EtOAc中的50%溶液)。在20分钟之后,反应物用盐水淬灭且用EtOAc稀释。水层用EtOAc反萃取且合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩至干燥。在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-100% EtOAc/hex, Isco 12g管柱)纯化残余物,得到呈白色发泡体状的2-(4-甲酰基-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯(0.085g, 0.18mmol, 80%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ10.05(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.91-7.84(m, 1H), 7.78-7.70(m, 2H), 7.49-7.44(m, 1H), 6.27(br d, J=2.2Hz, 1H), 3.56-3.43(m, 2H), 3.16(ddd, J=13.2, 8.9, 3.7Hz, 2H), 2.22(s, 2H), 1.44(m, 13H)。

[1577] 步骤6.2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯

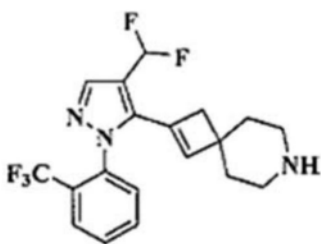
[1578]



[1579] 向2-(4-甲酰基-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯(85mg,0.18mmol)于二氯甲烷(1.8mL)中的室温溶液中添加三氟化二乙基氨基硫(73.0μL,0.55mmol)。在搅拌度过周末之后,在SiO<sub>2</sub>上通过快速色谱(0-80% EtOAc/hex, Isco 12g管柱)直接纯化反应混合物,得到呈白色发泡体状的2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯(66mg,0.14mmol,74%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.91-7.83(m,2H),7.78-7.68(m,2H),7.51-7.45(m,1H),6.98-6.61(m,1H),5.80(s,1H),3.61-3.45(m,2H),3.16(ddd,J=13.2,8.7,4.1Hz,2H),2.21(s,2H),1.55-1.48(m,4H),1.46(s,9H)。

[1580] 步骤7.2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯

[1581]



[1582] 向2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯(66mg,0.14mmol)于二氯甲烷(1.4mL)中的室温溶液中添加三氟乙酸(0.21mL,2.7mmol)。在2小时之后,使反应混合物浓缩至干燥,得到三氟乙酸2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯。产物未经进一步纯化或表征即用于后续步骤中。

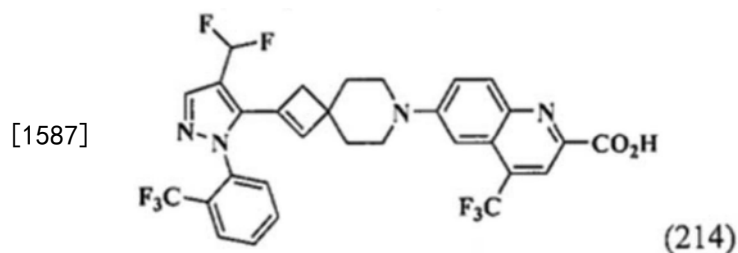
[1583] 实施例213.2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

[1584] 在密封烧瓶中,将三氟乙酸2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯(30mg,0.06mmol,来自步骤7)、2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(19mg,0.06mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(59mg,0.18mmol)于二噁烷(0.3mL)中的浆料加热至80℃。在1.5小时之后,使反应混合物冷却至室温且添加THF/H<sub>2</sub>O/MeOH(10:4:1,0.6mL)及LiOH单水合物(13mg,0.3mmol)。密封反应混合物且加热至80℃保持2小时。通过添加0.5mL AcOH来淬灭反应物且在真空中浓缩至干燥。使残余物溶解于2mL MeOH中,过滤且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗物质:管柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水(具有10mM乙酸铵);流动相B:95:5乙腈:水(具有10mM乙酸铵);梯度:在19% B下保持0分钟,经20分钟19-59% B,接着在100% B下保持4分钟;流动速率:20mL/min;管柱温度:25℃。通过MS信号触发流份收集。合并含有所需产物的流份且经由离心蒸发来干燥,得到2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-

基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(23mg,0.04mmol,67%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 579.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 8.03-7.93 (m, 2H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.66 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=11.6$ Hz, 1H), 7.30-7.02 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.22 (br s, 2H), 1.69-1.48 (m, 4H); 归因于水抑制的其他峰丢失;  $EC_{50}=48$ nM。

[1585] 实施例214

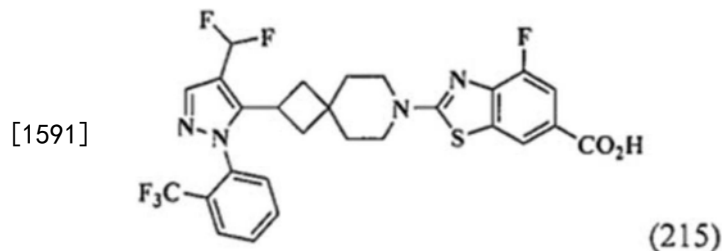
[1586] 6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



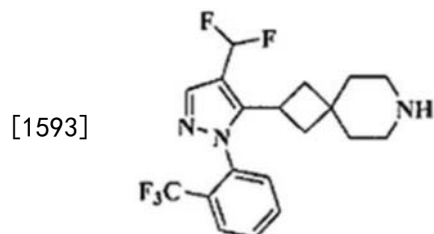
[1588] 用2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯替换5-环丙基-3-(2,6-二氟苯基)-4-(7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-2-基)异噻唑,如通用方法B中关于制备实施例82所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 623.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=9.4$ Hz, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.93-7.80 (m, 3H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.33-7.02 (m, 2H), 5.98-5.92 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.23 (br s, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.60 (br s, 2H); 归因于水抑制的其他峰丢失;  $EC_{50}=26$ nM。

[1589] 实施例215

[1590] 2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[1592] 步骤1.2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷



[1594] 通过使氮气经由混合物鼓泡5分钟来使2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸叔丁酯(23.4mg,0.048mmol)于MeOH(0.69mL)中的溶液去氧化。向混合物中添加钯/碳(10重量%,25.8mg,0.024mmol)且反应瓶

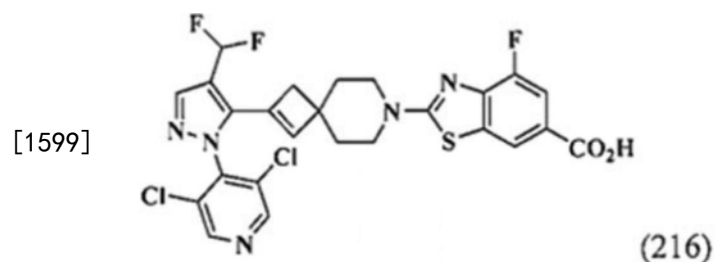
用氢气鼓泡。固定氢气球且在室温下搅拌混合物。在2小时之后,反应混合物经由硅藻土(EtOAc洗涤液)过滤且在真空中浓缩。使残余物溶解于二氯甲烷(0.47mL)中且向溶液中添加三氟乙酸(46.8 $\mu$ L)。在1小时之后,在真空中移除溶剂且所得物质直接用于下一步骤中。

[1595] 实施例215.2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

[1596] 用2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷替换2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯,如通用方法A中关于制备实施例213所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 581.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.62 (br d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.56 (br d,  $J=11.3$ Hz, 1H), 7.33-7.06 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.97 (br t,  $J=10.4$ Hz, 1H), 1.86 (br d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 1.63 (br d,  $J=1.5$ Hz, 2H), 1.50 (br s, 2H); 在水峰下的其他峰损失;  $EC_{50}=995$ nM。

[1597] 实施例216

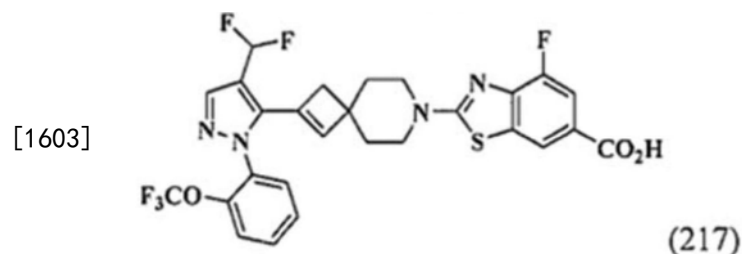
[1598] 2-(2-(1-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



[1600] 用3,5-二氯-4-肼基吡啶替换(2-(三氟甲基)苯基)肼,如通用方法A中关于制备实施例213所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 580.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.74 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (br d,  $J=11.0$ Hz, 1H), 7.01-6.62 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.89-1.68 (m, 4H);  $EC_{50}=88$ nM。

[1601] 实施例217

[1602] 2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

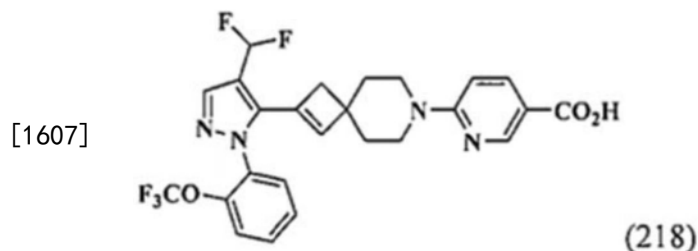


[1604] 用(2-(三氟甲氧基)苯基)肼替换(2-(三氟甲基)苯基)肼,如通用方法A中关于制备实施例213所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 559.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.15 (t,  $J=55.0$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.67-3.44 (m, 4H), 2.31 (s, 2H), 1.63 (dt,  $J=4.9, 17.0$ Hz, 4H);  $EC_{50}=230$ nM。



[1605] 实施例218

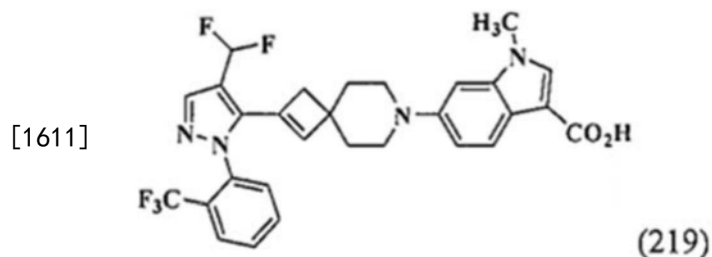
[1606] 6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸



[1608] 用6-氟烟酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例217所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 521.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.16 (t,  $J=55.1$ Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.86-7.78 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H),  $); EC_{50}=1085$ nM。

[1609] 实施例219

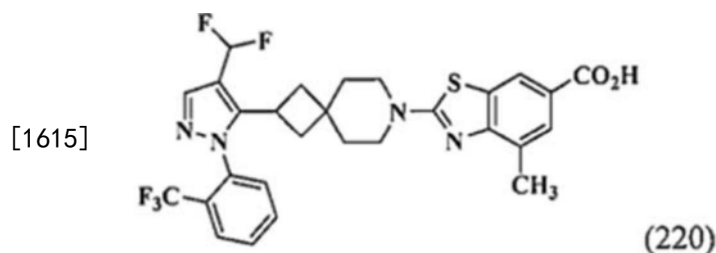
[1610] 6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸



[1612] 用6-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯替换6-溴-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯,如通用方法B关于制备实施例214中所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 557.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94-7.83 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.18 (t,  $J=55.1$ Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.91 (br t,  $J=10.4$ Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H);  $EC_{50}=180$ nM。

[1613] 实施例220

[1614] 2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸

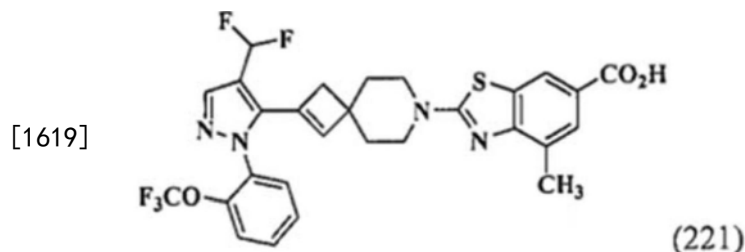


[1616] 用2-溴-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例215所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 577.2  $[M+H]$

$]^{+}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.91-7.79 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (t,  $J=55.6\text{Hz}$ , 1H), 3.70-3.40 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.86 (br d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 2H), 1.63 (br s, 2H), 1.50 (br s, 2H);  $\text{EC}_{50}=378\text{nM}$ 。

[1617] 实施例221

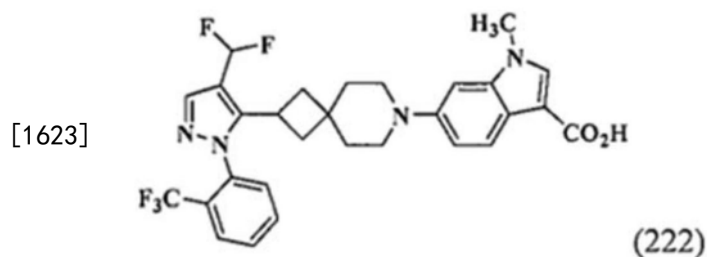
[1618] 2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸



[1620] 用2-溴-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯替换2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯,如通用方法A中关于制备实施例217所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 591.1  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78-7.56 (m, 5H), 7.16 (t,  $J=55.0\text{Hz}$ , 1H), 6.07 (s, 1H), 3.63-3.43 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.71-1.56 (m, 4H);  $\text{EC}_{50}=182\text{nM}$ 。

[1621] 实施例222

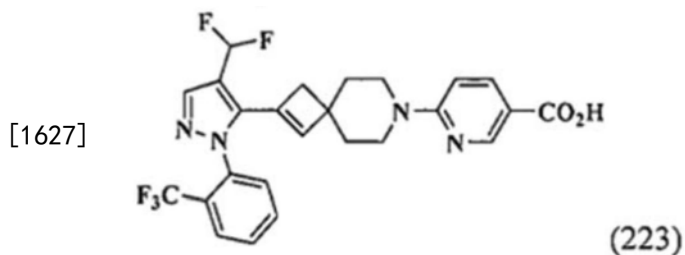
[1622] 6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸



[1624] 用三氟乙酸2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷替换2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯,如通用方法B中关于制备实施例219所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 559.1  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.76 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (t,  $J=55.5\text{Hz}$ , 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.81 (br d,  $J=9.5\text{Hz}$ , 2H), 1.65 (br s, 2H), 1.52 (br s, 2H), 归因于水抑制的其他峰丢失;  $\text{EC}_{50}=275\text{nM}$ 。

[1625] 实施例223

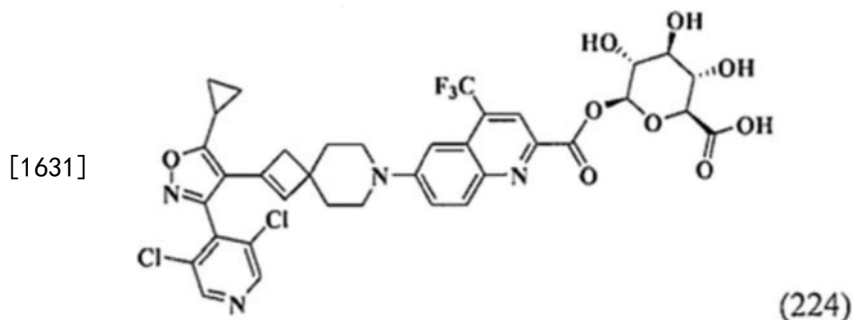
[1626] 6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)烟酸



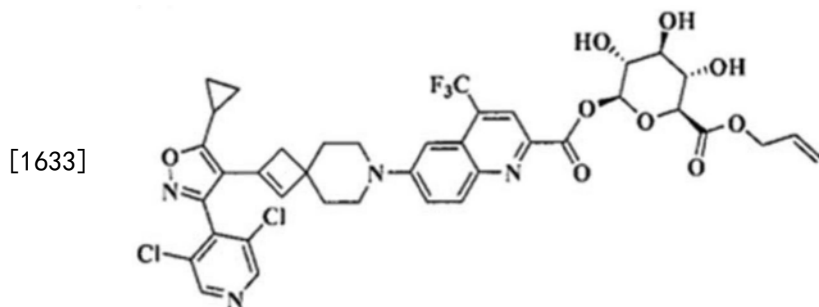
[1628] 用(2-(三氟甲基)苯基)肼替换(2-(三氟甲氧基)苯基)肼,如通用方法A中关于制备实施例218所描述来制备标题化合物。MS (ESI)  $m/z$ : 505.3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.64 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (t,  $J=55.0\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 5.91 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.60-1.39 (m, 4H);  $\text{EC}_{50}=205\text{nM}$ 。

[1629] 实施例224

[1630] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-((6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-羰基)氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸



[1632] 步骤1.6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(2S,3R,4S,5S,6S)-6-((烯丙基氧基)羰基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基酯



[1634] 在室温下,向6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(实施例85, 36.5mg, 0.059mmol)及HATU (24.8mg, 0.065mmol)于乙腈(0.5mL)中的混合物中添加N-甲基吗啉(0.013mL, 0.12mmol)。在室温下搅拌反应混合物25分钟,接着添加(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-四羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸烯丙酯(16.7mg, 0.071mmol)。在室温下搅拌所得混合物1.5小时且用氮气吹扫以移除溶剂。在 $\text{SiO}_2$ 上通过快速色谱(0-100% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Isco 12g管柱)纯化残余物,得到呈橙色固体状的6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噁唑-4-基)-7-氮杂螺

[3.5] 壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(2S,3R,4S,5S,6S)-6-((烯丙基氧基)羰基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基酯(31.8mg,0.038mmol,64%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 831.5[M+H]<sup>+</sup>。

[1635] 步骤2. 实施例224.

[1636] 在0℃下,向6-(2-(5-环丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)异噻唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(2S,3R,4S,5S,6S)-6-((烯丙基氧基)羰基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基酯(0.50g,0.60mmol)及肆(三苯基膦)钯(0)(69.5mg,0.060mmol)于THF(8.0mL)中的混合物中添加Et<sub>3</sub>N(0.13mL,0.96mmol)。在0℃下搅拌40分钟之后,相继添加乙腈及硅藻土。接着,蒸发混合物以移除溶剂,装载至滤筒中且接着通过C-18反相快速色谱(100g Isco HP C-18管柱,10-100% B/A,流动相A=10:90乙腈:水(具有0.05%三氟乙酸);流动相B=90:10乙腈:水(具有0.05%三氟乙酸))纯化。用氮气吹扫所收集的含有所需产物的流份以移除溶剂且将残余物冻干,得到呈浅棕色固体状的(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((6-(2-((5-环丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)异噻唑-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-羰基)氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸(0.34g,0.43mmol,67%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 791.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.98-12.86 (m, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.89 (br dd, J=9.8, 2.5Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.90 (d, J=9.5Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub>=73nM。

[1637] 生物分析法

[1638] 在瞬时人类FXR/Gal4-萤光素酶报道基因分析法中测试本发明的例示化合物,且在实施例部分中报道基因分析法结果及其他分析数据。

[1639] 使用Gal4-hFXR融合构建体报道基因系统作为主要分析法以表征化合物活性。包括萤火虫萤光素酶报道基因cDNA上游的Gal4启动子反应组件的5个副本的构建体在HEK293细胞中稳定表达。将此报道基因细胞株在潮湿的5%CO<sub>2</sub>氛围中,在37℃下维持于补充有1%青霉素-链霉素(P/S)溶液、500μg/mL的吉欧霉素(Zeocin)及经10%碳/聚葡萄糖处理的胎牛血清(cs-FBS)的杜贝克改良伊格尔培养基(Dulbecco's Modified Eagle's medium; DMEM; Gibco)中。构建另一质体,其中pcDNA3.1载体中的人类巨细胞病毒启动子引导编码融合蛋白的cDNA的表达,该融合蛋白包含来自Gal4转录因子的DNA结合域,该转录因子与来自人类FXR的配体结合域融合。

[1640] 在转染前一天,用胰蛋白酶自盘剥离培养物中的报道基因细胞且以足以在第二天上午实现约90%汇合的密度涂布于T75烧瓶中。通过以下步骤制备转染试剂:分别在1.87mL Opti-MEM(Thermo-Fisher)中稀释25μgpcDNA3.1-Gal4-FXR质体及在1.87mL Opti-MEM中稀释40μL Lipofectamine2000(Thermo-Fisher),且接着将经稀释的DNA溶液添加至经稀释的Lipofectamine 2000溶液中且在室温下培育15-20分钟。在即将转移至细胞中之前,混合物用10mL包含DMEM、10%cs-FBS及1% P/S的溶液进一步稀释。自细胞抽吸维持培养基且添加最终转染混合物,随后细胞在潮湿的5% CO<sub>2</sub>氛围中,在37℃下培育过夜。此方案可按比例扩大,且经短暂转染的细胞可以分析法备用形式低温保存。

[1641] 对于化合物测试,用Echo声学分配器(Labcyte)将100nL化合物(于DMSO中的连续稀释物)分配至Corning/Costar透明底部384孔白色盘的孔中。收集经转染的细胞,计数且稀释,使得10-25,000个细胞(25 $\mu$ L)涂布至384孔化合物分析盘的各孔中。经化合物处理的细胞在潮湿的5% CO<sub>2</sub>氛围中,在37℃下培育过夜。第二天上午,向盘的各孔中添加25 $\mu$ L Steady-Glo(Promega),混合物在振荡下培育15分钟且用Envision(Perkin Elmer)盘读取器测量荧光。来自仅用DMSO处理的细胞的背景计数减去所有未经处理的计数,且将校正值转化成用8 $\mu$ M GW-4064实现的对照反应的百分比。针对4参数对数激动剂反应方程式拟合这些数据以计算EC<sub>50</sub>值。

[1642] 活体内急性小鼠分析法:

[1643] 自Taconic Labs (Hudson, NY)购得体重为25-28g的雄性C57BL6/NTac小鼠且保持Teklad Global啮齿类18%蛋白饮食(Harlan Laboratories)。在1周的环境适应之后,基于体重将小鼠分配至各组中。向小鼠给予单次口服剂量的媒剂或实验化合物。在来源于血液的血浆中评估全身性化合物暴露,该血液为在给药后1小时及在研究终止时(6小时)经由颌下静脉收集。在研究终止时,处死动物且快速解剖。分割肝脏的内侧叶,其中一半经均质化且用于分析化合物暴露,且另一半保存于RNAlater(Thermo-Fisher Scientific)中。亦解剖回肠且保藏于RNAlater中。RNAlater中的组织样品用MP Biomedicals的珠粒均质化。使用MagMax-96 Total RNA Isolation试剂盒(Thermo-Fisher Scientific)根据制造商方案提取RNA。用Nano-Drop 8000分光亮度计(Thermo Fisher)测定RNA浓度。用Invitrogen的SuperScript® VILO cDNA合成试剂盒根据制造商方案进行逆转录。用Applied Biosystems的Taqman PCR主要混合物根据制造商方案进行实时PCR。所有引物均购自Thermo-Fisher Scientific。所分析的小鼠基因包括肝脏中的Nr0b2(其编码小型杂二聚体搭配物, SHP)、Abcb11(其编码胆汁盐分泌泵, BSEP)、Cyp7a1及Cyp8b1以及回肠中的Fgf15、Fabp6(其编码回肠胆酸结合蛋白, I-BABP)、Slc51a(其编码有机溶质转运子 $\alpha$ 子单元, OSTA)及Slc51b(其编码有机溶质转运子 $\beta$ 子单元, OSTB)。相对于媒剂对照物, FGF15基因表达中的统计显著变化表示为增加倍数且CYP<sub>7A1</sub>表达中的统计显著变化表示为降低百分比。

[1644] 本发明的其他特征在例示性实施方案的以上描述中应变得清楚,提供所述例示性实施方案以用于说明本发明且不意在对其进行限制。本发明可在不偏离其精神或基本特质的情况下以其他特定形式来实施。本发明涵盖本文中所提及的本发明的优选方面的所有组合。应理解,本发明的任何及所有实施方案均可与任何其他实施方案结合以描述额外实施方案。亦应理解,实施方案中的各个别要素为其自身的独立实施方案。此外,一个实施方案的任何要素意在来自任何实施方案的任何及所有其他要素组合以描述另一实施方案。