201922722

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201922722 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：107138558 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 10 月 31 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/04 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
*A61K31/4439 (2006.01)* *A61K31/4709 (2006.01)*
*A61K31/497 (2006.01)* *A61P43/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/11/01 美國 62/580,075

(71)申請人：美商必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：允 大衛 S YOON, DAVID S. (US)；阿奴姆拉 盧徐斯 庫瑪 ANUMULA, RUSHITH KUMAR (IN)；奇魯庫 斯利尼瓦斯 CHERUKU, SRINIVAS (IN)；黃 彥亭 HUANG, YANTING (CA)；茱莉卡 伊莉莎白 安 JURICA, ELIZABETH ANNE (US)；孟 巍 MENG, WEI (US)；那拉 瑟斯希爾 傑森安德 NARA, SUSHEEL JETHANAND (IN)；娜拉揚 瑞斯凱許 NARAYAN, RISHIKESH (IN)；西斯特拉 拉梅許 庫瑪 SISTLA, RAMESH KUMAR (IN)；吳 錫茂 WU, XIMAO (US)；趙 國華 ZHAO, GUOHUA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 595 頁

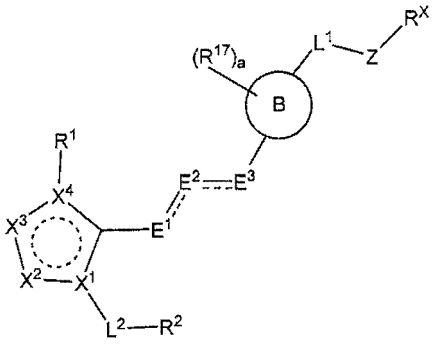
(54)名稱

作為法尼醇 X 受體調節劑之橋聯雙環化合物

BRIDGED BICYCLIC COMPOUNDS AS FARNESOID X RECEPTOR MODULATORS

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物：

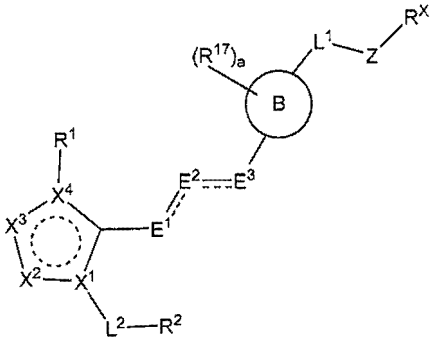


(I)

，

或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中所有變數係如本文中所定義。此等化合物調節法尼醇 X 受體(FXR)之活性，例如作為促效劑。本發明亦關於包含此等化合物之醫藥組合物，及使用該等化合物及醫藥組合物治療與 FXR 調節異常相關之疾病、病症或病狀，諸如病理性纖維化、移植排斥、癌症、骨質疏鬆及發炎病症之方法。

The present invention provides compounds of Formula (I):

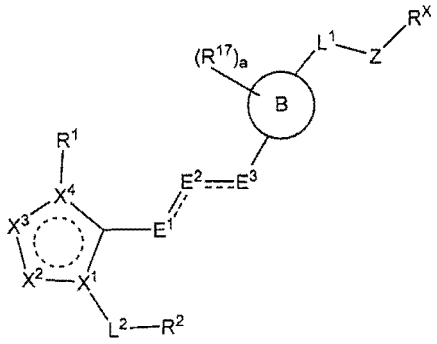


(I)

,

or stereoisomers, tautomers, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, wherein all the variables are as defined herein. These compounds modulate the activity of farnesoid X receptor (FXR), for example, as agonists. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods of treating a disease, disorder, or condition associated with FXR dysregulation, such as pathological fibrosis, transplant rejection, cancer, osteoporosis, and inflammatory disorders, by using the compounds and pharmaceutical compositions.

特徵化學式：



(I)

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為法尼醇X受體調節劑之橋聯雙環化合物

【英文發明名稱】

BRIDGED BICYCLIC COMPOUNDS AS FARNESOID X RECEPTOR MODULATORS

【技術領域】

【0001】本發明大體上係關於適用作法尼醇X受體(farnesoid X receptor；FXR)調節劑之化合物、包含此類化合物之醫藥組合物，以及其在治療中之用途，尤其用於治療或預防FXR調節劑適用之疾病、病症及病狀。

【先前技術】

【0002】FXR或NR1H4 (核受體子族1組H成員4)係一種可以配位體依賴性方式活化特定標靶基因表現的核受體。FXR表現於人體內肝臟中，整個胃腸道、結腸、卵巢、腎上腺、腎臟中，以及膽囊及膽管樹中。FXR與類視黃素X受體(RXR)形成雜二聚體，且與標靶基因中之特定反應元件結合以調節基因轉錄(B. M. Forman等人, Cell 1995; 81: 687；W. Seol等人, Mol. Endocrinol. 1995; 9: 72)。FXR/RXR雜二聚體通常與由單核苷酸間隔開的保守六核苷酸序列(AGGTCA) (亦即IR-1序列)之反向重複序列結合。FXR之相關生理配位體為膽酸，包括鵝去氧膽酸及其牛磺酸結合物(D. J. Parks等人, Science 1999; 284: 1365；M. Makishima等人, Science 1999; 284: 1362)。FXR活化調節多種基因之表現，該多種基因編碼膽酸合成、流入及流出肝臟及腸道所涉及的酶及轉運蛋白，從而引起負反饋迴

路中之總內源性膽酸之淨減。FXR藉由上調細胞介素纖維母細胞生長因子15 (嚙齒動物)或19 (靈長類動物)之表現而參與旁分泌及內分泌信號傳導，其亦可促進膽酸濃度之調節(Holt等人, Genes Dev. 2003; 17: 1581；Inagaki等人, Cell Metab 2005; 2: 217)。因此，FXR被認為係膽酸內穩定之主調節因子。

【0003】 FXR促效劑的一個用途係用於治療膽酸調節異常之疾病，包括膽汁鬱積性疾病(例如，原發性膽汁性肝硬化及原發性硬化性膽管炎)，其可導致纖維化、肝硬化、膽管癌、肝細胞癌、肝功能衰竭及死亡。雖然肝臟中之膽酸濃度升高具有不利影響，但膽酸亦影響小腸之微生物群及完整性。人類或嚙齒動物體內之膽汁流動阻塞造成腸道細菌增殖及黏膜損傷，其可導致細菌穿過黏膜屏障之易位及全身性感染(Berg, Trends Microbiol. 1995; 3: 149-154)。缺乏FXR之小鼠的回腸細菌量及上皮屏障受損增加，同時腸道FXR之活化在預防細菌過度生長及維持腸道上皮之完整性中起重要作用(Inagaki等人, Proc Natl Acad Sci 2006; 103: 3920-3925)。隨時間推移，FXR剔除式小鼠自發演變成肝細胞癌，且此情形可藉由選擇性地重新活化腸道中之FXR而消除(Degirolamo等人, Hepatology 61: 161-170)。用小分子促效劑藥理學活化FXR或在腸道中轉殖基因表現FXR可使膽酸濃度正常，降低肝膽管中之細胞增殖，以及減少嚙齒動物膽汁鬱積模型中之發炎細胞浸潤、壞死區域及肝纖維化(Liu等人, J. Clin. Invest. 2003; 112:1678-1687；Modica等人, Gastroenterology. 2012; 142: 355-365)。在臨床前膽汁鬱積模型中觀測到的一些此等有益效應已轉移至人類患者，且FXR促效劑奧貝膽酸(OCA或OCALIVA$^{TM}$)已經批准用於治療原發性膽汁性肝硬化

(https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ ucm503964.htm)。

【0004】 除了控制膽酸內穩定以外，FXR促效劑亦調節數百種基因之肝臟表現，該等基因編碼膽固醇及脂質代謝及轉運、葡萄糖內穩定、發炎、趨化性及細胞凋亡以及其他路徑所涉及的蛋白質(Zhan等人, PLoS One 2014; 9: e105930；Ijssennagger等人, J Hepatol 2016; 64: 1158-1166)。根據對基因表現之此等廣泛影響，亦已在纖維化、癌症、發炎性疾病及代謝障礙之臨床前模型中研究FXR促效劑，該等代謝障礙包括血脂異常、肥胖症、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及代謝症候群(Crawley, Expert Opin. Ther. Patents 2010; 20:1047-1057)。

【0005】 亦在人類臨床試驗中研究FXR促效劑用於治療NAFLD、脂肪肝病的更晚期形式非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)及相關併發症。NAFLD為現今全世界慢性肝病的一個最常見病因(Vernon等人, Aliment Pharmacol Ther 2011;34:274-285)。患上NAFLD之風險因素包括肥胖、2型糖尿病(T2DM)、胰島素抗性、高血壓及血脂異常。在於患有NAFLD之T2DM患者中之6週臨床試驗內，FXR促效劑OCA在統計學上顯著改良胰島素敏感度且減輕體重，由此展現對一些此等風險因素之有益效應(Mudaliar等人, Gastroenterology 2013; 145: 574-582)。NASH係NAFLD的最嚴重及進行性形式，且包括組織學結果肝臟脂肪變性、發炎及伴隨細胞外纖維化量改變的氣脹變性(ballooning degeneration) (Sanyal等人, Hepatology 2015; 61:1392-1405)。在於患有NASH之患者中之72週臨床試驗內，OCA在統計學上顯著改良肝臟脂肪變性、小葉發炎、肝細胞氣脹及纖維化，如藉由肝臟活檢體之組織學分析所評估(Neuschwander-Tetri等人, Lancet 2015; 385: 956-965)。鑒於NASH係美國肝細胞癌

(HCC)及肝臟移植之第二主要病因，此等資料亦提出FXR促效劑在臨床結果方面展現益處之潛力(Wong等人, Hepatology 2014; 59: 2188-2195)。

【0006】本發明提供用於治療有需要之患者之與法尼醇X受體(FXR)活性相關的疾病、病症或病狀的新穎化合物。

【發明內容】

【0007】在一個態樣中，本發明提供適用作FXR調節劑之式(I)、式(IIa)及式(IIb)化合物以及其亞屬及種，包括其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

【0008】在另一態樣中，本發明亦提供用於製備本發明化合物之方法及中間物。

【0009】在另一態樣中，本發明亦提供醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑以及本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

【0010】在另一態樣中，本發明化合物可單獨或與一或多種其他治療劑組合用於治療。

【0011】本發明化合物可用於治療需要此類治療之患者之與法尼醇X受體(FXR)活性相關的疾病、病症或病狀，其係藉由向該患者投與治療有效量的化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。該疾病、病症或病狀可與病理性纖維化有關。本發明化合物可單獨使用，與一或多種本發明化合物組合使用，或與一或多種(例如一至兩種)其他治療劑組合使用。

【0012】本發明化合物可作為單一藥劑或與其他藥劑組合用於治療選自以下之疾病、病症或病狀：非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、非酒精

性脂肪肝病(NAFLD)、慢性腎病、糖尿病性腎病、原發性硬化性膽管炎(PSC)及原發性膽汁性肝硬化症(PBC)。本發明化合物可作為單一藥劑或與其他藥劑組合用於治療特發性肺纖維化(IPF)。

【0013】 本發明化合物可用於製造用以治療需要此類治療之患者之疾病、病症或病狀的藥劑。

【0014】 本發明之其他特徵及優勢將自以下實施方式及申請專利範圍顯而易知。

【實施方式】

【0015】

交叉引用

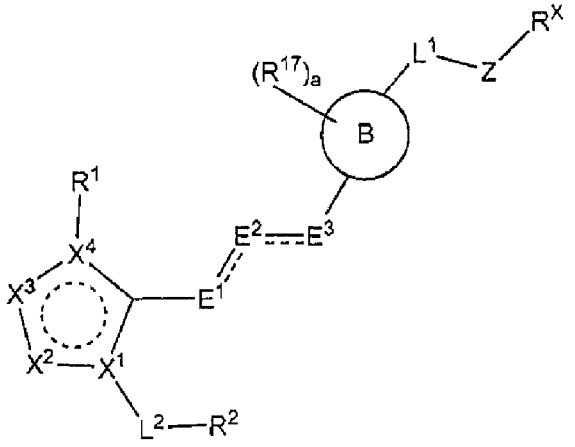
本申請案主張2017年11月1日申請之美國臨時申請案第62/580,075號之權益，該申請案以全文引用的方式併入本文中。

【0016】 本申請案提供式(I)化合物，包括其所有立體異構體、溶劑合物、前藥及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物形式。本申請案亦提供含有至少一種式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物且視情況含有至少一種其他治療劑的醫藥組合物。另外，本申請案提供用於治療患有FXR調節性疾病或病症之患者之方法，該疾病或病症諸如膽纖維化、肝纖維化、腎纖維化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、原發性膽汁性肝硬化症(PBC)及胰纖維化，該等方法係藉由向需要此類治療之患者投與治療有效量的本發明化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，且視情況組合投與至少一種其他治療劑。

【0017】

I. 本發明化合物

在一個實施例中，本發明提供一種式(I)化合物：



(I)，

或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中

$X^1$及$X^4$各自獨立地為C或N；

$X^2$及$X^3$各自獨立地為$CR^3$、N、$NR^4$、O或S；

虛線圓表示由$X^1$、$X^2$、$X^3$、$X^4$及碳原子形成的芳環；

$E^1$及$E^3$各自獨立地為共價鍵、O、S、N、$NR^6$、$CR^5$或$CR^{5a}R^{5b}$；

$E^2$為O、S、N、$NR^8$、$CR^7$或$CR^{7a}R^{7b}$；其中($E^1$與$E^2$)或($E^3$與$E^2$)形成單鍵或雙鍵；其限制條件為：(1) ($E^1$與$E^2$)及($E^3$與$E^2$)之間的鍵不都為雙鍵；及(2) $E^1$、$E^2$及$E^3$中至多一者為O、S、N或$NR^8$；

虛線為視情況存在之共價鍵；「視情況存在」意謂存在或不存在共價鍵；

B環為5員至8員橋聯環烷基或環雜烷基；且與$L^1$或Z之連接點為碳原子；且環烷基及環雜烷基中之各者獨立地包括(但不限於)單環、雙環、多環及橋聯環系統；

$L^1$為共價鍵、O、S、$NR^{16}$、-C(S)NH-、$C_{1-3}$伸烷基、$C_{1-3}$伸雜烷基、$C_{2-4}$伸烯基、$C_{2-4}$伸炔基、芳基或含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子的5員至6員雜芳基；其中該伸烷基、伸雜烷基、芳基及雜芳基各自獨立地經0至3個$R^9$取代；舉例而言，該5員至6員雜芳基包括(但不限於)噁二唑、噻二唑、三唑、吡唑、咪唑、異噻唑、噻唑、噁唑、異噁唑、吡咯、呋喃、噻吩、哌喃、吡啶、嗒嗪、嘧啶及吡嗪；

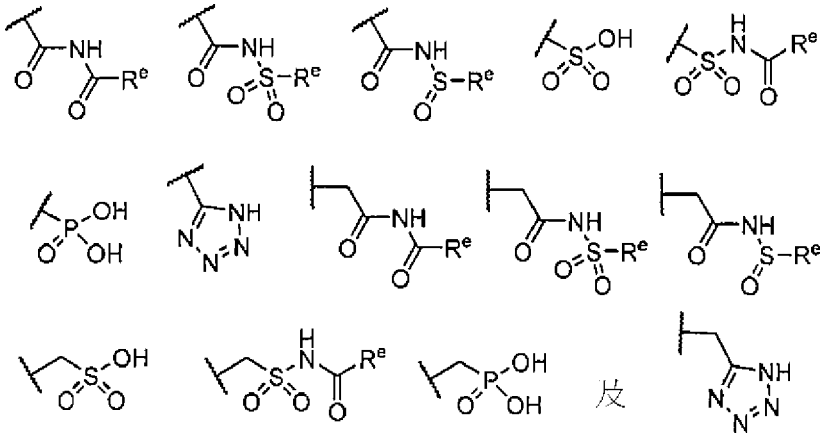
Z為6員至10員芳基、5員至10員雜芳基、3員至10員碳環基或4員至10員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基獨立地經0至5個$R^{10}$取代；

$L^2$各自獨立地為共價鍵、O、S、$NR^{17}$、$C_{1-3}$伸烷基或$C_{1-3}$伸雜烷基，其中該伸烷基及伸雜烷基獨立地經0至3個$R^{11}$取代；

$R^X$為$-(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z$或$-O(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z$；

e為0或1；

$R^Z$係選自-CN、-OH、$-C(O)OR^{13}$、$-C(O)NR^{14a}R^{14b}$、



及



；

$R^e$為$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$環烷基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基或苯基；

$R^1$為$C_{1-6}$烷基、$C_{3-5}$環烷基或$C_{4-6}$雜環基，其中該烷基、環烷基及雜環基各自獨立地經0至3個$R^{15}$取代；

$R^2$為6員至10員芳基、5員至10員雜芳基、3員至10員碳環基或4員至10員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基獨立地經0至5個$R^{16}$取代；

$R^3$及$R^7$各自獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、$C_{1-6}$烷基、烷基胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；

$R^4$、$R^6$、$R^8$、$R^{16}$及$R^{17}$各自獨立地為氫、$C_{1-6}$烷基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基；

$R^5$為氫、$C_{1-6}$烷基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基；

$R^{5a}$、$R^{5b}$、$R^{7a}$及$R^{7b}$各自獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、$C_{1-6}$烷基、烷基胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；

$R^9$及$R^{11}$各自獨立地為鹵基、側氧基、氰基、羥基、胺基、$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{4-6}$雜環基、烷基胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；

a為整數0、1、2或3；

$R^{10}$及$R^{16}$各自獨立地為鹵基、氰基、羥基、胺基、側氧基、$-OR^a$、$-SR^a$、=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、$C_{1-6}$鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、碳環基或雜環基；其中單獨或作為另一基團之一部分的該烷基、芳基、雜芳基、碳環基及雜環基各自獨立地經0至5個$R^d$取代；

$R^a$係選自$C_{1-6}$烷基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、碳環基、碳環基烷基、雜環基及雜環基烷基；

$R^b$各自獨立地為氫或$R^a$；

$R^c$各自獨立地為$R^b$，或替代地兩個$R^c$與其所鍵結之氮原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環基；

$R^d$各自獨立地選自$R^a$、烷氧基、鹵烷氧基、烷基胺基、環烷基胺基、雜環胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、環烷氧基、雜環基氧基、鹵烷氧基、烷氧基烷氧基、鹵烷胺基、烷氧基烷胺基、鹵烷氧基烷胺基、芳基胺基、芳烷基胺基、芳基氧基、芳烷氧基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、烷基硫基、鹵基、氰基、羥基、胺基、側氧基、$-OR^a$、$-SR^a$、=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$-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$；

$R^{12a}$及$R^{12b}$各自獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、$C_{1-6}$烷基、烷基胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；或替代地$R^{12a}$及$R^{12b}$與其所連接之原子一起形成3員或4員碳環或雜環；

$R^{13}$為氫、$C_{1-10}$烷基或糖基；

$R^{14a}$及$R^{14b}$各自獨立地為氫、$C_{1-6}$烷基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；且

$R^{15}$為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、$C_{1-6}$烷基、烷基胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基。

【0018】 在式(I)之前述實施例中之任一者中，$X^2$為N或$NR^4$。

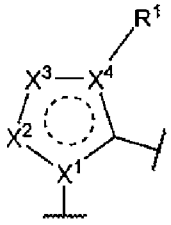
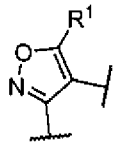
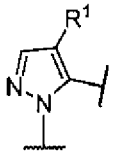
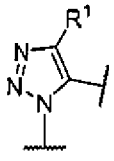
【0019】 在式(I)之前述實施例中之任一者中，與$E^3$或$E^2$之連接點亦為碳原子。

【0020】 在式(I)之前述實施例中之任一者中，B環為選自以下之部分：

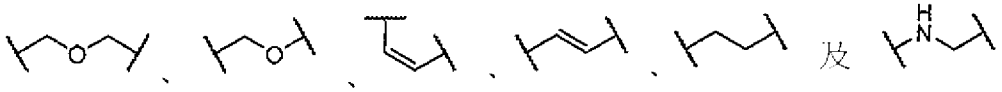

及

。

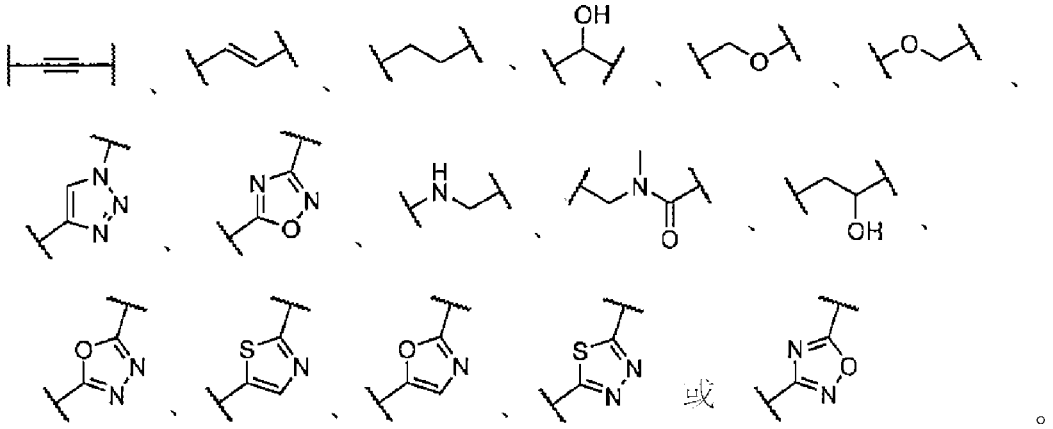
【0021】 在式(I)之前述實施例中之任一者中，


部分為選自

、

及

之環部分。

【0022】 在式(I)之前述實施例中之任一者中，$E^1$、$E^2$及$E^3$一起形成選自以下之部分：

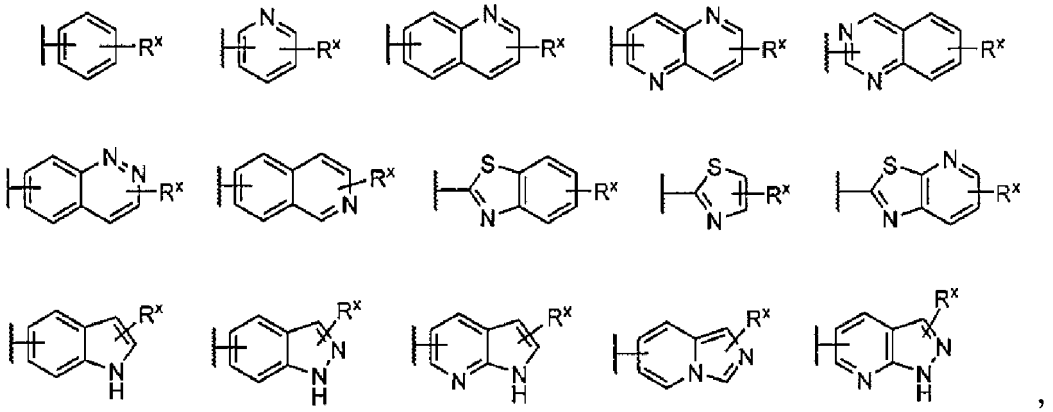

。

【0023】 在式(I)之前述實施例中之任一者中，$L^1$為共價鍵、



【0024】 在式(I)之前述實施例中之任一者中，Z為苯基、3員至7員環烷基、4員至10員環雜烷基或5員至10員雜芳基，其中該苯基、環烷基、環雜烷基及雜芳基獨立地經0至5個$R^{10}$取代，其中$R^{8}$與上文所定義相同。

【0025】 在式(I)之前述實施例中之任一者中，-Z-$R^{X}$係選自



其中Z部分進一步經0至3個$R^{10}$取代，且$R^{10}$與上文所定義相同。

【0026】 在式(I)之前述實施例中之任一者中，$R^{1}$為$C_{1-3}$烷基或$C_{3-5}$環烷基。

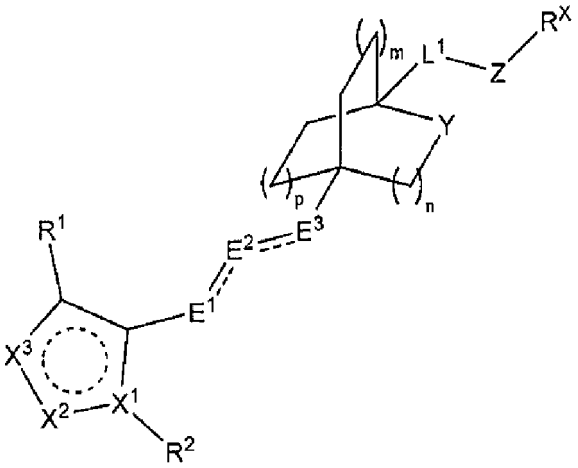
【0027】 在式(I)之前述實施例中之任一者中，$R^{2}$為苯基或6員雜芳基，其中該苯基及雜芳基獨立地經0至3個$R^{10}$取代。

【0028】 在式(I)之前述實施例中之任一者中，$L^{2}$為共價鍵。

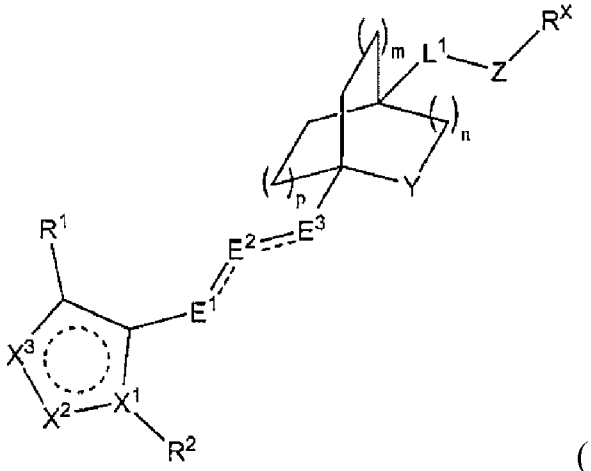
【0029】 在式(I)之前述實施例中之任一者中，$R^{X}$為-C(O)OH、-

$CH_2C(O)OH$、$-C(O)OCH_3$、$-CH_2C(O)OCH_3$、$-C(O)NH-S(O)_2-CH_3$或 四唑基。

【0030】 在本發明之一個實施例中，式(I)化合物由式(IIa)或式(IIb)表示：



(IIa)或



(IIb)，

其中

$X^1$為C或N；

$X^2$及$X^3$各自獨立地為CH、N、O或S；

$E^1$及$E^3$各自獨立地為共價鍵、O、S、N、NH、CH或$CH_2$；

$E^2$為O、S、N、NH、CH或$CH_2$；其中($E^1$與$E^2$)或($E^3$與$E^2$)形成單鍵或雙鍵；其限制條件為：(1) ($E^1$與$E^2$)及($E^3$與$E^2$)之間的鍵不都為雙鍵；及(2) $E^1$、$E^2$及$E^3$中之至少一者不為O、S、N或NH；

Y為O、S、NH或$CH_2$；

m、n及p各自獨立地為0或1；

$L^1$為共價鍵、$C_{1-3}$伸烷基、$C_{1-3}$伸雜烷基、$C_{2-4}$伸烯基、$C_{2-4}$伸炔基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子的5員至6員雜芳基；其中該伸烷基、伸雜烷基、芳基及雜芳基獨立地經0至3個$R^9$取代；

Z為苯基或5員至10員雜芳基，其中該苯基及雜芳基獨立地經0至3個$R^{10}$取代；

$R^X$為-C(O)OH；

$R^1$為$C_{1-6}$烷基或$C_{3-5}$環烷基，其中該烷基或環烷基經0至3個$R^{15}$取代；

$R^2$為苯基或6員雜芳基，其中該苯基或雜芳基經0至3個$R^{16}$取代；且

$R^9$、$R^{10}$、$R^{15}$及$R^{16}$與上文所定義相同。

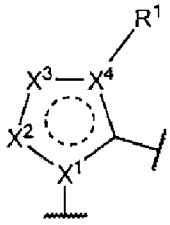
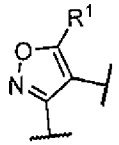
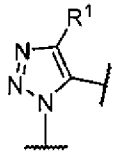
【0031】 在式(IIa)或式(IIb)之前述實施例中之任一者中，m、n及p為1；且Y為O或$CH_2$。

【0032】 在式(IIa)或式(IIb)之前述實施例中之任一者中，Y為$CH_2$；且$L^1$為含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子的5員至6員雜芳基，且Z為苯基或6員雜芳基；或替代地，$L^1$為共價鍵，且Z為5員至10員雜芳基；或替代地，$L^1$為$C_{1-3}$伸烷基、$C_{1-3}$伸雜烷基或$C_{2-4}$伸炔基，且Z為苯基或5員至10員雜芳基；其中該苯基及雜芳基各自獨立地經0至3個$R^9$取代。

【0033】 在式(IIa)或式(IIb)之前述實施例中之任一者中，Y為O；且$L^1$為含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子的5員至6員雜芳基，且Z為苯基或6員雜芳基；或替代地，$L^1$為共價鍵，且Z為5員至10員雜芳基；

或替代地，$L^1$為$C_{1-3}$伸雜烷基或$C_{2-4}$伸炔基，且Z為苯基或5員至10員雜芳基；其中該苯基及雜芳基各自獨立地經0至3個$R^9$取代。

【0034】 在式(IIa)或式(IIb)之前述實施例中之任一者中，

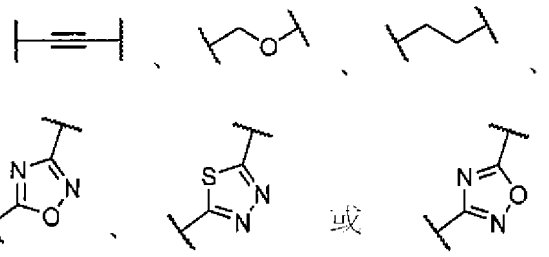




部分為選自 及 之環部分。

【0035】 在式(IIa)或式(IIb)之前述實施例中之任一者中，$E^1$、$E^2$及$E^3$一起形成選自以下之部分：



【0036】 在式(IIa)或式(IIb)之前述實施例中之任一者中，$L^1$為共價鍵或



【0037】 在式(IIa)或式(IIb)之前述實施例中之任一者中，Z為苯基、5員或6員單環雜芳基或8員至10員雙環雜芳基，其中該苯基或雜芳基獨立地經0至3個$R^{10}$取代。

【0038】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$X^1$為C。

【0039】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$X^2$為N。

【0040】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$X^3$為O。

【0041】 在式(I)之一個實施例中，$X^4$為C。

【0042】 在式(I)之一個實施例中，$X^1$為C且$X^4$為C。

【0043】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$X^2$及$X^3$中之一

者為N，且$X^2$及$X^3$中之另一者為O。

【0044】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$X^2$為N且$X^3$為O。

【0045】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$X^2$為O且$X^3$為N。

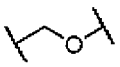
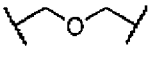
【0046】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$X^1$為C；$X^2$為N；且$X^3$為O。

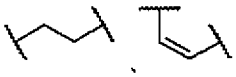
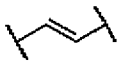
【0047】 在式(I)之一個實施例中，$X^1$為C；$X^2$及$X^3$中之一者為N，且$X^2$及$X^3$中之另一者為O；且$X^4$為C。

【0048】 在式(I)之一個實施例中，$X^1$為C；$X^2$為N；$X^3$為O；且$X^4$為C。

【0049】 在式(I)之一個實施例中，$X^1$為C；$X^2$為O；$X^3$為N；且$X^4$為C。

【0050】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$X^1$為N；$X^2$為N；且$X^3$為N。

【0051】 在式(I)之一個實施例中，$E^1$、$E^2$及$E^3$一起形成選自  及  之部分。

【0052】 在式(I)之一個實施例中，$E^1$、$E^2$及$E^3$一起形成選自  及  之部分。

【0053】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$R^1$為環丙基。

【0054】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$R^2$為苯基或吡啶基，其各自經零至2個$R^{16}$取代。

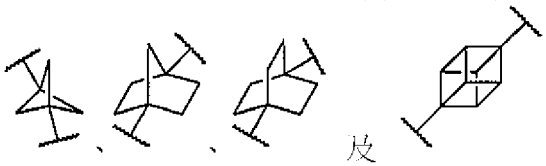
【0055】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$R^2$為經零至2

個$R^{16}$取代之苯基。

【0056】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$R^2$為經零至2個$R^{16}$取代之吡啶基。

【0057】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，各$R^{16}$獨立地為F、Cl、$-CH_3$、$-CF_3$、$-OCH_3$或$-OCF_3$。

【0058】 在式(I)之一個實施例中，$L^2$為共價鍵。

【0059】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，B環為選自  及之部分。

【0060】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，B環為選自  及  之部分。

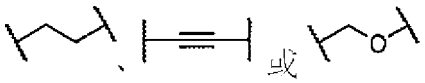
【0061】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，B環為  。

【0062】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，B環為選自  及  之部分。

【0063】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，B環為  。

【0064】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，B環為  。

【0065】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$L^1$為共價鍵、

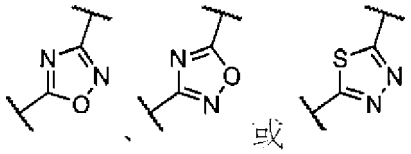



【0066】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$L^1$為共價鍵。

【0067】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$L^1$為：




【0068】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$L^1$為：




【0069】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，Z為苯基、吡唑基、噻唑基、噁二唑基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并[d]噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基或異喹啉基，其各自經零至2個$R^{10}$取代。

【0070】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，Z為苯基、吡啶基、苯并[d]噻唑基、喹啉基或異喹啉基，其各自經零至2個$R^{10}$取代。

【0071】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，Z為經零至2個$R^{10}$取代之苯基。

【0072】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，Z為經零至2個$R^{10}$取代之吡啶基。

【0073】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，Z為經零至2個$R^{10}$取代之苯并[d]噻唑基。

【0074】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，Z為喹啉基或異喹啉基，其各自經零至2個$R^{10}$取代。

【0075】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，Z為經零至2個$R^{10}$取代之喹啉基。

【0076】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，Z為經零至2個

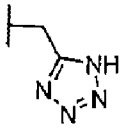
$R^{10}$取代之異喹啉基。

【0077】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，各$R^{10}$獨立地為F、Cl、-OH、-CN、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CF_2CH_3$、-$CH_2OCH_3$、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$OCH_2CHF_2$、-$OCH_2CF_3$、-$OCH_2C(CH_3)_2OH$、-$OCH_2CH_2OCH_3$、-$OCH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$OCH(CH_2Cl)(CH_2OH)$、-$OCH_2CH(CH_2Cl)(CH_2OH)$、-O($C_{3-5}$環烷基)、-$N(CH_3)_2$、-$S(O)_2CH_3$、-$CH_2$(環丙基)、-$CH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2$(環丙基)、-NH(環丙基)、-NH(苯基)、-O(氧雜環丁烷基)、-O(四氫呋喃基)、-O(四氫哌喃基)、-$OCH_2$(環丙基)、-$OCH_2$(環丁基)、-$OCH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2CH_2$(吡咯啶基)、環丙基、氮雜環丁烷基、(羥甲基)氮雜環丁烷基、氟氮雜環丁烷基、(二甲基胺基)氮雜環丁烷基、甲氧基氮雜環丁烷基、羥基氮雜環丁烷基、嗎啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、羥基哌啶基、吡咯啶基或羥基吡咯啶基。

【0078】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，各$R^{10}$獨立地為F、Cl、-OH、-CN、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$OCH_2CHF_2$、-$OCH_2CF_3$、-O($C_{3-5}$環烷基)、-$N(CH_3)_2$、-$S(O)_2CH_3$、-$CH_2$(環丙基)、-$CH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2$(環丙基)、-NH(環丙基)、-NH(苯基)、-O(氧雜環丁烷基)、-O(四氫呋喃基)、-O(四氫哌喃基)、-$OCH_2$(環丙基)、-$OCH_2$(環丁基)、-$OCH_2$(氧雜環丁烷基)、環丙基、氮雜環丁烷基、(羥甲基)氮雜環丁烷基、氟氮雜環丁烷基、(二甲基胺基)氮雜環丁烷基、甲氧基氮雜環丁烷基、羥基氮雜環丁烷基、嗎啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、羥基哌啶基、吡

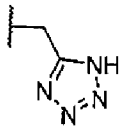
咯啶基或羥基吡咯啶基。

【0079】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，各$R^{10}$獨立地為-O($C_{3-5}$環烷基)、-$CH_2$(環丙基)、-$CH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2$(環丙基)、-NH(環丙基)、-NH(苯基)、-O(氧雜環丁烷基)、-O(四氫呋喃基)、-O(四氫哌喃基)、-$OCH_2$(環丙基)、-$OCH_2$(環丁基)、-$OCH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2CH_2$(吡咯啶基)、環丙基、氮雜環丁烷基、(羥甲基)氮雜環丁烷基、氟氮雜環丁烷基、(二甲基胺基)氮雜環丁烷基、甲氧基氮雜環丁烷基、羥基氮雜環丁烷基、嗎啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、羥基哌啶基、吡咯啶基或羥基吡咯啶基。

【0080】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$R^x$為-C(O)OH、-$CH_2$C(O)OH或  。

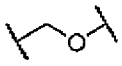
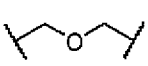
【0081】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$R^x$為-C(O)OH或-$CH_2$C(O)OH。

【0082】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$R^x$為-C(O)OH。

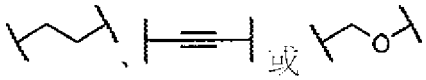
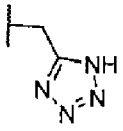
【0083】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$R^x$為  。

【0084】 在式(I)之一個實施例中，a為零或1。

【0085】 在式(I)之一個實施例中，a為零。

【0086】 在式(I)之一個實施例中，$X^1$為C；$X^2$為N；$X^3$為O；$X^4$為C；$R^1$為環丙基；$L^2$為共價鍵；$R^2$為苯基或吡啶基，其各自經零至2個$R^{16}$取代；$E^1$、$E^2$及$E^3$一起形成選自  及  之部分；且B環為選自


之部分。

【0087】 在式(I)、式(IIa)或式(IIb)之一個實施例中，$L^1$為共價鍵、  ；B環為  ；且Z為苯基、吡啶基、苯并[d]噻唑基、喹啉基或異喹啉基，其各自經零至2個$R^{10}$取代；$R^x$為-C(O)OH、-$CH_2C(O)OH$或  ；且各$R^{10}$獨立地為F、Cl、-OH、-CN、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CF_2CH_3$、-$CH_2OCH_3$、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$OCH_2CHF_2$、-$OCH_2CF_3$、-$OCH_2C(CH_3)_2OH$、-$OCH_2CH_2OCH_3$、-$OCH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$OCH(CH_2Cl)(CH_2OH)$、-$OCH_2CH(CH_2Cl)(CH_2OH)$、-$O(C_{3-5}$環烷基)、-$N(CH_3)_2$、-$S(O)_2CH_3$、-$CH_2$(環丙基)、-$CH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2$(環丙基)、-NH(環丙基)、-NH(苯基)、-O(氧雜環丁烷基)、-O(四氫呋喃基)、-O(四氫哌喃基)、-$OCH_2$(環丙基)、-$OCH_2$(環丁基)、-$OCH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2CH_2$(吡咯啶基)、環丙基、氮雜環丁烷基、(羥甲基)氮雜環丁烷基、氟氮雜環丁烷基、(二甲基胺基)氮雜環丁烷基、甲氧基氮雜環丁烷基、羥基氮雜環丁烷基、嗎啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、羥基哌啶基、吡咯啶基或羥基吡咯啶基。

【0088】 一個實施例提供一種式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

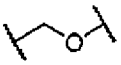
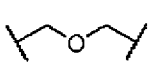
$X^1$為C；$X^2$為N；$X^3$為O；$X^4$為C；

$R^1$為環丙基；

$L^2$為共價鍵；

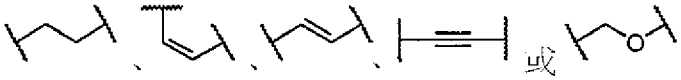
$R^2$為苯基或吡啶基，其各自經零至2個$R^{16}$取代；

各$R^{16}$獨立地為F、Cl、-$CH_3$、-$CF_3$、-$OCH_3$或-$OCF_3$；

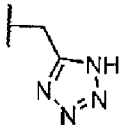
$E^1$、$E^2$及$E^3$一起形成選自  及  之部分；

B環為  ；

a為0；

$L^1$為共價鍵、  ；

Z為苯基、吡啶基、苯并[d]噻唑基、喹啉基或異喹啉基，其各自經零至2個$R^{10}$取代；

$R^x$為-C(O)OH、-$CH_2$C(O)OH或  ；且

各$R^{10}$獨立地為F、Cl、-OH、-CN、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CF_2CH_3$、-$CH_2OCH_3$、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$OCH_2CHF_2$、-$OCH_2CF_3$、-$OCH_2C(CH_3)_2OH$、-$OCH_2CH_2OCH_3$、-$OCH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$OCH(CH_2Cl)(CH_2OH)$、-$OCH_2CH(CH_2Cl)(CH_2OH)$、-$O(C_{3-5}$環烷基)、-$N(CH_3)_2$、-$S(O)_2CH_3$、-$CH_2$(環丙基)、-$CH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2$(環丙基)、-NH(環丙基)、-NH(苯基)、-O(氧雜環丁烷基)、-O(四氫呋喃基)、-O(四氫哌喃基)、-$OCH_2$(環丙基)、-$OCH_2$(環丁基)、-$OCH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2CH_2$(吡咯啶基)、環丙基、氮雜環丁烷基、(羥甲基)氮雜環丁烷基、氟氮雜環丁烷基、(二甲基胺基)氮雜環丁烷基、甲氧基氮雜環丁烷基、羥基氮雜環丁烷基、嗎啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、羥基哌啶基、吡咯啶基或羥基吡咯

啶基。

【0089】一個實施例提供一種式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

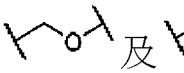
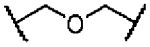
$X^1$為C；$X^2$為N；$X^3$為O；$X^4$為C；

$R^1$為環丙基；

$L^2$為共價鍵；

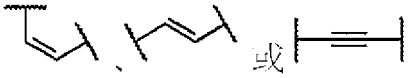
$R^2$為苯基或吡啶基，其各自經零至2個$R^{16}$取代；

各$R^{16}$獨立地為F、Cl、-$CH_3$、-$CF_3$、-$OCH_3$或-$OCF_3$；

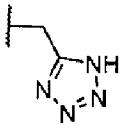
$E^1$、$E^2$及$E^3$一起形成選自  及  之部分；

B環為  ；

a為0；

$L^1$為  ；

Z為苯基、吡啶基、苯并[d]噻唑基、喹啉基或異喹啉基，其各自經零至2個$R^{10}$取代；

$R^x$為-C(O)OH、-$CH_2$C(O)OH或  ；且

各$R^{10}$獨立地為F、Cl、-OH、-CN、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CF_2CH_3$、-$CH_2OCH_3$、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$OCH_2CHF_2$、-$OCH_2CF_3$、-$OCH_2C(CH_3)_2OH$、-$OCH_2CH_2OCH_3$、-$OCH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$OCH(CH_2Cl)(CH_2OH)$、-$OCH_2CH(CH_2Cl)(CH_2OH)$、-O($C_{3-5}$環烷基)、-$N(CH_3)_2$、-$S(O)_2CH_3$、-$CH_2$(環丙基)、-$CH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2$(環丙基)、-NH(環丙基)、-

NH(苯基)、-O(氧雜環丁烷基)、-O(四氫呋喃基)、-O(四氫哌喃基)、-$OCH_2$(環丙基)、-$OCH_2$(環丁基)、-$OCH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2CH_2$(吡咯啶基)、環丙基、氮雜環丁烷基、(羥甲基)氮雜環丁烷基、氟氮雜環丁烷基、(二甲基胺基)氮雜環丁烷基、甲氧基氮雜環丁烷基、羥基氮雜環丁烷基、嗎啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、羥基哌啶基、吡咯啶基或羥基吡咯啶基。

【0090】 一個實施例提供一種式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

$X^1$為C；$X^2$為N；$X^3$為O；$X^4$為C；

$R^1$為環丙基；

$L^2$為共價鍵；

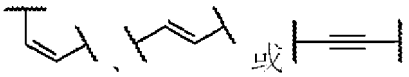
$R^2$為苯基或吡啶基，其各自經零至2個$R^{16}$取代；

各$R^{16}$獨立地為F、Cl、-$CH_3$、-$CF_3$、-$OCH_3$或-$OCF_3$；

$E^1$、$E^2$及$E^3$一起形成選自  之部分；

B環為  ；

a為0；

$L^1$為  ；

Z為苯基、喹啉基或異喹啉基，其各自經零至2個$R^{10}$取代；

$R^x$為-C(O)OH；且

各$R^{10}$獨立地為F、Cl、-OH、-CN、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CF_2CH_3$、-$CH_2OCH_3$、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$OCH_2CHF_2$、-$OCH_2CF_3$、-O($C_{3-5}$環烷基)、-$N(CH_3)_2$、-$S(O)_2CH_3$、-$CH_2$(環丙基)、-

$CH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2$(環丙基)、-NH(環丙基)、-NH(苯基)、-O(氧雜環丁烷基)、-O(四氫呋喃基)、-O(四氫哌喃基)、-$OCH_2$(環丙基)、-$OCH_2$(環丁基)、-$OCH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2CH_2$(吡咯啶基)、環丙基、氮雜環丁烷基、(羥甲基)氮雜環丁烷基、氟氮雜環丁烷基、(二甲基胺基)氮雜環丁烷基、甲氧基氮雜環丁烷基、羥基氮雜環丁烷基、嗎啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、羥基哌啶基、吡咯啶基或羥基吡咯啶基。

【0091】 一個實施例提供一種式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

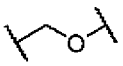
$X^1$為C；$X^2$為N；$X^3$為O；$X^4$為C；

$R^1$為環丙基；

$L^2$為共價鍵；

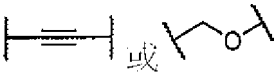
$R^2$為吡啶基，其各自經零至2個$R^{16}$取代；

各$R^{16}$獨立地為F、Cl、-$CH_3$、-$CF_3$、-$OCH_3$或-$OCF_3$；

$E^1$、$E^2$及$E^3$一起形成選自  之部分；

B環為  ；

a為0；

$L^1$為  ；

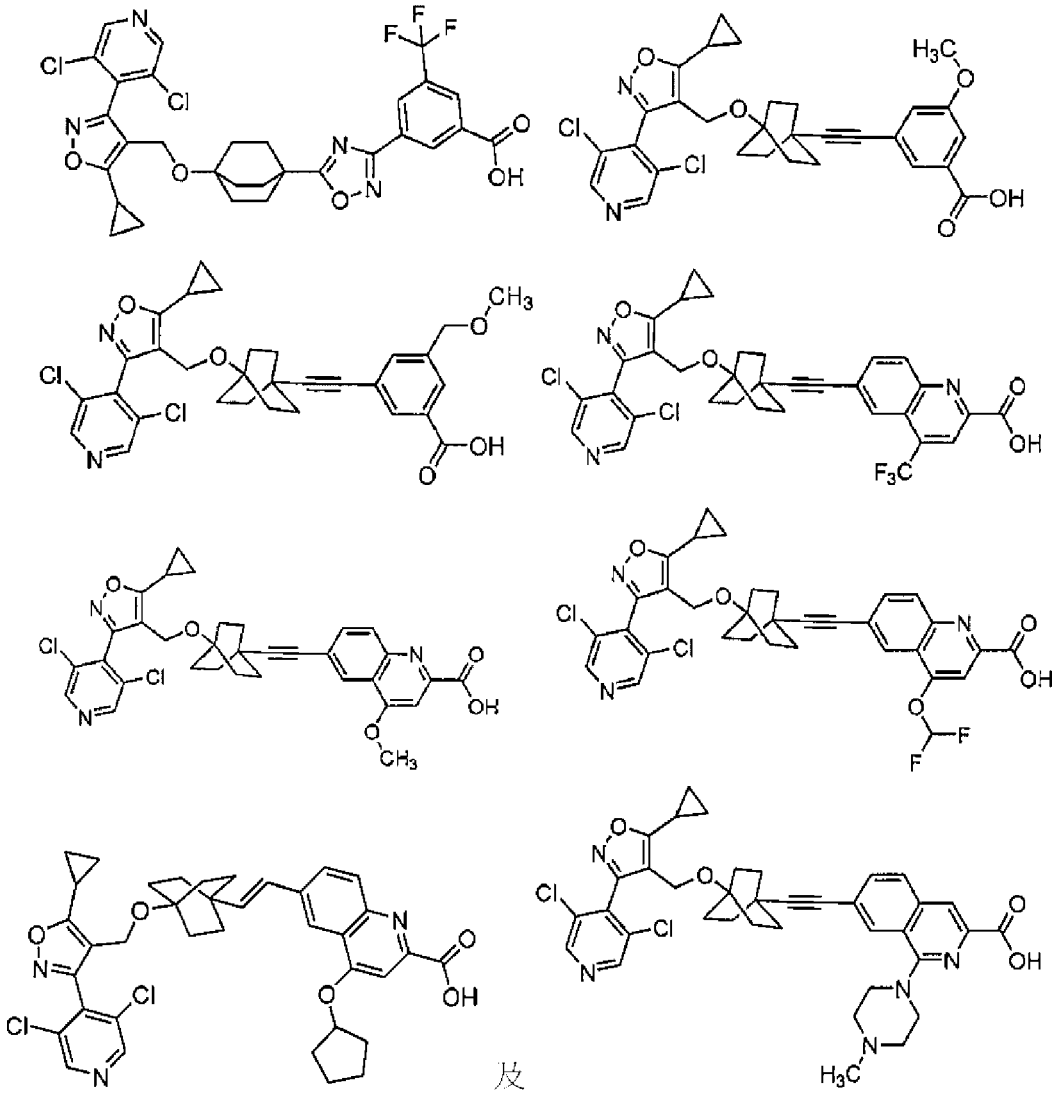
Z為苯基、喹啉基或異喹啉基，其各自經零至2個$R^{10}$取代；

$R^x$為-C(O)OH；且

各$R^{10}$獨立地為F、Cl、-OH、-CN、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CF_2CH_3$、-$CH_2OCH_3$、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$OCH_2CHF_2$、-$OCH_2CF_3$、-O($C_{3-5}$環烷基)、-$N(CH_3)_2$、-$S(O)_2CH_3$、-$CH_2$(環丙基)、-

$CH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2$(環丙基)、-NH(環丙基)、-NH(苯基)、-O(氧雜環丁烷基)、-O(四氫呋喃基)、-O(四氫哌喃基)、-$OCH_2$(環丙基)、-$OCH_2$(環丁基)、-$OCH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2CH_2$(吡咯啶基)、環丙基、氮雜環丁烷基、(羥甲基)氮雜環丁烷基、氟氮雜環丁烷基、(二甲基胺基)氮雜環丁烷基、甲氧基氮雜環丁烷基、羥基氮雜環丁烷基、嗎啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、羥基哌啶基、吡咯啶基或羥基吡咯啶基。

【0092】 一個實施例提供一種式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中該化合物係選自：



及



。

【0093】 在一個實施例中，本發明尤其提供選自如本說明書中所描

述之任一實例之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0094】

II. 醫藥組合物、治療用途及組合

在另一實施例中，本發明提供一種組合物，其包含本發明化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

【0095】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑以及本發明化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

【0096】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑以及治療有效量的本發明化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

【0097】 在另一實施例中，本發明提供一種用於製備本發明化合物之方法。

【0098】 在另一實施例中，本發明提供一種用於製備本發明化合物之中間物。

【0099】 在另一實施例中，本發明提供一種如上文所定義之醫藥組合物，其進一步包含一或多種其他治療劑。

【0100】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療需要此類治療之患者之與膽酸調節異常相關的疾病、病症或病狀的方法，且該方法包含向該患者投與治療有效量的本發明化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0101】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療需要此類治療之患者之與法尼醇X受體(FXR)活性相關的疾病、病症或病狀的方法，其包含向該患者投與治療有效量的本發明化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0102】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療該疾病、病症或病狀之方法，其包含單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑組合地，向需要此類治療之患者投與治療有效量的本發明化合物中之至少一者。

【0103】 在另一實施例中，本發明提供一種用於在患者中引發法尼醇X受體(FXR)促效效應之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本發明化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0104】 在一些實施例中，該疾病、病症或病狀與FXR功能障礙相關，包括病理性纖維化、癌症、發炎性病症、代謝性或膽汁鬱積性病症。

【0105】 在一些實施例中，該疾病、病症或病狀與纖維化相關，包括肝纖維化、膽纖維化、腎纖維化、心臟纖維化、皮膚纖維化、眼纖維化及胰纖維化。

【0106】 在其他實施例中，該疾病、病症或病狀與細胞增生性病症相關，諸如癌症。在一些實施例中，癌症包括實體腫瘤生長或瘤形成。在其他實施例中，癌症包括腫瘤轉移。在一些實施例中，癌症為肝臟、膽囊、小腸、大腸、腎臟、前列腺、膀胱、血液、骨頭、大腦、乳房、中樞神經系統、子宮頸、結腸、子宮內膜、食道、生殖器、泌尿生殖道、頭部、喉、肺部、肌肉組織、頸部、口腔黏膜或鼻黏膜、卵巢、胰臟、皮

膚、脾、胃、睾丸或甲狀腺之癌症。在其他實施例中，癌症為癌瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤或精原細胞瘤。

【0107】 可根據本發明預防、調節或治療的與FXR活性相關的疾病、病症或病狀之實例包括(但不限於)移植注射、纖維化病症(例如肝纖維化、腎纖維化)、發炎性病症(例如急性肝炎、慢性肝炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD))以及細胞增生性病症(例如癌症、骨髓瘤、纖維瘤、肝細胞癌、結腸直腸癌、前列腺癌、白血病、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、實體腫瘤)。

【0108】 適合藉由本發明化合物預防或治療之纖維化病症、發炎性病症以及細胞增生性病症包括(但不限於)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、酒精性或非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、藥物誘發性肝炎、膽汁性肝硬化、門靜脈高血壓、再生障礙、肝臟機能減退、肝血流紊亂(hepatic blood flow disorder)、腎病變、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD)、胰腺分泌異常、良性前列腺增生、神經病性膀胱疾病、糖尿病性腎病變、病灶性節段性腎小球硬化、IgA腎病變、藥物或移植誘發之腎病變、自體免疫腎病變、狼瘡性腎炎、肝纖維化、腎纖維化、慢性腎病(CKD)、糖尿病性腎病(DKD)、皮膚纖維化、瘢痕瘤、全身性硬化症、硬皮病、病毒誘發之纖維化、特發性肺纖維化(IPF)、間質性肺病、非特異性間質性肺炎(NSIP)、尋常性間質性肺炎(UIP)、放射線誘發之纖維化、家族性肺纖維化、氣管纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、脊髓腫瘤、椎間盤突出、椎管狹窄症、心臟衰竭、心臟纖維化、血管纖維化、血管周圍纖維化、口蹄疫、癌症、骨髓瘤、纖維瘤、肝細胞癌、結腸直腸癌、前列腺癌、白血

病、慢性淋巴球性白血病、卡堡氏肉瘤、實體腫瘤、腦梗塞、腦出血、神經痛、周邊神經病變、年齡相關黃斑變性(AMD)、青光眼、眼纖維化、角膜瘢痕、糖尿病性視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變(PVR)、瘢痕性類天疱瘡、青光眼濾過手術瘢痕、克羅恩氏病(Crohn's disease)或全身性紅斑性狼瘡症；由創傷癒合異常引起之瘢痕瘤形成；器官移植之後出現的纖維化、骨髓纖維化及類纖維瘤。在一個實施例中，本發明提供一種用於治療纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症之方法，其包含單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑組合地，向需要此類治療之患者投與治療有效量的本發明化合物中之至少一者。

【0109】 在另一實施例中，本發明提供一種用於療法之本發明化合物。

【0110】 在另一實施例中，本發明提供一種用於療法之本發明化合物，該療法係用於治療其纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症。

【0111】 在另一實施例中，本發明亦提供本發明化合物之用途，其係用於製造用以治療其纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症之藥劑。

【0112】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的第一及第二治療劑，其中該第一治療劑為本發明化合物。

【0113】 在另一實施例中，本發明提供同時、分開或依序用於療法中之本發明化合物與其他治療劑之組合製劑。

【0114】 在另一實施例中，本發明提供同時、分開或依序用於治療纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症之本發明化合物與其他治療劑

之組合製劑。

【0115】本發明之化合物可與其他治療劑組合使用，該(等)其他治療劑諸如一或多種抗纖維化治療劑及/或消炎治療劑。

【0116】在一個實施例中，用於組合醫藥組合物或組合方法或組合用途中之其他治療劑係選自以下治療劑中之一或多者(較佳一至三者)：TGFβ受體抑制劑(例如，高倫替布(galunisertib))；TGFβ合成抑制劑(例如，吡非尼酮(pirfenidone))；血管內皮生長因子(VEGF)、血小板源生長因子(PDGF)及纖維母細胞生長因子(FGF)受體激酶之抑制劑(例如，尼達尼布(nintedanib))；人類化抗$\alpha_V\beta6$整合素單株抗體(例如，3G9)；人類重組正五聚素蛋白-2；重組人類血清澱粉狀蛋白P；針對TGFβ-1、TGFβ-2及TGFβ-3之重組人類抗體；內皮素受體拮抗劑(例如，馬西替坦(macitentan))；干擾素γ；c-Jun胺基末端激酶(JNK)抑制劑(例如，4-[[9-[(3S)-四氫-3-呋喃基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)胺基]-9*H*-嘌呤-2-基]胺基]-反-環己醇)；3-戊基苯乙酸(PBI-4050)；含有錳(III)之經四取代卟啉衍生物；靶向伊紅趨素-2之單株抗體；介白素-13 (IL-13)抗體(例如，雷布瑞奇單抗(lebrikizumab)、塔羅金單抗(tralokinumab))；靶向介白素4 (IL-4)及介白素13 (IL-13)之雙特異性抗體；NK1速激肽受體促效劑(例如，$Sar^9$、$Met(O_2)^{11}$-P物質)；辛曲德開貝舒托(Cintredekin Besudotox)；針對結締組織生長因子之人類重組DNA源性IgG1 κ單株抗體；及選擇性用於CC-趨化激素配位體2之全人類IgG1 κ抗體(例如，卡魯單抗(carlumab)、CCX140)；抗氧化劑(例如，N-乙醯半胱胺酸)；磷酸二酯酶5 (PDE5)抑制劑(例如，西地那非(sildenafil))；用於治療阻塞性氣管疾病之藥劑，諸如蕈毒鹼拮抗劑(例如，噻托銨(tiotropium)、溴化丙托銨(ipatropium

bromide))；腎上腺素β2促效劑(例如，舒喘靈(salbutamol)、沙美特羅(salmeterol))；皮質類固醇(例如，曲安西龍(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、氟替卡松(fluticasone))；免疫抑制劑(例如，他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、吡美莫司(pimecrolimus))；及適用於治療纖維化病狀(諸如肝纖維化、膽纖維化及腎纖維化)、非酒精性脂肪肝病(NALFD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、心臟纖維化、特發性肺纖維化(IPF)及全身性硬化症之治療劑。適用於治療該等纖維化病狀之治療劑包括(但不限於) FXR促效劑(例如，OCA、GS-9674及LJN452)；LOXL2抑制劑(例如，辛圖珠單抗(simtuzumab))；LPA1拮抗劑(例如，BMS-986020及SAR 100842)；PPAR調節劑(例如，埃菲卟啉(elafibrinor)、吡格列酮(pioglitazone)及沙格列讓(saroglitazar)、IVA337)；SSAO/VAP-1抑制劑(例如，PXS-4728A及SZE5302)；ASK-1抑制劑(例如，GS-4997或勝龍塞替(selonsertib))；ACC抑制劑(例如，CP-640186及NDI-010976或GS-0976)；FGF21模擬物(例如，LY2405319及BMS-986036)；卡斯蛋白酶抑制劑(例如，恩利卡生(emricasan))；NOX4抑制劑(例如，GKT137831)；MGAT2抑制劑(例如，BMS-963272)；αV整合素抑制劑(例如，阿吐珠單抗(abituzumab))；及膽酸/脂肪酸結合物(例如，阿雷美羅(aramchol))。本發明之各種實施例之FXR促效劑亦可與一或多種治療劑組合使用，該一或多種治療劑諸如CCR2/5抑制劑(例如，森尼韋若(cenicriviroc))；半乳糖凝集素-3抑制劑(例如，TD-139、GR-MD-02)；白三烯受體拮抗劑(例如，泰魯斯特(tipelukast)、孟魯司特(montelukast))；SGLT2抑制劑(例如，達格列淨(dapagliflozin)、瑞格列淨(remogliflozin))；GLP-1受體促效劑(例如，利拉魯肽

(liraglutide)及司美魯肽(semaglutide))；FAK抑制劑(例如，GSK-2256098)；CB1反向促效劑(例如，JD-5037)；CB2促效劑(例如，APD-371及JBT-101)；自分泌運動因子抑制劑(例如，GLPG1690)；脯胺醯基第三RNA合成酶抑制劑(例如，鹵夫酮(halofugenone))；FPR2促效劑(例如，ZK-994)；及THR促效劑(例如，MGL:3196)。在另一實施例中，用於組合醫藥組合物或組合方法或組合用途中之其他治療劑係選自免疫腫瘤劑中之一或多者(較佳一至三者)，該等免疫腫瘤劑諸如阿侖單抗(Alemtuzumab)、阿特珠單抗(Atezolizumab)、伊匹單抗(Ipilimumab)、納武單抗(Nivolumab)、奧伐木單抗(Ofatumumab)、派姆單抗(Pembrolizumab)及利妥昔單抗(Rituximab)。

【0117】本發明化合物可藉由任何適合手段投與以用於本文中所描述用途中之任一者，例如：經口投與，諸如錠劑、膠囊(其各自包括持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、散劑、顆粒、酏劑、酊劑、懸浮液、糖漿及乳液；舌下投與；經頰投與；非經腸投與，諸如經皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射，或輸注技術(例如，呈無菌可注射水溶液或非水溶液或懸浮液之形式)；經鼻投與，包括投與至鼻黏膜，諸如藉由吸入噴霧；體表投與，諸如以乳膏或軟膏之形式；或經直腸投與，諸如以栓劑形式。其可單獨投與，但一般將與基於所選投藥途徑及標準醫藥實踐選擇的醫藥載劑一起投與。

【0118】術語「醫藥組合物」意謂包含本發明化合物與至少一種其他醫藥學上可接受之載劑之組合的組合物。「醫藥學上可接受之載劑」係指此項技術中一般接受用於向動物(尤其哺乳動物)遞送生物活性劑之介質，視投藥模式之性質及劑型而定，包括(亦即)佐劑、賦形劑或媒劑，諸

如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流動調節劑、崩解劑、濕潤劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及施配劑。醫藥學上可接受之載劑根據一般技術者範圍內的多個因素調配。此等因素包括(但不限於)：所調配之活性劑的類型及性質；向其投與含該藥劑之組合物的個體；組合物之預期投與途徑；以及所靶向之治療適應症。醫藥學上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質，以及各種固體及半固體劑型。除活性劑以外，此類載劑可包括多種不同成分及添加劑，此類額外成分出於一般技術者熟知之多種原因(例如使活性劑、黏合劑穩定等)包括於調配物中。醫藥學上可接受之適合載劑及涉及其選擇之因素的描述見於多種可容易獲得之來源中，諸如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版(1990)。

【0119】 如本文所使用，術語「治療(treating/treatment)」係指藉由使用本發明之化合物或組合物獲得有益或期望結果(包括臨床結果)之方法。出於本發明之目的，有益或期望之臨床結果包括(但不限於)以下中之一或多者：降低由疾病、病症或病狀引起之一或多種症狀之嚴重程度及/或頻率；降低疾病、病症或病狀之程度或使疾病、病症或病狀消退；使疾病、病症或病狀穩定(例如預防或延遲疾病、病症或病狀之惡化)；延遲或減慢疾病、病症或病狀之進展；改善疾病、病症或病狀狀態；減小治療疾病、病症或病狀所需之一或多種其他藥劑之劑量；及/或增加生活品質。

【0120】 本發明化合物之給藥方案將當然視已知因素而變化，諸如特定藥劑之藥力學特徵及其投藥模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學病狀及體重；症狀之性質及程度；同時發生之治療的種類；治療頻率；投藥途徑、患者之腎功能及肝功能以及所需作用。

【0121】 藉助於一般指導，各活性成分在用於指定作用時的每日經口劑量將介於每天約0.01至約5000 mg之間，較佳每天約0.01至約1000 mg之間，且最佳每天約0.01至約250 mg之間範圍內。靜脈內投與時，在恆定速率輸注期間最佳劑量將在每分鐘約0.01至約10 mg/kg之範圍內。本發明化合物可以單次日劑量投與，或每日總劑量可分成每天兩次、三次或四次投與。

【0122】 化合物通常以與針對預期投藥形式(例如口服錠劑、膠囊、酏劑及糖漿)適當選擇且與習知醫藥實踐相符的適合醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥載劑)之混雜物形式投與。

【0123】 適合於投與之劑型(醫藥組合物)可含有每劑量單位約0.1毫克至約2000毫克之活性成分。在此等醫藥組合物中，活性成分通常將以按該組合物之總重量計約0.1-95重量%之量存在。

【0124】 用於口服投藥之典型膠囊含有本發明化合物中之至少一者(250 mg)、乳糖(75 mg)及硬脂酸鎂(15 mg)。混合物通過60目篩且裝入1號明膠膠囊中。

【0125】 藉由將至少一種本發明化合物(250 mg)無菌置入小瓶中，無菌冷凍-乾燥及密封來製造典型可注射製劑。對於使用，將小瓶之內含物與2 mL生理食鹽水混合以產生可注射製劑。

【0126】 本發明在其範疇內包括醫藥組合物，該等醫藥組合物包含單獨或與醫藥載劑組合的治療有效量之至少一種本發明化合物作為活性成分。視情況，本發明化合物可單獨、與本發明之其他化合物組合或與一或多種(較佳一至三種)其他治療劑組合使用，該(等)其他治療劑例如ASK-1抑制劑、CCR2/5拮抗劑、自分泌運動因子抑制劑、LPA1受體拮抗劑或其

他醫藥活性物質。

【0127】 以上其他治療劑與本發明化合物組合使用時可以例如*Physicians' Desk Reference* (如上文所陳述的專利中)中所指示的量或另外由一般技術者確定的量使用。

【0128】 尤其當以單個劑量單元形式提供時，組合之活性成分之間可能存在化學相互作用。因此，當本發明化合物及第二治療劑以單個劑量單位組合時，儘管活性成分以單個劑量單位組合，但仍對其進行調配，使活性成分之間的物理接觸降至最低(亦即降低)。舉例而言，一種活性成分可包覆腸溶包衣。藉由對活性成分中的一種包覆腸溶包衣，不僅可使組合之活性成分之間的接觸降至最低，而且可控制此等組分中之一者在胃腸道中的釋放，使得此等組分中之一者不在胃中釋放，而是在腸中釋放。活性成分中之一者亦可包覆有影響在整個胃腸道中持續釋放的物質，且亦用以使組合之活性成分之間的物理接觸降至最低。此外，持久釋放之組分可額外包覆腸溶包衣使得此組分之釋放僅在腸道中發生。另一方法將涉及組合產物之調配，其中一種組分包覆有持續及/或腸釋放聚合物，且另一組分亦包覆有諸如低黏度級別之羥丙基甲基纖維素(HPMC)的聚合物或此項技術中已知的其他適合物質，以進一步分離活性組分。聚合物包衣用以形成與另一組分之相互作用的額外屏障。

【0129】 此等以及其他方法使本發明之組合產物的組分之間的接觸降至最低，熟習此項技術者將容易顯而易知是在單個劑型中投與還是以各別形式藉由相同方式同時投與，只要與本發明相符。

【0130】 本發明化合物可單獨或與一或多種(較佳一至三種)其他治療劑組合投與。「組合投與」或「組合療法」意謂同時向所治療之哺乳動

物投與本發明化合物及一或多種(較佳一至三種)其他治療劑。當組合投與時，各組分可同時投與或以任何順序依序在不同時間點投與。因此，各組分可單獨但時間上充分接近地投與，以便提供所需治療性效應。

【0131】 本發明化合物亦適用作涉及FXR促效劑之測試或分析中的標準或參考化合物，例如作為品質標準或對照。此類化合物可提供於例如用於涉及FXR促效劑活性之醫藥研究的市售套組中。舉例而言，本發明化合物可在分析中用作參考物以使其已知活性與具有未知活性的化合物相比較。此將確保實驗者正確進行分析且提供比較基礎，當測試化合物為參考化合物之衍生物時尤其如此。當研發新分析法或方案時，本發明化合物可用於測試其效用。

【0132】 本發明亦涵蓋製品。如本文中所使用，製品意欲包括(但不限於)套組及封裝。本發明之製品包含：(a)第一容器；(b)位於該第一容器內之醫藥組合物，其中該組合物包含：第一治療劑，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽形式；以及(c)藥品說明書，其陳述該醫藥組合物可用於治療血脂異常及其後遺症。在另一實施例中，藥品說明書陳述該醫藥組合物可與第二治療劑組合(如上文所定義)用於治療纖維化及其後遺症。製品可進一步包含：(d)第二容器，其中組分(a)及(b)位於第二容器中，且組分(c)位於第二容器內或外。位於第一及第二容器內意謂各別容器將條目保持於其邊界內。

【0133】 第一容器為用於容納醫藥組合物之盛器。此容器可用於製造、儲存、運送及/或個別/整體出售。第一容器意欲涵蓋瓶子、罐、小瓶、燒瓶、注射器、試管(例如用於乳膏製劑)或用以製備、容納、存儲或分配藥物產品之任何其他容器。

【0134】 第二容器為用於容納第一容器及視情況存在之藥品說明書的容器。第二容器之實例包括(但不限於)盒子(例如卡紙板或塑膠)、板條箱、紙盒、袋(例如紙袋或塑膠袋)、小袋及大袋。藥品說明書可經由膠帶、膠、短纖維或另一附著方法物理附著於第一容器之外部，或其可留在第二容器內部而不藉助於任何物理方式附著於第一容器。或者，包裝說明書位於第二容器外部上。當位於第二容器之外部上時，藥品說明書較佳經膠帶、膠、短纖維或另一附著方法物理附著。或者，其可與第二容器外部相鄰或接觸但不物理附著。

【0135】 藥品說明書為敍述與第一容器內之醫藥組合物有關之資訊的標記、標籤、標記物等。所述資訊通常將由控管出售製品之地區的監管機構(例如美國食品與藥物管理局(the United States Food and Drug Administration))決定。較佳地，包裝說明書具體敍述醫藥組合物已審批通過之適應症。包裝說明書可由任何材料製成，個人可從上面讀取其中或其上所含之資訊。較佳地，藥品說明書為上面已形成(例如印刷或塗覆)所要資訊的可印刷材料(例如紙、塑膠、卡紙板、箔、黏著劑背襯紙或塑膠等)。

【0136】

III. 定義

在整個說明書及隨附申請專利範圍中，既定化學式或名稱應涵蓋其所有立體異構體及光學異構體及外消旋物(若此等異構體存在)。除非另外指明，否則所有對掌性(對映異構體及非對映異構體)及外消旋形式屬於本發明之範疇內。化合物中亦可存在C=C雙鍵、C=N雙鍵、環系統及其類似物之多種幾何異構體，且所有此類穩定異構體均涵蓋於本發明中。本發明

化合物之順式及反式(或*E*型及*Z*型)幾何異構體已描述且可以異構體混合物形式或以經分離之異構體形式分離。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。光學活性形式可藉由解析外消旋形式或藉由自光學活性起始物質合成來製備。用於製備本發明化合物的所有方法及其中製備的中間物視為本發明之一部分。製備對映異構或非對映異構產物時，其可藉由習知方法分離，例如藉由層析或分步結晶加以分離。視製程條件而定，本發明之最終產物係以游離(中性)形式或鹽形式獲得。此等最終產物之游離形式與鹽皆屬於本發明之範疇。若有此需要，可將化合物之一種形式轉化成另一種形式。游離鹼或酸可轉化成鹽；鹽可轉化成游離化合物或另一種鹽；本發明之異構體化合物之混合物可分離成個別異構體。呈游離形式之本發明化合物及其鹽可以多種互變異構體形式存在，其中氫原子轉置至分子之其他部分且分子中之原子之間的化學鍵因此重排。應理解，所有互變異構形式只要可能存在則均包括於本發明內。如本文中所使用，「本發明化合物」意謂式(I)、式(IIa)及式(IIb)中之任一者所涵蓋的一或多種化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0137】 如本文中所使用，術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定數目個碳原子的分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。「烷基」表示單價飽和脂族基(諸如乙基)，而「伸烷基」表示二價飽和脂族基(諸如伸乙基)。舉例而言，「$C_1$至$C_{10}$烷基」或「$C_{1-10}$烷基」意欲包括$C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_7$、$C_8$、$C_9$及$C_{10}$烷基。「$C_1$至$C_{10}$伸烷基」或「$C_{1-10}$伸烷基」意欲包括$C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_7$、$C_8$、$C_9$及$C_{10}$伸烷基。另外，舉例而言，「$C_1$至$C_6$烷基」或「$C_{1-6}$烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基；且「$C_1$至$C_6$伸烷基」或「$C_{1-6}$伸烷基」表示具有1至6個碳原子之伸烷基。烷

基可不經取代或經取代，其中至少一個氫經另一化學基團置換。實例烷基包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第三丁基)及戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)。當使用「$C_0$烷基」或「$C_0$伸烷基」時，其意欲表示直接鍵。

【0138】 除非另有指示，否則如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「低碳數烷基」包括含有1至8個碳原子之直鏈及分支鏈烴，且如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「烷基」及「烷」包括在正鏈中含有1至20個碳原子，較佳1至10個碳原子，更佳1至8個碳原子之直鏈及分支鏈烴，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、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、其各種分支鏈異構體及其類似物。

【0139】 「雜烷基」係指其中一或多個碳原子已由雜原子(諸如O、N或S)置換之烷基。舉例而言，若烷基之與母分子連接之碳原子經雜原子(例如，O、N或S)置換，則所得雜烷基分別為烷氧基(例如-$OCH_3$等)、烷基胺基(例如-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$等)或硫基烷基(例如-$SCH_3$)。若烷基之未與母分子連接之非末端碳原子經雜原子(例如，O、N或S)置換，則所得雜烷基分別為烷基醚(例如-$CH_2CH_2$-O-$CH_3$等)、烷胺基烷基(例如-$CH_2NHCH_3$、-$CH_2N(CH_3)_2$等)或硫基烷基醚(例如-$CH_2$-S-$CH_3$)。若烷基之末端碳原子經雜原子(例如，O、N或S)置換，則所得雜烷基分別為羥基烷基(例如-$CH_2CH_2$-OH)、胺基烷基(例如-$CH_2NH_2$)或烷基硫醇基(例如-$CH_2CH_2$-SH)。雜烷基可具有例如1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。$C_1$-$C_6$雜烷基意謂具有1至6個碳原子之雜烷基。

【0140】「烯基」或「伸烯基」意欲包括具有指定數目個碳原子及一或多個、較佳一至兩個碳-碳雙鍵的直鏈或分支鏈組態的烴鏈，其中碳-碳雙鍵可存在於沿著鏈的任何穩定點處。「烯基」表示單價基團，而「伸烯基」表示二價基團。舉例而言，「$C_2$至$C_6$烯基」或「$C_{2-6}$烯基」(或伸烯基)意欲包括$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$及$C_6$烯基。烯基之實例包括(但不限於)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。

【0141】「炔基」或「伸炔基」意欲包括具有一或多個、較佳一至三個碳-碳參鍵的直鏈或分支鏈組態的烴鏈，其中碳-碳參鍵可存在於沿著鏈的任何穩定點處。「炔基」表示單價基團，而「伸炔基」表示二價基團。舉例而言，「$C_2$至$C_6$炔基」或「$C_{2-6}$炔基」(或伸炔基)意欲包括$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$及$C_6$炔基；諸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

【0142】如本文中所使用，「芳基烷基」(亦稱為芳烷基)、「雜芳基烷基」、「碳環基烷基」或「雜環基烷基」係指其中鍵結至碳原子(通常為末端或$sp^3$碳原子)之氫原子中之一者分別經芳基、雜芳基、碳環基或雜環基置換之非環狀烷基。典型芳基烷基包括(但不限於)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-基及其類似基團。芳基烷基、雜芳基烷基、碳環基烷基或雜環基烷基可包含4至20個碳原子及0至5個雜原子，例如烷基部分可含有1至6個碳原子。

【0143】如本文所用，術語「苯甲基」係指一個氫原子經苯基置換的甲基，其中該苯基可視情況經1至5個基團、較佳1至3個基團OH、

$OCH_3$、Cl、F、Br、I、CN、$NO_2$、$NH_2$、$N(CH_3)H$、$N(CH_3)_2$、$CF_3$、$OCF_3$、$C(=O)CH_3$、$SCH_3$、$S(=O)CH_3$、$S(=O)_2CH_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CO_2H$及$CO_2CH_3$取代。「苯甲基」亦可由式「Bn」表示。

【0144】 術語「低碳數烷氧基」、「烷氧基」或「烷基氧基」、「芳基氧基」或「芳烷氧基」係指連接至氧原子之以上烷基、芳烷基或芳基中之任一者。「$C_1$至$C_6$烷氧基」或「$C_{1-6}$烷氧基」(或烷基氧基)意欲包括$C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$及$C_6$烷氧基。實例烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)及第三丁氧基。類似地，「低碳數烷基硫基」、「烷基硫基」、「硫基烷氧基」、「芳基硫基」或「芳烷基硫基」表示經由硫橋連接的具有指定數目個碳原子之如上文所定義之烷基、芳基或芳烷基；例如甲基-S-及乙基-S-。

【0145】 如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「烷醯基」或「烷基羰基」係指連接至羰基之烷基。舉例而言，烷基羰基可由烷基-C(O)-表示。「$C_1$至$C_6$烷基羰基」(或烷基羰基)意欲包括$C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$及$C_6$烷基-C(O)-基團。

【0146】 如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「烷基磺醯基」或「磺醯胺」係指連接至磺醯基之烷基或胺基。舉例而言，烷基磺醯基可由$-S(O)_2R'$表示，而磺醯胺可由$-S(O)_2NR^cR^d$表示。R'為$C_1$至$C_6$烷基；且$R^c$及$R^d$與下文關於「胺基」所定義相同。

【0147】 如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「胺基甲酸酯」係指連接至醯胺基之氧。舉例而言，胺基甲酸酯可由$N(R^cR^d)$-C(O)-O-表示，且$R^c$及$R^d$與下文關於「胺基」所定義相同。

【0148】 如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「醯

胺基」係指連接至羰基之胺基。舉例而言，醯胺基可由$N(R^cR^d)$-C(O)-表示，且$R^c$及$R^d$與下文關於「胺基」所定義相同。

【0149】 術語「胺基」經定義為$-NR^{c1}R^{c2}$，其中$R^{c1}$及$R^{c2}$獨立地為H或$C_{1-6}$烷基；或替代地，$R^{c1}$及$R^{c2}$與其所連接之原子一起形成3員至8員雜環，其視情況經一或多個選自鹵基、氰基、羥基、胺基、側氧基、$C_{1-6}$烷基、烷氧基及胺基烷基之基團取代。當$R^{c1}$或$R^{c2}$ (或兩者)為$C_{1-6}$烷基時，胺基亦可被稱作烷基胺基。烷基胺基之實例包括(但不限於) $-NH_2$、甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基及其類似基團。

【0150】 術語「胺基烷基」係指氫原子中之一者經胺基置換之烷基。舉例而言，胺基烷基可由$N(R^{c1}R^{c2})$-伸烷基-表示。「$C_1$至$C_6$」或「$C_{1-6}$」胺基烷基(或胺基烷基)意欲包括$C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$及$C_6$胺基烷基。

【0151】 如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「鹵素」或「鹵基」係指氯、溴、氟及碘，其中較佳為氯或氟。

【0152】 「鹵烷基」意欲包括經一或多個鹵素取代之具有指定數目個碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。「$C_1$至$C_6$鹵烷基」或「$C_{1-6}$鹵烷基」(或鹵烷基)意欲包括$C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$及$C_6$鹵烷基。鹵烷基之實例包括(但不限於)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。鹵烷基之實例亦包括「氟烷基」，其意欲包括經1個或多個氟原子取代的具有指定數目個碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。如本文中所使用之術語「多鹵烷基」係指包括2至9個，較佳2至5個鹵基取代基(諸如F或Cl，較佳F)的如上文所定義之「烷基」，諸如多氟烷基，例如$CF_3CH_2$、$CF_3$或$CF_3CF_2CH_2$。

【0153】 「鹵烷氧基」或「鹵烷基氧基」表示經由氧橋連接的具有

指定數目個碳原子之如上文所定義之鹵烷基。舉例而言，「$C_1$至$C_6$鹵烷氧基」或「$C_{1-6}$鹵烷氧基」意欲包括$C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$及$C_6$鹵烷氧基。鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。類似地，「鹵烷基硫基」或「硫基鹵烷氧基」表示經由硫橋連接的具有指定數目個碳原子之如上文所定義之鹵烷基；例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。如本文所使用之術語「多鹵烷氧基」係指包括2至9個，較佳2至5個鹵基取代基(諸如F或Cl，較佳F)的如上文所定義之「烷氧基」或「烷基氧基」，諸如多氟烷氧基，例如$CF_3CH_2O$、$CF_3O$或$CF_3CF_2CH_2O$。

【0154】「羥烷基」意欲包括經1個或多個羥基(OH)取代之具有指定數目個碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。「$C_1$至$C_6$羥烷基」(或羥烷基)意欲包括$C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$及$C_6$羥烷基。

【0155】術語「環烷基」係指環化烷基，包括單環、雙環或多環環系統。「$C_3$至$C_7$環烷基」或「$C_{3-7}$環烷基」意欲包括$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$及$C_7$環烷基。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及降萓基。「環烷基」定義中包括分支鏈環烷基，諸如1-甲基環丙基及2-甲基環丙基。

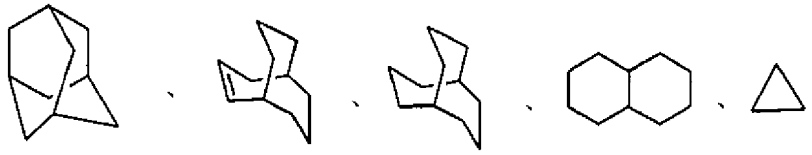
【0156】術語「環雜烷基」係指環化雜烷基，包括單環、雙環或多環環系統。「$C_3$至$C_7$環雜烷基」或「$C_{3-7}$環雜烷基」意欲包括$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$及$C_7$環雜烷基。實例環雜烷基包括(但不限於)氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及哌嗪基。「環雜烷基」之定義中包括分支鏈環雜烷基，諸如哌啶基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、吡啶基甲基、吡嗪基甲基、嘧啶基甲基及吡嗪基甲基。

【0157】 如本文中所使用，術語「氮雜環基」係指在環中含有一或多個氮原子之環雜烷基。實例氮雜環基包括(但不限於)吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及哌嗪基。

【0158】 如本文中所使用，「碳環」、「碳環基」或「碳環狀」意欲意謂任何穩定的3、4、5、6、7或8員單環或5、6、7、8、9、10、11、12或13員多環(包括雙環或三環)烴環，其中任一者可為飽和或部分不飽和的。亦即，術語「碳環」、「碳環基」或「碳環狀」包括(但不限於)環烷基及環烯基。此類碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]二環辛烷、[4.3.0]二環壬烷、[4.4.0]二環癸烷(十氫萘)、[2.2.2]二環辛烷、苯基、二氫茚基、金剛烷基及四氫萘基(萘滿)。如上文所示，橋聯環亦包括於碳環定義中(例如[2.2.2]二環辛烷)。除非另外規定，否則較佳碳環為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、二氫茚基及四氫萘基。當一或多個，較佳一至三個碳原子連接兩個不相鄰碳原子時，產生橋聯環。較佳橋為一或兩個碳原子。應指出，一個橋總是將單環轉變成三環。當環橋聯時，該環中所述取代基亦可存在於橋上。

【0159】 此外，如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「碳環基」(包括「環烷基」及「環烯基」)包括含有1至3個環之飽和或部分不飽和(含有1或2個雙鍵)環烴基，包括單環烷基、雙環烷基及三環烷基，其含有形成環之總共3至20個碳原子，較佳形成環之3至10個碳原子或3至6個碳原子，且其可與1或2個如關於芳基所描述之芳環稠合，包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基及環十二

基、環己烯基、



該等基團中之任一者可視情況經1至4個取代基取代，該等取代基諸如鹵素、烷基、烷氧基、羥基、芳基、芳基氧基、芳基烷基、環烷基、烷基醯胺基、烷醯基胺基、側氧基、醯基、芳基羰基胺基、硝基、氰基、硫醇及/或烷硫基及/或烷基取代基中之任一者。

【0160】 如本文中所使用，術語「雙環碳環」或「雙環碳環基」意欲意謂含有兩個稠合環且由碳原子組成的穩定9員或10員碳環環系統。在兩個稠合環中，一個環為稠合至第二環之苯并環；且第二環為飽和或部分不飽和的5員或6員碳環。雙環碳環基可在產生穩定結構之任何碳原子處連接至其側基。若所得化合物穩定，則本文中所描述之雙環碳環基可在任何碳上經取代。雙環碳環基之實例為(但不限於) 1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基及二氫茚基。

【0161】 如本文中所使用，如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「芳基」係指單環或多環(包括雙環及三環)芳族烴，包括例如苯基、萘基、蒽基及菲基。芳基部分為吾人所熟知且描述於例如Lewis, R.J.,編, *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 第13版, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)中。在一個實施例中，術語「芳基」表示在環部分中含有6至10個碳原子之單環及雙環芳族基團(諸如苯基或萘基，包括1-萘基及2-萘基)。舉例而言，「$C_6$或$C_{10}$芳基」或「$C_{6-10}$芳基」係指苯基及萘基。除非另外說明，否則「芳基」、「$C_6$或$C_{10}$芳基」、「$C_{6-10}$芳基」或「芳族殘基」可未經取代或經選自以下之1至5個基團，較佳1至3

個基團取代：-OH、-$OCH_3$、F、Cl、Br、I、-CN、-$NO_2$、-$NH_2$、-$N(CH_3)H$、-$N(CH_3)_2$、-$CF_3$、-$OCF_3$、-$C(O)CH_3$、-$SCH_3$、-$S(O)CH_3$、-$S(O)_2CH_3$、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CO_2H$及-$CO_2CH_3$。

【0162】 如本文中所使用，術語「雜環」、「雜環基」或「雜環狀基團」意欲意謂穩定的3、4、5、6或7員單環或5、6、7、8、9、10、11、12、13或14員多環(包括雙環及三環)雜環，其為飽和或部分不飽和的，且含有碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子；且包括其中上文所定義雜環中之任一者與碳環或芳基(例如苯)環稠合之任何多環基團。亦即，術語「雜環」、「雜環基」或「雜環狀基團」包括非芳環系統，諸如雜環烷基及雜環烯基。氮及硫雜原子可視情況經氧化(亦即，N→O及$S(O)_p$，其中p為0、1或2)。氮原子可經取代或未經取代(亦即，N或NR，其中R為H或另一取代基(若經定義))。雜環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接至其側基。若所得化合物穩定，則本文中所描述之雜環可在碳原子或氮原子上經取代。雜環中之氮可視情況經四級銨化。當雜環中S及O原子之總數超過1時，則此等雜原子較佳彼此不相鄰。雜環中之S及O原子之總數較佳不超過1。雜環基之實例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、向日葵基、哌喃基、嗎啉基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、嗎啉基、二氫呋喃并[2,3-*b*]四氫呋喃。

【0163】 如本文中所使用，術語「雙環雜環」或「雙環雜環基」意欲意謂穩定的9員或10員雜環系統，其含有兩個稠合環且由碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子組成。在兩個稠合環中，一個環為5員或6員單環芳環，其包含5員雜芳基環、6員雜芳基環或

苯并環，各自稠合至第二環。第二環為5員或6員單環，其為飽和、部分不飽和或不飽和的且包含5員雜環、6員雜環或碳環(限制條件為若第二環為碳環，則第一環不為苯并)。

【0164】 雙環雜環基可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接至其側基。若所得化合物穩定，則本文所描述之雙環雜環基可在碳原子或氮原子上經取代。當雜環中S及O原子之總數超過1時，則此等雜原子較佳彼此不相鄰。雜環中之S及O原子之總數較佳不超過1。雙環雜環基之實例為(但不限於) 1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-喹啉基、2,3-二氫-苯并呋喃基、吲烷基、1,2,3,4-四氫-喹喏啉基及1,2,3,4-四氫-喹唑啉基。

【0165】 橋聯環亦包括於雜環之定義中。當一或多個，較佳一至三個原子(亦即，C、O、N或S)連接兩個不相鄰碳或氮原子時，形成橋聯環。橋聯環之實例包括(但不限於)一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子及一個碳-氮基團。應指出，一個橋總是將單環轉變成三環。當環橋聯時，該環中所述取代基亦可存在於橋上。

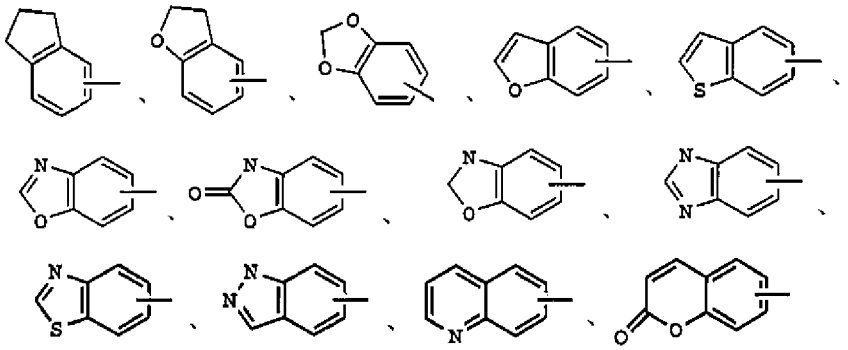
【0166】 如本文中所使用，術語「雜芳基」意欲意謂穩定的單環及多環(包括雙環及三環)芳族烴，其包括至少一個雜原子環成員，諸如硫、氧或氮。雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基、苯并二氧雜環戊基及苯并二噁烷。雜芳基經取代或未經取代。氮原子經取代或未經取代(亦即，N或NR，其中R為H

或另一取代基(若經定義))。氮及硫雜原子可視情況經氧化(亦即，N→O及$S(O)_p$，其中p為0、1或2)。

【0167】 雜芳基之實例包括(但不限於)吖啶基、吖辛因基、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、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4a*H*-咔唑基、咔啉基、吭烷基、吭烯基、啐啉基、十氫喹啉基、2*H*,6*H*-1,5,2-二噻嗪基、呋喃基、咪唑啶基、二氫咪唑基、咪唑基、1*H*-吲唑基、咪唑并吡啶基、吲哚烯基、吲哚啉基、吲哚嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、靛紅醯基、異苯并呋喃基、異吭烷基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噻唑并吡啶基、異噁唑基、異噁唑并吡啶基、亞甲基二氧基苯基、嗪啶基、八氫異喹啉基、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、噁唑啶基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑啶基呫啶基、羥吲哚基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻噻基、啡噁噻基、啡噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、噠嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2-吡咯啶酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4*H*-喹嗪基、喹喏啉基、奎寧環基、四唑基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、6*H*-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、噻吩并咪唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及呫基。

【0168】 5員至10員雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、咪唑啶基、吲哚基、四唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1*H*-吲唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、羥吲哚基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、靛紅醯基、異喹啉基、八氫異喹啉基、異噁唑并吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、異噻唑并吡啶基、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員至6員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、咪唑基、咪唑啶基、吲哚基、四唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。

【0169】 除非另有指示，否則「碳環基」或「雜環基」包括一至三個與碳環或雜環稠合之其他環，諸如芳基、環烷基、雜芳基或環雜烷基環，例如



且可視情況經由可用碳原子經1、2或3個選自以下之基團取代：氫、鹵基、鹵烷基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、環烷基-烷基、環雜烷基、環雜烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基烷氧基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳基烯基、胺基羰基芳基、芳基硫基、芳基亞磺醯基、芳基偶

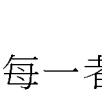
氮、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基雜芳基、雜芳氧基、羥基、硝基、氰基、硫醇、烷硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳硫基烷基、烷氧基芳硫基、烷基羰基、芳基羰基、烷胺基羰基、芳基胺基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、芳基亞磺醯基、芳基亞磺醯基烷基、芳基磺醯基胺基及芳基碸胺基羰基及/或本文中闡述之烷基取代基中之任一者。

【0170】 當術語烷基、烯基、炔基、環烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基中之任一者作為另一基團之一部分使用時，碳原子數及環成員與術語本身中所定義相同。舉例而言，烷氧基、鹵烷氧基、烷基胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、鹵烷氧基、烷氧基烷氧基、鹵烷胺基、烷氧基烷胺基、鹵烷氧基烷胺基、烷硫基及其類似基團各自獨立地含有與關於術語「烷基」所定義相同之碳原子數，諸如1至4個碳原子、1至6個碳原子、1至10個碳原子等。類似地，環烷氧基、雜環基氧基、環烷胺基、雜環胺基、芳烷基胺基、芳基胺基、芳基氧基、芳烷氧基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基及其類似基團各自獨立地含有與關於術語「環烷基」、「雜環基」、「芳基」及「雜芳基」所定義相同之環成員，諸如3員至6員、4員至7員、6員至10員、5員至10員、5員或6員等。

【0171】 根據此項技術中使用之慣例，如結構式中所使用的指向粗線之鍵，諸如  ，描繪作為部分或取代基與核心或主鏈結構之連接點之鍵。

【0172】 根據此項技術中使用之慣例，結構式中之波浪或彎曲鍵，諸如 

，用於描繪X'、Y'及Z'所連接之碳原子之立體對稱中心，且意欲在單一圖式中表示兩種對映異構體。亦即，具有諸如波浪鍵之結構式分

別表示對映異構體中之每一者，諸如  或  以及其外消旋混合物。當波浪或完全鍵連接至雙鍵(諸如C=C或C=N)部分時，其包括順式或反式(或*E*及*Z*)幾何異構體或其混合物。

【0173】 應理解在本文中，若碳環或雜環部分可經由不同環原子鍵結或以其他方式連接至指定受質而未標示特定連接點，則所有可能點均係預期點，無論是經由碳原子還是經由例如三價氮原子。舉例而言，術語「吡啶基」意謂2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，術語「噻吩基」意謂2-噻吩基或3-噻吩基等。

【0174】 當展示連至取代基之鍵與連接環中之兩個原子的鍵交叉時，則此取代基可鍵結至該環上之任何原子。若所列取代基未指示此取代基鍵結至指定式化合物之其餘部分的原子，則此取代基可經由此取代基中的任何原子鍵結。取代基及/或變數之組合僅在此類組合產生穩定化合物時為容許的。

【0175】 熟習此項技術者將認識到，應選擇本發明化合物之取代基及其他部分以提供足夠穩定的化合物，從而提供醫藥學適用化合物，其可調配成可接受地穩定的醫藥組合物。預期具有此類穩定性之本發明化合物屬於本發明之範疇內。

【0176】 術語「相對離子」用於表示帶負電之物質，諸如氯離子、溴離子、氫氧根、乙酸根及硫酸根。術語「金屬離子」係指鹼金屬離子，諸如鈉、鉀或鋰；及鹼土金屬離子，諸如鎂及鈣；以及鋅及鋁。

【0177】 如本文中所提及，術語「經取代」意謂至少一個(連接至碳原子或雜原子之)氫原子經非氫基團置換，其限制條件為維持常價且取代產生穩定化合物。當取代基為側氧基(亦即=O)時，則替換原子上之2個

氫。側氧基取代基不存在於芳族部分上。當稱環系統(例如碳環或雜環)經羰基或雙鍵取代時，其意謂該羰基或雙鍵成為環的部分(亦即，在環內)。如本文所使用之環雙鍵為在兩個相鄰環原子之間所形成之雙鍵(例如，C=C、C=N或N=N)。關於烷基、環烷基、雜烷基、環雜烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、碳環基及雜環基之術語「經取代」分別意謂其中連接至碳原子或雜原子之一或多個氫原子各自獨立地經一或多個非氫取代基置換的烷基、環烷基、雜烷基、環雜烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、碳環基及雜環基。

【0178】 在本發明化合物上存在氮原子(例如胺)的情況下，此等氮原子可藉由用氧化劑(例如mCPBA及/或過氧化氫)處理而轉化成N-氧化物，得到本發明其他化合物。因此，所展示及所主張之氮原子視為涵蓋所展示之氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

【0179】 當任何變數在化合物之任何組分或式中出現多於一次時，其在每次出現時之定義獨立於其在其他每次出現時之定義。因此，舉例而言，若展示基團經0、1、2或3個R基團取代，則該基團在其經0個R基團取代時未經取代或經至多三個R基團取代，且R在每次出現時獨立地根據R之定義加以選擇。

【0180】 此外，取代基及/或變數之組合為容許的，只要該等組合產生穩定化合物。

【0181】 如本文所使用，術語「互變異構體」係指化合物之兩種或更多種異構體中之每一者，該等異構體一起平衡存在，且由於分子內之原子或基團之電子遷移而容易互換。舉例而言，熟習此項技術者將容易理解，1,2,3-三唑以如上文所定義之兩種互變異構形式存在：



1*H*-1,2,3-三唑　　2*H*-1,2,3-三唑。

【0182】因此，本發明意欲涵蓋所有可能的互變異構體，即使在結構僅描繪其中之一者時亦如此。

【0183】片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應及/或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0184】本發明之化合物可以鹽形式存在，其亦在本發明之範疇內。醫藥學上可接受之鹽較佳。如本文所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示之化合物的衍生物，其中母體化合物藉由製得其酸鹽或鹼鹽而改質。本發明之醫藥學上可接受之鹽可由含有鹼性或酸性部分之母體化合物藉由習知化學方法合成。一般而言，此等鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；一般而言，非水性介質(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)較佳。適合鹽之清單見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)中，其揭示內容在此以引用之方式併入。

【0185】若本發明化合物具有例如至少一個鹼性中心，則其可形式酸加成鹽。此等酸加成鹽係藉由以下酸形成，例如：強無機酸，諸如礦物酸，例如硫酸、磷酸或氫鹵酸；有機羧酸，諸如具有1至4個碳原子之烷羧酸(例如乙酸)，其未經取代或經例如鹵素取代(如氯乙酸)，諸如飽和或不飽和的二羧酸，例如草酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、

鄰苯二甲酸或對苯二甲酸，諸如羥基羧酸，例如抗壞血酸、乙醇酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸或檸檬酸，諸如胺基酸(例如天冬胺酸或麩胺酸或離胺酸或精胺酸)或苯甲酸；或有機磺酸，諸如($C_1$-$C_4$)烷基或芳基磺酸，其未經取代或經例如鹵素取代，例如甲基磺酸或對甲苯磺酸。對應的酸加成鹽視需要亦可形成為具有其他存在的鹼性中心。具有至少一個酸基(例如COOH)之本發明化合物亦可與鹼形成鹽。與鹼形成之適合鹽為例如金屬鹽，諸如鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，例如鈉、鉀或鎂鹽；或與氨或有機胺之鹽，諸如嗎啉、硫代嗎啉、哌啶、吡咯啶、單-、二-或三-低碳數烷基胺，例如乙基、第三丁基、二乙基、二異丙基、三乙基、三丁基或二甲基-丙胺，或單、二或三羥基低碳數烷基胺，例如單、二或三乙醇胺。可進一步形成對應的內鹽。亦包括不適合用於醫藥用途但可用於例如分離或純化式(I)之游離化合物或其醫藥學上可接受之鹽的鹽。

【0186】 含有鹼基之式(I)化合物之較佳鹽包括單鹽酸鹽、硫酸氫鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽或乙酸鹽。

【0187】 含有酸基之式(I)化合物之較佳鹽包括鈉、鉀及鎂鹽以及醫藥學上可接受之有機胺。

【0188】 另外，本發明之化合物可具有前藥形式。將在活體內轉化以提供生物活性劑之任何化合物為本發明之範疇及精神內的前藥。如本文所使用之術語「前藥」涵蓋基於羧酸殘基之前藥(亦即「前藥酯」)及基於精胺酸模擬物部分之前藥(亦即「精胺酸模擬物之前藥」)。此類前藥較佳經口投與，因為許多情況下水解主要在消化酶之影響下發生。在酯本身具有活性的情況下或在水解發生於血液中的彼等情況下，可使用非經腸投與。

【0189】本發明之化合物含有羧基，其可形成在生理上可水解的酯，該等酯藉由在體內水解得到本發明化合物本身而充當前藥(亦即「前藥酯」)。本發明化合物之生理上可水解之酯的實例包括$C_1$至$C_6$烷基、$C_1$至$C_6$烷基苯甲基、4-甲氧基苯甲基、二氫茚基、酞醯基、甲氧基甲基、$C_{1-6}$烷醯氧基-$C_{1-6}$烷基(例如乙醯氧基甲基、特戊醯氧基甲基或丙醯氧基甲基)、$C_1$至$C_6$烷氧基羰氧基-$C_1$至$C_6$烷基(例如甲氧基羰氧基甲基或乙氧基羰氧基甲基、甘胺醯基氧基甲基、苯基甘胺醯基氧基甲基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基)，及用於例如青黴素(penicillin)及頭孢菌素(cephalosporin)技術中之其他熟知的生理上可水解之酯。此類酯可藉由此項技術中已知之習知技術來製備。「前藥酯」可藉由採用熟習此項技術者已知之步驟使本發明化合物之羧酸部分與烷基或芳基醇、鹵化物或磺酸鹽反應而形成。此外，前藥之各種形式為此項技術中熟知的。關於此類前藥衍生物之實例，參見：

Bundgaard, H.編, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)及Widder, K.等人編, *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985)；

Bundgaard, H., 第5章,「Design and Application of Prodrugs」, Krosgaard-Larsen, P.等人編, *A Textbook of Drug Design and Development*, 第113-191頁, Harwood Academic Publishers (1991)；

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

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

Kakeya, N.等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)。

【0190】前藥製備在此項技術中已熟知且描述於例如King, F.D., 編, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of

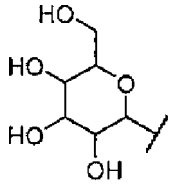
Chemistry, Cambridge, UK (1994)；Testa, B.等人, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003)；Wermuth, C.G., 編, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999)；Rautio, J.等人, *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587, (2018)。

【0191】 本發明意欲包括存在於本發明化合物中之原子的所有同位素。同位素包括原子數相同但質量數不同之彼等原子。藉助於一般實例但非限制性地，氫之同位素包括氘(符號D或$^{2}$H)及氚(符號T或$^{3}$H)。碳之同位素包括$^{13}$C及$^{14}$C。本發明之同位素標記化合物可一般藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所述之方法，使用適當同位素標記試劑代替另外使用的非標記試劑來製備。此類化合物具有多種潛在用途，例如作為測定潛在醫藥化合物結合至標靶蛋白或受體之能力的標準品及試劑或用於活體內或活體外結合至生物受體之本發明化合物成像。

【0192】 「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示足夠穩固能經受自反應混合物分離至適用純度且調配成有效治療劑的化合物。較佳地，本發明化合物不含有N-鹵基、$S(O)_2H$或S(O)H基團。

【0193】 術語「溶劑合物」意謂本發明化合物與一或多個溶劑分子(不論有機或無機)之物理締合。此物理締合包括氫鍵結。溶劑合物中之溶劑分子可以有序排列及/或無序排列而存在。溶劑合物可包含化學計量或非化學計量之量的溶劑分子。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離之溶劑合物兩者。例示性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇化物、甲醇化物及異丙醇化物。溶劑化方法一般為此項技術中已知的。

【0194】 術語「糖基」意謂藉由自環狀形式之單醣且引申開來自低碳數寡醣移除半縮醛羥基而獲得之單價自由基或取代基部分。在一個實施例中，糖基具有以下結構：




。

【0195】 如本文中所使用之縮寫定義如下：「1 ×」為一次，「2 ×」為兩次，「3 ×」為三次，「℃」為攝氏度，「eq」為當量，「g」為公克，「mg」為毫克，「L」為公升，「mL」為毫升，「μL」為微升，「N」為當量，「M」為莫耳，「mmol」為毫莫耳，「min」為分鐘，「h」為小時，「rt」為室溫，「RBF」為圓底燒瓶，「atm」為氛圍，「psi」為磅/平方吋，「conc.」為濃縮，「RCM」為閉環複分解，「sat」或「sat'd」為飽和，「SFC」為超臨界流體層析，「MW」為分子量，「mp」為熔點，「ee」為對映異構過量，「MS」或「Mass Spec」為質譜法，「ESI」為電噴霧電離質譜，「HR」為高解析度，「HRMS」為高解析度質譜，「LCMS」為液相層析質譜法，「HPLC」為高壓液相層析，「RP HPLC」為反相HPLC，「TLC」或「tlc」為薄層層析，「NMR」為核磁共振光譜，「nOe」為核奧氏效應光譜(nuclear Overhauser effect spectroscopy)，「$^{1}$H」為質子，「δ」為δ (delta)，「s」為單峰，「d」為二重峰，「t」為三重峰，「q」為四重峰，「m」為多重峰，「br」為寬峰，「Hz」為赫茲(hertz)，且「α」、「β」、「R」、「S」、「E」及「Z」為熟習此項技術者常見的立體化學標示。

【0196】

縮寫

以下縮寫用於流程、實例及本文中之其他處中：

AcOH =乙酸

AIBN =偶氮二異丁腈

BOP =(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)鏻六氟磷酸酯

CDI = 1,1'-羰基二咪唑

$Cs_2CO_3$ =碳酸銫

DCE =二氯乙烷

DCM = $CH_2Cl_2$ =二氯甲烷

DDQ = 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌

DIBAL-H =氫化二異丁基鋁

DIEA =惠寧氏鹼(Hunig's base) = *N*,*N*-二異丙基乙胺

DMAP = 4-二甲胺基吡啶

DME = 1,2-二甲氧基乙烷

DMF = *N*,*N*-二甲基甲醯胺

DMP =戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)

DMSO =二甲亞碸

DPPA =二苯基磷醯基疊氮化物

dppf = 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵

EDC = 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺

EtOAc =乙酸乙酯

EtOH =乙醇

HATU = 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯

HBTU = *N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基-O-(1*H*-苯并三唑-1-基) 六氟磷酸酯

HCl =鹽酸

HOBT =羥基苯并三唑

$H_2SO_4$ =硫酸

$K_2CO_3$ =碳酸鉀

$K_2HPO_4$ =磷酸氫二鉀

$KMnO_4$ =高錳酸鉀

KOH =氫氧化鉀

KO*t*Bu =第三丁醇鉀

LAH =氫化鋰鋁

*m*CPBA =氯過氧苯甲酸

MeCN =乙腈

MeOH =甲醇

$MgSO_4$ =硫酸鎂

$Na_2CO_3$ =碳酸鈉

$NaBH_4$ =硼氫化鈉

$NaHCO_3$ =碳酸氫鈉

NBS = *N*-溴丁二醯亞胺

NCS = *N*-氯丁二醯亞胺

$NH_4Cl$ =氯化銨

NMP = *N*-甲基-2-吡咯啶酮

PCC =氯鉻酸吡錠

$Pd_2(dba)_3$ =參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)

$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$加合物= [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)

與二氯甲烷之錯合物

$Pd(PPh_3)_4$ =肆(三苯基膦)鈀(0)

PDC =重鉻酸吡錠

PE =石油醚

$Ph_3P$ =三苯膦

PyBOP = (苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鏻六氟磷酸酯

$SiO_2$ =二氧化矽

T3P =丙基膦酸酐

TBTU = *O*-(苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲　四氟硼酸酯

TEA = $Et_3N$ =三乙胺

TFA =三氟乙酸

THF =四氫呋喃

Xantphos = 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃

【0197】

IV. 製備方法

本發明之化合物可使用下文所描述之方法以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所理解之變化形式，以熟習有機合成之技術者熟知之多種方式製備。較佳方法包括(但不限於)下文所描述之彼等方法。本文所述之所有參考文獻均在此以全文引用的方式併入。反應在適於所採用之試劑及材料且適於實現轉化的溶劑或溶劑混合物中進行。熟習有機合成之技術者應理解，分子上存在的官能團應與所提議之轉化相符。有時此將需要作出判斷以修改合成步驟次序或選擇一種特定方法流程而非另一種，從而獲得所需的本發明化合物。對與反應條件相容之取代基的限

制對於熟習此項技術者將為顯而易見的，且於是必須使用替代方法。亦將認識到，在本領域中，任何合成途徑之規劃中的另一主要考慮因素為審慎選擇用於保護本發明所述化合物中存在之反應性官能基的保護基。可適用於製備本發明化合物之合成方法的特別有用概要可見於Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989)中。

【0198】 本發明化合物可使用此部分中所描述之反應及技術來製備。反應在適於所用試劑及材料且適於實現轉化之溶劑中進行。又，在下述合成方法之說明中，應理解所提出之所有反應條件(包括溶劑、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均選擇熟習此項技術者應容易識別之該反應之標準條件。熟習有機合成之技術者應理解，所公佈分子各個部分上所存在之官能基必須與所提出之試劑及反應物相容。並非落入給定類別內之所有式(I)化合物均可與一些所描述方法中需要的一些反應條件相容。熟習此項技術者將顯而易知對與反應條件相容之取代基的此等限制，且必須使用替代方法。可適用於製備本發明化合物之合成方法的特別有用概要可見於Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989)中。

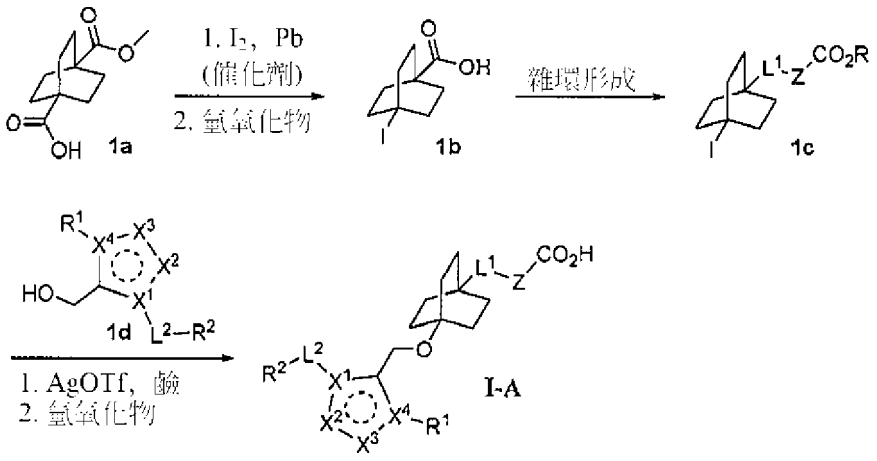
【0199】

通用流程

由式(I)、式(IIa)、式(IIb)表示之本發明化合物或其任何亞屬或種可根據下方流程1至18中所示的通用途徑製備。

【0200】

流程1




【0201】 流程1描述式I-A (式I之子集)化合物之合成，其中：$L^1$ = 5員雜芳環。Z = 6員芳環或5員至10員雜芳環。

【0202】 一般熟習此項技術者可容易使用許多且沿用已久的步驟來製備雜芳基甲醇化合物1d，代表性實例見於WO 2012/087519 (Tully, D.C.等人)、WO 2009/012125 (Genin, M.J.等人)及WO 2008/051942 (Navas, F.等人)中。

【0203】 起始材料4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸1a可商購，或可由一般熟習此項技術者已知的步驟來製備(Kiesman W. F.等人 WO 2001/034610)。酸1a可經由典型漢斯狄克反應(Hunsdieker reaction)碘化(Al Hussainy, R.等人 *J. Med. Chem.* 2011, *54*, 3480-3491)，或替代地經由*J. Am. Chem. Soc.* 1999, *121*, 1936-1944中所描述之光化學應用方法碘化(參見Kuduva, S.S.等人；photochemical iodination of bridgehead cubane)。甲酯與鹼金屬氫氧化物鹼之後續水解可提供酸1b。

【0204】 雜環形成($L^1$)。一般熟習此項技術者可使用許多已確立方法將化合物1b之羧酸部分轉化成各種雜環($L^1$)，該等方法包括(但不限於)以下各者：

【0205】 $L^1$ = 1,2,4-噁二唑(Z = 3-芳基或3-雜芳基) ($L^1$在1,2,4-噁二唑之5位置處連接至雙環[2.2.2]辛烷環)。酸1b可在室溫下，於極性非質

子溶劑(例如，甲苯、THF、1,4-二噁烷)中，使用常用醯胺鍵偶合劑(例如，CDI、BOP、EDC)而與各種芳基(或雜芳基)醯胺肟偶合。所得非環狀中間物隨後可在高溫(60℃至110℃)下環化成1,2,4-噁二唑。醯胺肟可由對應的芳基(或雜芳基)腈與羥胺反應而合成(參見Hirawat, S.等人 WO 2006/110483；製備醯胺肟之通用步驟)。

【0206】 $L^1$ = 1,3,4-噁二唑(Z = 5-芳基或5-雜芳基)或$L^1$ = 1,3,4-噻二唑(Z = 5-芳基或5-雜芳基) ($L^1$在1,3,4-氧雜(硫雜)二唑之2位置處連接至雙環[2.2.2]辛烷環)。酸1b可在極性非質子溶劑(例如，DMF、MeCN)中使用典型醯胺鍵偶合劑(例如，EDC、PyBOP、T3P)而與3-(肼羰基)苯甲酸甲酯(Bradner, J.E.等人 WO 2014/071247)偶合。非環狀醯肼中間物可隨後分別使用4-甲苯磺酸(Stabile, P.等人 *Tetrahedron Lett.* 2010, *51*, 4801-4805)或五硫化磷(Yoshida, S.等人 *Org. Process Res. Dev.* 2013, *17*, 1252-1260)而環化成1,3,4-噁二唑或1,3,4-噻二唑。

【0207】 $L^1$ =噁唑或噻唑(Z = 2-芳基或2-雜芳基) ($L^1$在噁唑或噻唑之4位置處連接至雙環[2.2.2]辛烷環)。酸1b可經活化，以由一般熟習此項技術者在介於-30℃至25℃之間的溫度下，於極性非質子溶劑(例如，DCM、THF)中使用任何數目種試劑(例如，亞硫醯氯、乙二醯氯)進行醯化。經活化酸中間物可在介於-5℃至5℃之間的溫度下，於極性非質子溶劑(例如，乙醚、THF、DCM)中與三甲基矽烷基重氮甲烷反應。重氮甲酮可在酸性條件(HCl)下水解，產生2-氯乙烷中間物。可藉由2-氯乙烷部分與芳基或雜芳基一級甲醯胺(或硫甲醯胺)在高溫(175℃，密封)下於醚溶劑(1,4-二噁烷)中之後續反應來實現至噁唑或噻唑之環化。

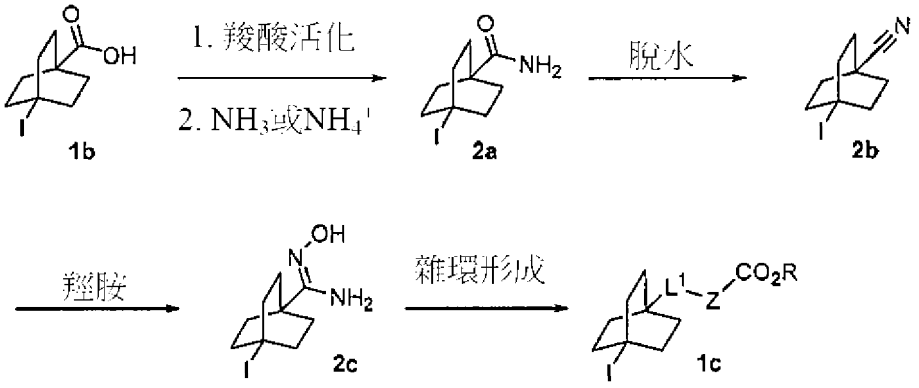
【0208】 $L^1$ = 1*H*-咪唑(Z = 2-芳基或2-雜芳基) ($L^1$在1*H*-咪唑之4位

置處連接至雙環[2.2.2]辛烷環)。可藉由芳基或雜芳基脒與針對$L^1$ =噁唑或噻唑(見上文)之合成所描述的2-氯乙烷中間物之反應來實現至1*H*-咪唑之環化。偶合反應可在高溫(60℃至105℃)下於醚溶劑(例如，THF、1,4-二噁烷)中進行。一般熟習此項技術者可藉由眾多所報導方法中之任一種來製備芳基或雜芳基脒。一種此類方法係藉由對應的芳基或雜芳基腈與氨進行反應(「Preparation of amidine salts by reaction of nitriles with ammonium salts in the presence of ammonia」，Schaefer, F.C.等人 *J. Org. Chem.* 1962, *27*, 1255-1258)。

【0209】 碘化物1c可在三氟甲磺酸銀及鹼(例如，吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,6-二-第三丁基吡啶)存在下經醇1d置換。使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使酯R (R = Me、Et或其他適合的烷基取代基)水解可得到式I-A化合物。

【0210】

流程2



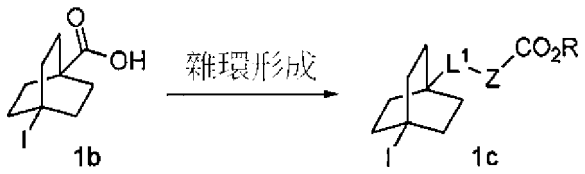

【0211】 流程2描述化合物1c (參見流程1)之替代合成，其中：$L^1$ = 1,2,4-噁二唑。Z = 5-芳基或5-雜芳基。$L^1$在1,2,4-噁二唑之3位置處連接至雙環[2.2.2]辛烷環。

【0212】 酸1b可經活化，以由一般熟習此項技術者在介於-30℃至0

℃之間的溫度下，於極性非質子溶劑(例如，DCM、THF)中使用任何數目種試劑(例如，亞硫醯氯、乙二醯氯、氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯)進行醯化。經活化之酸中間物可與氨或銨(例如，$NH_3$ (g)、$NH_4Cl$)反應，產生一級醯胺2a。醯胺2a可使用脫水劑(例如，氧氯化磷、五氧化二磷、三氟乙酸酐)轉化成腈2b。腈2b可使用羥胺轉化成醯胺肟2c (參見Hirawat, S.等人 WO 2006/110483；腈轉化成醯胺肟之通用步驟)，隨後在極性非質子溶劑(例如，甲苯、THF、1,4-二噁烷)中使用典型醯胺鍵偶合劑(例如，CDI、BOP、EDC)而與各種芳基或雜芳基酸偶合。可在高溫(60℃至100℃)下進行環化，以形成化合物1c。可使用流程1中所描述之方法將1c轉化成式I-A化合物。

【0213】

流程3




【0214】 流程3描述化合物1c (流程1)之替代合成，其中：$L^1$ =共價鍵。Z = 5員至10員雜芳環。Z在雜芳基之2位置處連接至雙環[2.2.2]辛烷環。

【0215】 雜環形成. 一般熟習此項技術者可使用許多已知且沿用已久的方法將化合物1b之羧酸部分轉化成各種雜環，該等方法包括(但不限於)以下各者：

【0216】 苯并噻唑. 方法A：酸1b可在極性非質子溶劑(例如，DCE、THF)中，使用常用醯胺鍵偶合劑(例如，BOP、T3P、EDC)而與經取代之2-胺基苯硫酚(通常參見Chedekel, M.R.等人 *Synth. Commun.*

1980, *10*, 167-173；各種2-胺基苯硫酚之合成)偶合。偶合反應可在高溫(60℃至80℃)下進行，由此實現環化苯并噻唑之原位形成。

【0217】 方法B：替代地，酸1b可使用典型的醯胺鍵偶合劑(例如，T3P、BOP)，或藉由活化酸1b以使用任何數目種常見試劑(例如，乙二醯氯、亞硫醯氯、氧氯化磷)進行醯化，而與經取代之2-氯苯胺(廣泛商業可獲得性)偶合。可在高溫(120℃)下用勞森試劑(Lawesson's reagent)處理所得甲醯胺，以實現甲醯胺至硫甲醯胺之轉化。可在高溫(130℃)下，於極性非質子溶劑(例如，DMF、NMP)中用氫化鈉進行處理而實現至苯并噻唑之環化。

【0218】 苯并噁唑. 酸1b可在極性非質子溶劑(例如，DMF、THF)中，使用常見醯胺鍵偶合劑(例如，BOP、EDC)而與經取代之2-胺基苯酚(廣泛商業可獲得性)偶合。可在催化量之酸(對甲苯磺酸)存在下，在高溫(115℃)下實現環化。

【0219】 1*H*-苯并咪唑. 酸1b可在極性非質子溶劑(例如，DMF、NMP)中使用常見醯胺鍵偶合劑(例如，TBTU、T3P、PyBOP)而與3,4-二胺基苯甲酸乙酯偶合，隨後在高溫(115℃)下在酸性條件(純AcOH)下環化成苯并咪唑。

【0220】 喹唑啉. 酸1b可在極性非質子溶劑(例如，MeCN、THF)中使用醯胺鍵偶合劑(例如，HBTU、EDC、PyBOP)與4-胺基-3-(胺基甲基)苯甲酸酯二鹽酸鹽(Pascal, R.等人 *Eur. J. Org. Chem.* 2000, *22*, 3755-3761)偶合。可在高溫(115℃)下在酸性條件(純AcOH)下實現環化。可使用諸如DDQ之氧化劑將所得二氫喹唑啉中間物氧化成喹唑啉。

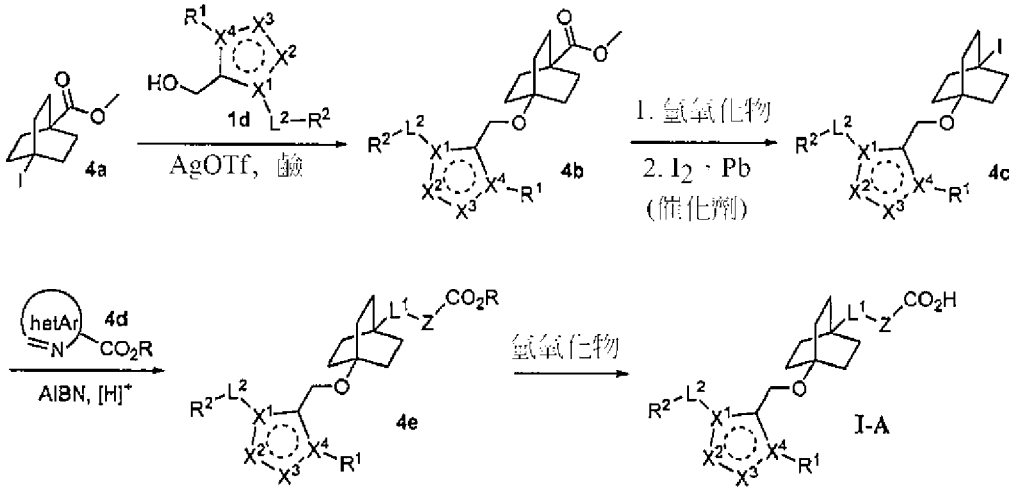
【0221】 噻唑. 酸1b可經活化，以由一般熟習此項技術者在介於-30

℃至0℃之間的溫度下，於極性非質子溶劑(例如，THF、甲苯)中使用任何數目種試劑(例如，亞硫醯氯、乙二醯氯、氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯)進行醯化。經活化之酸中間物可與氨或銨(例如，$NH_3$ (g)、$NH_4Cl$)反應，產生一級醯胺，可在高溫(60℃至120℃)下用勞森試劑處理該一級醯胺以實現甲醯胺至硫甲醯胺之轉化。硫甲醯胺可隨後藉由在高溫(60℃至100℃)下與各種親電試劑(例如，3-溴-2-側氧基丙酸、2-氯乙醯乙酸乙酯)反應而環化成噻唑。

【0222】 化合物1c可使用流程1中所描述之方法與化合物1d反應，得到式I-A化合物。

【0223】

流程4



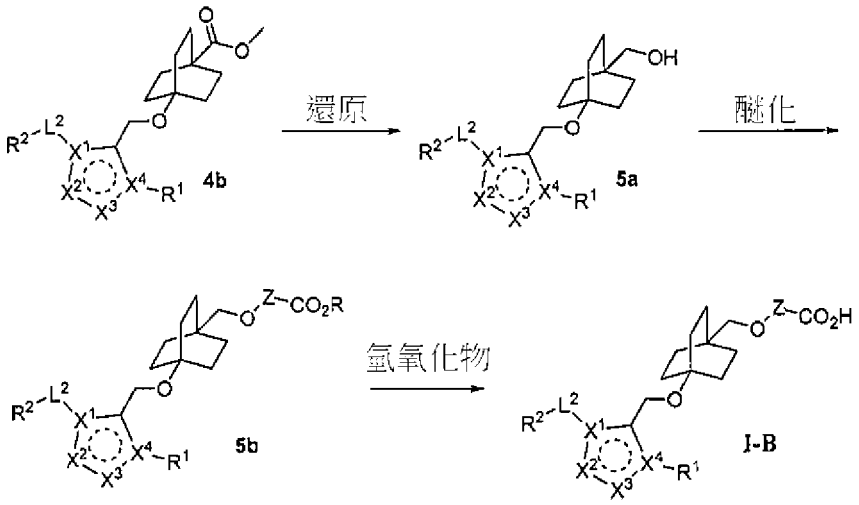

【0224】 流程4描述獲得式I-A (式I之子集)化合物之替代合成途徑，其中：$L^1$ =共價鍵。Z = 9員至10員雜芳環。

【0225】 可根據流程1中所描述之方法合成化合物4a。在三氟甲磺酸銀及鹼(例如，吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,6-二-第三丁基吡啶)存在下用醇1d置換碘化物化合物4a，可得到化合物4b。可使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使酯4b水解，且所得酸可藉由流程1中所描述之方法轉化成碘化合物

4c。應用Togo, H.等人所描述之方法(「Radical alkylation of heteroaromatic bases with polysilane compounds」，*Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1994, *67*, 2522-2527)，化合物4c可在自由基引發劑(AIBN)存在下經歷至含氮雜芳族化合物4d (例如，經取代之吡啶、喹啉、1,5-啶啶等)之自由基取代，得到化合物4e。使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使酯R (R = Me、Et或其他適合的烷基取代基)水解可得到式I-A化合物。

【0226】

流程5




【0227】 流程5描述式I-B (式I之子集)化合物之合成，其中：Z = 6員至10員芳環或5員至10員雜芳環。

【0228】 一般熟習此項技術者可用常用還原劑(例如，LAH、DIBAL-H、$NaBH_4$)容易地將羧酸酯4b轉化成醇5a。就此轉化而言之典型溶劑包括氯化溶劑或醚溶劑(例如，DCM、醚、THF、1,4-二噁烷)，且溫度可在-78℃至100℃之間變化。

【0229】 醚化. 存在許多將產生式I-B化合物的由醇5a形成醚鍵的方法，包括但不限於以下方法：

【0230】 SNAr反應. 醇5a可與經2-鹵素取代之吡啶(或其他含氮雜

環)進行SNAr反應。此轉化通常藉由鹼(諸如碳酸鹽、胺、氫化物、矽烷胺、醇鹽及烷基鋰)在鹼性條件下進行。使用諸如氯化溶劑或醚溶劑(例如，DCM、THF、1,4-二噁烷)之非質子性溶劑，且溫度可在-78℃至120℃之間變化。

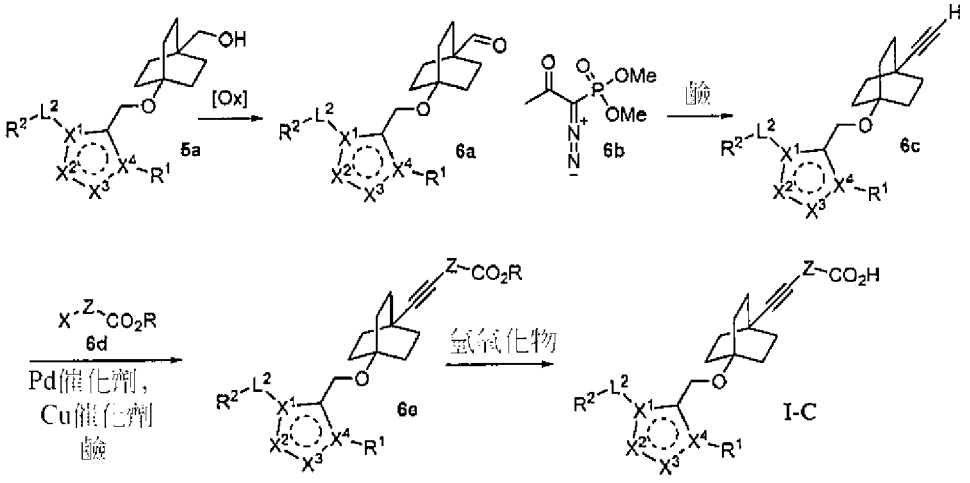
【0231】 $SN_2$反應. 另外，醇5a可轉化成鹵化物。用於鹵化之典型試劑包括$PPh_3$/四溴化碳、溴、三溴化磷、三氯化磷及甲磺醯氯。通常使用非質子性的氯化溶劑或醚溶劑(例如，DCM、四氯化碳、THF)，且溫度可在0℃至100℃之間變化。鹵化物可在與上文針對SNAr反應所描述類似的鹼性條件下，經由$SN_2$反應而與各種苯酚反應。

【0232】 光延反應. 建構醚鍵之替代方法係藉由使醇5a經由光延反應而與各種苯酚反應(「The Mitsunobu reaction in the 21st century」，Fletcher, S. *Org. Chem. Front.* 2015, *2*, 739-752)。

【0233】 最後，使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使化合物5b之酯R (R = Me、Et或其他適合的烷基取代基)水解，可得到式I-B化合物。

【0234】

流程6



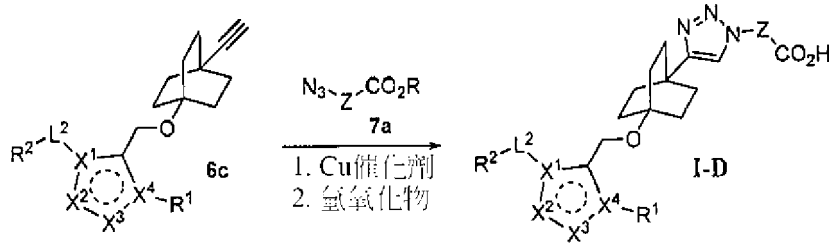

【0235】 流程6描述式I-C (式I之子集)化合物之合成，其中：Z = 6

員至10員芳環或5員至10員雜芳環。

【0236】 一般熟習此項技術者可使用典型氧化條件(例如，戴斯-馬丁高碘烷、斯文氧化反應(Swern oxidation)、PDC或PCC)將化合物5a (流程5)氧化成醛6a。醛6a可在鹼性條件(例如，$K_2CO_3$、KO*t*Bu)下與1-重氮-2-側氧基丙基膦酸二甲酯6b反應，得到炔烴6c (參見Seyferth, D.等人 *J. Org. Chem.* 1971, *36*, 1379-1386；Seyferth-Gilbert同系化)。炔烴6c可在典型Sonogashira條件(Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* 2002, *653*, 46-49)下與芳基或雜芳基鹵化物6d (X = Cl、Br、I)偶合，得到化合物6e。使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使酯R (R = Me、Et或其他適合的烷基取代基)水解可得到式I-C化合物。

【0237】

流程7



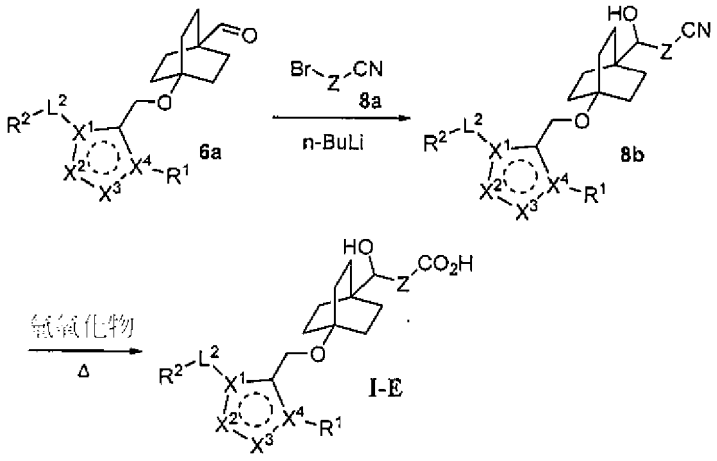

【0238】 流程7描述式I-D (式I之子集)化合物之合成，其中：Z = 6員芳環或5員至10員雜芳環。

【0239】 化合物6c (流程6)可在銅催化劑(例如，碘化銅(I)、硫酸銅(II)五水合物)存在下經由「點擊」化學與各種芳基或雜芳基疊氮化物7a反應(「Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions」，Kolb, H. C.；Finn, M. G.；Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, *40*, 2004-2021)，產生1*H*-1,2,3三唑。使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使酯R (R = Me、Et或其他適合的烷基取代基)水解可得到式I-D化

合物。

【0240】

流程8

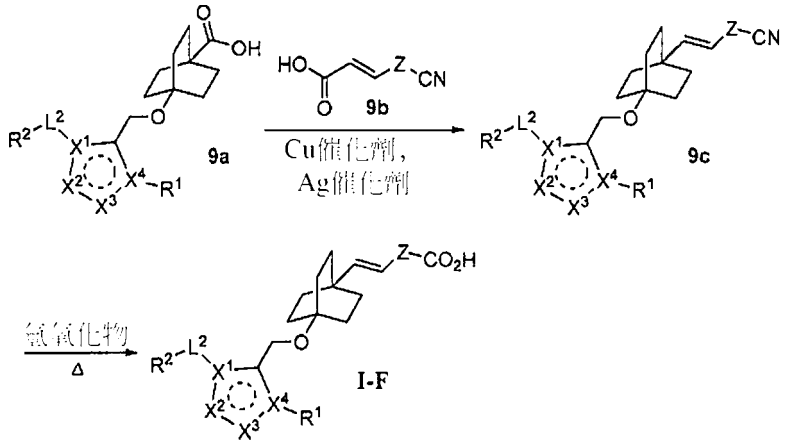



【0241】 流程8描述式I-E (式I之子集)化合物之合成，其中：Z = 6員芳環或5員至10員雜芳環。

【0242】 可在低溫(0℃至-78℃)下，於醚溶劑(例如，醚、THF、1,4-二噁烷)中使用烷基鋰試劑(例如，正丁基鋰、第三丁基鋰)實現化合物8a之鋰-鹵素交換。所得芳基鋰物質可與醛6a反應，得到中間物8b。可在高溫(60℃至100℃)下使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使腈8b水解，得到式I-E化合物。

【0243】

流程9

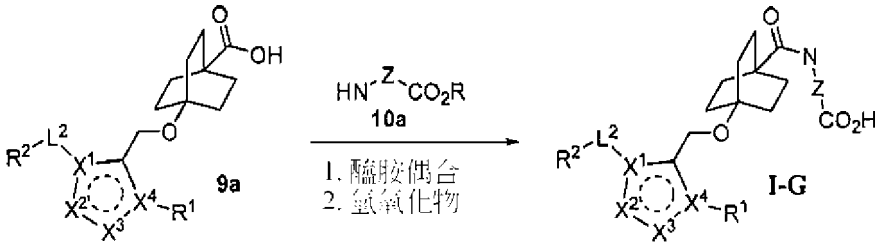


【0244】 流程9描述式I-F (式I之子集)化合物之合成，其中：Z = 6員芳環或5員至10員雜芳環。

【0245】 一般熟習此項技術者可容易地藉由酯4b (流程4)之水解來製備酸9a。應用Mai, W.-P.等人所描述之方法(「Cu/Ag-catalyzed double decarboxylative cross-coupling reaction between cinnamic acids and aliphatic acids in aqueous solution」，*RSC Advances*, 2013, *3*, 19264-19267)，酸9a可與*反式*-芳基(或雜芳基)丙烯酸9b反應，得到化合物9c。可在高溫(60℃至100℃)下使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使腈9c水解，得到式I-F化合物。

【0246】

流程10

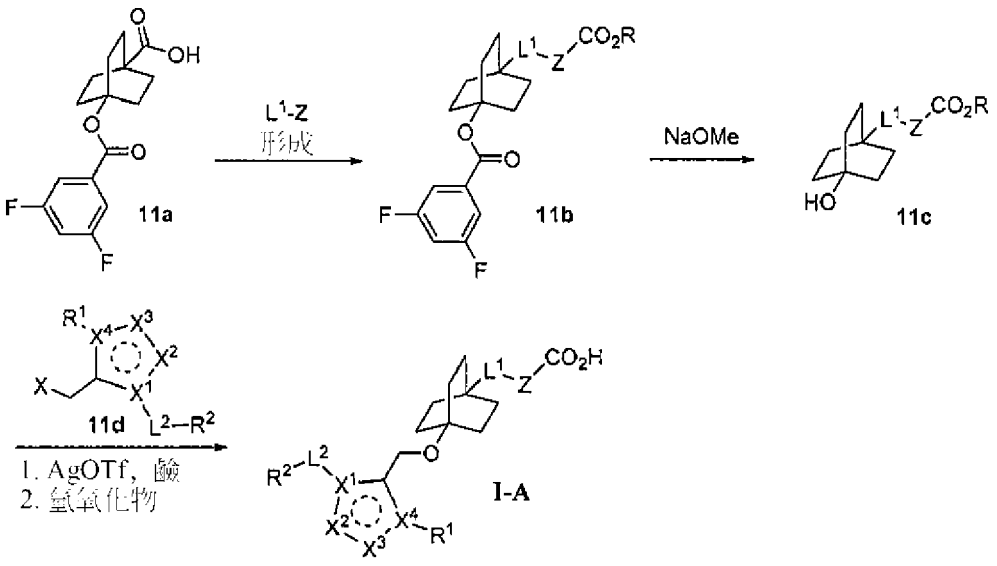



【0247】 流程10描述式I-G (式I之子集)化合物之合成，其中-*C(=O)-N-Z*-鍵可包含二級或三級醯胺。

【0248】 一般熟習此項技術者可在極性非質子溶劑(例如，DCM、THF、DMF)存在下，在使用或不使用催化劑(例如，DMAP、HOBT)之情況下，使用常用醯胺鍵偶合劑(例如，EDC、PyBOP、CDI)使酸9a與各種一級或二級胺10a反應。使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使酯R (R = Me、Et或其他適合的烷基取代基)水解可得到式I-G化合物。

【0249】

流程11

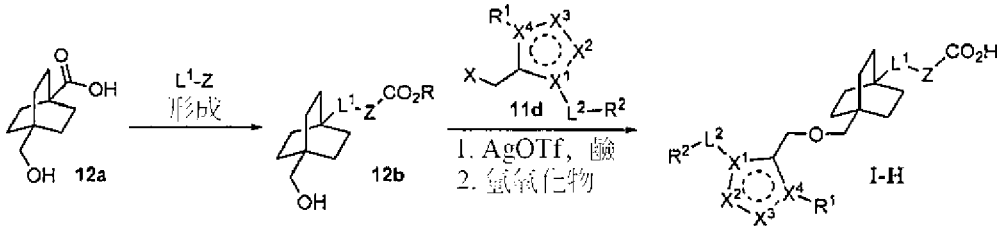



【0250】 流程11描述式I-A (式I之子集)化合物之替代合成方法。

【0251】 可根據WO 2014/159802 (Shi, Y.等人)中所描述之步驟製備起始材料4-((3,5-二氟苯甲醯基)氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸11a。可根據流程1至10中所描述之方法由酸11a實現$L^1$-Z形成。甲醇鈉可用於在酯R (R = Me、Et或其他適合的烷基取代基)存在下使3,5-二氟苯甲酸酯化合物11b選擇性裂解，得到化合物11c。一般熟習此項技術者可容易使用許多且沿用已久的步驟來製備雜芳基甲基鹵化物11d (X = Cl、Br、I)，代表性實例見於WO 2012/087519 (Tully, D.C.等人)、WO 2009/012125 (Genin, M.J.等人)及WO 2008/051942 (Navas, F.等人)中。使用WO 2014/159802 (Shi, Y.等人)中所描述之通用步驟，醇11c可在三氟甲磺酸銀及鹼(例如，吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,6-二-第三丁基吡啶)存在下經鹵化物11d烷基化。使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使酯R (R = Me、Et或其他適合的烷基取代基)水解可得到式I-A化合物。

【0252】

流程12

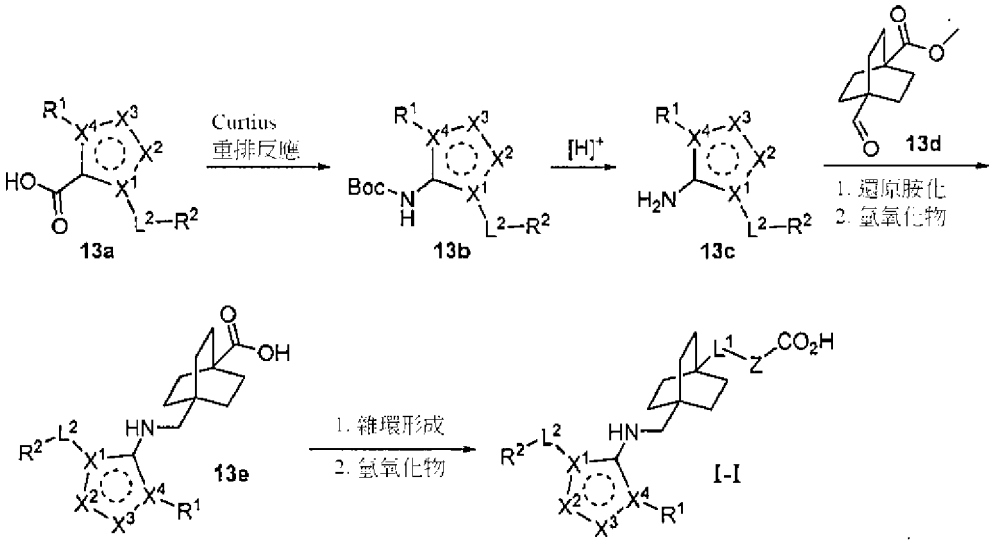



【0253】 流程12描述式I-H (式I之子集)化合物之合成。

【0254】 一般熟習此項技術者可遵循WO 2001/034610 (Kiesman W. F.等人)中所描述之步驟來製備起始材料4-(羥甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸12a。可根據流程1至10中所描述之方法由酸12a實現$L^1$-Z形成。所得醇12b可藉由流程11中所描述之方法與鹵化物11d反應，得到式I-H化合物。

【0255】

流程13




【0256】 流程13描述式I-I (式I之子集)化合物之合成。

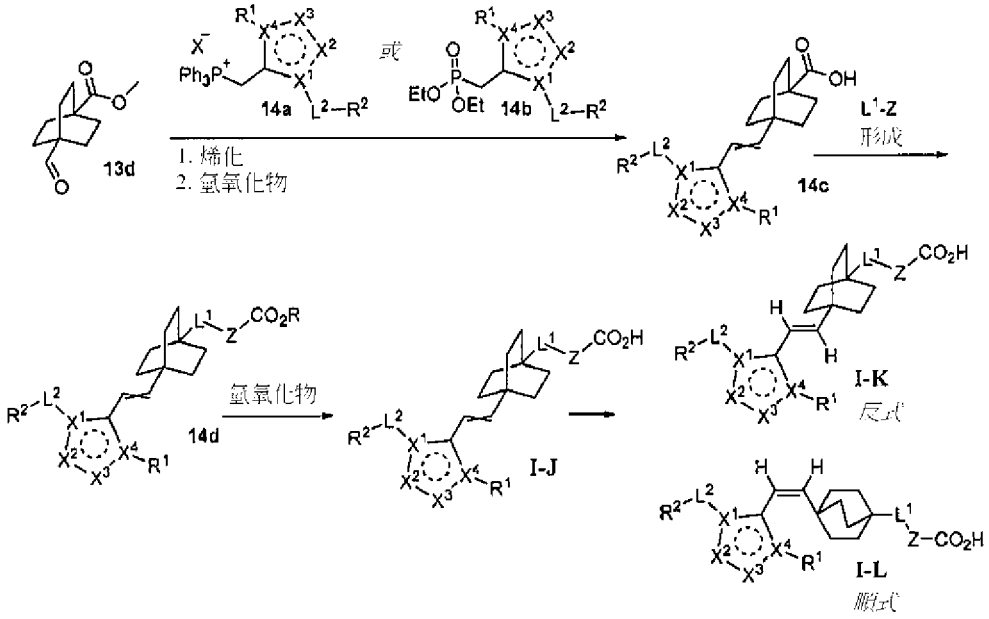
【0257】 一般熟習此項技術者可容易使用許多且沿用已久的步驟來製備雜芳基羧酸化合物13a，代表性實例見於WO 2012/087519 (Tully, D.C.等 人)、WO 2009/012125 (Genin, M.J.等 人)及WO 2008/051942 (Navas, F.等人)中。可根據US 2015/0133428 (Velaparthi, U.等人)中所描

述之步驟製備醛13d。

【0258】 酸13a可在高溫(85℃)下，在第三丁醇存在下與二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA) (「New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis」，Shioiri, T.等人 *J. Am. Chem. Soc.* 1972, *94*, 6203-6205)反應，產生胺基甲酸第三丁酯化合物13b。在酸性條件(例如，TFA、HCl)下去除保護基，可得到胺13c。胺13c可在極性質子溶劑(例如，MeOH、EtOH)及還原劑(例如，氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉)存在下與醛13d進行還原胺化，其中溫度在0℃與80℃之間改變。使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使甲酯進行後續水解，可得到酸13e。可根據流程1至10中所描述之方法由酸13e實現$L^1$-Z形成。使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使酯R (R = Me、Et或其他適合的烷基取代基)水解可得到式I-I化合物。

【0259】

流程14

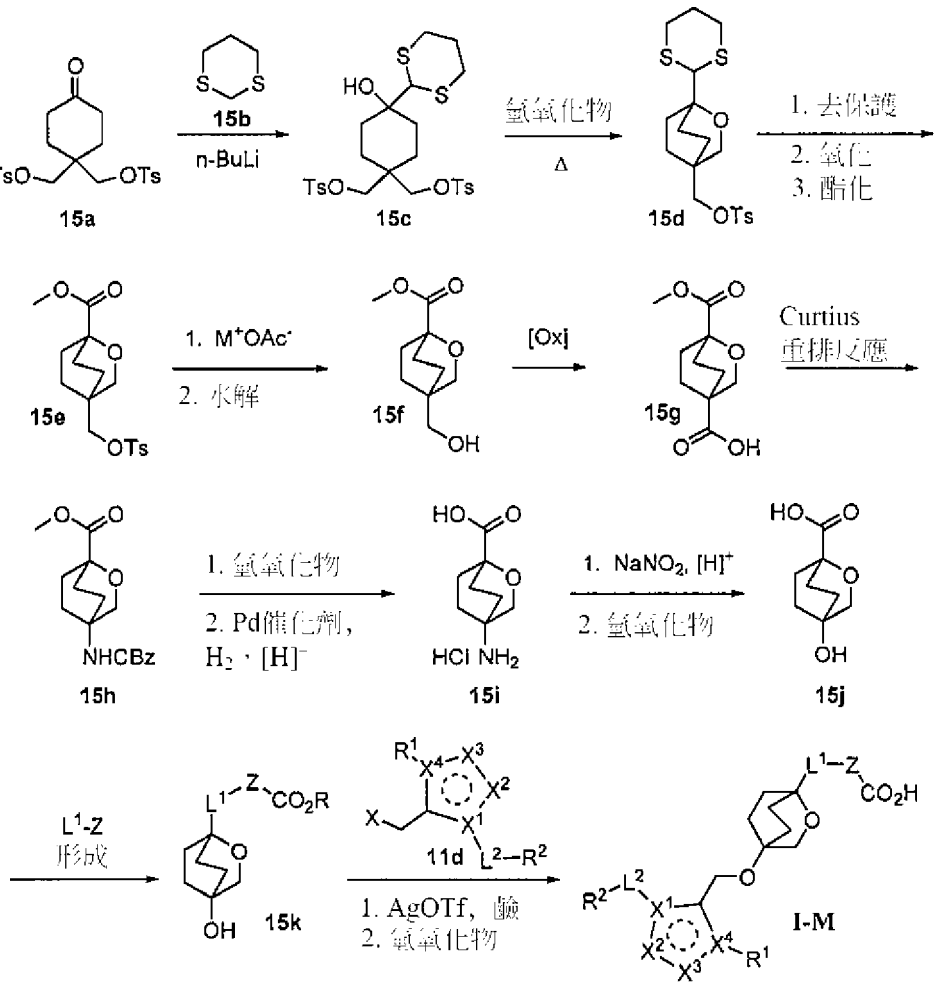



【0260】 流程14描述式I-J、式I-K及式I-L (式I之子集)化合物之合成。

【0261】 可藉由PCT國際申請案2010/127975 (Jakob-Roetne, R.等人)中所描述之方法由雜芳基甲基鹵化物11d (流程11)製備鏻鹽14a。一般熟習此項技術者可容易地藉由11d在高溫(100℃至160℃)下與亞磷酸三乙酯反應來製備膦酸酯14b。可在-78℃與60℃之間的溫度下，於醚溶劑(例如，THF、1,4-二噁烷)中，在鹼(例如，雙(三甲基矽烷基)胺基鋰、KO*t*Bu、氫化鈉)存在下用鏻鹽14a或膦酸酯14b使醛13d烯化。使用氫氧化物鹼使甲酯水解，可得到酸14c。可根據流程1至10中所描述之方法由酸14c實現$L^1$-Z形成，得到化合物14d。使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使酯R (R = Me、Et或其他適合的烷基取代基)水解可得到式I-J化合物。一般熟習此項技術者可使用常用純化方法(例如，矽膠急驟管柱層析、反相製備型HPLC)將式I-J化合物分離成反式及順式異構體，分別得到式I-K及式I-L化合物。

【0262】

流程15



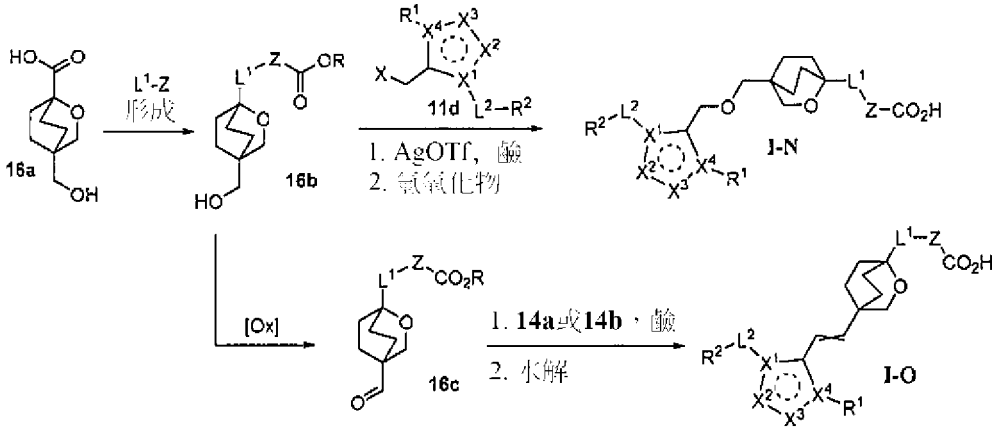

【0263】 流程15描述式I-M (式I之子集)化合物之合成。

【0264】 可根據Singh, S. B.等人所描述之方法(*ACS Med. Chem. Lett.* 2014, *5*, 609-614)合成化合物15a。可在醚溶劑(例如，THF、1,4-二噁烷)中用烷基鋰試劑(例如，正丁基鋰、第三丁基鋰)使化合物15b去質子化，其中溫度在-78℃與0℃之間變化。所得烷基鋰物質可與酮15a反應，形成中間物15c。可在高溫(70℃)下，在典型鹼金屬氫氧化物鹼存在下實現甲苯磺酸酯15c之分子內環化，形成側氧基雙環[2.2.2]辛烷環化合物15d。一般熟習此項技術者可使用任何數目種試劑(例如，NCS、$Hg(ClO_4)_2$、DDQ)實現硫縮醛去保護，得到醛，可藉由使用典型氧化劑(亞氯酸鈉、PCC或PDC、$KMnO_4$)將該醛氧化成酸。該酸隨後可藉由與烷基碘(例如，碘甲烷)反應而酯化，得到化合物15e。甲苯磺酸酯15e可在高

溫(120℃)下於極性非質子溶劑(例如，DMF、NMP)中經常用乙酸鹽(例如，乙酸銫、乙酸鉀)置換，得到化合物15f。乙酸酯15f在酸性條件(HCl)下進行後續水解，接著使用習知氧化條件(例如，PCC或PDC、斯文氧化條件)氧化所得醇，可得到酸15g。酸15g可在10℃與120℃之間變化的溫度下，在苯甲醇存在下與二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)(「New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis」，Shioiri, T.等人 *J. Am. Chem. Soc.* 1972, *94*, 6203-6205)反應，產生苯甲基胺基甲酸酯化合物15h。使用常用鹼金屬氫氧化物鹼使甲酯水解，接著在鈀催化劑(鈀/碳)存在下使苯甲基胺基甲酸酯氫化，可得到胺15i。使用亞硝酸鈉使胺重氮化，接著用鹼金屬氫氧化物鹼使重氮物質水解，可得到化合物15j。可根據流程1至10中所描述之方法由酸15j實現$L^1$-Z形成，得到化合物15k。所得醇15k可藉由流程11中所描述之方法與鹵化物11d反應，得到式I-M化合物。

【0265】

流程16



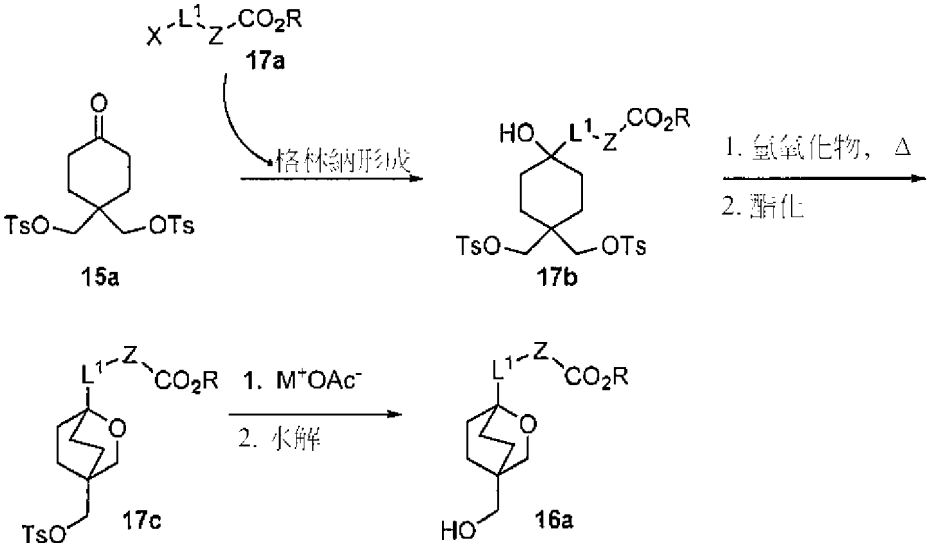

【0266】 流程16描述式I-N及式I-O (式I之子集)化合物之合成。

【0267】 可藉由使用典型鹼金屬氫氧化物鹼使化合物15f (流程15)酯水解而製備化合物16a。可根據流程1至10中所描述之方法由酸16a實現

$L^1$-Z形成。醇16b可使用流程11中所描述之方法與鹵化物11d反應，得到式I-N化合物。替代地，可使用流程6中所描述之方法將化合物16b氧化成醛16c。醛16b可使用流程14中所描述之方法與14a或14b反應，得到式I-O化合物。一般熟習此項技術者可使用常用純化方法(例如，矽膠急驟管柱層析、反相製備型HPLC)將式I-O化合物分離成反式及順式異構體。

【0268】

流程17



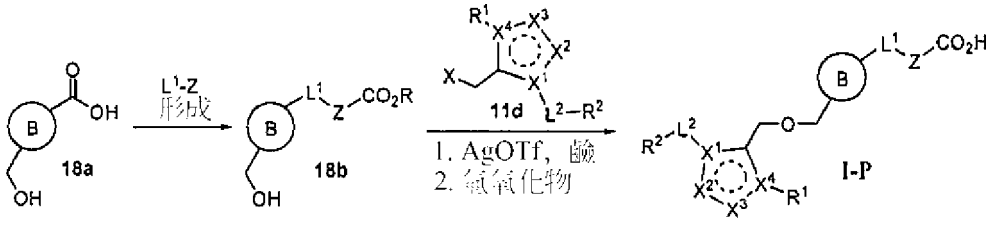

【0269】 流程17描述化合物16a之替代合成，其中：$L^1$ =共價鍵。Z = 6員至10員芳環。

【0270】 一般熟習此項技術者可使用許多已知且沿用已久的方法將芳基鹵化物17a (X = Cl、Br、I)轉化成格林納試劑(Grignard reagent)(「The Grignard reagent: Preparation, structure, and some reactions」，Orchin, M. *J. Chem. Educ.*, 1989, *66*, 586)。所得格林納試劑可在-78℃至25℃之間的溫度下，於醚溶劑(例如，醚、THF、1,4-二噁烷)中與酮15a反應，得到17b。中間物17b可在高溫(70℃)下在典型鹼金屬氫氧化物鹼存在下環化，且隨後經烷基碘(例如，碘甲烷、碘乙烷)重新酯化，形成側氧基

雙環[2.2.2]辛烷環化合物17c。甲苯磺酸酯17c可在高溫(120℃)下，於極性非質子溶劑(例如，DMF、NMP)中經常用乙酸鹽(例如，乙酸銫、乙酸鉀)置換。可用甲醇鈉使所得乙酸酯水解，得到醇16a。可使用流程16中所描述之方法將16a轉化成式I-N及式I-O化合物。

【0271】

流程18




【0272】 流程18描述式I-P (式I之子集)化合物之合成，其中：B =雙環[1.1.1]戊烷或1,4-經取代立方烷。

【0273】 可藉由甲酯前驅物之水解製備酸18a。此等甲酯前驅物係可商購的，或可藉由一般熟習此項技術者使用已知方法獲得：3-(羥甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(Goh, Y. L.等人 *ACS Med. Chem. Lett.* 2017, *8*, 516-520)；或(1r,2R,3R,4s,5s,6S,7S,8r)-4-(羥甲基)立方烷-1-甲酸甲酯(Curry, K.等人 WO 99/54280)。可根據流程1至10中所描述之方法由酸18a實現$L^1$-Z形成。所得醇18b可藉由流程11中所描述之方法與鹵化物11d反應，得到式I-P化合物。

【0274】

實例

以下實例係提供作為說明，作為本發明之部分範圍及特定實施例，且不欲限制本發明之範圍。除非另外指示，否則縮寫及化學符號具有其常見及慣用含義。除非另外指示，否則本文所述化合物已使用本文揭示之流

程及其他方法製備、分離及表徵或可使用其製備。

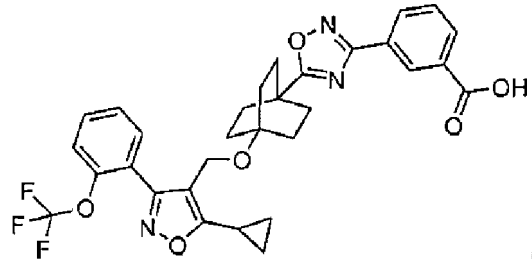
【0275】 視需要，反應在乾燥氮氣(或氬氣)之氛圍下進行。對於無水反應，使用來自EM之DRISOLV®溶劑。對於其他反應，利用試劑級或HPLC級溶劑。除非另外說明，否則所有商購試劑按原樣使用。

【0276】 NMR (核磁共振)光譜通常在指定溶劑中在Bruker或JEOL 400 MHz及500 MHz儀器上獲得。用溶劑共振作為內標，四甲基矽烷之所有化學位移以ppm為單位報導。$^1$HNMR光譜資料通常報導如下：化學位移、多重性(s =單峰，br s =寬單峰，d =二重峰，dd =雙二重峰，t =三重峰，q =四重峰，sep =七重峰，m =多重峰，app =明顯)、偶合常數(Hz)及積分。

【0277】

實例1

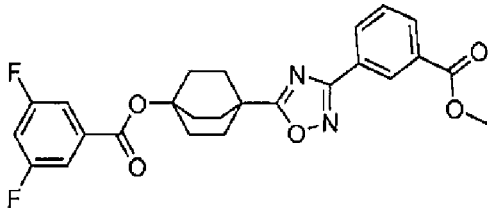
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸



(1)

【0278】

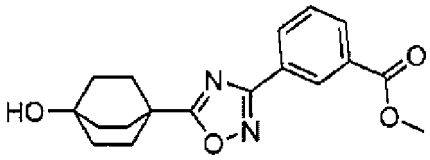
步驟A. 中間物1A. 3,5-二氟苯甲酸4-(3-(3-(甲氧基羰基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)雙環[2.2.2]辛-1-基酯之製備



【0279】 向25 mL梨形燒瓶中添加4-((3,5-二氟苯甲醯基)氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(0.20 g，0.65 mmol) (Shi, Y.等人 WO 2014/159802)及DCM (2 mL)。向此混合物中一次性添加CDI (0.16 g，0.97 mmol)，此時觀察到氣體逸出。攪拌反應物1 h，隨後添加(*Z*)-3-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸甲酯(0.23 g，1.2 mmol) (Tung, R.D. WO 2016/073545)。在$N_2$下攪拌18 h之後，濃縮溶劑，將殘餘物溶解於甲苯(5 mL)中且在回流下攪拌反應物。3 h後，使混合物冷卻，濃縮溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中。將有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至20% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(0.29 g，0.62 mmol，96%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.75 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.59 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.33 (s, 14H). MS (ESI) 469 (M+H)。

【0280】

步驟B. 中間物1B. 3-(5-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備

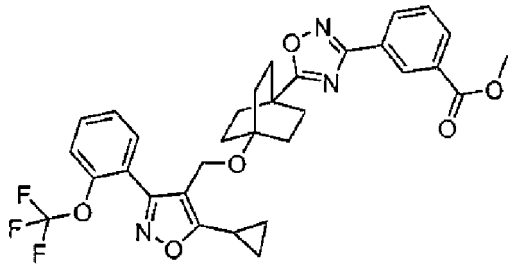



【0281】 向250 mL圓底燒瓶中添加中間物1A (0.29 g，0.62 mmol)、MeOH (6 mL)、THF (12 mL)及甲醇鈉(0.25 mL，1.2 mmol) (5 N於MeOH中)。在$N_2$下攪拌1 h後，將反應物用5%檸檬酸(水溶液)淬滅，

進一步用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率=24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.16 g，0.47 mmol，76%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.74 (t, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 6H), 1.88-1.80 (m, 6H)。MS (ESI) 329 (M+H)。

【0282】

步驟C. 中間物1C. 3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0283】向50 mL圓底燒瓶中添加中間物1B (0.050 g，0.15 mmol)、三氟甲烷磺酸銀(0.24 g，0.91 mmol)、2,6-二-第三丁基吡啶(0.20 mL，0.91 mmol)及DCM (2 mL)。將混合物冷卻至0℃，且添加4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(0.083 g，0.23 mmol)。在$N_2$下攪拌18 h後，過濾混合物，且藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率=24 mL/min)純化所得濾液。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.029 g，0.048 mmol，31%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.66 (s, 1H), 8.27-8.23 (m, 1H), 8.19-8.14

(m, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 6H), 1.78-1.71 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 4H)。MS (ESI) 610 (M+H)。

【0284】

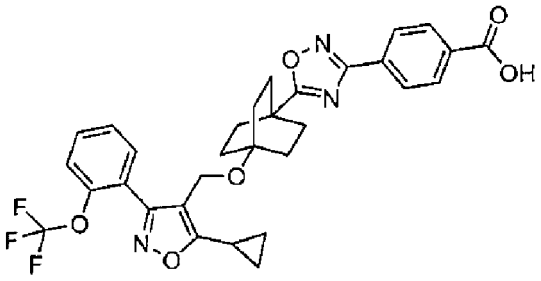
步驟D. 實例1

向20 mL梨形燒瓶中添加中間物1C (0.020 g，0.033 mmol)、MeOH (1 mL)及1 M NaOH (水溶液) (0.33 mL，0.33 mmol)。攪拌18 h後，將混合物用1 M HCl (水溶液) (20 mL)稀釋且用EtOAc (2×10 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：25-100% B經15分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(0.017 g，0.029 mmol，88%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.64-8.40 (m, 1H), 8.20-8.03 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 6H), 1.64 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.20-1.09 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 110。MS (ESI) 596 (M+H)。

【0285】

實例2

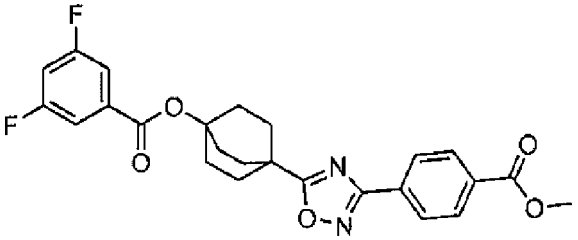
4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸



(2)

【0286】

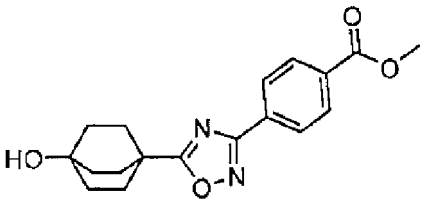
步驟A. 中間物2A. 3,5-二氟苯甲酸4-(3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)雙環[2.2.2]辛-1-基酯之製備



【0287】 根據針對中間物1A之合成所描述之方法，適當時代入(*Z*)-4-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸甲酯(Tale, R.H.等人 *J. Chem. Pharm. Res.*, 2011, *3*, 496-505)來製備標題化合物：(0.33 g，0.70 mmol，87%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.20-8.13 (m, 4H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.32 (br d, *J*=1.3 Hz, 12H)。MS (ESI) 469 (M+H)。

【0288】

步驟B. 中間物2B. 4-(5-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備

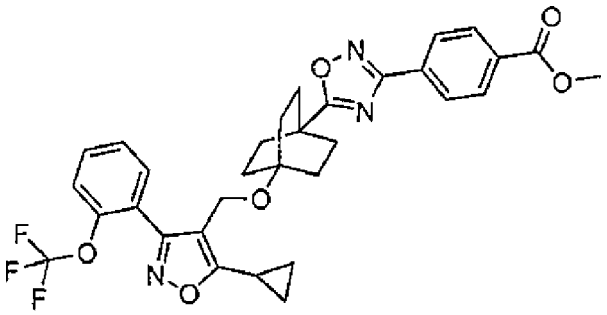


【0289】 根據針對中間物1B之合成所描述之方法，適當時代入中間物2A來製備標題化合物：(0.19 g，0.58 mmol，82%產率，灰白色固

體)。$^1$H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-$d_2$) δ 8.17 (d, *J*=0.8 Hz, 4H), 3.97 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 6H), 1.89-1.78 (m, 6H)。MS (ESI) 329 (M+H)。

【0290】

步驟C. 中間物2C. 4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0291】 根據針對中間物1C之合成所描述之方法，適當時代入中間物2B來製備標題化合物：(0.027 g，0.044 mmol，31%產率，淡黃色油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.17-8.07 (m, 4H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.05 (br s, 6H), 1.65 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。MS (ESI) 610 (M+H)。

【0292】

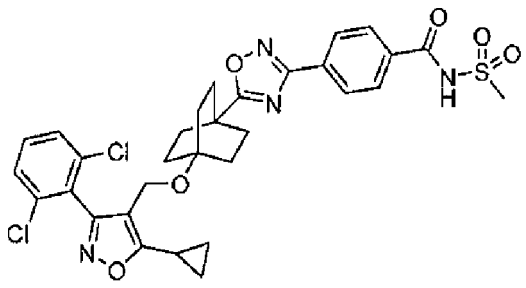
步驟D. 實例2

根據針對實例1之合成(步驟D)所描述之方法，適當時代入中間物2C來製備標題化合物：(17 mg，0.028 mmol，80%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.07 (br s, 4H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.71-1.58 (m, 6H), 1.22-1.03 (m, 5H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 170。MS (ESI) 596 (M+H)。

【0293】

實例3

4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-*N*-(甲磺醯基)苯甲醯胺



(3)

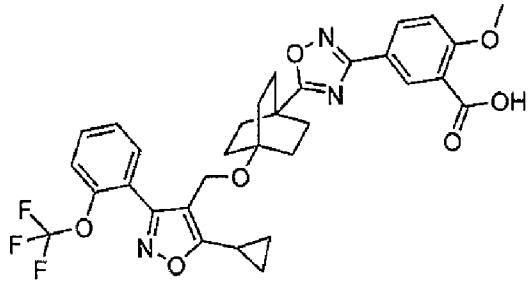
【0294】 向20 mL閃爍瓶中添加實例28 (0.017 g，0.029 mmol)、甲磺醯胺(5.6 mg，0.059 mmol)、DMAP (7.2 mg，0.059 mmol)及DMF (1 mL)。向此混合物中添加EDC (0.011 g，0.059 mmol)並攪拌反應物。2 h後，過濾反應物，且藉由製備型HPLC (管柱：waters Xbridge c-18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：45-90% B經20分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(0.0095 g，0.014 mmol，49%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11-8.06 (m, 2H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.01 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 890。MS (ESI) 596 (M+H)。

【0295】

實例4

5-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環

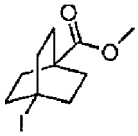
[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸



(4)

【0296】

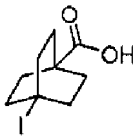
步驟A. 中間物4A. 4-碘雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【0297】 向500 mL梨形燒瓶中添加4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(1.0 g，4.7 mmol)、氯苯(200 mL)、四乙酸鉛(2.7 g，6.1 mmol)，接著添加碘(2.6 g，10 mmol)。在$N_2$下在80℃下攪拌反應物，且用藍色LED (Kessil)照射。在2.5 h之後，將反應物冷卻、過濾，且用DCM洗滌濾餅。濃縮經合併之濾液，且藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；30 min梯度；0% B至10% B；流動速率= 80 mL/min)純化粗產物(產物具有UV活性；TLC $Rf$ = 0.5；4:1之己烷:EtOAc)。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.3 g，4.4 mmol，92%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.65 (s, 3H), 2.61-2.31 (m, 6H), 2.04-1.84 (m, 6H)。

【0298】

步驟B. 中間物4B. 4-碘雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備

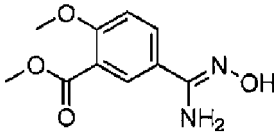


【0299】 向100 mL梨形燒瓶中添加中間物4A (1.3 g，4.4 mmol)、

1 M NaOH (水溶液) (31 mL，31 mmol)及THF (30 mL)。攪拌18 h後，將反應物用5%檸檬酸(水溶液) (150 mL)稀釋且用EtOAc (2×75 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.2 g，4.28 mmol，98%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 2.57-2.34 (m, 6H), 2.10-1.86 (m, 6H)。

【0300】

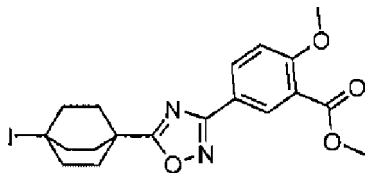
步驟C. 中間物4C. (*Z*)-5-(*N*'-羥基甲脒基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0301】 向100 mL梨形燒瓶中添加5-氰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.23 g，1.2 mmol)、羥胺鹽酸鹽(0.42 g，6.0 mmol)、MeOH (12 mL)及TEA (0.84 mL，6.0 mmol)。攪拌18 h後，濃縮溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc (150 mL)中。將有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；25 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 60 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.252 g，1.124 mmol，93%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.55 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。MS (ESI) 225 (M+H)。

【0302】

步驟D. 中間物4D. 5-(5-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0303】 步驟1：向100 mL梨形燒瓶中添加中間物4B (0.21 g，0.75 mmol)及DCM (3 mL)。向此混合物中一次性添加CDI (0.18 g，1.1 mmol)，此時觀察到氣體逸出。攪拌15 min後，添加中間物4C (0.25 g，1.1 mmol)，且在$N_2$下攪拌反應物18 h。

【0304】 步驟2：濃縮溶劑且將殘餘物溶解於甲苯(5 mL)中，並且在回流下攪拌。5 h後，使反應物冷卻並濃縮溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至20% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.30 g，0.64 mmol，85%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.64-8.47 (m, 1H), 8.35-8.14 (m, 1H), 7.44-7.23 (m, 1H), 7.21-7.01 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.79-2.57 (m, 6H), 2.36-2.16 (m, 6H)。MS (ESI) 469 (M+H)。

【0305】

步驟E. 實例4

步驟1. 向裝備有壓力釋放蓋之20 mL閃爍瓶中添加中間物4D (0.05 g，0.11 mmol)、(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲醇(0.096 g，0.32 mmol)、三氟甲烷磺酸銀(0.22 g，0.85 mmol)及2,6-二-第三丁基吡啶(0.48 mL，2.1 mmol)。用氮氣沖洗容器，加蓋，且在80℃下攪拌18 h。將反應物冷卻，用DCM:MeOH (1:1；4 mL)稀釋，濾出固體且濃縮濾液。將殘餘物經由$SiO_2$塞過濾，首先用己烷接著用EtOAc溶離，收

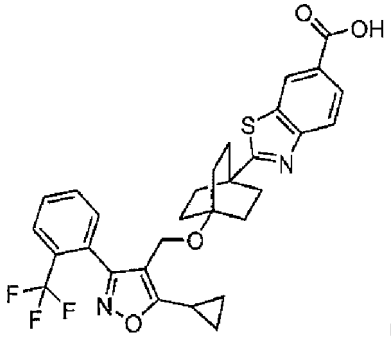
集粗產物。濃縮濾液且殘餘物用於下一步驟。

【0306】步驟2：將上文步驟1之產物溶解於1 M NaOH (水溶液) (10 mL)及THF (10 mL)中，且在45℃下攪拌。1 h後，將反應物冷卻，用5%檸檬酸(水溶液) (50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：57-82% B經20分鐘，接著在100% B下保持2分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(13 mg，0.021 mmol，19%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.21 (s, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.29 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 6H), 1.68-1.59 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 110。MS (ESI) 626 (M+H)。

【0307】

實例6

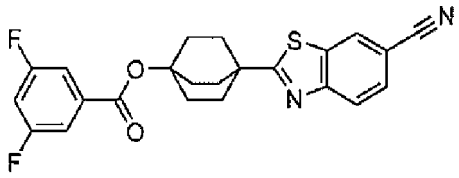
2-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸



(6)

【0308】

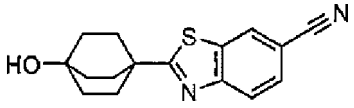
步驟A. 中間物6A. 3,5-二氟苯甲酸4-(6-氰基苯并[d]噻唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基酯之製備



【0309】 向裝備有壓力釋放蓋之20 mL閃爍瓶中添加4-((3,5-二氟苯甲醯基)氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(0.3 g，0.97 mmol)、4-胺基-3-巯基苯甲腈(0.17 g，1.2 mmol) (通常參見Chedekel, M.R.等人 *Synth. Commun.* 1980, *10*, 167-173；各種2-胺基苯硫酚之合成)、吡啶(0.24 mL，2.9 mmol)及DCE (4 mL)。向此混合物中添加T3P (1.4 mL，2.4 mmol) (於EtOAc中之50% w/v溶液)，且將小瓶加蓋並在80℃下攪拌均質溶液。18 h後，觀察到淡黃色沈澱。使反應物冷卻，濃縮溶劑，且藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.39 g，0.92 mmol，95%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.26-8.19 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 12H)。MS (ESI) 425 (M+H)。

【0310】

步驟B. 中間物6B. 2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲腈之製備



【0311】 向100 mL梨形燒瓶中添加中間物6A (0.39 g，0.92 mmol)、THF (9 mL)及MeOH (9 mL)。向此混合物中添加甲醇鈉(0.37

mL，1.8 mmol) (於THF中之5 N溶液)並攪拌反應物。1 h後，將反應物用水(50 mL)稀釋，用5%檸檬酸(水溶液)酸化且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至60% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.35 g，0.92 mmol，75%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.44 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 6H), 1.87-1.83 (m, 6H)。MS (ESI) 285 (M+H)。

【0312】

步驟C. 實例6

步驟1. 向50 mL小瓶中添加中間物6B (0.11 g，0.30 mmol)、三氟甲烷磺酸銀(0.46 g，1.8 mmol)、2,6-二-第三丁基吡啶(0.39 mL，1.8 mmol)及THF (6 mL)。用$N_2$沖洗容器且使其冷卻至0℃。向此混合物中添加4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑(0.16 g，0.45 mmol)，再次用$N_2$沖洗容器，且在rt下攪拌混合物。48 h後，過濾反應物且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；25 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥。該物質不經表徵即用於下一步驟。

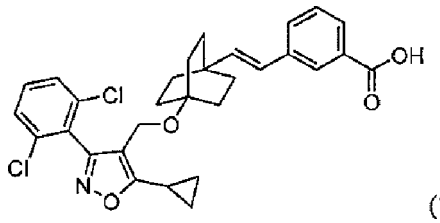
【0313】 步驟2：將上文步驟1之產物溶解於MeOH (5 mL)、THF (5 mL)及1 M NaOH (水溶液) (5 mL)中。在90℃下攪拌18 h後，將反應物冷卻，用5%檸檬酸(水溶液) (50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC

(管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：40-80% B經24分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(2.4 mg，4.1 μmol，1%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.65 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.92 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.82 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.77 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 6H), 1.59 (br s, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4200。MS (ESI) 569 (M+H)。

【0314】

實例7

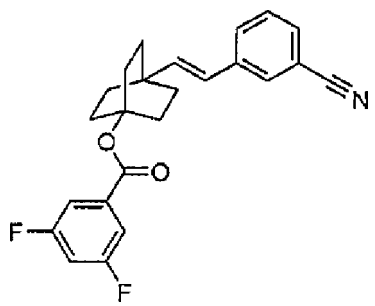
(*E*)-3-(2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯甲酸




(7)

【0315】

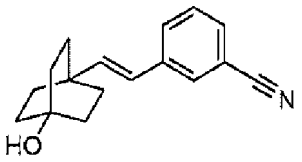
步驟A. 中間物7A. 3,5-二氟苯甲酸(*E*)-4-(3-氰基苯乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基酯之製備



【0316】 向25 mL梨形燒瓶中添加4-((3,5-二氟苯甲醯基)氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(0.27 g，0.87 mmol)、(*E*)-3-(3-氰基苯基)丙烯酸(0.10 g，0.58 mmol)、銅粉(1.8 mg，0.029 mmol)、硝酸銀(0.020 g，0.12 mmol)、過硫酸鉀(0.16 g，0.56 mmol)、乙腈(2 mL)及水(2 mL)。為反應燒瓶裝備回流冷凝器，且在90℃下攪拌混合物，打開蓋子且與空氣相同。18 h後，將反應物冷卻，用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；30 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(98 mg，0.25 mmol，43%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.66-7.62 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.31-6.17 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 6H), 1.90-1.82 (m, 6H)。MS (ESI) 394 (M+H)。

【0317】

步驟B. 中間物7B. (*E*)-3-(2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯甲腈之製備




【0318】 向250 mL圓底燒瓶中添加中間物7A (0.36 g，0.92 mmol)、MeOH (10 mL)、THF (10 mL)及甲醇鈉(0.37 mL，1.8 mmol) (5 M於MeOH中)。在$N_2$下攪拌反應物。1 h後，將反應物用5%檸檬酸(水溶液)淬滅，用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠

濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率=24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.21 g，0.83 mmol，91%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.65-7.61 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 6.30-6.16 (m, 2H)。MS (ESI) 254 (M+H)。

【0319】

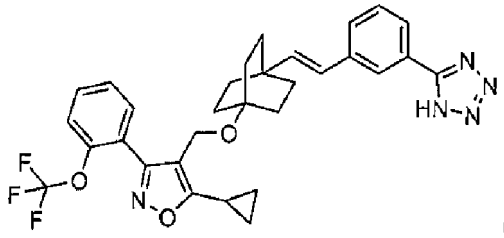
步驟C. 實例7

根據針對實例6之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物7B與4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑反應來製備標題化合物：(2.4 mg，4.5 μmol，2%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.02-7.94 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 6.26-6.18 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.27 (br s, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.44-1.34 (m, 6H), 1.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 150。MS (ESI) 539 (M+H)。

【0320】

實例8

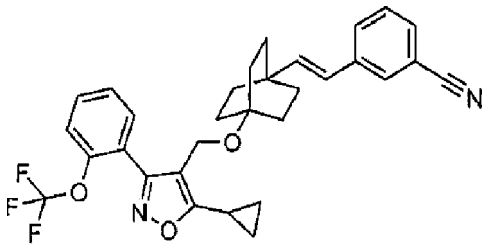
(*E*)-4-(((4-(3-(1H-四唑-5-基)苯乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑



(8)

【0321】

步驟A. 中間物8A. (*E*)-3-(2-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯甲腈之製備



【0322】向100 mL圓底燒瓶中添加中間物7B (0.15 g，0.59 mmol)、三氟甲烷磺酸銀(0.91 g，3.6 mmol)、2,6-二-第三丁基吡啶(0.78 mL，3.6 mmol)及DCM (8 mL)。用$N_2$沖洗混合物且使其冷卻至0℃。向此混合物中添加4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(0.32 g，0.89 mmol)，且再次用$N_2$沖洗容器並攪拌。18 h後，將混合物用DCM:MeOH (4 mL；1:1)稀釋，過濾，且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色殘餘物之標題化合物(0.060 g，0.11 mmol，19%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.54-7.48 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.34-7.21 (m, 3H), 6.09 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.59 (br d, *J*=5.3 Hz, 12H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.04-0.97 (m, 2H)。MS (ESI) 535 (M+H)。

【0323】

步驟B. 實例8

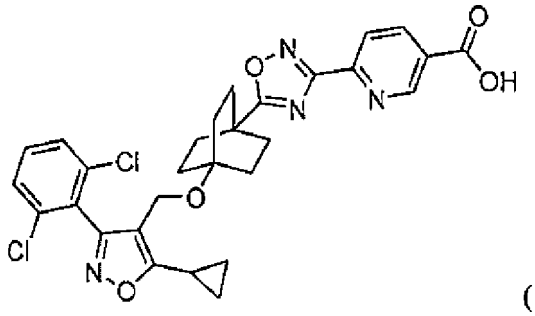
向裝備有壓力釋放蓋之20 mL閃爍瓶中添加中間物8A (0.060 g，0.11 mmol)、甲苯(5 mL)、氧化(二丁基)錫(0.028 g，0.11 mmol)及疊氮基三甲基矽烷(0.13 g，1.1 mmol)。將容器加蓋且在100℃下攪拌。18 h後，將

反應物冷卻，用EtOAc (50 mL)稀釋，且用溶解於水(50 mL)中之硝酸鈰銨(0.68 g，1.2 mmol)緩慢淬滅。攪拌混合物10 min，分離各層且用EtOAc (20 mL)萃取水相。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：60-85% B經25分鐘，接著在85% B下保持2分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(4.7 mg，8.0 μmol，7%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.07-7.97 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 4H), 6.38-6.21 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.63 (br d, *J*=8.8 Hz, 6H), 1.54 (br d, *J*=8.0 Hz, 5H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 380。MS (ESI) 578 (M+H)。

【0324】

實例9

6-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)菸鹼酸

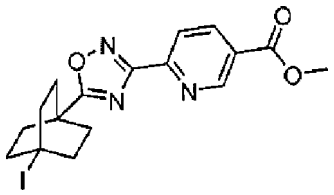



(9)

【0325】

步驟A. 中間物9A. 6-(5-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)菸鹼

酸甲酯之製備



【0326】根據針對中間物4D之合成所描述之方法，以中間物4B開始且適當時代入(*Z*)-6-(*N*'-羥基甲脒基)菸鹼酸甲酯(Ho, J.Z.等人 WO 2001/079261)來製備標題化合物：(0.085 g，0.19 mmol，19%產率，無色油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.38 (s, 1H), 8.47 (dd, *J*=8.3, 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.69-2.55 (m, 6H), 2.28-2.20 (m, 6H)。MS (ESI) 440 (M+H)。

【0327】

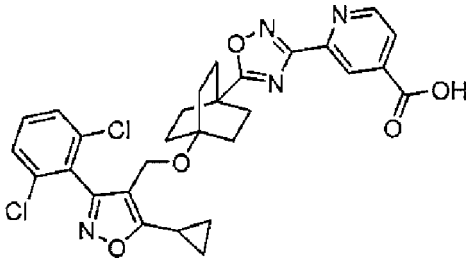
步驟B. 實例9

根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物9A與(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(12 mg，0.020 mmol，22%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.27-9.05 (m, 1H), 8.50-8.32 (m, 1H), 8.18-7.98 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 950。MS (ESI) 582 (M+H)。

【0328】

實例10

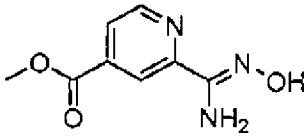
2-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)異菸鹼酸



(10)

【0329】

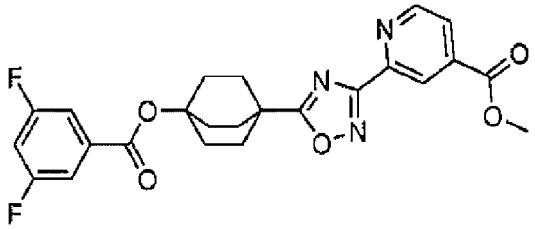
步驟A. 中間物10A. (*Z*)-2-(*N*'-羥基甲脒基)異菸鹼酸甲酯之製備



【0330】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用2-氰基異菸鹼酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：(0.51 g，2.6 mmol，85%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 11.06-11.06 (m, 1H), 8.75 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.50-8.35 (m, 1H), 7.95-7.80 (m, 1H), 3.98 (s, 3H)。MS (ESI) 196 (M+H)。

【0331】

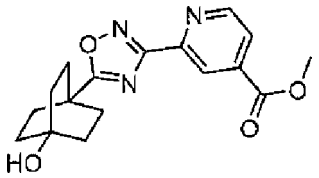
步驟B. 中間物10B. 2-(5-(4-((3,5-二氟苯甲醯基)氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)異菸鹼酸甲酯之製備



【0332】 根據針對中間物1A之合成所描述之方法，適當時代入中間物10A來製備標題化合物：(0.14 g，0.30 mmol，31%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, THF) δ 7.07 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.14 (dd, *J*=5.0, 1.7 Hz, 1H), 5.75-5.65 (m, 2H), 5.49-5.37 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.57-0.46 (m, 12H)。MS (ESI) 470 (M+H)。

【0333】

步驟C. 中間物10C. 2-(5-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)異菸鹼酸甲酯之製備



【0334】 根據針對中間物1B之合成所描述之方法製備標題化合物：(0.097 g，0.30 mmol，99%產率，無色油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.93-8.87 (m, 1H), 8.65-8.57 (m, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 6H), 1.88-1.78 (m, 6H)。MS (ESI) 330 (M+H)。

【0335】

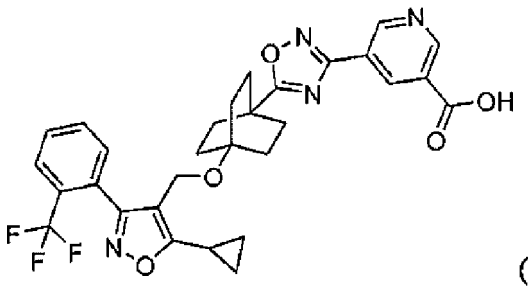
步驟D. 實例10

根據針對實例1之合成(步驟C及D)所描述之方法，藉由使中間物10C與4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑反應來製備標題化合物：(0.026 g，0.045 mmol，15%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85-8.77 (m, 1H), 8.40-8.32 (m, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.56-1.42 (m, 6H), 1.15 (br s, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2700。MS (ESI) 582 (M+H)。

【0336】

實例11

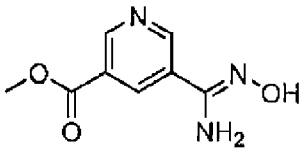
5-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)菸鹼酸



(11)

【0337】

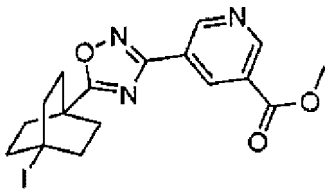
步驟A. 中間物11A. (*Z*)-5-(*N*'-羥基甲脒基)菸鹼酸甲酯之製備



【0338】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用5-氰基菸鹼酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：(1.2 g，6.1 mmol，98%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.06-9.92 (m, 1H), 9.15-9.00 (m, 2H), 8.61-8.43 (m, 1H), 6.19-6.02 (m, 2H), 3.92 (s, 3H)。MS (ESI) 196 (M+H)。

【0339】

步驟B. 中間物11B. 5-(5-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)菸鹼酸甲酯之製備



【0340】 根據針對中間物4D之合成所描述之方法，以中間物4B開始且適當時代入中間物11A來製備標題化合物：(0.59 g，1.3 mmol，94%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-$d_2$) δ 9.43 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 9.32 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.90 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 6H), 2.30-2.19 (m, 6H)。MS (ESI) 330 (M+H)。

【0341】

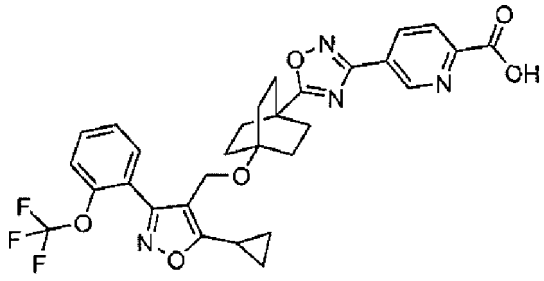
步驟C. 實例11

根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物11B與(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(49 mg，0.083 mmol，73%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.33-9.27 (m, 1H), 9.26-9.18 (m, 1H), 8.73-8.63 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2900。MS (ESI) 581 (M+H)。

【0342】

實例12

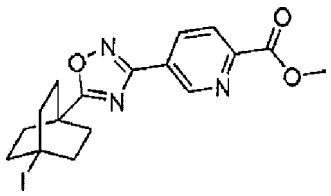
5-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸



(12)

【0343】

步驟A. 中間物12A. 5-(5-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0344】 根據針對中間物4D之合成所描述之方法，以中間物4B開始且適當時代入(*Z*)-5-(*N*'-羥基甲脒基)吡啶甲酸甲酯(Quattropani, A.等人WO 2010/100142)來製備標題化合物：(0.43 g，0.98 mmol，69%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-$d_2$) δ 9.37 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.54-8.46 (m, 1H), 8.28-8.20 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 6H), 2.29-2.20 (m, 6H)。MS (ESI) 330 (M+H)。

【0345】

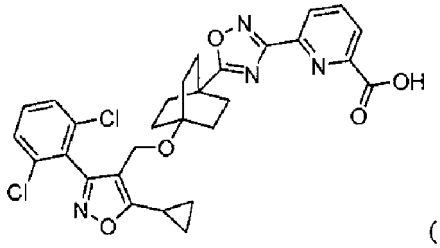
步驟B. 實例12

根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物12A與(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(15 mg，0.024 mmol，21%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.16 (br s, 1H), 8.42 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.20-8.08 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1200。MS (ESI) 597 (M+H)。

【0346】

實例13

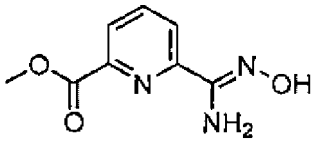
6-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸




(13)

【0347】

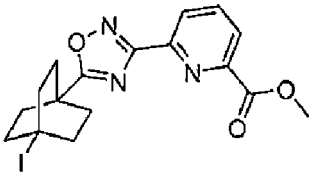
步驟A. 中間物13A. (*Z*)-6-(*N*'-羥基甲脒基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0348】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用6-氰基吡啶甲酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：(1.1 g，5.5 mmol，89%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.16-10.09 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 8.05-7.97 (m, 1H), 5.93-5.78 (m, 2H), 3.92 (s, 3H)。MS (ESI) 196 (M+H)。

【0349】

步驟B. 中間物13B. 6-(5-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0350】 根據針對中間物4D之合成所描述之方法，以中間物4B開始且適當時代入中間物13A來製備標題化合物：(0.23 g，0.52 mmol，54%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-$d_2$) δ 8.32-8.23 (m, 2H), 8.07-8.01 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 6H), 2.32-2.24 (m, 6H)。MS (ESI) 330 (M+H)。

【0351】

步驟C. 實例13

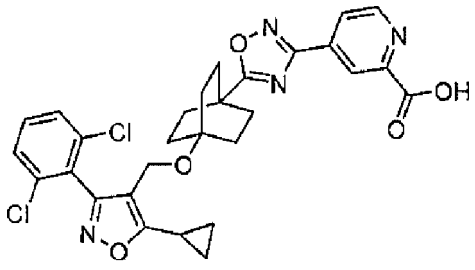
根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物13B與(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(17 mg，0.029 mmol，32%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ

8.16-7.99 (m, 3H), 7.66-7.55 (m, 3H), 4.24-4.14 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.03 (br s, 6H), 1.52 (br s, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 270。MS (ESI) 582 (M+H)。

【0352】

實例14

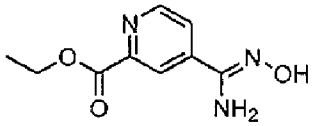
4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸



(14)

【0353】

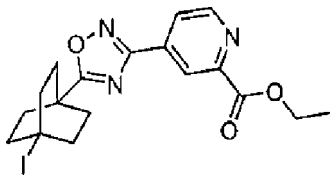
步驟A. 中間物14A. (*Z*)-4-(*N*′-羥基甲脒基)吡啶甲酸乙酯之製備



【0354】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用4-氰基吡啶甲酸乙酯作為起始物質來製備標題化合物：(0.30 g，1.4 mmol，100%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.23-10.16 (m, 1H), 8.77-8.69 (m, 1H), 8.39-8.30 (m, 1H), 7.92-7.81 (m, 1H), 6.21-6.09 (m, 2H), 4.52-4.26 (m, 2H), 1.35 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 210 (M+H)。

【0355】

步驟B. 中間物14B. 4-(5-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸乙酯之製備



【0356】根據針對中間物4D之合成所描述之方法，以中間物4B開始且適當時代入中間物14A來製備標題化合物：(0.34 g，0.75 mmol，78%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-$d_2$) δ 8.92-8.86 (m, 1H), 8.72-8.67 (m, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 4.50 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.71-2.55 (m, 6H), 2.29-2.20 (m, 6H), 1.48 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 454 (M+H)。

【0357】

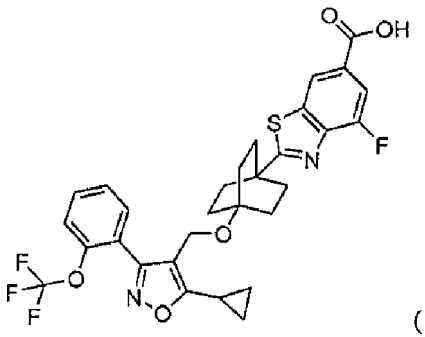
步驟C. 實例14

根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物14B與(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(6.8 mg，0.012 mmol，13%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.91-8.80 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 6H), 1.56-1.47 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 130。MS (ESI) 582 (M+H)。

【0358】

實例15

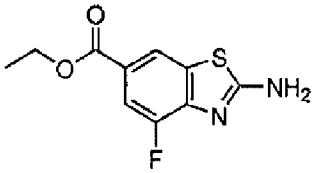
2-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



(15)

【0359】

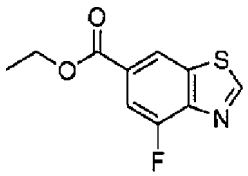
步驟A. 中間物15A. 2-胺基-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯之製備



【0360】 向200 mL梨形燒瓶中添加4-胺基-3-氟苯甲酸乙酯(3.7 g，20 mmol)、硫氰酸鈉(6.5 g，80 mmol)及冰AcOH (25 mL)。將反應物冷卻至約0℃。在5分鐘之時間段內向此混合物中添加溶解於冰AcOH (5 mL)中之溴(1 mL)。在30℃下攪拌混合物48 h。使反應物冷卻，藉由真空過濾移除固體，且用DCM (2×10 mL)洗滌濾餅。濃縮濾液，在水(50 mL)中稀釋殘餘物，且添加濃$NH_4OH$直至pH約為9為止(約5 mL)。攪拌懸浮液2 h，並藉由真空過濾收集固體產物，且用水(3×10 mL)洗滌濾餅。將產物在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(3.0 g，12 mmol，62%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.35-8.00 (m, 2H), 7.57 (dd, *J*=11.4, 1.5 Hz, 1H), 4.30 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) 241 (M+H)。

【0361】

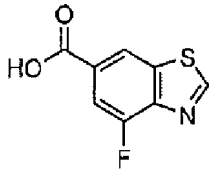
步驟B. 中間物15B. 4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯之製備



【0362】向250 mL圓底燒瓶中添加中間物15A (1.5 g，6.2 mmol)、THF (20 mL)，接著添加亞硝酸異戊酯(2.5 mL，19 mmol)。在$N_2$下在回流下攪拌懸浮液2 h，使其冷卻至rt並攪拌18 h。濃縮溶劑，且藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.0 g，4.6 mmol，74%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.17 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=10.6, 1.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, *J*=7.2 Hz, 4H)。MS (ESI) 226 (M+H)。

【0363】

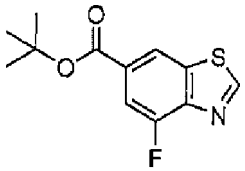
步驟C. 中間物15C. 4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸之製備




【0364】向250 mL圓底燒瓶中添加中間物15B (1.0 g，4.6 mmol)、THF (23 mL)，接著添加1 M NaOH (水溶液) (23 mL，23 mmol)。攪拌反應物18 h，且用5%檸檬酸(水溶液) (100 mL)稀釋。用EtOAc (2×50 mL)萃取懸浮液。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.90 g，4.6 mmol，99%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.62-12.50 (br s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=11.3, 1.4 Hz, 1H)。MS (ESI) 198 (M+H)。

【0365】

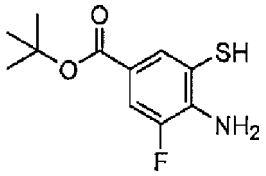
步驟D. 中間物15D. 4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸第三丁酯之製備



【0366】 向250 mL圓底燒瓶中添加中間物15C (0.90 g，4.6 mmol)及第三丁醇(11 mL)。向反應物中添加溶解於THF (11 mL)中之(*Z*)-*N*,*N*'-二異丙基胺基甲酸第三丁酯(9.2 g，46 mmol) (Mathias, L.J. *Synthesis* 1979, *1979*, 561-576)。攪拌18 h後，過濾反應物且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈茶色固體狀之標題化合物(0.75 g，3.0 mmol，65%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.17-9.12 (m, 1H), 8.47-8.41 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 1.66 (s, 11H)。MS (ESI) 254 (M+H)。

【0367】

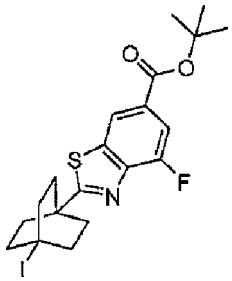
步驟E. 中間物15E. 4-胺基-3-氟-5-巰基苯甲酸第三丁酯之製備



【0368】 向100 mL梨形燒瓶中添加中間物15D (0.75 g，3.0 mmol)、95% EtOH (水溶液) (10 mL)及水合肼(6.4 mL，100 mmol)。攪拌反應物2.5 h，濃縮溶劑，且藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(0.38 g，1.5 mmol，52%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.88-7.83 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 3.14-2.95 (m, 1H), 1.59 (s, 9H)。MS (ESI) 244 (M+H)。

【0369】

步驟F. 中間物15F. 4-氟-2-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸第三丁酯之製備



【0370】向100 mL梨形燒瓶中添加中間物15E (0.35 g，1.3 mmol)、中間物4B (0.46 g，1.5 mmol)、吡啶(0.30 mL，3.8 mmol)及DCE (8 mL)。向此混合物中添加T3P (1.9 mL，3.1 mmol) (於EtOAc中之50% w/v溶液)，且在$N_2$下在80℃下攪拌反應物5 h。濃縮溶劑，且藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.17 g，0.35 mmol，28%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-$d_2$) δ 8.35 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.84-7.72 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 6H), 2.30-2.21 (m, 6H), 1.64 (s, 9H)。MS (ESI) 488 (M+H)。

【0371】

步驟G. 實例15

步驟1：向裝備有壓力釋放蓋之2打蘭(dram)小瓶中 添加中間物15F (0.030 g，0.062 mmol)、(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲醇(0.055 g，0.19 mmol)、三氟甲烷磺酸銀(0.13 g，0.49 mmol)及2,6-二-第三丁基吡啶(0.28 mL，1.2 mmol)。用$N_2$沖洗容器，加蓋，且在80℃下攪拌。18 h後，將反應物冷卻，用DCM/MeOH稀釋，過濾且濃縮濾液。

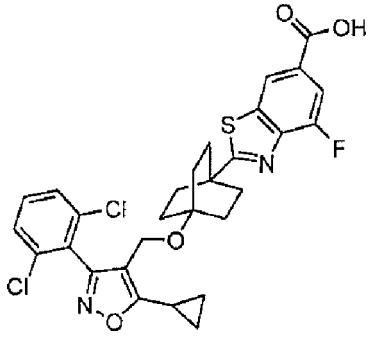
將殘餘物經由$SiO_2$塞過濾，首先用己烷接著用EtOAc溶離，收集粗產物。濃縮濾液且粗殘餘物用於下一步驟。

【0372】 步驟2：將上文步驟1之產物溶解於KOH (5 mL) (2 M於MeOH中)及THF (5 mL)中並攪拌。2 h後，將反應物用5%檸檬酸(水溶液) (50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：30-70% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(1.4 mg，2.3 μmol，4%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.44-8.31 (m, 1H), 7.77-7.61 (m, 3H), 7.57 (br t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.07 (br s, 6H), 1.68 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 210。MS (ESI) 603 (M+H)。

【0373】

實例16

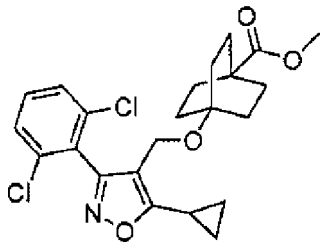
2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



(16)

【0374】

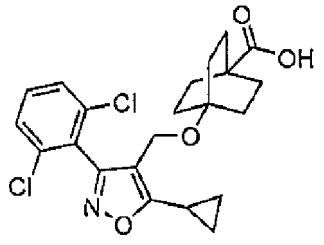
步驟A. 中間物16A. 4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【0375】向25 mL圓底燒瓶中添加中間物4A (280 mg，0.97 mmol)、(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇，接著添加2,6-二-第三丁基吡啶(2.6 mL，12 mmol)及三氟甲烷磺酸銀(2.0 mg，7.7 mmol)。在80℃下攪拌反應物4 h，使其冷卻至rt且用DCM/MeOH (20 mL；1:1)稀釋。過濾所得懸浮液，用DCM (10 mL)洗滌濾餅，且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(250 mg，0.56 mmol，58%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.46-7.39 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 6H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 2H)。MS (ESI) 451 (M+H)。

【0376】

步驟B. 中間物16B. 4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【0377】向100 mL梨形燒瓶中添加中間物16A (150 mg，0.22 mmol)、1 M NaOH (水溶液) (2.2 mL，2.2 mmol)及THF (2 mL)。在40℃下攪拌反應物18 h，之後使反應物冷卻，用5%檸檬酸(水溶液) (50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(110 mg，0.19 mmol，87%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.57-7.46 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.20-1.14 (m, 4H)。MS (ESI) 437 (M+H)。

【0378】

步驟C. 實例16

步驟1：向100 mL梨形燒瓶中添加中間物16B (110 mg，0.19 mmol)、中間物15E (100 mg，0.42 mmol)、吡啶(0.046 mL，0.57 mmol)及DCE (2 mL)。向此混合物中添加T3P (0.28 mL，0.47 mmol) (於EtOAc中之50% w/v溶液)，且在$N_2$下在80℃下攪拌反應物。18 h後，使反應物冷卻，濃縮溶劑且藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A = DCM，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至10% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併且濃縮。殘餘物不經表徵即用於下一步驟。

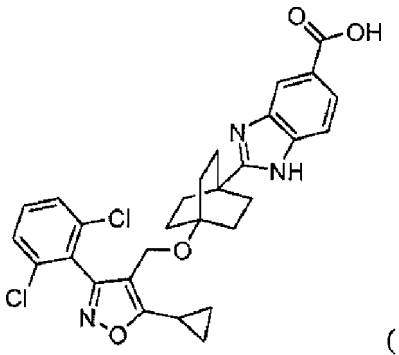
【0379】將上文步驟1之產物溶解於KOH (5 mL) (2 M於MeOH中)及THF (5 mL)中並攪拌。1.5 h後，用水(50 mL)稀釋反應物，且藉由旋轉蒸發共沸移除MeOH。用5%檸檬酸(水溶液)酸化所得水層，且用EtOAc (2×25 mL)萃取水相。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水

/10 mM乙酸銨；梯度：24-64% B經22分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(37 mg，0.062 mmol，33%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.55-8.50 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 6H), 1.57-1.49 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 36。MS (ESI) 588 (M+H)。

【0380】

實例17

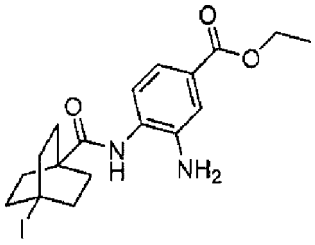
2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲酸



(17)

【0381】

步驟A. 中間物17A. 3-胺基-4-(4-碘雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)苯甲酸乙酯之製備

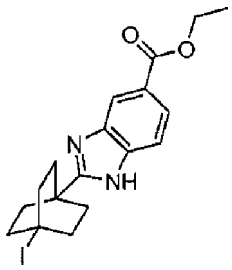


【0382】 向20 mL閃爍瓶中添加中間物4B (0.30 g，1.1 mmol)、3,4-二胺基苯甲酸乙酯(0.29 g，1.6 mmol)、DMAP (0.26 g，2.1

mmol)，接著添加DMF (5 mL)。向此混合物中添加EDC (0.41 g，2.1 mmol)，且將小瓶加蓋並攪拌18 h。反應物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(0.17 g，0.38 mmol，36%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.73-7.68 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 6H), 2.13-2.05 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 3H)。MS (ESI) 443 (M+H)。

【0383】

步驟B. 中間物17B. 2-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲酸乙酯之製備



【0384】向100 mL圓底燒瓶中添加中間物17A (0.17 g，0.38 mmol)及冰AcOH (8 mL)。在$N_2$下在115℃下攪拌反應物。18 h後，使反應物冷卻，濃縮溶劑且藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈茶色固體狀之標題化合物(0.16 g，0.38 mmol，98%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.34-8.11 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.66-7.43 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 6H), 2.19 (br d, *J*=8.1 Hz, 6H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz,

3H)。MS (ESI) 425 (M+H)。

【0385】

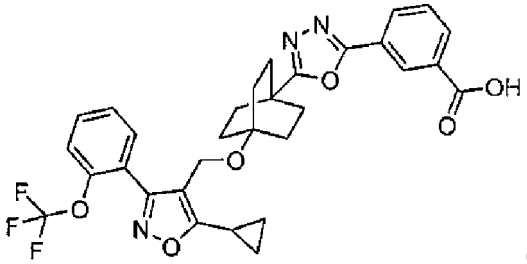
步驟C. 實例17

根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物17B與(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(24 mg，0.043 mmol，37%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.17-7.95 (m, 1H), 7.82-7.71 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 6H), 1.54-1.44 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2700。MS (ESI) 553 (M+H)。

【0386】

實例18

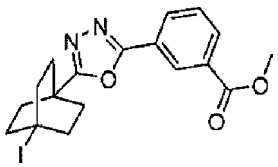
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲酸



(18)

【0387】

步驟A. 中間物18A. 3-(5-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲酸甲酯之製備



【0388】 向中間物4B (0.24 g，0.84 mmol)、3-(肼羰基)苯甲酸甲酯

(0.16 g，0.84 mmol) (Bradner, J.E.等人 WO 2014/071247)及DIEA (0.44 mL，2.5 mmol)於MeCN (10 mL)中之混合物中添加TBTU (0.30 g，0.92 mmol)。攪拌2 h後，依次添加DIEA (0.29 mL，1.7 mmol)、對甲苯磺醯氯(0.48 g，2.5 mmol)，且在$N_2$下攪拌所得反應混合物。18 h後，將混合物用1 M $K_2HPO_4$ (水溶液) (50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.063 g，0.14 mmol，17%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-$d_2$) δ 8.69-8.60 (m, 1H), 8.31-8.19 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 6H), 2.24 (br d, *J*=8.3 Hz, 6H)。MS (ESI) 439 (M+H)。

【0389】

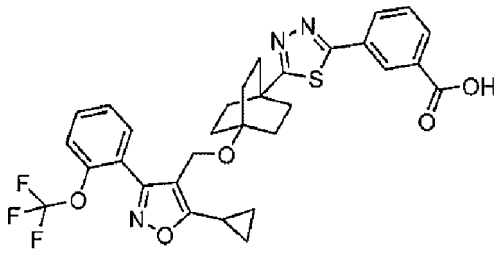
步驟B. 實例18

根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物18A與(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(19 mg，0.033 mmol，47%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.48-8.42 (m, 1H), 8.19-8.11 (m, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1100。MS (ESI) 596 (M+H)。

【0390】

實例19

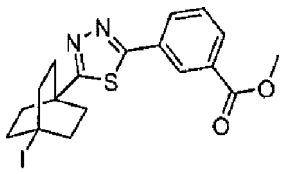
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酸



(19)

【0391】

步驟A. 中間物19A. 3-(5-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酸甲酯之製備



【0392】 步驟1：向中間物4B (0.24 g，0.84 mmol)、3-(肼羰基)苯甲酸甲酯(0.16 g，0.84 mmol) (Bradner, J.E.等人 WO 2014/071247)、TEA (0.18 mL，1.3 mmol)及HOBT (0.039 g，0.25 mmol)於DMF (6 mL)中之混合物中添加EDC (0.24 g，1.3 mmol)，並攪拌所得混合物。2 h後，將反應物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物在真空中乾燥，且不經表徵即用於下一步驟。

【0393】 步驟2：將步驟1之產物溶解於THF (5 mL)中，添加五硫化磷(0.48 g，2.2 mmol)，且在50℃下攪拌反應物。18 h後，使反應物冷卻，過濾，且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至60% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(60 mg，0.13 mmol，16%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 二氯甲烷-

$d_2$) δ 8.41 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.05 (td, *J*=7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.48 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 6H), 2.17-2.05 (m, 6H)。MS (ESI) 455 (M+H)。

【0394】

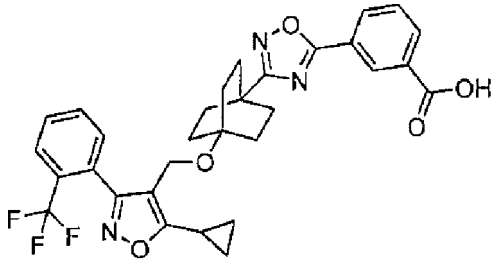
步驟B. 實例19

根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物19A與(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(4.1 mg，0.0067 mmol，10%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.40 (br s, 1H), 8.08 (br t, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.71-7.60 (m, 3H), 7.56 (br t, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1700。MS (ESI) 612 (M+H)。

【0395】

實例20

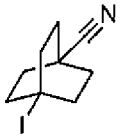
3-(3-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸



(20)

【0396】

步驟A. 中間物20A. 4-碘雙環[2.2.2]辛烷-1-甲腈之製備



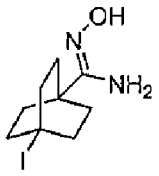
【0397】 步驟1：向250 mL圓底燒瓶中添加中間物4B (0.56 g，2.0 mmol)、THF (20 mL)及TEA (0.42 mL，3.0 mmol)。將混合物冷卻至-30℃，隨後逐滴添加氯甲酸乙酯(0.23 mL，2.4 mmol)。在-30℃下攪拌混合物1 h。過濾反應物，用額外量的冰冷THF (15 mL)洗滌燒瓶及濾餅，且將反應物冷卻至-20℃。

【0398】 步驟2：將上文所產生之混合物冷卻至-20℃，且使氨氣散佈在混合物中，持續10 min。在此溫度下攪拌40 min後，濃縮溶劑，且殘餘物不經純化或表徵即用於下一步驟。

【0399】 步驟3：將上文之殘餘物溶解於THF (12 mL)中，添加吡啶(0.53 mL，6.6 mmol)，且將混合物冷卻至0℃。向此混合物中添加三氟乙酸酐(0.57 mL，4.0 mmol)，且在此溫度下攪拌反應物2 h。向此混合物中添加MeOH (5 mL)及1 M $K_2HPO_4$ (水溶液) (5 mL)，並攪拌30 min。將混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (2×50 mL)萃取。將有機相合併，用1 M HCl (水溶液)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.37 g，1.4 mmol，71%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 2.56-2.46 (m, 6H), 2.14-2.04 (m, 6H)。

【0400】

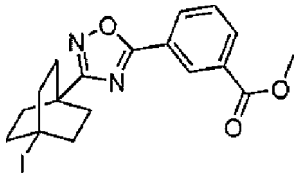
步驟B. 中間物20B. (*Z*)-*N*'-羥基-4-碘雙環[2.2.2]辛烷-1-甲脒之製備



【0401】向100 mL梨形燒瓶中添加中間物20A (0.37 g，1.4 mmol)、羥胺鹽酸鹽(0.49 g，7.1 mmol)、MeOH (14 mL)及TEA (0.99 mL，7.1 mmol)。在回流下攪拌反應物18 h。將反應物冷卻，用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (2×100 mL)萃取。將有機相合併，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.40 g，1.4 mmol，96%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.26-7.14 (br s, 1H), 4.55-4.33 (br s, 2H), 2.51 (br d, *J*=8.3 Hz, 6H), 1.93-1.85 (m, 6H)。

【0402】

步驟C. 中間物20C. 3-(3-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸甲酯之製備



【0403】步驟1：向100 mL梨形燒瓶中添加3-(甲氧基羰基)苯甲酸(0.14 g，0.75 mmol)及DCM (4 mL)。向此混合物中一次性添加CDI (0.13 g，0.82 mmol)，此時觀察到氣體逸出。攪拌反應物30 min，添加中間物20B (0.20 g，0.68 mmol)，且在$N_2$下攪拌反應物。

【0404】步驟2：濃縮溶劑且將殘餘物溶解於甲苯(5 mL)中，並且在回流下攪拌。2 h後，使反應物冷卻，濃縮溶劑且藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.25 g，0.57 mmol，84%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.80-8.75 (m, 1H), 8.33-8.24 (m, 2H), 7.67-

7.60 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 6H), 2.23-2.13 (m, 6H)。MS (ESI) 439 (M+H)。

【0405】

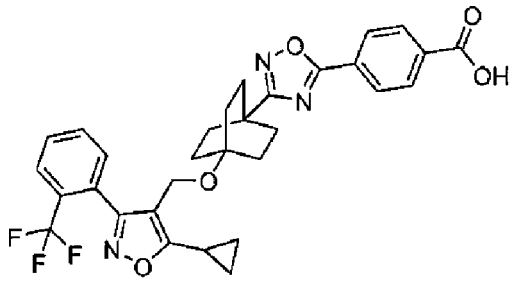
步驟D. 實例20

根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物20C與(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(27 mg，0.047，41%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.59-8.54 (m, 1H), 8.29-8.25 (m, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 6H), 1.64-1.51 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=2.3 Hz, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 510。MS (ESI) 580 (M+H)。

【0406】

實例21

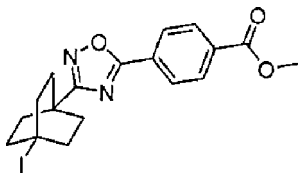
4-(3-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸



(21)

【0407】

步驟A. 中間物21A. 4-(3-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸甲酯之製備



【0408】 根據針對中間物20C之合成所描述之方法，藉由使中間物20B與4-(甲氧基羰基)苯甲酸反應來製備標題化合物：(240 mg，0.55 mmol，81%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.25-8.15 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 6H), 2.23-2.13 (m, 6H)。MS (ESI) 439 (M+H)。

【0409】

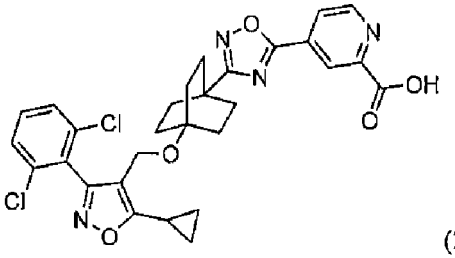
步驟B. 實例21

根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物21A與(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(41 mg，0.070 mmol，60%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.13 (s, 4H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 6H), 1.62-1.53 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 880。MS (ESI) 580 (M+H)。

【0410】

實例22

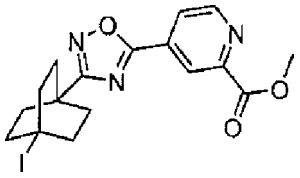
4-(3-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶甲酸



(22)

【0411】

步驟A. 中間物22A. 4-(3-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0412】 根據針對中間物20C之合成所描述之方法，藉由使中間物20B與2-(甲氧基羰基)異菸鹼酸反應來製備標題化合物：(0.25 g，0.57 mmol，76%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.39-8.31 (m, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 6H), 2.22-2.16 (m, 6H)。MS (ESI) 440 (M+H)。

【0413】

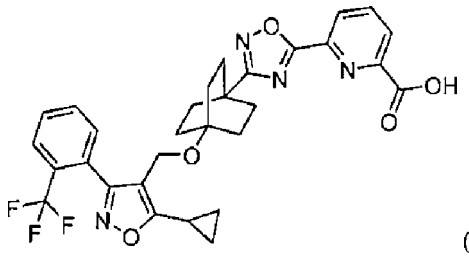
步驟B. 實例22

根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物22A與(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(2.4 mg，0.0041，4%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.02-8.94 (m, 1H), 8.54-8.45 (m, 1H), 8.23-8.15 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 6H), 1.56-1.44 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 210。MS (ESI) 582 (M+H)。

【0414】

實例23

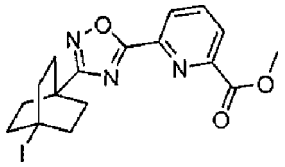
6-(3-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶甲酸



(23)

【0415】

步驟A. 中間物23A. 6-(3-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0416】 根據針對中間物20C之合成所描述之方法，藉由使中間物20B與6-(甲氧基羰基)吡啶甲酸反應來製備標題化合物：(0.24 g，0.55 mmol，73%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.03-8.97 (m, 1H), 8.82-8.76 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 6H), 2.22-2.13 (m, 6H)。MS (ESI) 440 (M+H)。

【0417】

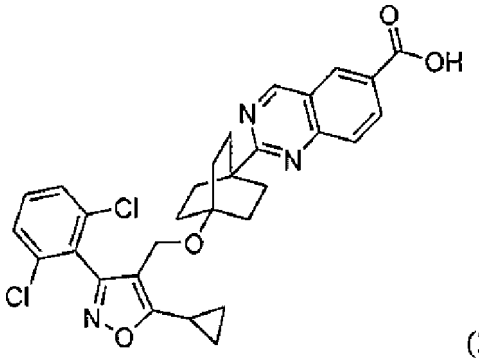
步驟B. 實例23

根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物22A與(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(12 mg，0.020 mmol，17%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.37-8.31 (m, 1H), 8.29-8.19 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 6H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, $J$=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2800。MS (ESI) 581 (M+H)。

【0418】

實例24

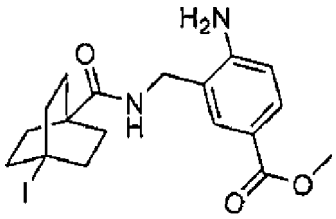
2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹唑啉-6-甲酸



(24)

【0419】

步驟A. 中間物24A. 4-胺基-3-((4-碘雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯之製備

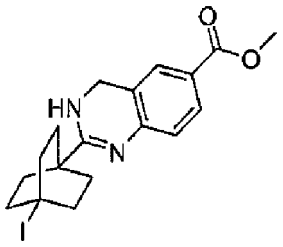


【0420】向50 mL圓底燒瓶中添加中間物4B (0.19 g，0.69 mmol)、MeCN (7 mL)及HBTU (0.31 g，0.83 mmol)。攪拌30 min後，添加4-胺基-3-(胺基甲基)苯甲酸甲酯二鹽酸鹽(0.26 g，0.69 mmol) (Pascal, R.等人 *Eur. J. Org. Chem.* 2000, *22*, 3755-3761)及DIEA (0.48 mL，2.8 mmol)溶解於MeCN (3 mL)中之溶液，且在$N_2$下攪拌反應物。2 h後，濃縮溶劑，且藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.29 g，0.66 mmol，95%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.81-7.77 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 5.85-5.73 (m,

1H), 4.94-4.84 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.53-2.45 (m, 6H), 1.95-1.86 (m, 6H)。MS (ESI) 443 (M+H)。

【0421】

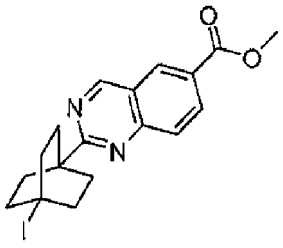
步驟B. 中間物24B. 2-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-3,4-二氫喹唑啉-6-甲酸甲酯之製備



【0422】 向50 mL圓底燒瓶中添加中間物24A (0.29 g，0.66 mmol)及冰AcOH (7 mL)。在回流下攪拌混合物。18 h後，將反應物冷卻、濃縮，將殘餘物溶解於MeOH (5 mL)中且用1 M $K_2HPO_4$ (水溶液) (50 mL)稀釋。用EtOAc (2×25 mL)萃取所得懸浮液，將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.24 g，0.57 mmol，86%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.79 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.96 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 6H), 1.99 (br s, 6H)。MS (ESI) 425 (M+H)。

【0423】

步驟C. 中間物24C. 2-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)喹唑啉-6-甲酸甲酯之製備



【0424】 向25 mL圓底燒瓶中添加中間物24B (0.24 g，0.57

mmol)、THF (6 mL)及DDQ (0.13 g，0.57 mmol)。在$N_2$下攪拌反應物25分鐘，之後將反應物分配至1 M $K_2HPO_4$ (水溶液) (75 mL)中且用EtOAc (2×50 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(0.17 g，0.40 mmol，71%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.44-9.42 (m, 1H), 8.69-8.63 (m, 1H), 8.51-8.43 (m, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.72-2.64 (m, 6H), 2.34-2.24 (m, 6H)。MS (ESI) 423 (M+H)。

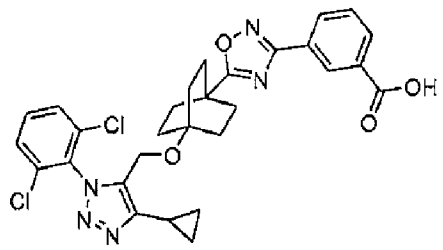
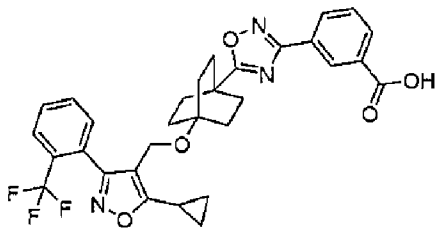
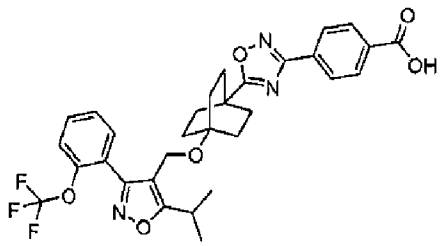
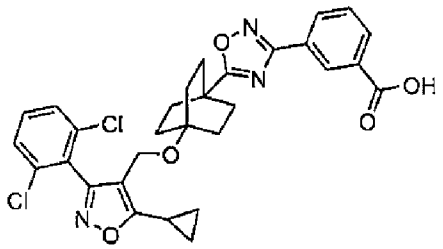
【0425】

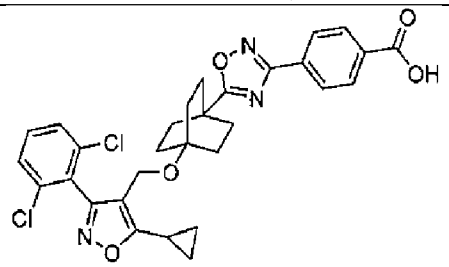
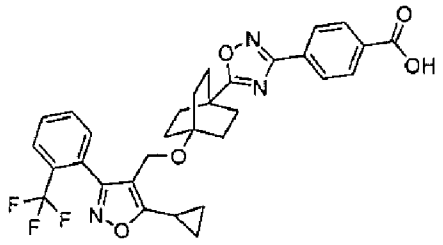
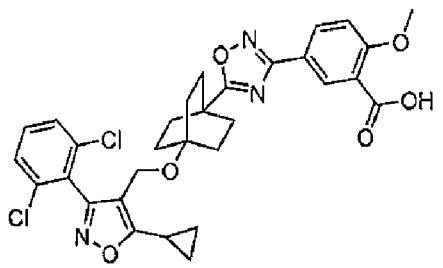
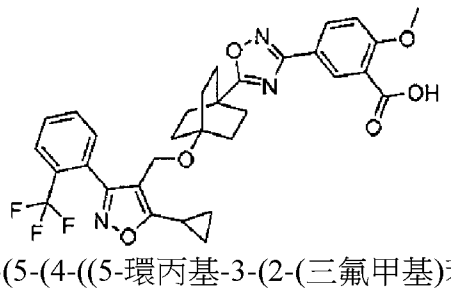
步驟D. 實例24

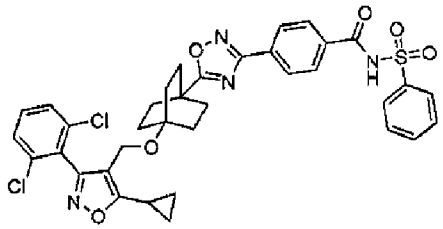
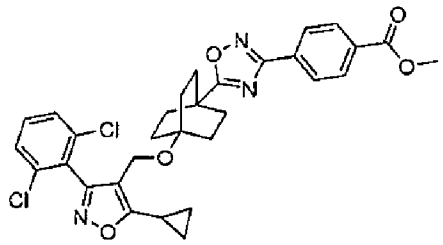
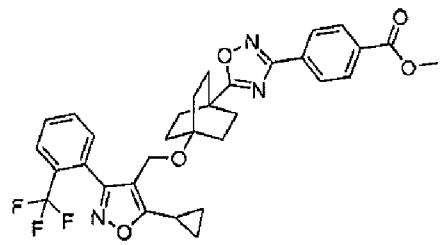
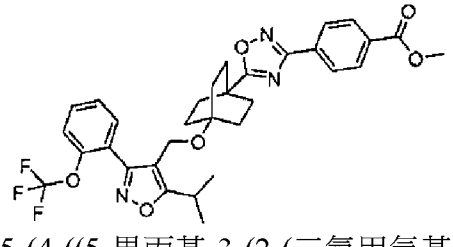
根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物24C與(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(41 mg，0.072 mmol，60%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.64 (s, 1H), 8.71-8.65 (m, 1H), 8.44-8.34 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 250。MS (ESI) 565 (M+H)。

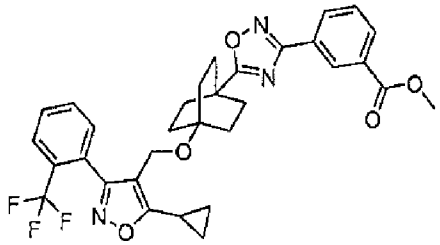
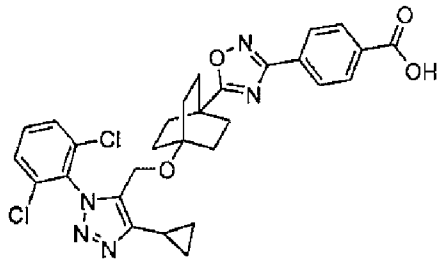
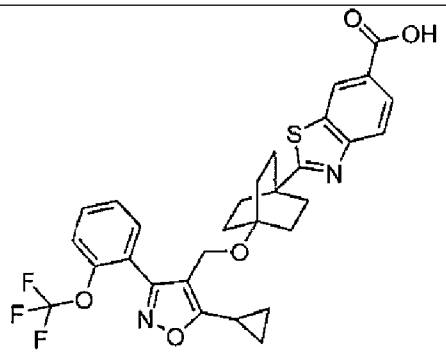
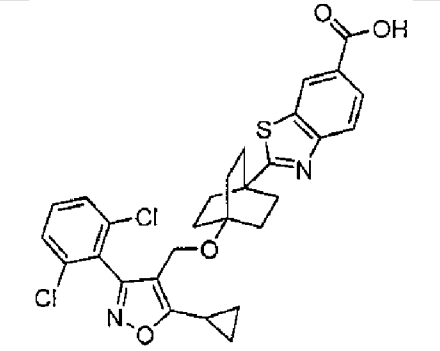
【0426】 根據本文中其他處所描述之方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備表1中之以下實例。

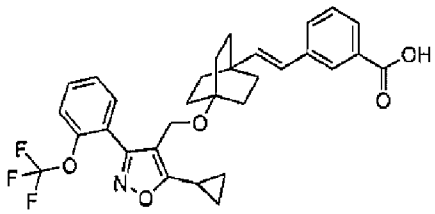
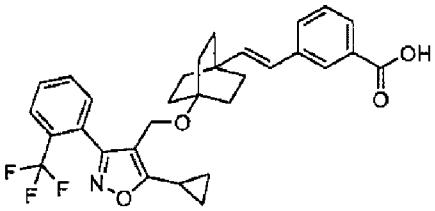
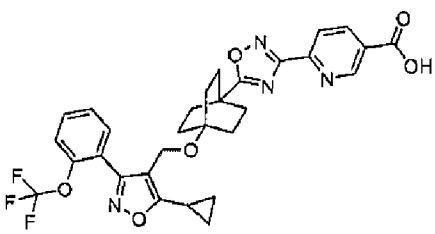
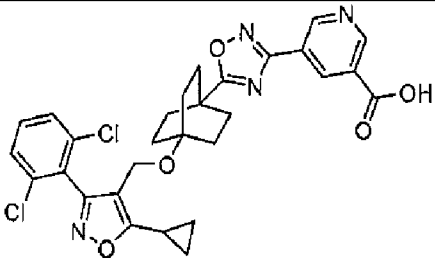
表1

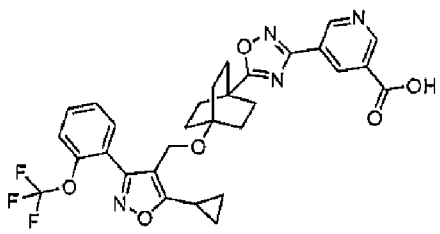
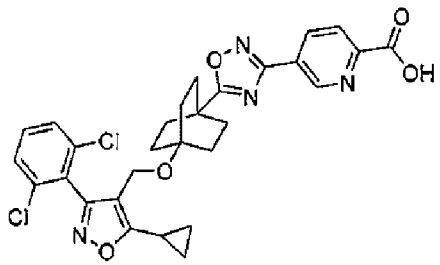
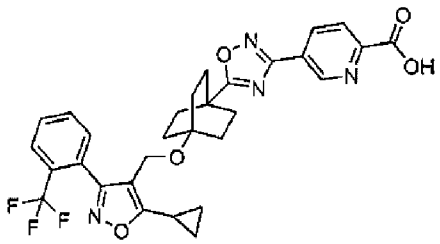
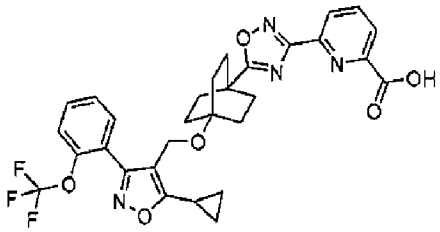
| 實例編號 | 結構及名稱 | $^1$H NMR、FXR $EC_{50}$及MS (ESI) | 方法 |
|---|---|---|---|
| 5 |  <br>3-(5-(4-((4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 6H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.02 (s, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 71。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例4 |
| 25 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.52-8.48 (m, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.01 (br d, *J*=8.5 Hz, 6H), 1.56 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.18-1.05 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 300。MS (ESI) 580 (M+H)。 | 實例1 |
| 26 |  <br>4-(5-(4-((5-異丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11-7.99 (m, 4H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 6H), 1.72-1.59 (m, 6H), 1.32 (br d, *J*=6.9 Hz, 6H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 980。MS (ESI) 598 (M+H)。 | 實例1 |
| 27 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)- | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.46-7.94 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.00 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.06 (br s, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 26。 | 實例1 |

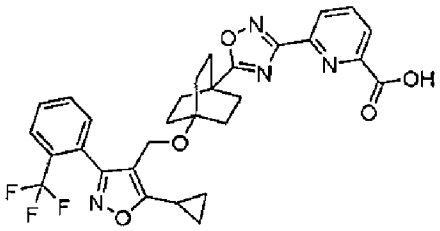
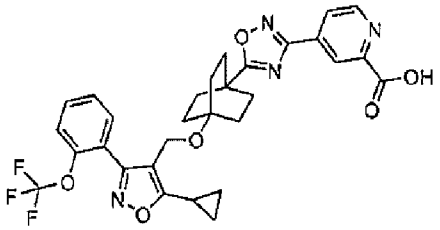
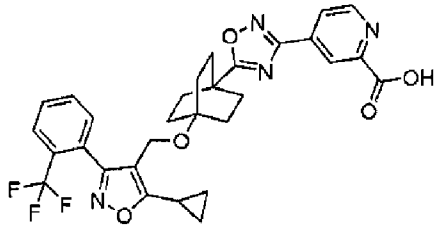
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | MS (ESI) 581 (M+H)。 | |
| 28 |  <br>4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.18-8.09 (m, 4H), 7.59-7.48 (m, 3H), 4.30-4.25 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 6H), 1.68-1.59 (m, 6H), 1.21-1.15 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 40。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例1 |
| 29 |  <br>4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.40-8.04 (m, 3H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.59 (br s, 6H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 330。MS (ESI) 580 (M+H)。 | 實例1 |
| 30 |  <br>5-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.23 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.50 (br s, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 37。MS (ESI) 611 (M+H)。 | 實例4 |
| 31 |  <br>5-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.24-8.19 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 370。MS (ESI) 610 | 實例4 |

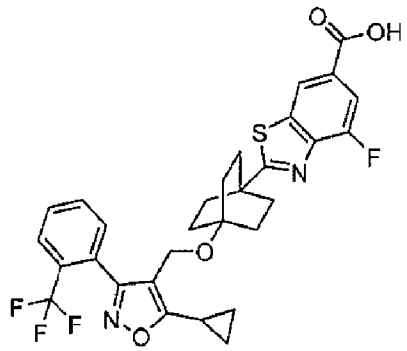
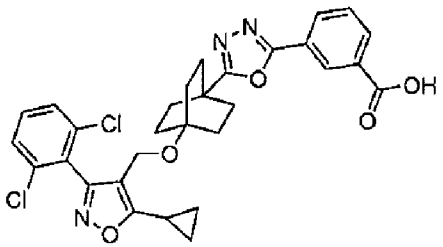
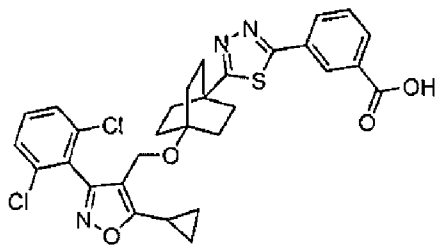
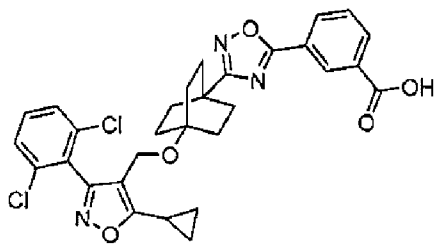
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | (M+H)。 | |
| 32 |  <br>4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(苯磺醯基)苯甲醯胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.04-8.00 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 4.21-4.13 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 300。MS (ESI) 720 (M+H)。 | 實例3 |
| 33 |  <br>4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.17-8.06 (m, 4H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.98 (br d, *J*=8.5 Hz, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 170。MS (ESI) 595 (M+H)。 | 實例1 |
| 34 |  <br>4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 4H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 6H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 5100。MS (ESI) 594 (M+H)。 | 實例1 |
| 35 |  <br>4-(5-(4-((5-異丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 4H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 6H), 1.31 (d, *J*=7.0 Hz, 6H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2400。MS | 實例1 |

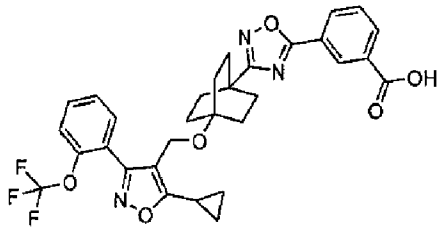
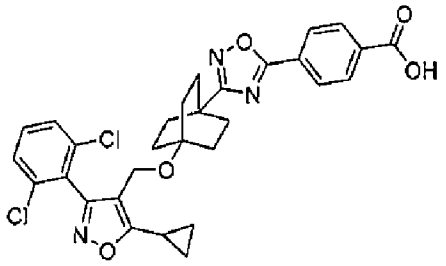
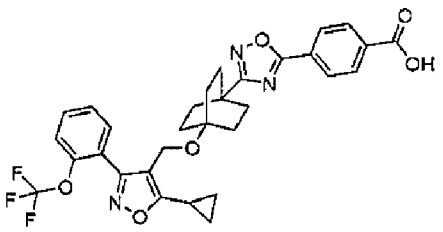
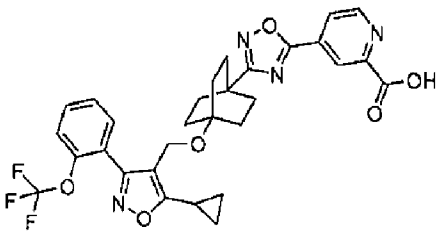
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | (ESI) 612 (M+H)。 | |
| 36 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.54-8.48 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3500。MS (ESI) 594 (M+H)。 | 實例1 |
| 37 |  <br>4-(5-(4-((4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.76-7.92 (m, 4H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.74-7.66 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.47 (br s, 6H), 1.01 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 0.93 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 190。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例4 |
| 38 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.74-8.61 (m, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.57 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.68 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 360。MS (ESI) 585 (M+H)。 | 實例6 |
| 39 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.66 (s, 1H), 7.99 (br d, *J*=11.3 Hz, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.59 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 6H), 1.53 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 140。MS (ESI) | 實例6 |

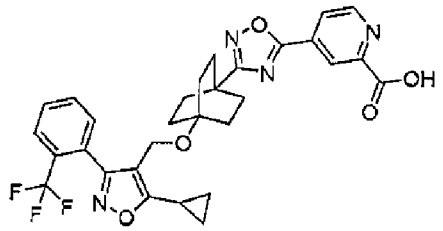
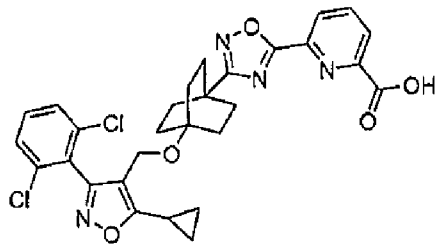
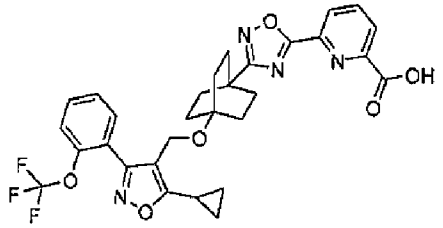
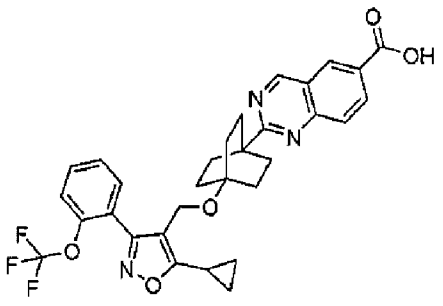
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 并[d]噻唑-6-甲酸 | 570 (M+H)。 | |
| 40 |  <br>(*E*)-3-(2-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.23-7.83 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.50-7.31 (m, 1H), 6.43-6.21 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 6H), 1.61-1.52 (m, 6H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 100。MS (ESI) 554 (M+H)。 | 實例7 |
| 41 |  <br>(*E*)-3-(2-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.57-8.23 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.47-7.28 (m, 1H), 6.39-6.16 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 470。MS (ESI) 538 (M+H)。 | 實例7 |
| 42 |  <br>6-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.20-9.13 (m, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.27 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.12-1.99 (m, 6H), 1.70-1.57 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1500。MS (ESI) 597 (M+H)。 | 實例4 |
| 43 |  <br>5-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.33-9.27 (m, 1H), 9.25-9.19 (m, 1H), 8.71-8.64 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 6H), 1.55-1.47 (m, | 實例4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)菸鹼酸 | 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 230。MS (ESI) 582 (M+H)。 | |
| 44 |  <br>5-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.31 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 6H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 870。MS (ESI) 597 (M+H)。 | 實例4 |
| 45 |  <br>5-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.19-9.10 (m, 1H), 8.45-8.36 (m, 1H), 8.17-8.07 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 6H), 1.51 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 490。MS (ESI) 582 (M+H)。 | 實例4 |
| 46 |  <br>5-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80-8.70 (m, 1H), 8.68-8.50 (m, 1H), 8.42-8.25 (m, 1H), 8.00-7.88 (m, 1H), 7.86-7.68 (m, 2H), 7.64-7.47 (m, 1H), 4.24-4.01 (m, 2H), 2.27 (br s, 1H), 2.02 (br s, 6H), 1.56 (br s, 6H), 1.21-1.00 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2700。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例4 |
| 47 |  <br>6-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛- | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.15-8.04 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 6H), 1.69-1.60 (m, 6H), 1.15 (br s, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, | 實例4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸 | 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 550。MS (ESI) 597 (M+H)。 | |
| 48 |  <br>6-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.16-8.07 (m, 3H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2100。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例4 |
| 49 |  <br>4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83-8.74 (m, 1H), 8.48-8.38 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 6H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1200。MS (ESI) 597 (M+H)。 | 實例4 |
| 50 |  <br>4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.94-8.75 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 6H), 1.64-1.49 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2100。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 51 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 7.92 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.57 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 500。MS (ESI) 587 (M+H)。 | 實例15 |
| 52 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.47-8.40 (m, 1H), 8.17-8.08 (m, 2H), 7.63 (s, 3H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.55-1.44 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 170。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例18 |
| 53 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.43-8.37 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.60 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 6H), 1.60-1.46 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 100。MS (ESI) 597 (M+H)。 | 實例19 |
| 54 |  <br>3-(3-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.56 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.22 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 24。MS (ESI) 597 (M+H)。 | 實例20 |

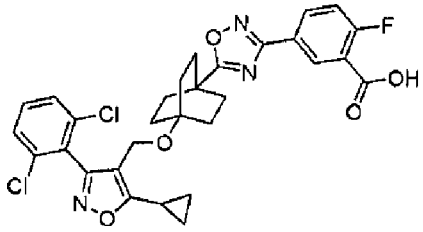
| | | | |
|---|---|---|---|
| 55 |  <br>3-(3-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.57 (s, 1H), 8.24 (br dd, *J*=20.0, 7.8 Hz, 2H), 7.78-7.63 (m, 3H), 7.58 (br t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 5H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 250。MS (ESI) 596 (M+H)。 | 實例20 |
| 56 |  <br>4-(3-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.16 (q, *J*=8.2 Hz, 4H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 75。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例20 |
| 57 |  <br>4-(3-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.19-8.08 (m, 4H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 650。MS (ESI) 596 (M+H)。 | 實例20 |
| 58 |  <br>4-(3-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.70-8.45 (m, 1H), 8.26-8.09 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 6H), 1.74-1.56 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4000。MS (ESI) 597 (M+H)。 | 實例20 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 59 |  <br>4-(3-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.01-8.94 (m, 1H), 8.52-8.47 (m, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.58 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3800。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例20 |
| 60 |  <br>6-(3-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.40-8.17 (m, 3H), 7.69-7.50 (m, 3H), 4.22-4.12 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 220。MS (ESI) 582 (M+H)。 | 實例20 |
| 61 |  <br>6-(3-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.18 (br s, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.64 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 840。MS (ESI) 597 (M+H)。 | 實例20 |
| 62 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹唑啉-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.68 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 6H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1300。MS (ESI) 580 (M+H)。 | 實例24 |

【0427】

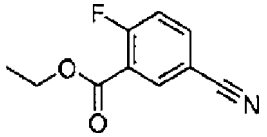
實例64

5-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-氟苯甲酸



【0428】

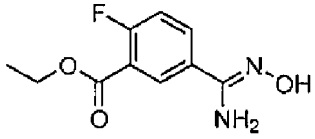
步驟A. 中間物64A. 5-氰基-2-氟苯甲酸乙酯之製備



【0429】 向5-氰基-2-氟苯甲酸(0.50 g，3.0 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加亞硫醯氯(0.51 mL，7.0 mmol)。在65℃下攪拌混合物。18 h後，使反應物冷卻，濃縮溶劑且藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒，A=己烷，B = EtOAc；25 min梯度；0% B至25% B，流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.50 g，2.6 mmol，85%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.29 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 8.6, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 194 (M+H)。

【0430】

步驟B. 中間物64B. (*Z*)-2-氟-5-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸乙酯之製備



【0431】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物64A作為起始物質來製備標題化合物：(0.51 g，2.3 mmol，88%產率，淺黃色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.77 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 8.7, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 10.6, 8.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 227 (M+H)。

【0432】

步驟C. 實例64

步驟1：向中間物16B (33 mg，0.076 mmol)、中間物64B (17 mg，0.076 mmol)及BOP (37 mg，0.083 mmol)於DMF (0.10 mL)中之溶液中添加TEA (32 μL，0.23 mmol)，且在$N_2$下在80℃下攪拌反應物。18 h後，使反應物冷卻，用EtOAc稀釋，用10%氯化鋰(水溶液)、水及鹽水洗滌。有機相經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗殘餘物不經進一步純化或表徵即用於下一步驟。

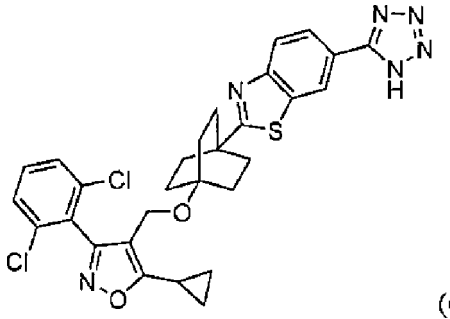
【0433】 步驟2：將上文步驟1之產物溶解於1 M NaOH (水溶液) (1.5 mL)及THF (1.5 mL)中，且在室溫下攪拌。7 h後，用5%檸檬酸(水溶液)酸化反應物，且用EtOAc (2×)萃取水相。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：28-68% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(15 mg，0.023 mmol，30%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.48-8.20

(m, 1H), 8.03 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.46 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.59-1.40 (m, 6H), 1.13 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.06 (br d, *J* = 3.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 140。MS (ESI) 598 (M+H)。

【0434】

實例66

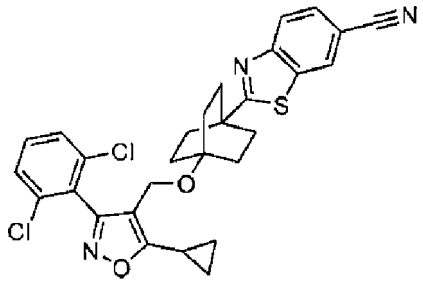
4-(((4-(6-(1*H*-四唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑



(66)

【0435】

步驟A. 中間物66A. 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲腈之製備



【0436】 根據針對實例16之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物16B與4-胺基-3-巰基苯甲腈(通常參見Chedekel, M.R.等人 *Synth. Commun.* 1980, 10, 167-173)反應來製備標題化合物：(17 mg，0.031 mmol，30%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.21-8.12 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.46-

7.41 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.32-1.95 (m, 7H), 1.69-1.61 (m, 6H), 1.29-1.20 (m, 2H), 1.16-1.04 (m, 2H)。MS (ESI) 550 (M+H)。

【0437】

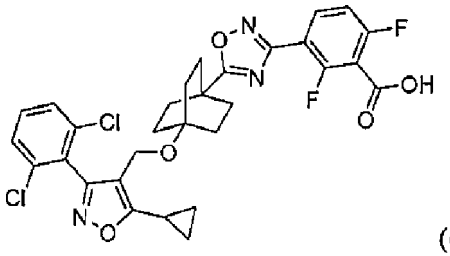
步驟B. 實例66

在120℃下攪拌中間物66A (17 mg，0.031 mmol)、疊氮化鈉(12 mg，0.18 mmol)及氯化銨(9.8 mg，0.18 mmol)於NMP (0.21 mL)中之溶液。18 h後，使反應物冷卻，用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。分離有機相，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2 × 100 mm；移動相B：90:10之MeOH:$H_2O$/0.1% TFA；移動相A = 10:90之MeOH:$H_2O$/0.1% TFA；梯度：10-100% B經10 min，接著在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(11 mg，0.019 mmol，61%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.14-8.03 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 6H), 1.56-1.49 (m, 6H), 1.14 (dt, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 390。MS (ESI) 593 (M+H)。

【0438】

實例68

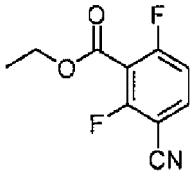
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氟苯甲酸



(68)

【0439】

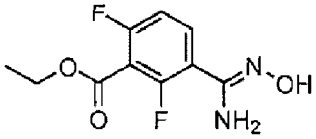
步驟A. 中間物68A. 3-氰基-2,6-二氟苯甲酸乙酯之製備



【0440】 根據針對中間物64A之合成所描述之方法，使用3-氰基-2,6-二氟苯甲酸作為起始物質來製備標題化合物：(0.46 g，2.2 mmol，79%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.89-7.64 (m, 1H), 7.11 (td, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 212 (M+H)。

【0441】

步驟B. 中間物68B. (*Z*)-2,6-二氟-3-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸乙酯之製備



【0442】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物68A作為起始物質來製備標題化合物：(0.2 g，0.81 mmol，38%產率，淺黃色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.71 (s, 1H), 7.68 (td, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.31-7.14 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 245 (M+H)。

【0443】

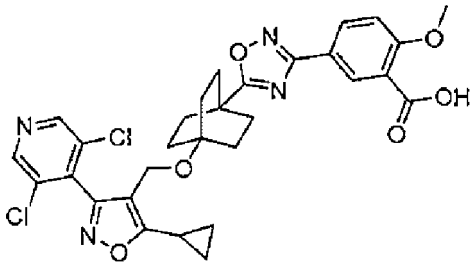
步驟C. 實例68

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物68B與中間物16B反應來製備標題化合物：(24 mg，0.037 mmol，40%產率，灰白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 14.42-14.05 (br.s, 1H), 8.11 (td, *J* = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.30 (tt, *J* = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 2.07-1.92 (m, 6H), 1.59-1.43 (m, 6H), 1.14 (dt, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 250。MS (ESI) 616 (M+H)。

【0444】

實例69

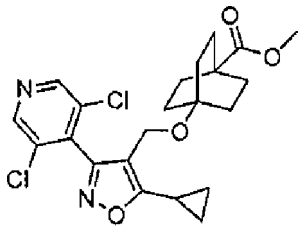
5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸



(69)

【0445】

步驟A. 中間物69A. 4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備

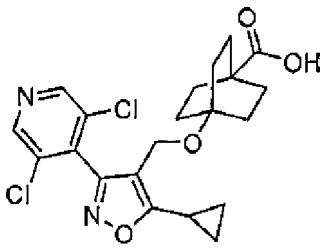


【0446】向裝備有壓力釋放蓋之20 mL閃爍瓶中添加中間物4A (0.47 g，1.6 mmol)、(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲醇(0.45 g，1.6 mmol)、三氟甲烷磺酸銀(0.49 g，1.9 mmol)、2,6-二-第三

丁基吡啶(0.70 mL，3.2 mmol)及DCE (2 mL)。用$N_2$沖洗容器，加蓋，且在100℃下攪拌1 h。使反應物冷卻，過濾且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；19 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.24 g，0.52 mmol，33%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.08 (tt, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.48-1.40 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H)。MS (ESI) 451 (M+H)。

【0447】

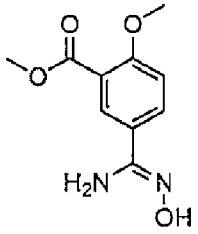
步驟B. 中間物69B. 4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【0448】在40℃下攪拌中間物69A (240 mg，0.52 mmol)、1 M NaOH (水溶液) (5.2 mL，5.2 mmol)於MeOH (4 mL)及THF (1 mL)中之溶液1 h。使反應物冷卻，濃縮溶劑，且將殘餘物用水(7.5 mL)處理並用1 M HCl (水溶液)酸化。過濾沈澱，用水充分洗滌且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(180 mg，0.41 mmol，78%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.01 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.29 (tt, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.75-1.62 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.14 (dt, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H)。MS (ESI) 437 (M+H)。

【0449】

步驟C. 中間物69C. (*Z*)-5-(*N*'-羥基甲脒基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0450】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用5-氰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：(0.18 g，0.78 mmol，30%產率，灰白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.58-9.52 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。MS (ESI) 225 (M+H)。

【0451】

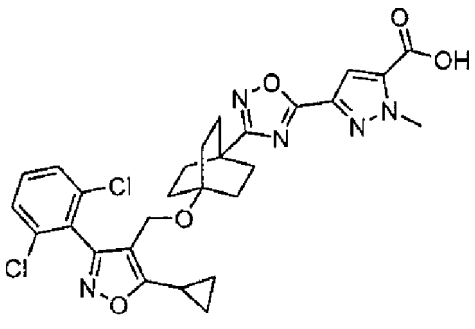
步驟D. 實例69

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物69C反應來製備標題化合物：(40 mg，0.061 mmol，67%產率)：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.13 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 6H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.26-1.13 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 56。MS (ESI) 611 (M+H)。

【0452】

實例70

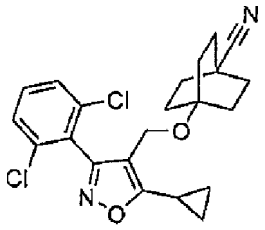
3-(3-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸



(70)

【0453】

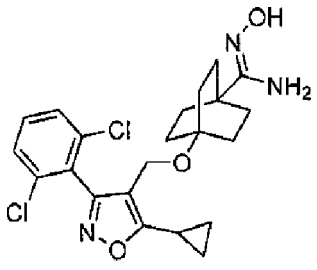
步驟A. 中間物70A. 4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲腈之製備



【0454】 根據針對中間物20A之合成所描述之方法，使用中間物16B作為起始物質來製備標題化合物：(57 mg，0.14 mmol，83%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.63-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 470。MS (ESI) 417 (M+H)。

【0455】

步驟B. 中間物70B. (*Z*)-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-*N*'-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲脒之製備



【0456】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物70A

作為起始物質來製備標題化合物：(32 mg，0.071 mmol，92%產率，透明油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 4.46 (br s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H)。MS (ESI) 450 (M+H)。

【0457】

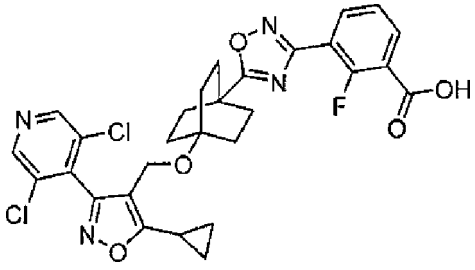
步驟C. 實例70

根據針對實例64之合成所描述之方法，藉由使中間物70B與5-(甲氧基羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸反應來製備標題化合物：(5.1 mg，0.088 mmol，25%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.21-4.15 (m, 5H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.53-1.44 (m, 6H), 1.16-1.10 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 430。MS (ESI) 584 (M+H)。

【0458】

實例71

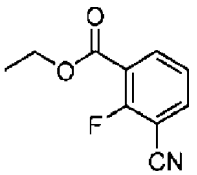
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-氟苯甲酸




(71)

【0459】

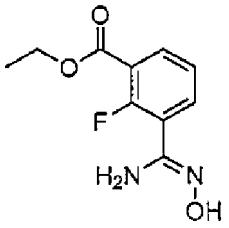
步驟A. 中間物71A. 3-氰基-2-氟苯甲酸乙酯之製備



【0460】 根據針對中間物64A之合成所描述之方法，使用3-氰基-2-氟苯甲酸作為起始物質來製備標題化合物：(0.55 g，2.8 mmol，93%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.24-8.08 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 194 (M+H)。

【0461】

步驟B. 中間物71B. (*Z*)-2-氟-3-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸乙酯之製備



【0462】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物71A作為起始物質來製備標題化合物：(0.35 g，1.6 mmol，55%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.67 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 227 (M+H)。

【0463】

步驟C. 實例71

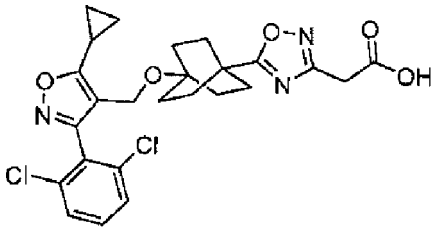
根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物71B反應來製備標題化合物：(16 mg，0.027 mmol，59%產率)：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 8.15 (br t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.05 (br t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H),

2.38-2.28 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 69。MS (ESI) 599 (M+H)。

【0464】

實例72

2-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)乙酸



(72)

【0465】 步驟1：向中間物16B (20 mg，0.046 mmol)、(*E*)-3-胺基-3-(羥亞胺基)丙酸第三丁酯(8.0 mg，0.046 mmol)及BOP (22 mg，0.050 mmol)於DMF (0.1 mL)中之溶液中添加$Et_3N$ (0.019 mL，0.14 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，且在80℃下攪拌12 h。使混合物冷卻，用水稀釋且用EtOAc (2×)萃取。經合併之有機層用10%氯化鋰(水溶液)、鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈茶色固體狀之粗產物(26 mg，0.045 mmol，99%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) 574 (M+H)。

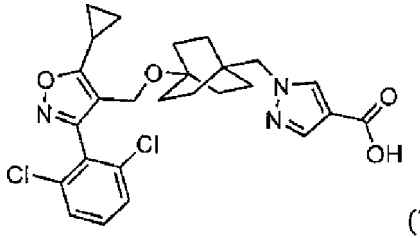
【0466】 步驟2：向上文步驟1之產物(26 mg，0.045 mmol)中添加HCl (0.23 mL，0.91 mmol) (4 M於1,4-二噁烷中)。在室溫下攪拌反應混合物18 h且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：30-70% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合

併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(0.90 mg，1.7 μmol，4%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.64 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.63 (br s, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.98-1.84 (m, 6H), 1.48 (br s, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3100。MS (ESI) 518 (M+H)。

【0467】

實例76

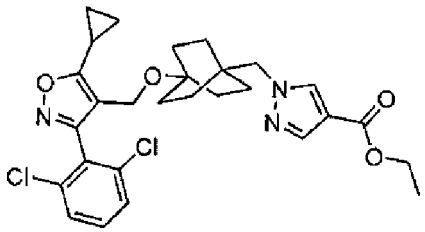
1-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸



(76)

【0468】

步驟A. 中間物76A. 1-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯之製備



【0469】 在rt下向中間物104A (20 mg，0.047 mmol)及1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(8.6 mg，0.062 mmol)於甲苯(0.2 mL)中之溶液中添加氰基亞甲基三丁基磷烷(18 mg，0.076 mmol)。將反應物加熱至100℃並攪拌。6 h後，使反應物冷卻，且藉由急驟管柱層析(4 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 4 mL/min)純化粗反

應混合物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺棕色油狀物之標題化合物(25 mg，0.046 mmol，97%產率)。MS (ESI) 544 (M+H)。

【0470】

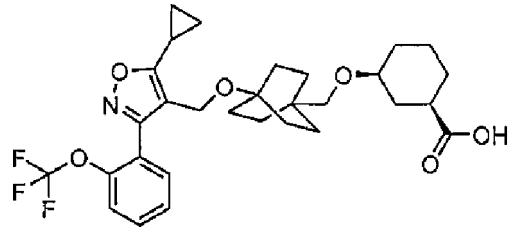
步驟B. 實例76

向中間物76A (25 mg，0.046 mmol)於MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加1 M NaOH (水溶液) (0.23 mL，0.23 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物。1 h後，使反應物冷卻，且藉由製備型HPLC (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2 × 100 mm，10 min梯度，15 min運行，0%至100%溶劑B = 90% MeOH-10% $H_2O$-0.1% TFA，溶劑A = 10% MeOH-90% $H_2O$-0.1% TFA)純化粗反應混合物。將所要溶離份濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.3 mg，0.012 mmol，26%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.01-7.93 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 6H), 1.32-1.24 (m, 6H), 1.12 (dt, *J*=8.5, 2.9 Hz, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 290。MS (ESI) 516 (M+H)。

【0471】

實例80

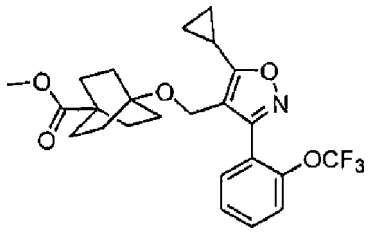
順-3-((4-((5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)環己烷甲酸




(80)

【0472】

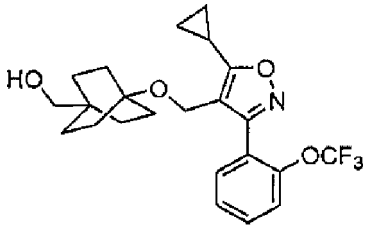
步驟A. 中間物80A. 4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【0473】 根據針對中間物16A之合成所描述之方法，適當時代入(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲醇來製備標題化合物：(0.21 g，0.45 mmol，44%產率，無色油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.63-7.56 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.67-1.59 (m, 6H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H)。

【0474】

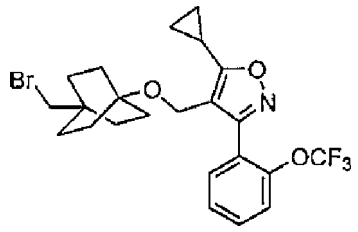
步驟B. 中間物80B. (4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇之製備



【0475】 根據針對中間物104A之合成所描述之方法，使用中間物80A作為起始物質來製備標題化合物：(0.15 g，0.35 mmol，80%產率，無色油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.62-7.58 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.59 (m, 6H), 1.54 (m, 6H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H)。

【0476】

步驟C. 中間物80C. 4-((4-溴甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑之製備



【0477】 向中間物80B (450 mg，1.0 mmol)於$CH_2Cl_2$ (3 mL)中之溶液中添加$Ph_3P$ (410 mg，1.5 mmol)。使反應物在冰浴中冷卻，且逐份添加$CBr_4$ (510 mg，1.5 mmol)。攪拌2 d後，濃縮溶劑且藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；25 min梯度；0% B至30% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(310 mg，0.62 mmol，60%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d)) δ 7.61-7.54 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.42- 7.33 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.59 (s, 12H), 1.24-1.17 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H)。MS (ESI) 500.0 (M+H)。

【0478】

步驟D. 實例80

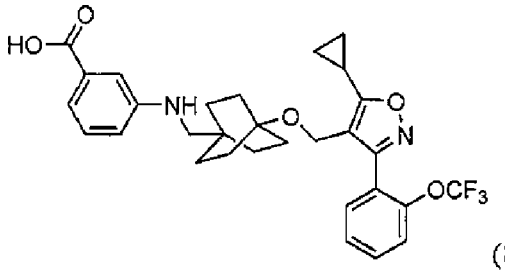
在室溫下向(1*S*,3*R*)-3-羥基環己烷-1-甲酸甲酯(63 mg，0.40 mmol)於無水NMP (0.5 mL)中之溶液中添加KO*t*Bu (27 mg，0.24 mmol)。5分鐘後，添加中間物80C (40 mg，0.080 mmol)。在120℃下攪拌反應物2 h。冷卻至室溫後，藉由逐滴添加1 M HCl (水溶液)將反應物酸化至pH約3。將所得反應混合物用DMF稀釋，且經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸

銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：20-64% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化。將含有所需產物之溶離份合併且經由離心蒸發乾燥。該物質進一步經由製備型HPLC(管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：31-71% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(8.2 mg，17%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.70-7.63 (m, 1H), 7.59 (br d, *J*=6.5 Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.46-3.35 (m, 1H), 2.31 (tt, *J*=12.2, 3.4 Hz, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 12H), 1.29-1.20 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H), 1.15-1.09 (m, 3H), 1.07-1.00 (m, 3H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 5100。MS (ESI) 564 (M+H)。

【0479】

實例85

3-((4-((5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲胺基)苯甲酸




(85)

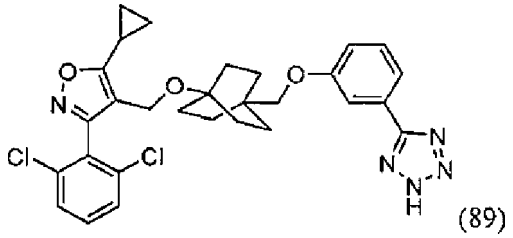
【0480】向中間物80C (35 mg，0.070 mmol)及3-胺基苯甲酸乙酯(14 mg，0.084 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加KO*t*Bu (7.9 mg，0.070 mmol)。將反應物在室溫下攪拌4 h，且在100℃下攪拌1 h。冷卻至

室溫後，將反應混合物用$H_2O$稀釋且用EtOAc (3×)萃取。濃縮經合併之有機萃取物，且經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：20-64% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化粗物質。將含有所需產物之溶離份合併且經由離心蒸發乾燥。該物質進一步經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：31-71% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(8.1 mg，21%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.80 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 12H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 610。MS (ESI) 557 (M+H)。

【0481】

實例89

4-((4-((3-(2H-四唑-5-基)苯氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑




(89)

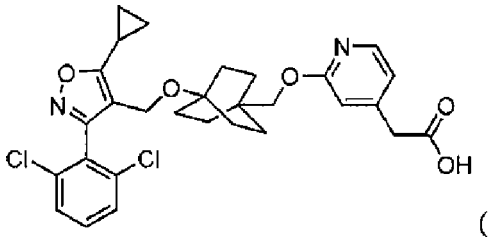
【0482】 在100℃下攪拌實例88 (19 mg，0.036 mmol)、二丁基錫

酮(18 mg，0.073 mmol)及疊氮基三甲基矽烷(42 mg，0.36 mmol)於甲苯(0.5 mL)中之混合物4 h。冷卻至室溫後，將反應物用$H_2O$稀釋且用EtOAc(3×)萃取。濃縮經合併之有機萃取物，且經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：20-64% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化粗物質。將含有所需產物之溶離份合併且經由離心蒸發乾燥。該物質進一步經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：31-71% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(4.1 mg，0.0070 mmol，19%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.69-7.61 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.29 (br t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.65-1.47 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 120。MS (ESI) 566 (M+H)。

【0483】

實例104

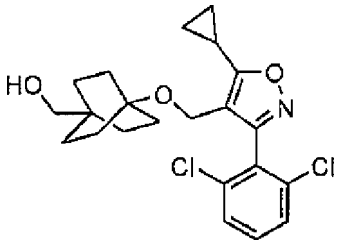
2-(2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)吡啶-4-基)乙酸



(104)

【0484】

步驟A. 中間物104A. (4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇之製備

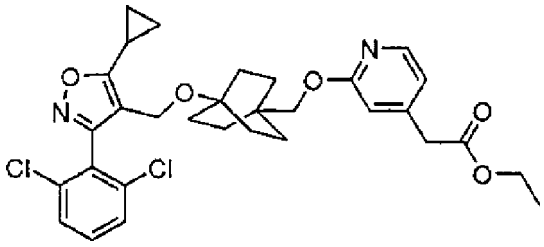


【0485】 在-78℃下向中間物16A (0.35 g，0.78 mmol)於THF (5 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(0.39 mL，0.78 mmol) (於THF中之2 M溶液)。在30 min之時間段內使反應物緩慢升溫至rt。使反應物冷卻至0℃，且添加EtOAc及1 M HCl (水溶液)並攪拌反應物30 min。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用$H_2O$洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；10% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(0.32 g，0.76 mmol，97%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.47 (s, 12H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.17-1.07 (m, 2H)。MS (ESI) 422.0 (M+H)。

【0486】

步驟B. 中間物104B. 2-(2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)

甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)吡啶-4-基)乙酸乙酯之製備



【0487】 向中間物104A (15 mg，0.036 mmol)於THF (1 mL)中之經攪拌溶液中添加KO*t*Bu (8.0 mg，0.071 mmol)。5 min後，添加2-(2-氟吡啶-4-基)乙酸乙酯(9.8 mg，0.053 mmol)，且在100℃下攪拌反應物2 h。使反應混合物冷卻至rt，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用飽和$NaHCO_3$(水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至60% B；流動速率 = 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明液體狀之標題化合物(10 mg，0.017 mmol，48%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.11 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 6.65 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.56 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 6H), 1.53-1.46 (m, 6H), 1.43-1.38 (m, 3H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H)。MS (ESI) 585.2 (M+H)。

【0488】

步驟C. 實例104

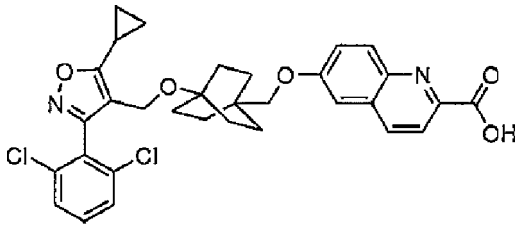
向中間物104B (10 mg，0.017 mmol)於THF (1 mL)中之經攪拌溶液中添加含單水合氫氧化鋰(1.4 mg，0.034 mmol)之水(1 mL)。在rt下攪拌反應物3 h。濃縮反應物，且經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相

B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：20-64% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化粗物質。將含有所需產物之溶離份合併且經由離心蒸發乾燥。該物質進一步經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：31-71% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(2.3 mg，0.0041 mmol，24%)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.02 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 6.85 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.28 (td, *J*=8.4, 4.6 Hz, 1H), 1.58-1.42 (m, 6H), 1.36 (br d, *J*=8.5 Hz, 6H), 1.14 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 210 nM。MS (ESI) 557.3 (M+H)。

【0489】

實例105

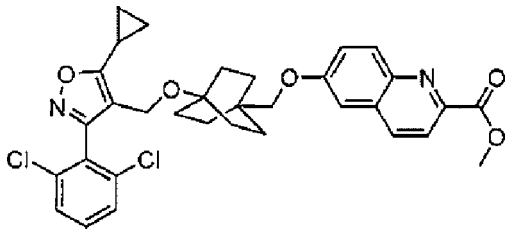
6-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-2-甲酸



(105)

【0490】

步驟A. 中間物105A. 6-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-2-甲酸甲酯之製備b



【0491】 向中間物104A (17 mg，0.039 mmol)及6-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(12 mg，0.059 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之經攪拌溶液中添加1,1'-(氮雜二羰基)二哌啶(20 mg，0.078 mmol)及三-正丁基膦(16 mg，0.078 mmol)。在80℃下攪拌反應物16 h。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用$H_2O$洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明液體狀之標題化合物(20 mg，0.033 mmol，84%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.23-8.12 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.36 (dd, *J*=8.9, 7.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.11 (td, *J*=8.0, 2.8 Hz, 2H)。MS (ESI) 607.0 (M+H)。

【0492】

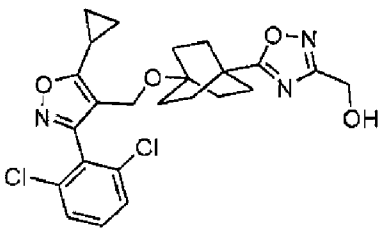
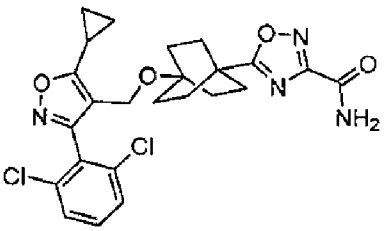
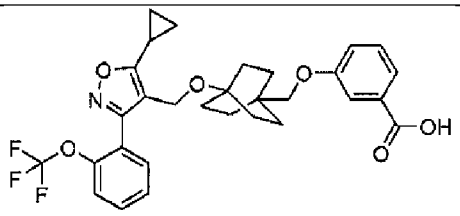
步驟B. 實例105

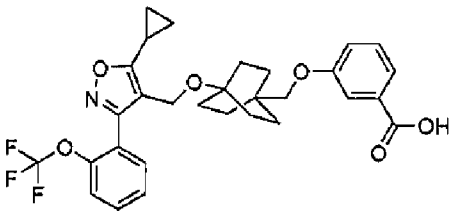
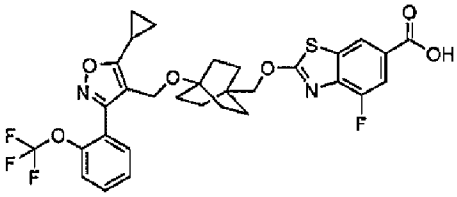
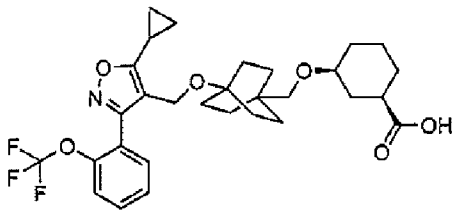
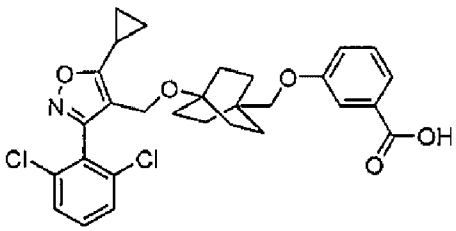
根據針對實例104之合成(步驟C)所描述之方法，使用中間物105A作為起始物質來製備標題化合物：(7.4 mg，0.012 mmol，38%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.31 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.02 (br t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.43 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.25 (m,

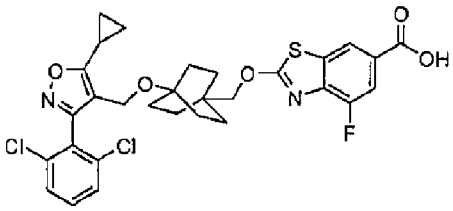
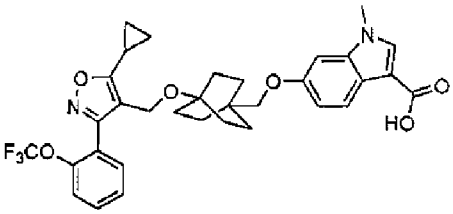
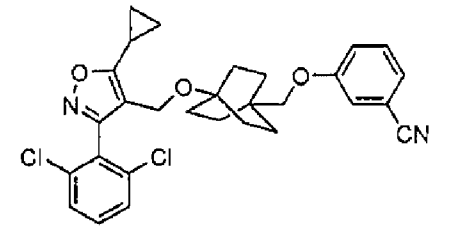
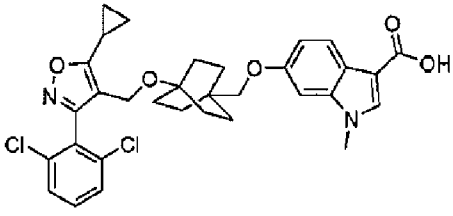
1H), 1.57 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.48-1.34 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 76 nM。MS (ESI) 593.2 (M+H)。

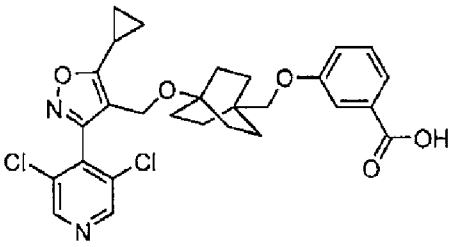
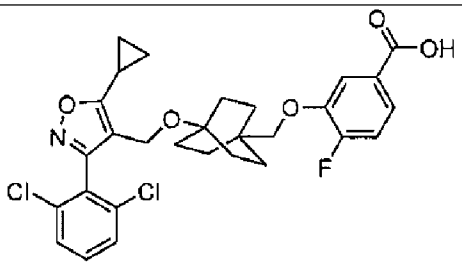
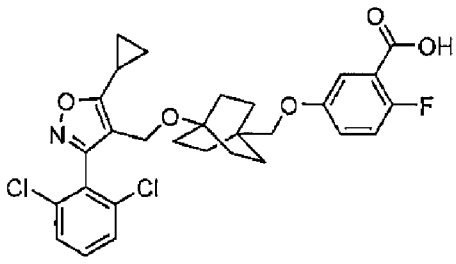
【0493】 根據本文中其他處所描述之方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備表2中之以下實例。

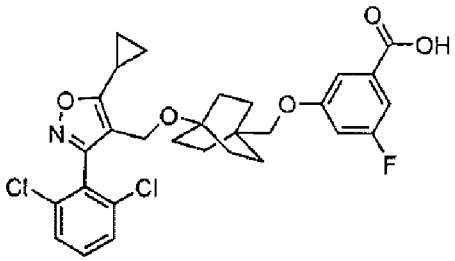
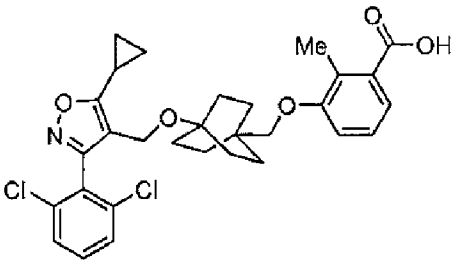
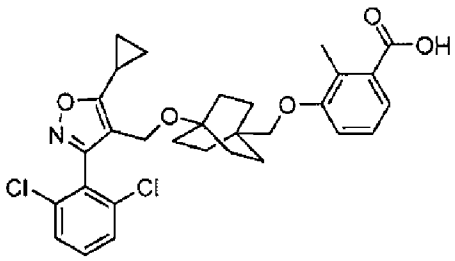
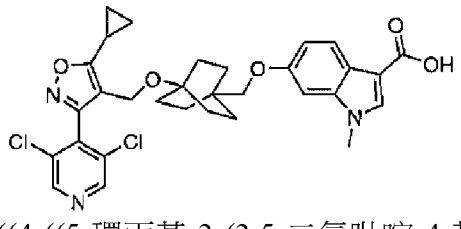
表2

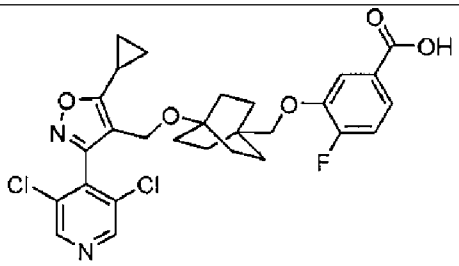
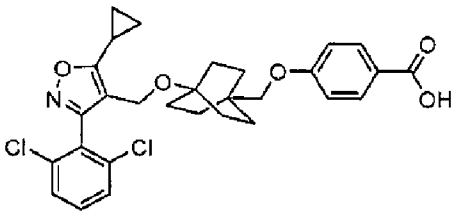
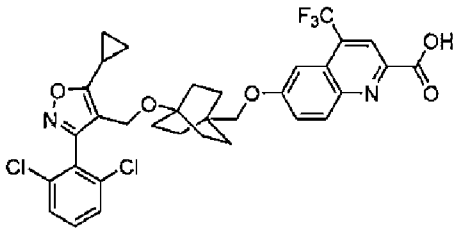
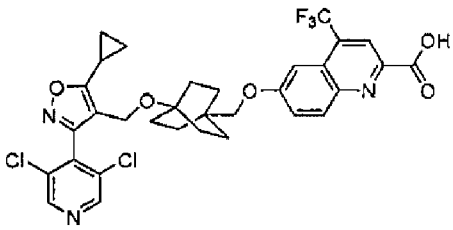
| 實例編號 | 結構及名稱 | $^1$H NMR、FXR $EC_{50}$及MS (ESI) | 方法 |
|---|---|---|---|
| 73 |  <br>(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲醇 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.63 (s, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.48 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 600。MS (ESI) 490 (M+H)。 | 實例72 |
| 74 |  <br>5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.63 (s, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.48 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 520。MS (ESI) 503 (M+H)。 | 實例72 |
| 77 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.49 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 12H), | 實例105 |

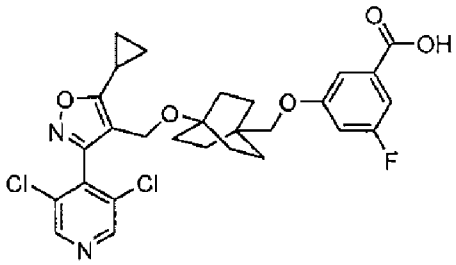
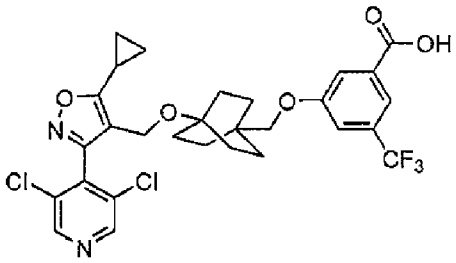
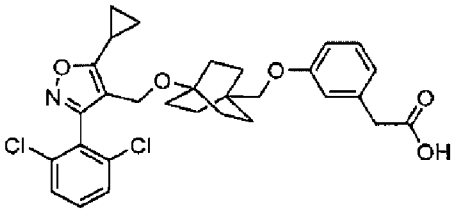
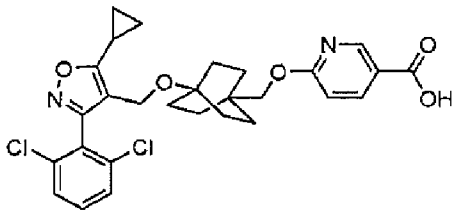
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 1.15-1.08 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 180。MS (ESI) 558 (M+H)。 | |
| 78 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.62-8.57 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.53 (br t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 12H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.07-1.01(m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1400。MS (ESI) 559 (M+H)。 | 實例105 |
| 79 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-氟苯并[*d*]噻唑-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.33-8.29 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.58 (br d, *J*=6.3 Hz, 1H), 7.52 (br t, *J*=7.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 12H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 130。MS (ESI) 633 (M+H)。 | 實例104 |
| 81 |  <br>反-3-((4-((5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)環己烷甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.05-1.96 (m,1H), 1.84-1.63 (m, 3H), 1.52-1.36 (m, 12H), 1.30-1.19 (m, 1H), 1.17-1.01 (m, 7H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4700。MS (ESI) 564 (M+H)。 | 實例80 |
| 82 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.49 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, | 實例105 |

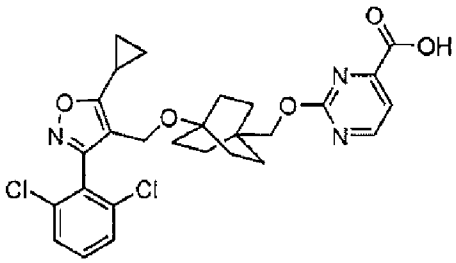
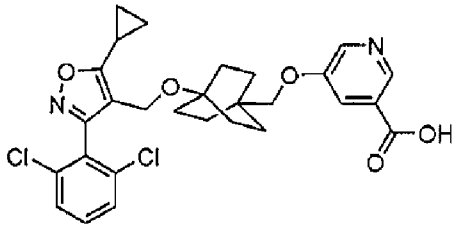
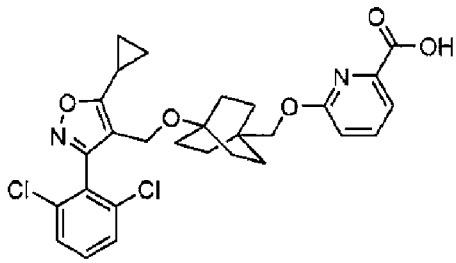
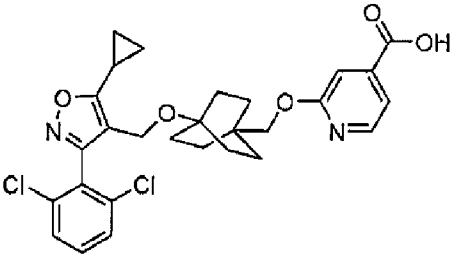
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 氧基)苯甲酸 | 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 22。MS (ESI) 542 (M+H)。 | |
| 83 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-氟苯并[*d*]噻唑-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.38-8.33 (m, 1H), 7.69 (br d, *J*=10.7 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.56 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.17-1.02 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS (ESI) 617 (M+H)。 | 實例 104 |
| 84 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-甲基-1*H*-吲哚-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.93-7.84 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.61 (br d, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.54 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 320。MS (ESI) 611 (M+H)。 | 實例 105 |
| 88 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯甲腈 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.64-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.23 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 960。MS (ESI) 523 (M+H)。 | 實例 105 |
| 90 |  | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.77 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), | 實例 104 |

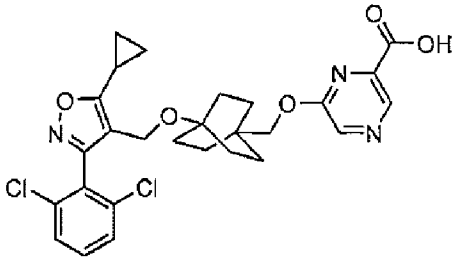
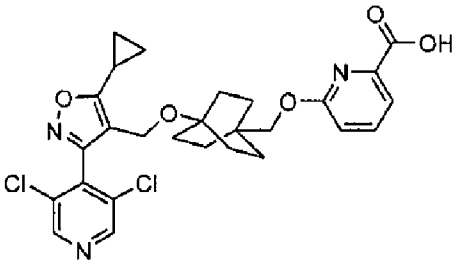
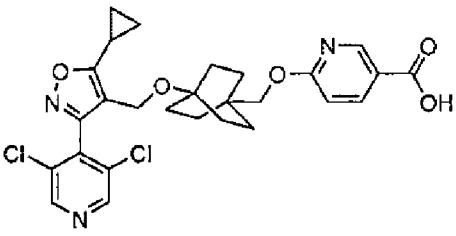
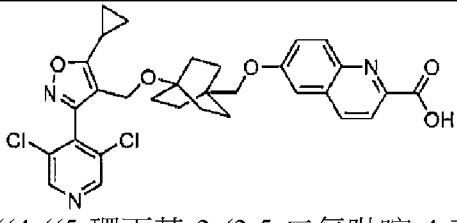
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 6-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-甲基-1*H*-吲哚-3-甲酸 | 4.15 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09-1.02(m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 11。MS (ESI) 595 (M+H)。 | |
| 91 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 7.48 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.32 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.06 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09-1.02(m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 33。MS (ESI) 543 (M+H)。 | 實例105 |
| 92 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.40-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 23。MS (ESI) 560 (M+H)。 | 實例105 |
| 93 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.03 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 32。MS (ESI) 560 (M+H。 | 實例105 |

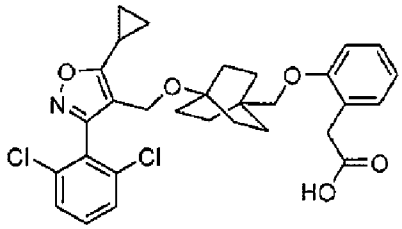
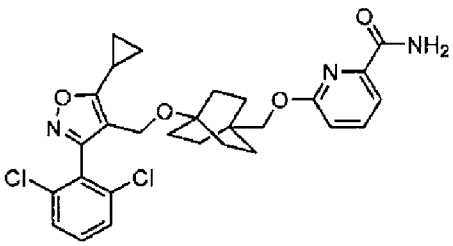
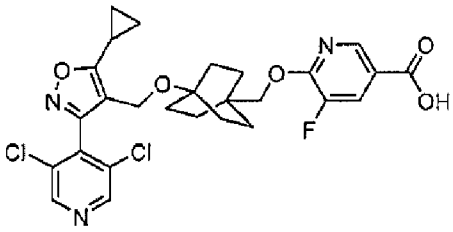
| | | | |
|---|---|---|---|
| 94 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.67-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.36-7.07 (m, 2H), 6.96 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS (ESI) 560 (M+H)。 | 實例105 |
| 95 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-2-甲基苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.35-7.10 (m, 2H), 7.05-6.79 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.42-2.21 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 400。MS (ESI) 556 (M+H)。 | 實例105 |
| 96 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 120。MS (ESI) 560 (M+H)。 | 實例105 |
| 97 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-甲基-1*H*-吲哚-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 28。MS (ESI) 596 (M+H)。 | 實例105 |

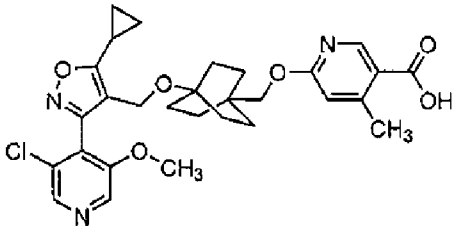
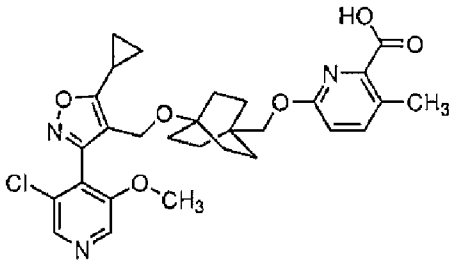
| | | | |
|---|---|---|---|
| 98 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.29 (dd, *J*=10.7, 8.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 22。MS (ESI) 561 (M+H)。 | 實例105 |
| 99 |  <br>4-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.84 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.94 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 140。MS (ESI) 542 (M+H)。 | 實例105 |
| 100 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.34-8.27 (m, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.28 (br s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 7。MS (ESI) 661 (M+H)。 | 實例105 |
| 101 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.82-13.55 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.39-2.24 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 8。MS (ESI) 662 (M+H)。 | 實例105 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 102 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.97 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.43-1.32 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS (ESI) 560 (M+H)。 | 實例105 |
| 103 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4。MS (ESI) 611 (M+H)。 | 實例105 |
| 106 |  <br>2-(3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.16 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.84-6.69 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 160。MS (ESI) 556 (M+H)。 | 實例105 |
| 107 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.57-8.11 (m, 1H), 8.13-7.76 (m, 1H), 7.24-6.91 (m, 3H), 6.84-6.55 (m, 1H), 4.71-4.32 (m, 2H), 4.29-3.95 (m, 2H), 2.36-2.03 (m, 1H), 1.95-1.16 (m, 12H), 1.05-0.63 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 77。MS (ESI) 543 (M+H)。 | 實例104 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 108 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)嘧啶-4-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.49 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.36 (br d, *J*=14.3 Hz, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 540。MS (ESI) 544 (M+H)。 | 實例104 |
| 109 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.63 (br s, 1H), 8.51-8.30 (m, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.53 (br d, *J*=15.3 Hz, 6H), 1.37 (br d, *J*=15.0 Hz, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 150。MS (ESI) 543 (M+H)。 | 實例105 |
| 110 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.87-7.74 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.50 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.37 (br d, *J*=5.8 Hz, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 52。MS (ESI) 543 (M+H)。 | 實例104 |
| 111 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)異菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.30 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, | 實例104 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 110。MS (ESI) 543 (M+H)。 | |
| 112 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.51 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 690。MS (ESI) 544 (M+H)。 | 實例 104 |
| 113 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 7.80 (br t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.59 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.95 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (d, *J*=4.6 Hz, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.51 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.35 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 92。MS (ESI) 544 (M+H)。 | 實例 104 |
| 114 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 8.26 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.36 (br d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.46-2.19 (m, 1H), 1.52 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.42-1.26 (m, 6H), 1.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 140。MS (ESI) 544 (M+H)。 | 實例 104 |
| 115 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1- | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.35 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.04 (br t, *J*=9.8 Hz, 2H), 7.45 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.70-1.50 | 實例 105 |

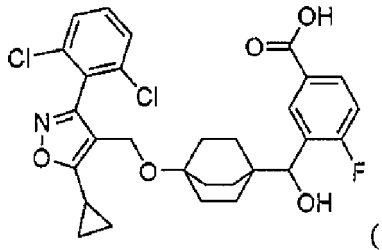
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)甲氧基)喹啉-2-甲酸 | (m, 6H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.24-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 52。MS (ESI) 594 (M+H)。 | |
| 116 |  <br>2-(2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.27-7.10 (m, 2H), 6.93-6.80 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 900。MS (ESI) 556 (M+H)。 | 實例 105 |
| 117 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)吡啶甲醯胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.95 (br s, 1H), 7.82 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 6.95 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H).)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 310。MS (ESI) 542 (M+H)。 | 實例 104 |
| 118 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-氟菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 6H), 1.39-1.25 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 33。MS (ESI) 562 (M+H)。 | 實例 104 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 119 |  <br>6-((4-((3-(3-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-甲基菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.61-8.32 (m, 3H), 6.62 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.94-3.32 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 1H), 1.61-1.44 (m, 6H), 1.43-1.28 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 120。MS (ESI) 554 (M+H)。 | 實例104 |
| 120 |  <br>6-((4-((3-(3-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-甲基吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.56 (br s, 2H), 7.77-7.49 (m, 1H), 7.06-6.71 (m, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.89 (br s, 3H), 3.83 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.48 (br s, 6H), 1.33 (br s, 6H), 1.13 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.05 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2300。MS (ESI) 554 (M+H)。 | 實例104 |

【0494】

實例121

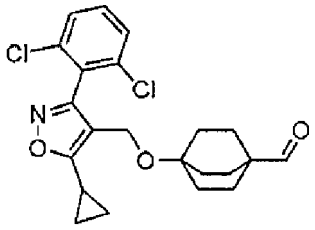
3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)(羥基)甲基)-4-氟苯甲酸



(121)

【0495】

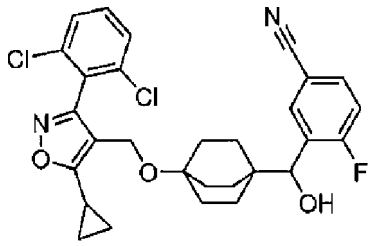
步驟A. 中間物121A. 4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醛之製備



【0496】 將乙二醯氯(0.15 mL，1.7 mmol)於$CH_2Cl_2$ (9 mL)中之溶液冷卻至-78℃，且逐滴添加DMSO (0.28 mL，3.9 mmol)於$CH_2Cl_2$ (4 mL)中之溶液。攪拌反應混合物10 min。A緩慢添加中間物104A (0.55 g，1.3 mmol)於$CH_2Cl_2$中之溶液，且攪拌反應混合物30 min。添加三乙胺(0.91 mL，6.5 mmol)，且使反應混合物升溫至rt並攪拌30 min。將反應混合物用$CH_2Cl_2$稀釋，用1 M HCl (水溶液)、1 M $K_2HPO_4$ (水溶液)、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.54 g，1.3 mmol，99%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.41 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.11 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.71-1.62 (m, 6H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H)。MS (ESI) 420 (M+H)。

【0497】

步驟B. 中間物121B. 3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)(羥基)甲基)-4-氟苯甲腈之製備



【0498】 在-78℃下向3-溴-4-氟苯甲腈(0.027 g，0.13 mmol)於無水THF (0.56 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(0.084 mL，0.13 mmol) (於THF

中之1.6 M溶液)。在-78℃下攪拌反應混合物1 h。經由插管逐滴添加中間物121A (0.028 g，0.067 mmol)於THF (0.11 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌反應混合物1 h。將反應物用水淬滅且升溫至rt。將反應混合物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。將有機層乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；10% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色玻璃狀之標題化合物(0.022 g，0.040 mmol，59%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.74 (dd, *J*=6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J*=8.6, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.38 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.09 (dd, *J*=9.4, 8.7 Hz, 1H), 4.70 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.40 (br d, *J*=3.5 Hz, 8H), 1.24-1.19 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H)。MS (ESI) 541 (M+H)。

【0499】

步驟C. 實例121

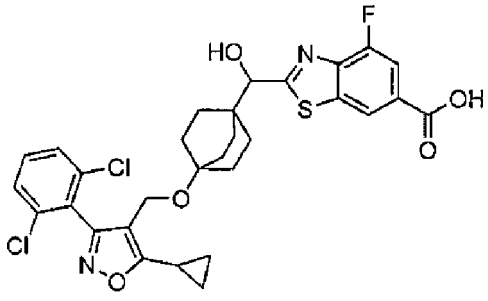
向中間物121B (0.022 g，0.040 mmol)於EtOH (0.40 mL)中之溶液中添加6 M NaOH (水溶液) (0.13 mL，0.79 mmol)。在壓力小瓶中在110℃下攪拌反應混合物18 h。使反應混合物冷卻，用1 M HCl (水溶液)酸化且用EtOAc (3×)萃取。將合併之有機層乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：38-78% B經20分鐘，接著100% B保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標

題化合物(0.018 g，0.033 mmol，82%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.95 (br d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.84 (td, *J*=5.4, 2.3 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.20 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.47 (br d, *J*=3.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.45 (br d, *J*=4.9 Hz, 3H), 1.36-1.17 (m, 9H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1500。MS (ESI) 560 (M+H)。

【0500】

實例122

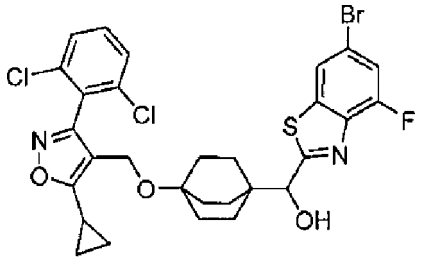
2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)(羥基)甲基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



(122)

【0501】

步驟A. 中間物122A. (6-溴-4-氟苯并[d]噻唑-2-基)(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇之製備

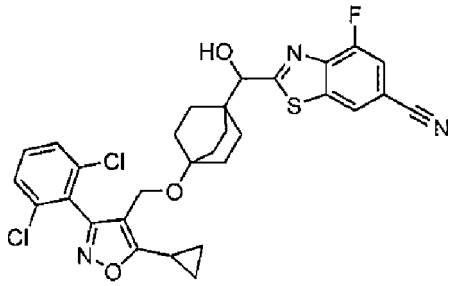


【0502】 根據針對實例121之合成(步驟B)所描述之方法，藉由使中間物121A與2,6-二溴-4-氟苯并[*d*]噻唑反應來製備標題化合物：(0.030 g，0.046 mmol，69%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.80 (d,

*J*=0.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 (dd, *J*=9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 4.67 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.44 (br t, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.24-1.20 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H)。MS (ESI) 653 (M+H)。

【0503】

步驟B. 中間物122B. 2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)(羥基)甲基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲腈之製備




【0504】 用氮氣(3×)吹掃含有(6-溴-4-氟苯并[d]噻唑-2-基)(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇(0.030 g，0.046 mmol)、Xantphos (5.3 mg，9.2 μmol)、$Pd_2(dba)_3$ (8.5 mg，9.3 μmol)及氰化鋅(11 mg，0.092 mmol)之微波小瓶，且添加無水DMF (0.5 mL)。在110℃ (微波)下照射反應混合物1.5 h。將反應混合物用EtOAc稀釋且用水(3×)洗滌。有機層用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；10% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色泡沫狀之標題化合物(0.021 g，0.034 mmol，75%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.02 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=9.6, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 4.74 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 6H), 1.50-1.42 (m, 6H), 1.25-

1.18 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H)。MS (ESI) 598 (M+H)。

【0505】

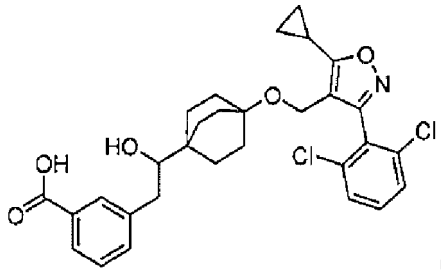
步驟C. 實例122

根據針對實例121之合成(步驟C)所描述之方法，使用中間物122B作為起始物質來製備標題化合物：(0.0049 g，0.0079 mmol，23%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (br d, *J*=19.7 Hz, 2H), 7.43 (br d, *J*=3.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.02 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.21 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.98 (sxt, *J*=7.8 Hz, 1H), 2.60 (d, *J*=4.7 Hz, 4H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.93 (br t, *J*=9.5 Hz, 2H), 1.29-1.17 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 0.86-0.73 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1000。MS (ESI) 617 (M+H)。

【0506】

實例127

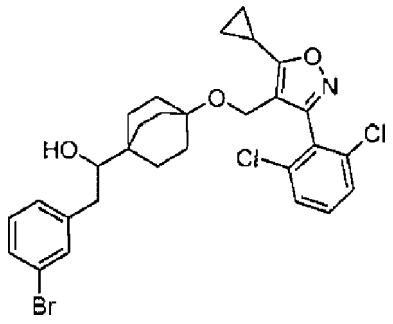
3-(2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-羥乙基)苯甲酸




(127)

【0507】

步驟A. 中間物127A. 2-(3-溴苯基)-1-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙-1-醇之製備




【0508】 根據針對實例121之合成(步驟B)所描述之方法，藉由使中間物121A與溴化(3-溴苯甲基)鎂反應來製備標題化合物：(0.024 g，0.040 mmol，50%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.33 (br d, *J*=10.7 Hz, 1H), 2.77 (br d, *J*=13.8 Hz, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.34-1.21 (m, 6H), 1.16-1.06 (m, 3H), 0.94-0.81 (m, 2H)。MS (ESI) 592 (M+H)。

【0509】

步驟B. 實例127

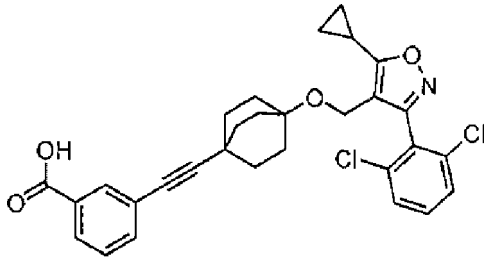
在-78℃下向中間物127A (0.024 g，0.040 mmol)於THF (0.40 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(0.028 mL，0.044 mmol) (於THF中之1.6 M溶液)。5 min後，添加一整刮勺尖的新製碎乾冰，且使反應混合物升溫至rt。反應混合物用1 M HCl (水溶液)酸化，且用EtOAc (3×)萃取。將合併之有機層乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：19-59% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(0.013 g，0.023 mmol，57%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.77 (s, 1H), 7.74

(br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.10 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.72 (br d, *J*=14.0 Hz, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.54-1.37 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 280。MS (ESI) 556 (M+H)。

【0510】

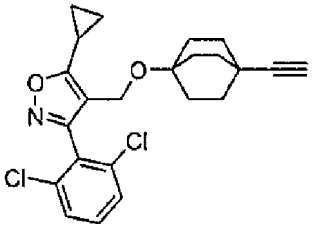
實例130

3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)苯甲酸



【0511】

步驟A. 中間物130A. 5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-(((4-乙炔基雙環[2.2.2]辛-1-基)氧基)甲基)異噁唑之製備

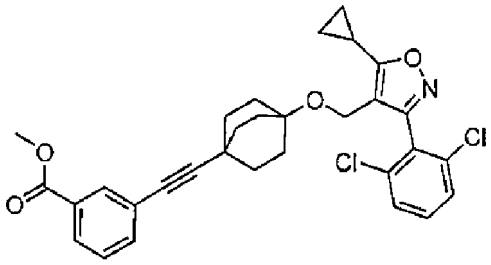


【0512】 向中間物121A (0.056 g，0.13 mmol)及$K_2CO_3$ (0.037 g，0.27 mmol)之溶液中添加無水MeOH (0.5 mL)，且在rt下攪拌混合物30 min。經由注射器添加(1-重氮-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(0.030 g，0.16 mmol)，且攪拌反應混合物1 h。將反應混合物用醚稀釋，用1 M $K_2HPO_4$ (水溶液)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到呈灰白色泡沫狀之標題

化合物(0.054 g，0.13 mmol，99%產率)，其不經進一步純化即使用。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.43 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H)。MS (ESI) 416 (M+H)。

【0513】

步驟B. 中間物130B. 3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)苯甲酸甲酯之製備



【0514】用氮氣吹掃含有碘化銅(I) (0.18 mg，0.94 μmol)及Pd(dppf)$Cl_2$·$CH_2Cl_2$加合物(0.77 mg，0.94 μmol)之燒瓶。添加3-碘苯甲酸甲酯(0.015 g，0.056 mmol)及中間物130A (0.020 g，0.047 mmol)以及THF (0.37 mL)及TEA (0.099 mL)。在70℃下攪拌反應混合物18 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；10% B至100% B；流動速率=12 mL/min)純化粗物質。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(0.016 g，0.029 mmol，62%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.04-7.99 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.43 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.12 (tt, *J*=8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.94-1.83 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 2H)。MS (ESI) 550 (M+H)。

【0515】

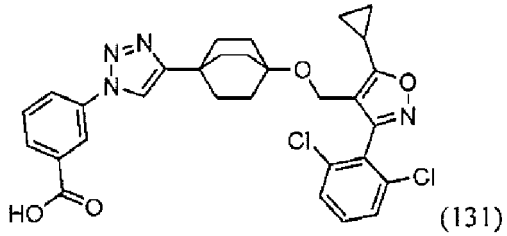
步驟C. 實例130

向中間物130B (0.016 g，0.029 mmol)於THF (0.29 mL)中之溶液中添加1 M NaOH (水溶液) (0.18 mL，0.18 mmol)及數滴MeOH。在70℃下攪拌反應混合物2 h。將反應混合物用1 M HCl (水溶液)酸化且用EtOAc (3×)萃取。將合併之有機層乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：26-66% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(15 mg，0.029 mmol，98%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.87 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.54 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 68。MS (ESI) 536 (M+H)。

【0516】

實例131

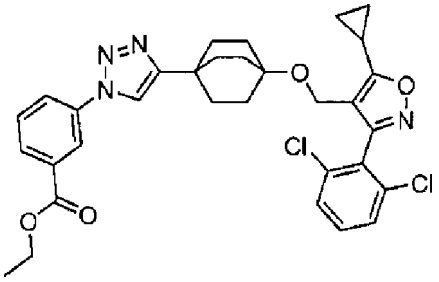
3-(4-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸




(131)

【0517】

步驟A. 中間物131A. 3-(4-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸乙酯之製備



【0518】向壓力小瓶中添加中間物130A (0.020 g，0.048 mmol)、3-疊氮苯甲酸乙酯(0.018 g，0.096 mmol)及碘化銅(I) (0.91 mg，4.8 μmol)。用氮氣(3×)吹掃燒瓶，接著添加THF (0.48 mL)及TEA (0.013 mL，0.096 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌3 h，且在rt下攪拌18 h。濃縮反應混合物，且藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；10% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色玻璃狀之標題化合物(0.023 g，0.038 mmol，79%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.43 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.67-1.56 (m, 6H), 1.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H)。MS (ESI) 607 (M+H)。

【0519】

步驟B. 實例131

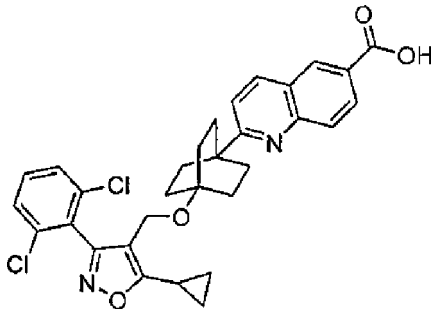
根據針對實例130之合成(步驟C)所描述之方法製備標題化合物：(20 mg，0.034 mmol，91%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.99 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H),

7.68 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 460。MS (ESI) 579 (M+H)。

【0520】

實例134

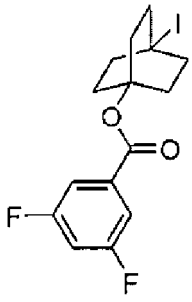
2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-6-甲酸



(134)

【0521】

步驟A. 中間物134A. 3,5-二氟苯甲酸4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基酯之製備

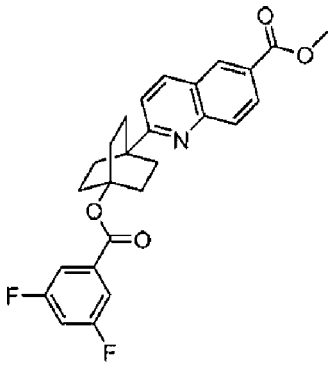


【0522】 向100 mL梨形燒瓶中添加4-((3,5-二氟苯甲醯基)氧基)雙環[2.2.2]辛 烷-1-甲 酸(200 mg，0.65 mmol) (Shi, Y.等 人 WO 2014/159802)、氯苯(26 mL)、四乙酸鉛(370 mg，0.84 mmol)，接著添加碘(360 mg，1.4 mmol)。在$N_2$下在80℃下攪拌反應物，且用藍色LED (Kessil)照射2.5 h。過濾反應物且濃縮經合併之濾液。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；

流動速率= 24 mL/min)純化產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色油狀物之標題化合物(220 mg，0.55 mmol，85%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.54-7.40 (m, 2H), 7.08-6.88 (m, 1H), 2.69-2.50 (m, 6H), 2.34-2.19 (m, 6H)。

【0523】

步驟B. 中間物134B. 2-(4-((3,5-二氟苯甲醯基)氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯之製備

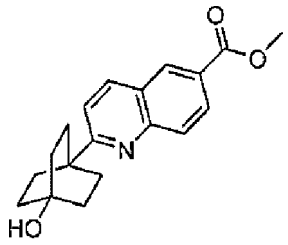


【0524】 在0℃下向含有含喹啉-6-甲酸甲酯(17 mg，0.89 mmol)之乙醇(1.2 mL)的密封反應容器中添加TFA (69 μL，0.89 mmol)。移除冰浴，添加中間物134A (140 mg，0.36 mmol)及參(三甲基矽烷基)矽烷(240 μL，0.79 mmol)。在90℃下攪拌反應物直至混合物變均勻，之後添加AIBN (70 mg，0.43 mmol)。密封反應容器且在90℃下攪拌16 h。使反應物冷卻，將其倒入1 M $K_2HPO_4$ (水性)溶液中且用EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A=己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(65 mg，0.14 mmol，40%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.60-8.49 (m, 1H), 8.26 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.06-6.89 (m,

1H), 4.02-3.96 (m, 3H), 2.40-2.18 (m, 12H)。MS (ESI) 452 (M+H)。

【0525】

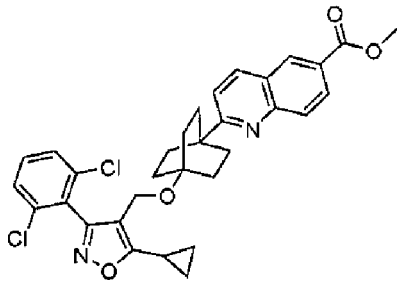
步驟C. 中間物134C. 2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯之製備



【0526】 向含有中間物134B (80 mg，0.18 mmol)、THF (2 mL)及MeOH (2 mL)之小瓶中添加甲醇鈉(66 μL，0.35 mmol) (5.4 M於MeOH中)。將反應物在室溫下攪拌1 h，用5%檸檬酸(水溶液) (10 mL)稀釋，且用EtOAc (2×25 mL)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(19 mg，0.061 mmol，34%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.65-7.47 (m, 1H), 4.03-3.80 (m, 3H), 2.30-2.09 (m, 6H), 1.87-1.79 (m, 6H)。MS (ESI) 312 (M+H)。

【0527】

步驟D. 中間物134D. 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-6-甲酸甲酯之製備



【0528】向燒瓶中添加中間物134C (19 mg，0.061 mmol)、三氟甲烷磺酸銀(94 mg，0.37 mmol)及2,6-二-第三丁基吡啶(81 μL，0.37 mmol)以及DCM (1.2 mL)。將混合物冷卻至0℃，添加4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(32 mg，0.092 mmol)，且使反應物緩慢達至室溫並攪拌7 h。過濾且濃縮混合物。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色油狀物之標題化合物(11 mg，0.019 mmol，31%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.54-8.46 (m, 1H), 8.24 (dd, *J*=8.9, 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 2H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 6H), 1.68-1.58 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H)。MS (ESI) 577 (M+H)。

【0529】

步驟E. 實例134

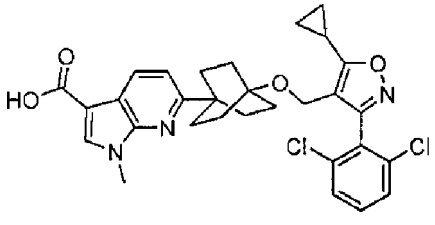
根據針對實例1之合成(步驟D)所描述之方法，以中間物134D為起始物質來製備標題化合物：(3.3 mg，0.0060 mmol，30%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.54 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 2.31 (br t, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.07-1.91 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.23-

1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 83。MS (ESI) 563 (M+H)。

【0530】

實例135

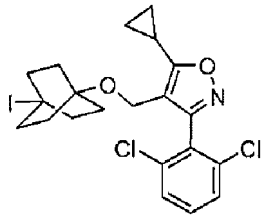
6-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸



(135)

【0531】

步驟A. 中間物135A. 5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-(((4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)氧基)甲基)異噁唑之製備

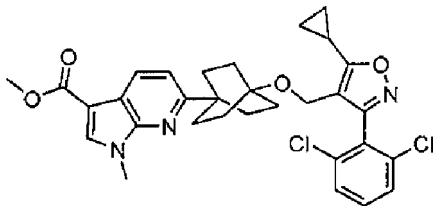


【0532】 向小瓶中添加中間物16B (0.11 g，0.25 mmol)、氯苯(3 mL)、四乙酸鉛(0.15 g，0.33 mmol)，接著添加碘(0.14 g，0.56 mmol)。在氮氣下在80℃下攪拌反應物，且用藍色LED (Kessil)照射2 h。使反應物冷卻，過濾且用DCM洗滌濾餅。有機層用硫代硫酸鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(100 mg，0.20 mmol，77%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.54-7.13 (m, 3H), 2.55-2.34 (m, 6H), 2.13-1.90 (m, 1H), 1.66-1.44 (m,

6H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.11-0.98 (m, 2H)。MS (ESI) 518 (M+H)。

【0533】

步驟B. 中間物135B. 6-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯之製備



【0534】 在0℃下向含有含1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯(37 mg，0.19 mmol)之乙醇(0.4 mL)的密封反應容器中添加TFA (15 μL，0.19 mmol)。移除冰浴，且添加中間物135A (40 mg，0.077 mmol)及參(三甲基矽烷基)矽烷(52 μL，0.17 mmol)。在90℃下攪拌混合物直至均勻，之後添加AIBN (15 mg，0.093 mmol)。在90℃下攪拌反應物15 h。使反應物冷卻，將其倒入1 M $K_2HPO_4$ (水溶液)中，用EtOAc萃取，且有機相用鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(4.0 mg，6.9 μmol，9%產率)。MS (ESI) 580 (M+H)。

【0535】

步驟C. 實例135

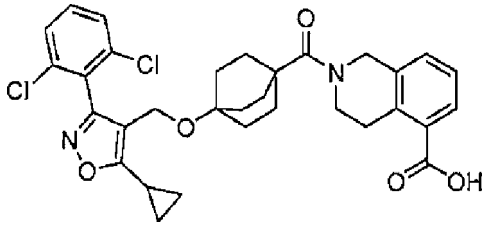
根據針對實例1之合成(步驟D)所描述之方法，以中間物135B為起始物質來製備標題化合物：(1.7 mg，0.0030 mmol，42%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.34-8.12 (m, 1H), 7.76-7.62 (m, 1H), 7.39-7.16 (m, 2H), 7.13 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.32 (br s, 1H), 2.01-1.79 (m, 6H), 1.59-1.37 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H),

1.09 (br d, $J$=2.9 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 9。MS (ESI) 566 (M+H)。

【0536】

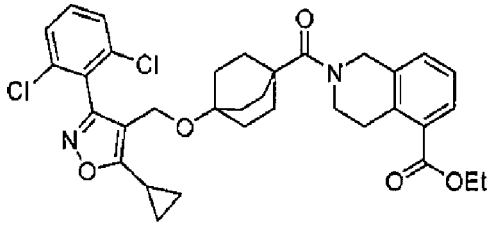
實例139

2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸



【0537】

步驟A. 中間物139A. 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸乙酯之製備



【0538】 向中間物16B (0.020 g，0.050 mmol)於DMF (0.23 mL)中之溶液中添加HATU (0.020 g，0.060 mmol)。攪拌5 min後，添加1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸乙酯(0.010 g，0.060 mmol)及休尼格氏鹼(0.02 mL，0.12 mmol)，且在rt下攪拌反應混合物。18 h後，將混合物用EtOAc稀釋，且有機相用水及鹽水洗滌、乾燥($MgSO_4$)並濃縮。藉由急驟管柱層析(4 g矽石濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 18 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(22 mg，0.040 mmol，77%產率)。MS (ESI) 624 (M+H)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.84 (br d, $J$=6.1 Hz,

1H), 7.44 (br d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 4.74 (br s, 2H), 4.37 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.14 (br d, *J*=4.4 Hz, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.41 (br t, *J*=6.9 Hz, 4H), 1.34-1.21 (m, 5H), 1.12 (br d, *J*=6.1 Hz, 3H)。

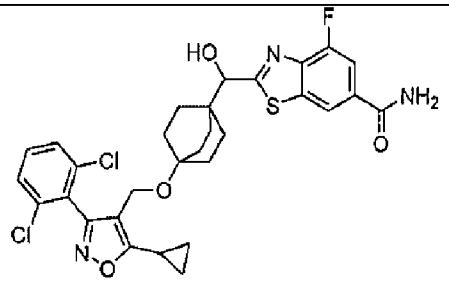
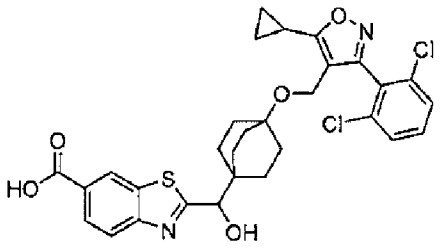
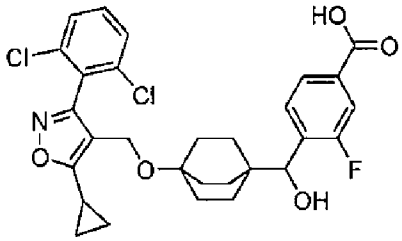
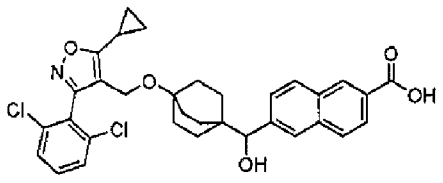
【0539】

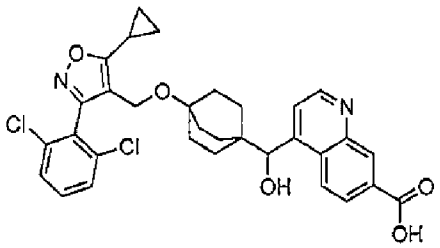
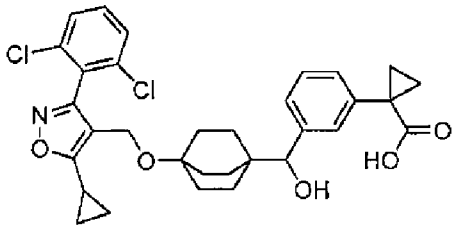
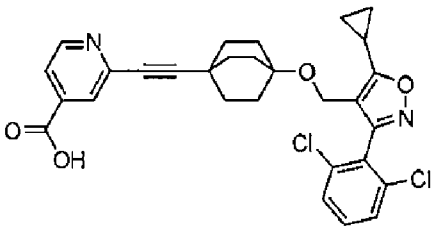
步驟D. 實例139

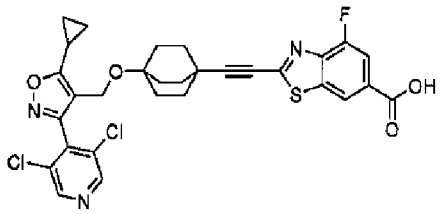
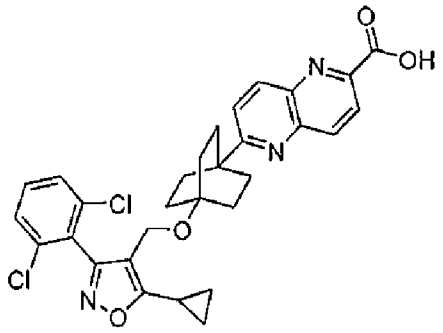
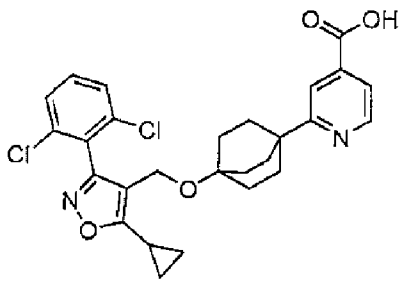
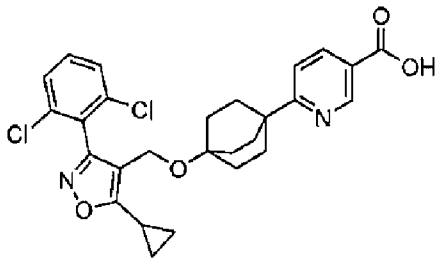
向中間物139A (0.020 g，0.040 mmol)於THF (0.39 mL)、MeOH (0.20 mL)及水(0.20 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.012 g，0.28 mmol)。在室溫下攪拌反應物18 h，之後濃縮溶劑。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：40-80% B經20分鐘，接著在100% B下保持3分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(0.017 g，0.029 mmol，88%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.68-7.63 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.35 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.14-1.06 (m, 2H), 1.02 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H), 0.95 (d, *J*=6.1 Hz, 1H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1400。MS (ESI) 596 (M+H)。

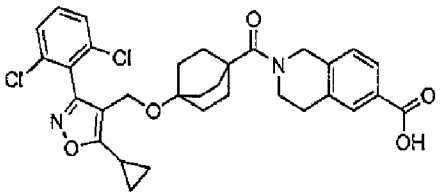
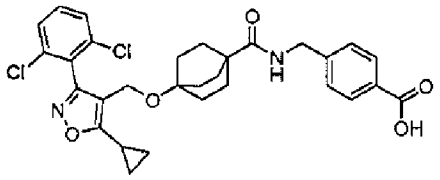
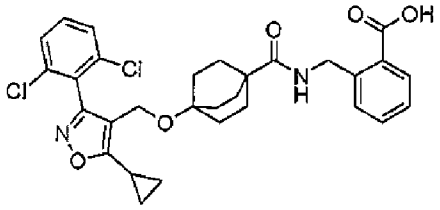
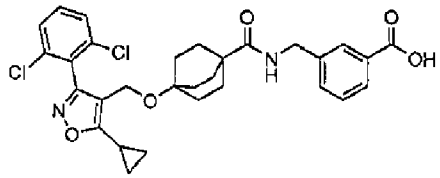
【0540】 根據本文中其他處所描述之方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備表3中之以下實例。

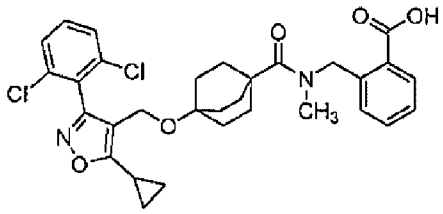
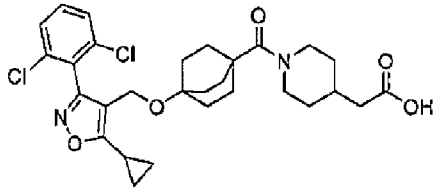
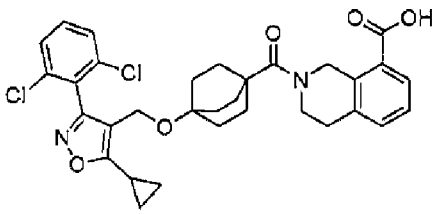
表3

| 實例編號 | 結構及名稱 | $^1$H NMR、FXR $EC_{50}$及MS (ESI) | 方法 |
|---|---|---|---|
| 123 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)(羥基)甲基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲醯胺 | FXR $EC_{50}$ (nM) = 280。MS (ESI) 616 (M+H)。 | 實例122 |
| 124 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)(羥基)甲基)苯并[d]噻唑-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.68 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 6H), 1.30 (br t, J=7.8 Hz, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 490。MS (ESI) 590 (M+H)。 | 實例121 |
| 125 |  <br>4-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)(羥基)甲基)-3-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.49 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.48 (br s, 3H), 1.39-1.18 (m, 9H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.05 (br d, J=3.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1600。MS (ESI) 560 (M+H)。 | 實例121 |
| 126 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)(羥基)甲基)-2-萘甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.54 (s, 1H), 8.02-7.91 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.45 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.35 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 1.28- | 實例121 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 1.18 (m, 6H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 600。MS (ESI) 592 (M+H)。 | |
| 128 |  <br>4-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)(羥基)甲基)喹啉-7-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.03 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.93 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 6H), 1.24 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.10 (dt, J=8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.04 (br d, J=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 700。MS (ESI) 593 (M+H)。 | 實例121 |
| 129 |  <br>1-(3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)(羥基)甲基)苯基)環丙烷-1-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.62-7.58 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 7.02 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.43 (br s, 5H), 1.29 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 1.23 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3000。MS (ESI) 582 (M+H)。 | 實例121 |
| 132 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)異菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.67 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.14 (dt, J=8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3500。MS (ESI) 537 (M+H)。 | 實例130 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 133 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.79 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 180。MS (ESI) 537 (M+H)。 | 實例 130 |
| 136 |  <br>6-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,5-萘啶-2-甲酸 | $^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.39 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.32 (tt, J=8.4, 5.1 Hz, 1H), 2.02-1.96 (m, 6H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.14 (dt, J=8.3, 3.1 Hz, 2H), 1.10-1.07 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 36。MS (ESI) 564 (M+H)。 | 實例 135 |
| 137 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)異菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.57 (br s, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.61-7.50 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.44-2.27 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 420。MS (ESI) 513 (M+H)。 | 實例 135 |
| 138 |  <br>6-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.94 (s, 1H), 8.14 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.08 (br d, J=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 440。MS (ESI) 513 (M+H)。 | 實例 135 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 140 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.67 (br d, J=3.4 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.27 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.75 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.08 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.02 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 0.95 (d, J=6.1 Hz, 1H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1700。MS (ESI) 596 (M+H)。 | 實例 139 |
| 141 |  <br>4-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.00 (br s, 1H), 7.85 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.26 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.70 (br s, 6H), 1.35 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2800。MS (ESI) 570 (M+H)。 | 實例 139 |
| 142 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.90 (br s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.25 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.14 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.44 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1300。MS (ESI) 570 (M+H)。 | 實例 139 |
| 143 |  | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.01-7.95 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.39- | 實例 139 |

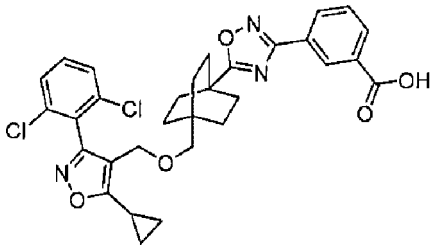
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 3-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)甲基)苯甲酸 | 7.32 (m, 2H), 4.19 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.33-1.24 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1300。MS (ESI) 570 (M+H)。 | |
| 144 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-N-甲基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.83 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.30 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 6.93 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.79 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.95-2.83 (m, 3H), 2.22 (br s, 1H), 1.79 (br s, 6H), 1.32 (br s, 6H), 1.11-1.05 (m, 2H), 1.01 (br d, J=3.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 160。MS (ESI) 584 (M+H)。 | 實例139 |
| 145 |  <br>2-(1-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基)哌啶-4-基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 4.15 (br d, J=13.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.08 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 6H), 1.59 (br d, J=11.7 Hz, 2H), 1.37-1.24 (m, 6H), 1.08 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.01 (br d, J=2.7 Hz, 2H), 0.96-0.83 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3800。MS (ESI) 562 (M+H)。 | 實例139 |
| 146 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.21 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 2.76 (br s, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.13-1.05 | 實例139 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | (m, 2H), 1.05-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3100。MS (ESI) 596 (M+H)。 | |

【0541】

實例151

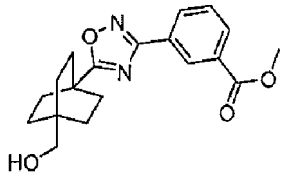
3-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸



(151)

【0542】

步驟A. 中間物151A. 4-(5-(4-羥甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備

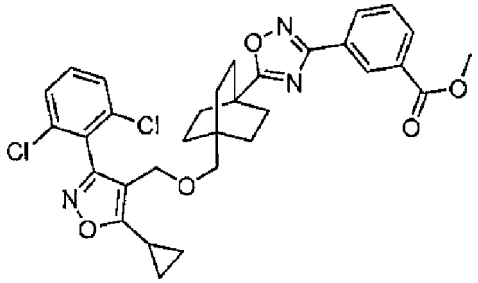


【0543】 向25 mL梨形燒瓶中添加含4-(羥甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(160 mg，0.85 mmol) (Kiesman W. F.等人 WO 2001/034610)及BOP (38 mg，0.85 mmol)之DMF (1 mL)，接著添加(*Z*)-3-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸甲酯(Tung, R.D. WO 2016/073545) (150 mg，0.77 mmol)。在0℃下向此混合物中添加$Et_3N$ (0.32 mL，2.3 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌2 h，且在100℃下攪拌4 h。使反應物冷卻，濃縮溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中。將有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠管柱；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至30% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、

濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(120 mg，45%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.54 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.26 (dt, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dt, *J*=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.46 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.99-3.85 (m, 3H), 3.11 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 1.99 (d, *J*=7.8 Hz, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H)。MS (ESI) 343 (M+H)。

【0544】

步驟B. 中間物151B. 3-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0545】向20 mL閃爍瓶中添加中間物151A (50 mg，0.15 mmol)、2,6-二-第三丁基吡啶(0.12 mL，0.51 mmol)、無水DCM (1 mL)，接著添加三氟甲烷磺酸銀(110 mg，0.44 mmol)。在0℃下逐滴添加4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(150 mg，0.44 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液。在rt下攪拌反應物12 h，且用DCM:MeOH (1:1；4 mL)稀釋。濾出固體且濃縮濾液。將殘餘物經由$SiO_2$塞過濾，首先用己烷接著用EtOAc溶離，收集粗產物。濃縮濾液，且藉由製備型HPLC (Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：45-95% B經25分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(13 mg，14%產率)。$^1$H NMR

(400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.59-8.46 (m, 1H), 8.24 (dd, *J*=7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.80-7.69 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.38-2.22 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 6H), 1.42-1.21 (m, 6H), 1.19-1.01 (m, 4H)。MS (ESI) 608 (M+H)。

【0546】

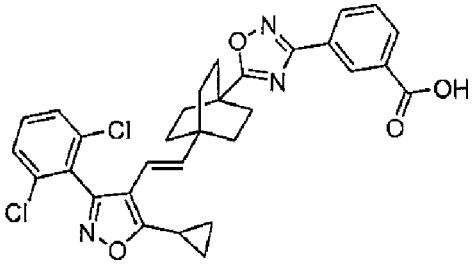
步驟C. 實例151

在0℃下向中間物151B (23 mg，0.038 mmol)於MeOH (1 mL)中之經攪拌溶液中添加NaOH (7.6 mg，0.19 mmol)於$H_2O$ (0.5 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至rt並攪拌。18 h後，將混合物用5%檸檬酸(水溶液) (20 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：15-55% B經25分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(0.0096 g，42%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.58-8.48 (m, 1H), 8.19 (dt, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.12 (dt, *J*=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.76-7.62 (m, 3H), 7.62-7.50 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.34 -2.26 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 6H), 1.42-1.25 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 150。MS (ESI) 594 (M+H)。

【0547】

實例159

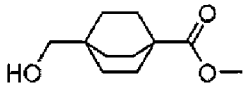
(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸



(159)

【0548】

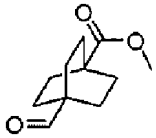
步驟A. 中間物159A. 4-(羥甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【0549】 在0℃下向4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(1.5 g，7.1 mmol)於THF (17 mL)中之經攪拌溶液中添加甲硼烷二甲基硫醚複合物(2.0 mL，21 mmol)。使反應物升溫至rt並攪拌。4 h後，將反應混合物用MeOH (在冷卻下經15 min逐滴添加)淬滅且在rt下攪拌2 h。濃縮溶劑，且藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；25 min梯度；0%至50% B；流動速率= 60 mL/min；用$KMnO_4$觀測TLC)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.3 g，6.6 mmol，93%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 1.78-1.64 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H)。

【0550】

步驟B. 中間物159B. 4-甲醯基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備

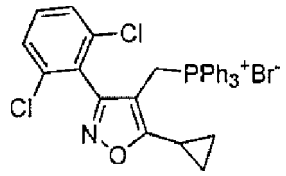


【0551】 向中間物159A (0.10 g，0.50 mmol)於DCM (5 mL)中之溶

液中添加DMP (0.28 g，0.66 mmol)，且在rt下攪拌反應物。3 h後，將反應物冷卻至0℃，且謹慎地用飽和$NaHCO_3$ (水性)溶液(30 mL)淬滅。分離各層，且用$CH_2Cl_2$ (2×15 mL)萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒，A = PE，B = EtOAc；15 min梯度；20%至100% B；流動速率= 12 mL/min；用$KMnO_4$觀測TLC)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.070 g，0.34 mmol，67%產率)。$^1H$ NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.4 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 7H), 1.69-1.66 (m, 5H)。

【0552】

步驟C. 中間物159C. 溴化5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲基)三苯基鏻之製備

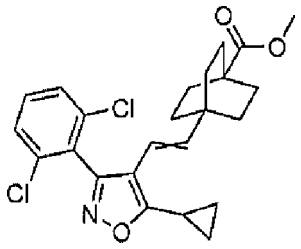



【0553】 向4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(1.5 g，4.3 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加三苯膦(2.3 g，8.6 mmol)，且在120℃下攪拌所得混合物。24 h後，使反應物冷卻，過濾混合物且用甲苯洗滌固體產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.2 g，3.5 mmol，80%產率)。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.88-7.80 (m, 3H), 7.65-7.41 (m, 15H), 4.93 (d, *J* = 14H, 2H), 1.76-1.66 (m, 1H), 0.73-0.56 (m, 4H)。MS (ESI) 528 (M+H)。

【0554】

步驟D. 中間物159D. 4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯

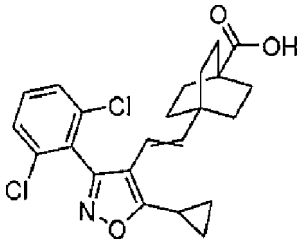
基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【0555】 在-78℃下向中間物159C (0.26 g，0.43 mmol) (與甲苯之新製共沸物)於THF (5 mL)中之懸浮液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(0.57 mL，0.57 mmol) (於THF中之1 M溶液)。添加鹼後，反應混合物之顏色變成黃色。將所得混合物在-78℃下攪拌15 min，且在rt下攪拌30 min，此時顏色變成深棕色。向上述混合物中逐滴添加含中間物159B (0.070 g，0.36 mmol)之THF (2 mL)，此時顏色變回黃色。在60℃下攪拌反應混合物。6 h後，使反應物冷卻，用飽和$NH_4Cl$ (水溶液) (40 mL)淬滅且用EtOAc (2×20 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒，A = PE，B = EtOAc；15 min梯度；0%至40% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗殘餘物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色殘餘物之標題化合物(0.045 g，0.072 mmol，20%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.42-7.34 (m, 3H), 5.82 (d, *J* = 16.2Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 16.2Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.78-1.66 (m, 7H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 4H)。MS (ESI) 447 (M+H)。產物以反/順異構體之3:1混合物形式獲得，其可不藉由急驟管柱層析分離。藉由$^1$H NMR基於特徵質子之積分測定比率。

【0556】

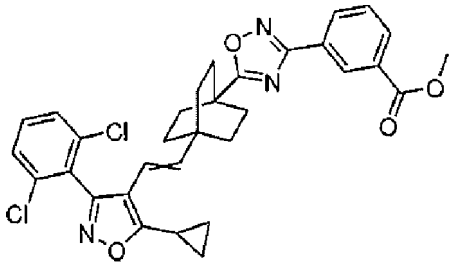
步驟E. 中間物159E. 4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【0557】將中間物159D (40 mg，0.090 mmol)溶解於MeOH (1 mL)中。向此溶液中添加溶解於水(0.2 mL)中之氫氧化鈉(9.0 mg，0.22 mmol)。在75℃下攪拌反應物。6 h後，使反應物冷卻，用水(10 mL)稀釋且用1.5 M HCl酸化至pH約3。用EtOAc (2×10 mL)萃取水相，且將有機相合併、經$Na_2SO_4$乾燥，過濾並濃縮。將產物在真空中乾燥，得到標題化合物(35 mg，0.063 mmol，70%產率)，其不經進一步純化或表徵即用於後續步驟中。MS (ESI) 432 (M+H)。

【0558】

步驟F. 中間物159F. 3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0559】向中間物159E (20 mg，0.046 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中添加(*Z*)-3-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸甲酯(Tung, R.D. WO 2016/073545) (9.0 mg，0.046 mmol)、BOP (23 mg，0.051 mmol)及三乙胺(0.019 mL，0.14 mmol)。將反應物在rt下攪拌2 h，且在100℃下攪拌4 h。使反應物冷卻，濃縮溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸

銨；移動相B：乙腈；梯度：15-90% B經25分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(8.0 mg，29%產率)：$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.78-7.49 (m, 4H), 6.06 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 6H), 1.20-0.97 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4600。MS (ESI) 590 (M+H)。產物以約1:1比率之反/順異構體混合物形式獲得。藉由$^1$H NMR基於特徵質子之積分測定比率。

【0560】

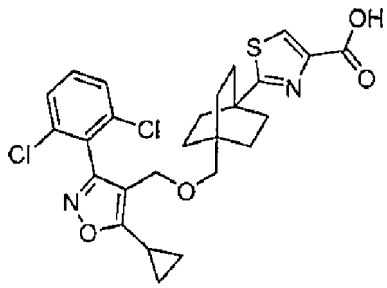
步驟G. 實例159

根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物159F來製備標題化合物。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：15-75% B經25分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)分離順/反異構體，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(4.8 mg，15%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.6 Hz, 1H),7.76-7.64 (m, 3H), 7.64-7.54 (m, 1H), 6.05 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.41- 2.35 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 6H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.21-0.98 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 14。MS (ESI) 576 (M+H)。由此獲得之產物主要為反式異構體，如藉由$^1$H NMR基於特徵質子之積分所測定。下文將順式異構體命名為實例163。

【0561】

實例162

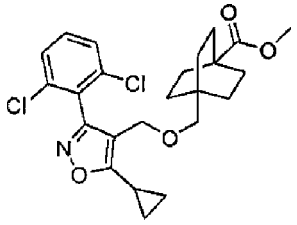
2-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸



(162)

【0562】

步驟A. 中間物162A. 4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備

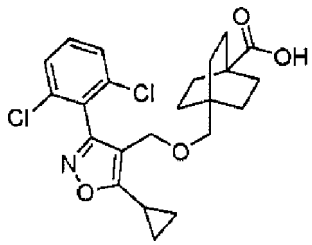


【0563】 在0℃下向20 mL閃爍瓶中添加4-(羥甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(200 mg，1.0 mmol) (Al Hussainy, R.等人 *Nucl. Med. Biol.* 2012, *39*, 1068-1076)、2,6-二-第三丁基吡啶(0.91 mL，4.0 mmol)、無水DCM (2 mL)，接著添加三氟甲烷磺酸銀(780 mg，3.0 mmol)。在0℃下逐滴添加4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(1.1 g，3.0 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液。在rt下攪拌反應物12 h，且用DCM:MeOH (1:1；10 mL)稀釋。濾出固體且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至25% B；流動速率=24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.18 g，35%產率)。MS (ESI) 464

(M+H)。

【0564】

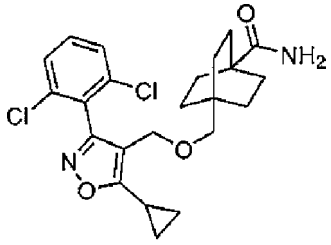
步驟B. 中間物162B. 4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【0565】 向產物中間物162A (180 mg，0.39 mmol)於MeOH (4 mL)中之經攪拌溶液中添加氫氧化鈉(39 mg，0.97 mmol)於$H_2O$ (1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物4 h，使其冷卻，用5%檸檬酸(水溶液) (50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.12 g，67%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11.94 (s, 1H), 7.71-7.46 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.24-1.00 (m, 10H)。

【0566】

步驟C. 中間物162C. 4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺之製備

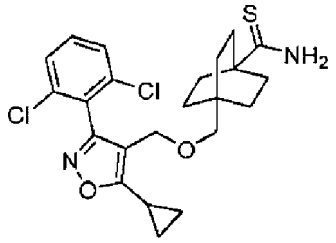


【0567】 向25 mL梨形燒瓶中添加中間物162B (45 mg，0.10 mmol)、BOP (49 mg，0.11 mmol)及DMF (2 mL)。向此混合物中添加

$Et_3N$ (0.070 mL，0.50 mmol)及氯化銨(53 mg，1.0 mmol)。攪拌18 h後，濃縮溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中。將有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：15-55% B經20分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(10 mg，22%產率)。$^1H$ NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.70-7.61 (m, 2H), 7.60-7.47 (m, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.60-1.37 (m, 6H), 1.21-0.94 (m, 10H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 180。MS (ESI) 449 (M+H)。

【0568】

步驟D. 中間物162D. 4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-硫代碳醯胺之製備




【0569】 向中間物162C (55 mg，0.12 mmol)於THF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加勞森試劑(Lawesson's reagent) (50 mg，0.12 mmol)，且在回流下攪拌反應混合物。2 h後，將反應物冷卻，用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.045 g，18%產率)，其不經進一步純化或表徵即用於後續步驟中。MS

(ESI) 465 (M+H)。

【0570】

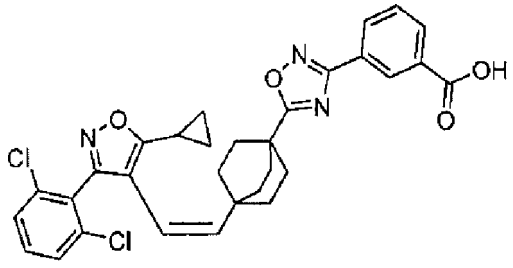
步驟E. 實例162

向中間物162D (40 mg，0.086 mmol)於1,4-二噁烷中之經攪拌溶液中添加3-溴-2-側氧基丙酸(14 mg，0.086 mmol)。在90℃下攪拌反應物。4 h後，將反應物冷卻，用5%檸檬酸(水溶液) (50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：15-50% B經25分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.013 g，27%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 6H), 1.37-1.20 (m, 6H), 1.17-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1300。MS (ESI) 533 (M+H)。

【0571】

實例163

(*Z*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸



(163)

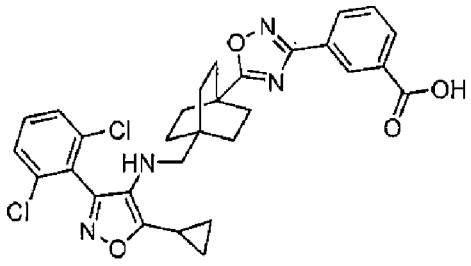
【0572】 藉由分離用於製備實例159之步驟G中的反/順異構體而獲

得標題化合物：(3.6 mg，12%產率，灰白色固體)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.34 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.19 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.11(br s, 1H), 7.76-7.59 (m, 3H), 7.59-7.51 (m, 1H), 5.82 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*=12.2Hz, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.19-1.08 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 211。MS (ESI) 576 (M+H)。由此獲得之產物主要為順式異構體，如藉由$^1$H NMR基於特徵質子之積分所測定。上文將反式異構體命名為實例159。

【0573】

實例166

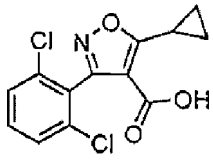
3-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)胺基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸。



(166)

【0574】

步驟A. 中間物166A. 5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-甲酸之製備

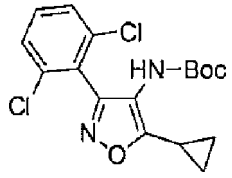


【0575】 向25 mL梨形燒瓶中添加5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-甲酸甲酯(2.0 g，6.1 mmol) (Genin, M.J.等人 WO 2009/012125)及EtOH (10 mL)。將混合物冷卻至0℃，接著添加1 M NaOH (水溶液) (12 mL，12 mmol)。在80℃下攪拌2 h後，使反應物冷卻且濃縮溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。

將產物在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.8 g，85%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7.78-7.30 (m, 3H), 2.96-2.81 (m, 1H), 1.43-1.08 (m, 4H)。MS (ESI) =298 (M+H)。

【0576】

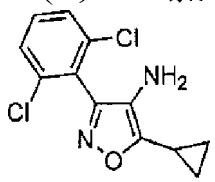
步驟B. 中間物166B. (5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)胺基甲酸第三丁酯之製備




【0577】向25 mL梨形燒瓶中添加中間物166A (1.8 g，5.9 mmol)、$Et_3N$ (0.82 mL，5.9 mmol)及第三丁醇(20 mL)。在5 min之時間段內向此混合物中逐滴添加DPPA (1.3 mL，5.9 mmol)。在85℃下攪拌反應物。12 h後，使反應物冷卻並濃縮溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；25 min梯度；0% B至30% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.3 g，50%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.62 (br. s., 1H), 7.73-7.39 (m, 3H), 2.23-1.99 (m, 1H), 1.40-1.19 (m, 9H), 1.14-0.79 (m, 4H)。MS (ESI) 369 (M+H)。

【0578】

步驟C. 中間物166C. 5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-胺之製備

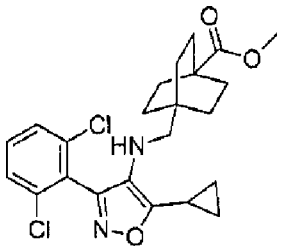



【0579】向25 mL梨形燒瓶中添加含中間物166B (500 mg，1.4

mmol)之DCM (5 mL)。在0℃下向此混合物中添加TFA (1.0 mL，14 mmol)。使混合物升溫至rt並攪拌。18 h後，濃縮溶劑，且將殘餘物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (250 mL)稀釋並用EtOAc (250 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(230 mg，50%產率)。$^1H$ NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7.68-7.49 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.09-0.86 (m, 4H)。MS (ESI) = 269 (M+H)。

【0580】

步驟D. 中間物166D. 4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)胺基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備

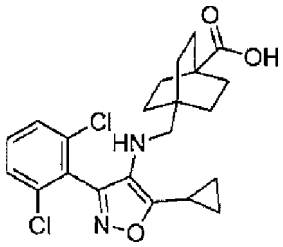


【0581】向25 mL梨形燒瓶中添加中間物166C (200 mg，0.74 mmol)、中間物159B (150 mg，0.74 mmol)及MeOH (5 mL)。將混合物冷卻至0℃，接著添加冰AcOH (4.3 µl，0.074 mmol)。在80℃下攪拌2 h後，將反應物冷卻至rt，接著添加氰基硼氫化鈉(47 mg，0.74 mmol)。攪拌30 min後，濃縮溶劑，且將殘餘物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (25 mL)稀釋並用EtOAc (25 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(300 mg，75%產率)。MS (ESI) = 449 (M+H)。

【0582】

步驟E. 中間物166E. 4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)胺基)甲

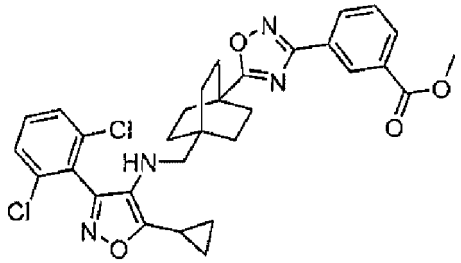
基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【0583】向25 mL梨形燒瓶中添加中間物166D (150 mg，0.33 mmol)、MeOH (2 mL)及水(1 mL)。向此混合物中添加氫氧化鈉(33 mg，0.83 mmol)。在70℃下攪拌4 h後，將反應物冷卻至rt，用1 M HCl (水溶液) (50 mL)酸化，且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(90 mg，43%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11.92 (s, 1H), 7.71-7.47 (m, 3H), 4.10 (q, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.51 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.25-1.12 (m, 6H), 1.10-0.90 (m, 4H)。MS (ESI) =435 (M+H)。

【0584】

步驟F. 中間物166F. 3-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)胺基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0585】向中間物166E (20 mg，0.046 mmol)及(*E*)-3-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸甲酯(8.9 mg，0.046 mmol)溶解於DMF (1 mL)中之溶液中添加BOP (22 mg，0.051 mmol)及三乙胺(0.019 mL，0.14 mmol)。將反應物在rt下攪拌2 h，且在100℃下攪拌4 h。使反應物冷卻，且用EtOAc (40

mL)及水(10 mL)稀釋。分離各層，用EtOAc (2×20 mL)萃取水層，且經合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：15-45% B經25分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(14 mg，50%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.51 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.72 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 6H), 1.43-1.27 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 2H)。MS (ESI) 593 (M+H)。

【0586】

步驟G. 實例166

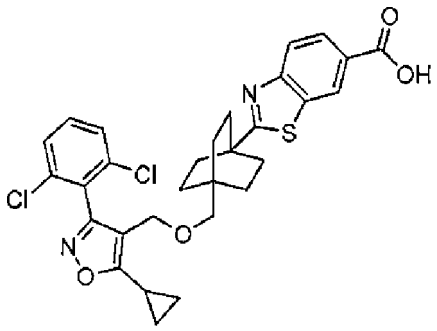
根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物166F來製備標題化合物：(0.012 g，40%產率，灰白色固體)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 3H), 7.60-7.50 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.3 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.99-1.78 (m, 6H), 1.45-1.26 (m, 6H), 1.12-1.03 (m, 2H), 1.02-0.92 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 580。MS (ESI) 579 (M+H)。

【0587】

實例168

2-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]

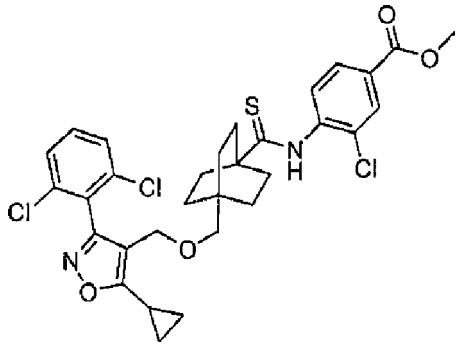
辛-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸



(168)

【0588】

步驟A. 中間物168A. 3-氯-4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-碳硫代醯胺基)苯甲酸甲酯之製備



【0589】 在rt下向中間物170A (75 mg，0.12 mmol)於無水甲苯(1 mL)中之經攪拌溶液中添加勞森試劑(25 mg，0.061 mmol)。在120℃下攪拌18 h後，使反應物冷卻，用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：15-55% B經20分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.0034 g，5%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.65 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s,

3H), 2.94 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 6H), 1.34-1.18 (m, 6H), 1.18-0.97 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4385。MS (ESI) 619 (M+H)。

【0590】

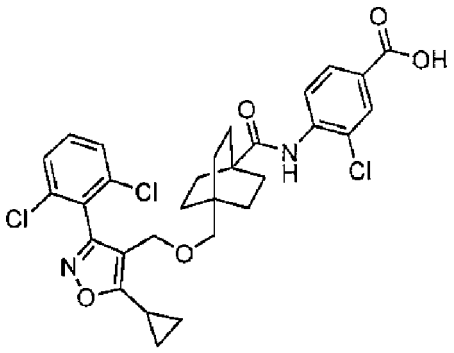
步驟B. 實例168

向氫化鈉(2.8 mg，0.071 mmol) (於礦物油中之60%分散液)於NMP (1 mL)中之經攪拌溶液中添加中間物168A (30 mg，0.047 mmol)。在130 ℃下攪拌3 h後，使混合物冷卻且將殘餘物溶解於乙醚(50 mL)中。有機相用$H_2O$、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：15-45% B經25分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.0030 g，10%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.65 (s, 1H), 8.10-7.91 (m, 2H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.61 -7.52 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 6H), 1.39-1.26 (m,6H), 1.18-1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1200。MS (ESI) 583 (M+H)。

【0591】

實例170

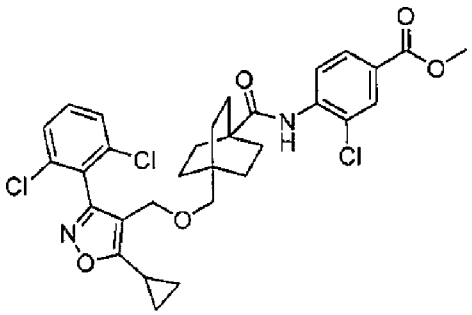
3-氯-4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)苯甲酸



(170)

【0592】

步驟A. 中間物170A. 3-氯-4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)苯甲酸甲酯之製備



【0593】 向中間物162B (25 mg，0.056 mmol)於無水DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加乙二醯氯(4.9 μl，0.056 mmol)。攪拌1 h後，濃縮混合物且將殘餘物溶解於DCM (1 mL)中。將混合物冷卻至0℃，且添加DIEA (9.7 μl，0.056 mmol)，接著逐滴添加溶解於DCM (1 mL)中之4-胺基-3-氯苯甲酸甲酯(10 mg，0.056 mmol)。使反應物升溫至rt並攪拌。18 h後，濃縮溶劑，且將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：15-55% B經20分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.0020 g，6%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.86 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.89

(dd, *J*=8.6, 2.0 Hz,1H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.26-1.16 (m, 6H), 1.16-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2400。MS (ESI) 619 (M+H)。

【0594】

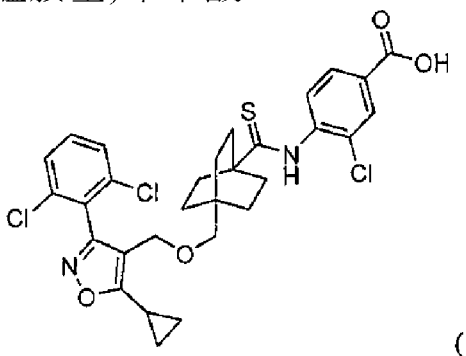
步驟B. 實例170

根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物170A來製備標題化合物：(0.014 g，55%產率，灰白色固體)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz,1H), 7.78 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 2.93(s, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 6H), 1.26-1.17 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 636。MS (ESI) 603 (M+H)。

【0595】

實例171

3-氯-4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-碳硫代醯胺基)苯甲酸



(171)

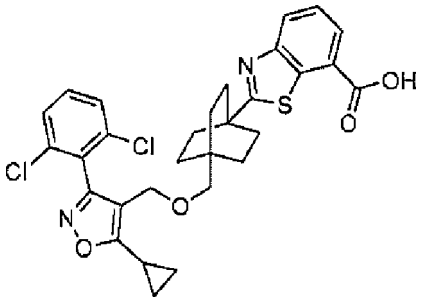
【0596】 根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物168A來製備標題化合物：(0.0020 g，10%產率，灰白色固體)。

$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.59 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.65(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 6H), 1.25-1.22 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4700。MS (ESI) 620 (M+H)。

【0597】

實例172

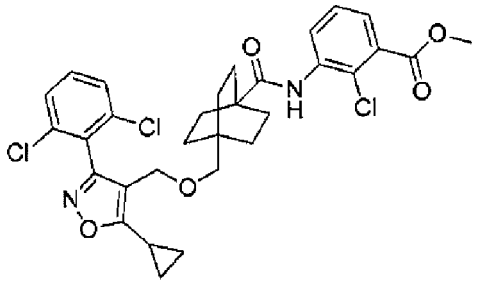
2-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-7-甲酸



(172)

【0598】

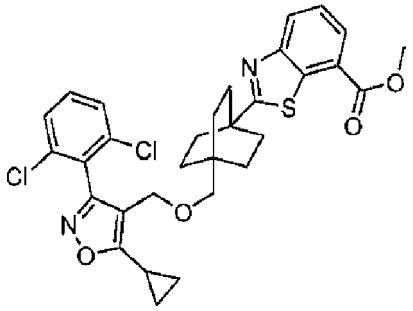
步驟A. 中間物172A. 2-氯-3-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)苯甲酸甲酯之製備



【0599】 根據針對中間物170A之合成所描述之方法，適當時代入3-胺基-2-氯苯甲酸甲酯來製備標題化合物：(85 mg，0.056 mmol，25%)。MS (ESI) 619 (M+H)。

【0600】

步驟B. 中間物172B. 2-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-7-甲酸甲酯之製備



【0601】 向中間物172A (60 mg，0.097 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中添加勞森試劑(59 mg，0.15 mmol)。在120℃下攪拌18 h後，使反應物冷卻，用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (2×15 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(40 mg，0.067 mmol，69%)，其不經進一步純化或表徵即用於後續步驟中。MS (ESI) 597 (M+H)。

【0602】

步驟C. 實例172.

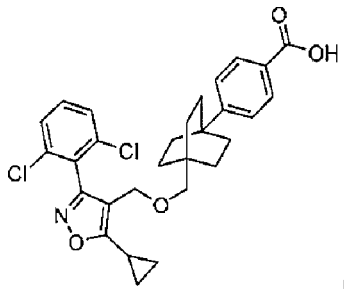
根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物172B來製備標題化合物：(0.013 g，34%產率，灰白色固體)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.14 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 6H),1.38-1.28 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 89。MS (ESI) 583 (M+H)。

【0603】

實例174

4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]

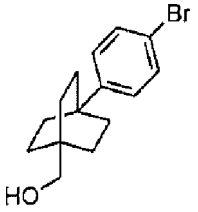
辛-1-基)苯甲酸



(174)

【0604】

步驟A. 中間物174A. (4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇之製備

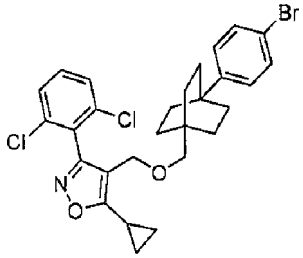


【0605】 向25 mL圓底燒瓶中添加溶解於DCM (5 mL)中之4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(0.65 g，2.0 mmol) (Velaparthi U.等人US 2015/0133428)。將溶液冷卻至-78℃，且添加DIBAL-H (4.0 mL，4.0 mmol) (於DCM中之1 M溶液)。將反應混合物在相同溫度下攪拌30 min，且在rt下攪拌2 h。在0℃下用1.5 M HCl (水溶液) (20 mL)淬滅混合物，分離各層且用EtOAc (20 mL)萃取水相。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至15% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.59 g，99%產率)。$^1$H NMR (300MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7.55-7.38 (m, 2H), 7.33-7.17 (m, 2H), 4.35 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.08 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 1.84-1.63 (m, 5H), 1.56-1.24 (m, 6H)。

【0606】

步驟B. 中間物174B. 4-(((4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)甲基)-

5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑之製備



【0607】向20 mL圓底燒瓶中添加含中間物174A (200 mg，0.68 mmol)及2,6-二-第三丁基吡啶(0.61 mL，2.7 mmol)之無水DCM (1 mL)。將混合物冷卻至0℃，添加三氟甲烷磺酸銀(520 mg，2.0 mmol)，接著逐滴添加含4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(710 mg，2.0 mmol)之DCM (2 mL)。用$N_2$沖洗反應物，且使其緩慢達至室溫。攪拌18 h後，用DCM:MeOH (1:1；4 mL)稀釋混合物，過濾且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至25% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色殘餘物之標題化合物(0.13 g，0.23 mmol，34%產率)。$^1$H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.31 (s, 5H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.32-4.23 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.76-1.66 (m, 7H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 2H)。MS (ESI) 561 (M+H)。

【0608】

步驟C. 實例174

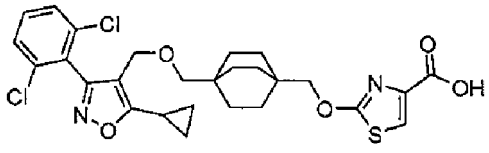
步驟1：向裝備有壓力釋放蓋之2打蘭小瓶中添加中間物174B (20 mg，0.036 mmol)、氰化銅(I) (9.6 mg，0.11 mmol)及無水DMF (1 mL)。在150℃下攪拌18 h後，使反應物冷卻且將其倒入冰水中。藉由真空過濾收集所得沈澱且將產物在真空中乾燥，得到標題化合物(0.015 g，30%產率)。MS (ESI) 507 (M+H)。

【0609】 步驟2：將上文步驟1之產物溶解於EtOH:$H_2O$ (2 mL，1:1)中，且添加5.9 M KOH (水溶液) (0.066 mL，0.39 mmol)。在100℃下攪拌8 h後，將反應物冷卻，用5%檸檬酸(水溶液) (50 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：25-85% B經20分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(0.0029 mg，14%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.95-7.73 (m, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.69-7.49 (m, 3H), 7.47-7.28(m, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.78-1.50 (m, 6H), 1.37 -1.19 (m, 6H), 1.17-1.00 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 210。MS (ESI) 526 (M+H)。

【0610】

實例176

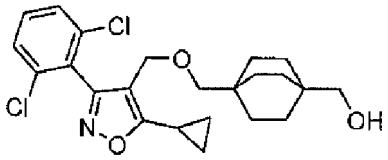
2-((4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)噻唑-4-甲酸




(176)

【0611】

步驟A. 中間物176A. (4-(((5-環丙基-3-(2,6二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇之製備



【0612】 在-78℃向中間物162A (200 mg，0.43 mmol)於THF (4 mL)中之經攪拌溶液中添加DIBAL-H (1.1 mL，1.1 mmol) (於庚烷中之1 M溶液)。使反應物升溫至rt並攪拌。2 h後，將混合物冷卻至0℃且用1.5 M HCl (水溶液) (50 mL)淬滅。用EtOAc (2×25 mL)萃取水相，且有機相經$Na_2SO_4$乾燥、過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至60% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(160 mg，0.37 mmol，85%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.63-7.57 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.97 (d, *J* = 5.60 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.32-2.33 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 16H)。MS (ESI) 436 (M+H)。

【0613】

步驟B. 實例176

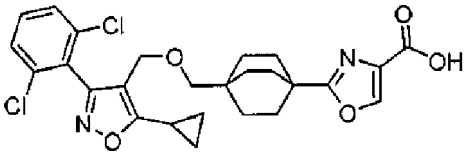
在0℃向中間物176A (30 mg，0.069 mmol)於DMF (0.5 mL)中之經攪拌溶液中添加氫化鈉(4.1 mg，0.10 mmol) (於礦物油中之60%分散液)。攪拌10 min後，添加溶解於DMF (0.35 mL)中之2-溴噻唑-4-甲酸甲酯(23 mg，0.10 mmol)。使反應混合物升溫至rt並攪拌。18 h後，濃縮反應物，將殘餘物用水(10 mL)稀釋，用1.5 M HCl (水溶液) (pH約3)酸化且用EtOAc (3×20 mL)萃取。合併之有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：10-35% B經25分

鐘，接著100% B保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(1.4 mg，2.4 μmol，4%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.74 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.45-1.26 (m, 6H), 1.22-1.02 (m, 10H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 740。MS (ESI) 563 (M+H)。

【0614】

實例177

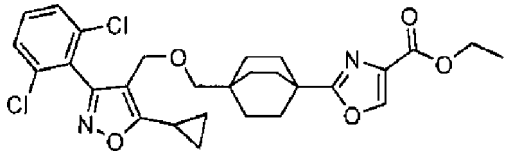
2-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噁唑-4-甲酸



(177)

【0615】

步驟A. 中間物177A. 2-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯之製備



【0616】 向中間物162C (35 mg，0.078 mmol)於THF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加$NaHCO_3$ (33 mg，0.39 mmol)，接著添加溴丙酮酸乙酯(0.024 mL，0.20 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，使反應混合物冷卻並過濾。向濾液中添加三氟乙酸酐(0.13 mL，0.94 mmol)。攪拌2 h後，將混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (20 mL)稀釋且用EtOAc (2×20 mL)萃取。將有機相合併，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈深色油狀物之

標題化合物(40 mg，0.073 mmol，94%產率)。MS (ESI) 545 (M+H)。

【0617】

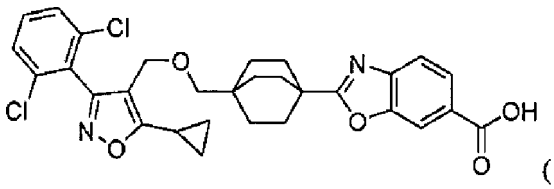
步驟B. 實例177

根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物177A來製備標題化合物：(2.7 mg，5.1 μmol，7%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.22 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.29 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 1.80-1.63 (m, 6H), 1.29-1.18 (m, 7H), 1.16 -1.04 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1800。MS (ESI) 517 (M+H)。

【0618】

實例178

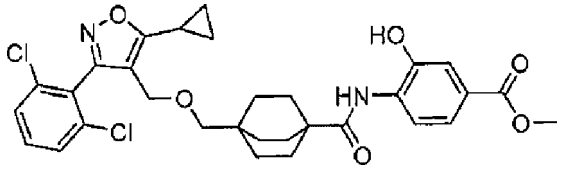
2-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噁唑-6-甲酸




(178)

【0619】

步驟A. 中間物178A. 4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)-3-羥基苯甲酸甲酯之製備

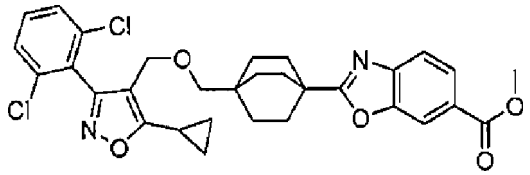



【0620】 向中間物162B (60 mg，0.13 mmol)於DMF中之溶液中添加4-胺基-3-羥基苯甲酸甲酯(25 mg，0.15 mmol)、TEA (55 μL，0.40 mmol)，接著添加BOP (65 mg，0.15 mmol)。攪拌4 h後，將混合物用水

(40 mL)稀釋且用EtOAc (2×25 mL)萃取。將有機相合併，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(50 mg，0.083 mmol，63%產率)。$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.36 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.33-2.32 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 6H), 1.24-1.09 (m, 10H)。MS (ESI) 599 (M+H)。

【0621】

步驟B. 中間物178B. 2-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噁唑-6-甲酸甲酯之製備



【0622】向中間物178A (50 mg，0.083 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加單水合對甲苯磺酸(16 mg，0.083 mmol)。在125℃下攪拌18 h後，使反應物冷卻，濃縮且用EtOAc (20 mL)稀釋。有機相用飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (2×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈橙色油狀物之標題化合物(40 mg，0.069 mmol，82%產率)，其不經進一步純化或表徵即用於後續步驟中。MS (ESI) 581 (M+H)。

【0623】

步驟C. 實例178

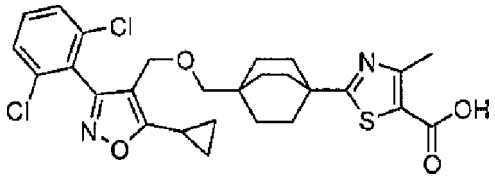
根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物178B來製備標題化合物：(2.8 mg，4.8 μmol，8%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz,

1H), 7.74(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 6H), 1.34-1.20 (m, 6H), 1.17-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 910。MS (ESI) 568 (M+H)。

【0624】

實例179

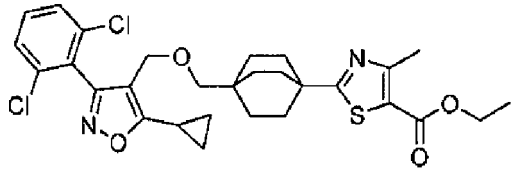
2-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-4-甲基噻唑-5-甲酸



(179)

【0625】

步驟A. 中間物179A. 2-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-4-甲基噻唑-5-甲酸乙酯之製備



【0626】 向中間物162A (40 mg，0.086 mmol)於乙醇(1.5 mL)中之經攪拌溶液中添加2-氯乙醯乙酸乙酯(16 mg，0.095 mmol)。在100℃下攪拌18 h後，使反應混合物冷卻，用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (2×20 mL)萃取。經合併之有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(4 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；10 min梯度；0% B至60% B；流動速率= 4 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈黃色液體狀之標題化合物(15 mg，0.026 mmol，30%產率)，其不經進一步純化或表徵即用於後續步驟中。MS (ESI) 575 (M+H)。

【0627】

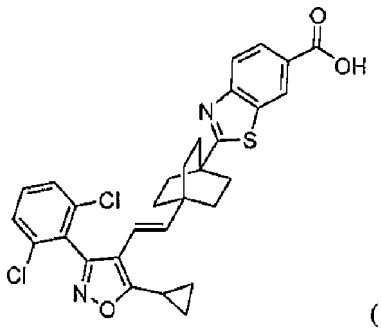
步驟B. 實例179

根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物178B來製備標題化合物：(0.8 mg，1.5 μmol，7%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.72-7.60 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 6H), 1.33-1.19 (m, 6H), 1.18-1.00 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 560。MS (ESI) 548 (M+H)。

【0628】

實例180

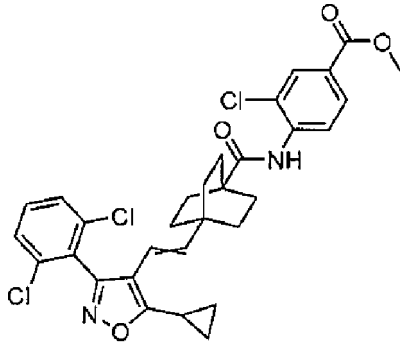
(*E*)-2-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸



(180)

【0629】

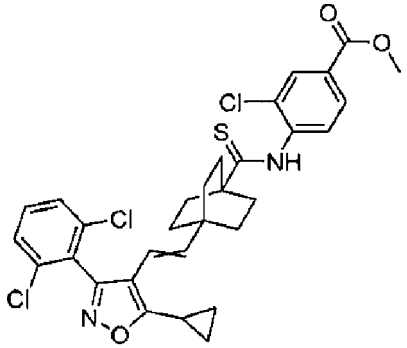
步驟A. 中間物180A. 3-氯-4-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)苯甲酸甲酯之製備



【0630】 向4-胺基-3-氯苯甲酸甲酯(25 mg，0.14 mmol)及中間物159E (50 mg，0.10 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加吡啶(0.059 mL，0.34 mmol)。將混合物冷卻至0℃，且添加氧氯化磷(39 mg，0.26 mmol)並在rt下攪拌反應物。18 h後，將混合物用DCM (20 mL)稀釋且用水(2×10 mL)洗滌。將有機相合併，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色殘餘物之標題化合物(0.045 g，0.057 mmol，55%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 3H), 6.01 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.81-1.77 (m, 7H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.26-1.08 (m, 4H)。MS (ESI) 601 (M+H)。

【0631】

步驟B. 中間物180B. 3-氯-4-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-碳硫代醯胺基)苯甲酸甲酯之製備



【0632】 根據針對中間物168A之合成所描述之方法，適當時代入中間物180A來製備標題化合物：(30 mg，0.049 mmol，97%產率)。MS (ESI) 617.0 (M+H)。

【0633】

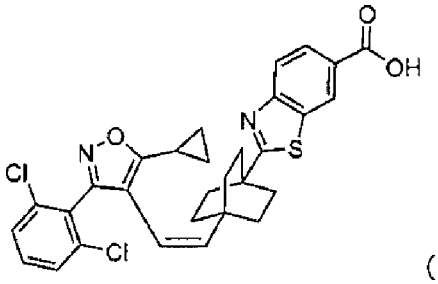
步驟C. 實例180

根據針對實例168之合成(步驟B)所描述之方法，適當時代入中間物180B來製備標題化合物。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：15-75% B經25分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)分離順/反異構體，得到標題化合物(6.7 mg，0.011 mmol，19%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) 13.07 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.07-7.91 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 6.05 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.40-2.34(m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 7H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 43。MS (ESI) 567.2 (M+H)。由此獲得之產物主要為反式異構體，如藉由$^1$H NMR基於特徵質子之積分所測定。下文將順式異構體命名為實例181。

【0634】

實例181

(*Z*)-2-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸




(181)

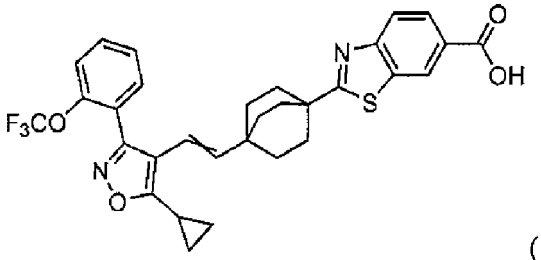
【0635】 藉由分離用於製備實例180之步驟C中的反/順異構體而獲得標題化合物：(2.1 mg，3.6 μmol，6%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.65 (s, 1H), 8.07-7.91 (m, 2H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.61-

7.52 (m, 1H), 5.81 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 6H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.22-1.01 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 780。MS (ESI) 567.2 (M+H)。由此獲得之產物主要為順式異構體，如藉由$^1$H NMR基於特徵質子之積分所測定。上文將反式異構體命名為實例180。

【0636】

實例182

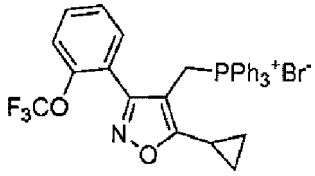
(*E*)-2-(4-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸



(182)

【0637】

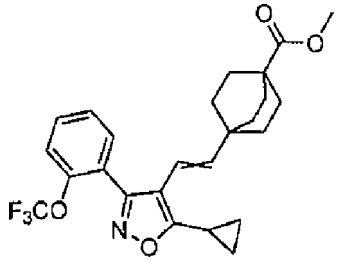
步驟A. 中間物182A. 溴化5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基苯基)異噁唑-4-基)甲基)三苯基鏻之製備



【0638】 根據針對中間物159C之合成所描述之方法，適當時代入4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑來製備標題化合物：(1.2 g，1.7 mmol，87%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.84-7.80 (m, 3H), 7.62-7.40 (m, 13H), 7.39-7.28 (m, 3H), 4.93 (d, *J* = 13.6 H, 2H), 1.76-1.66 (m, 1H), 0.73-0.56 (m, 4H)。MS (ESI) 544. (M+H)。

【0639】

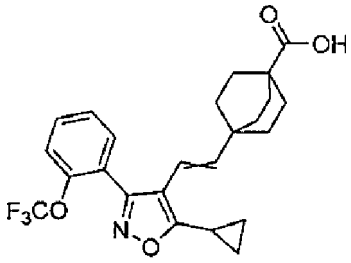
步驟B. 中間物182B. 4-(2-(5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【0640】 根據針對中間物159D之合成所描述之方法，適當時代入中間物182A來製備標題化合物：(0.22 g，0.42 mmol，55%產率)。產物以反/順異構體之混合物形式獲得。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.58-7.52 (m, 4H), 5.92-5.86 (m, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.76-1.11 (m, 17H)。MS (ESI) 462 (M+H)。

【0641】

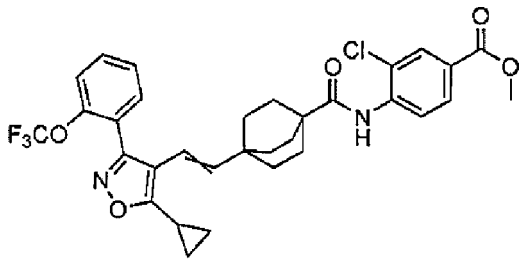
步驟C. 中間物182C. 4-(2-(5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【0642】 根據針對中間物159E之合成所描述之方法，適當時代入中間物182B來製備標題化合物：(0.17 g，0.38 mmol，88%產率)。MS (ESI) 448.5 (M+H).

【0643】

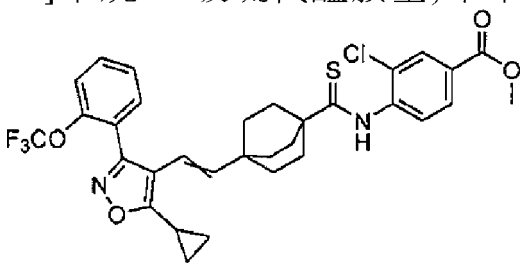
步驟D. 中間物182D. 3-氯-4-(4-(2-(5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)苯甲酸甲酯之製備



【0644】 根據針對中間物170A之合成所描述之方法，適當時代入中間物182C來製備標題化合物：(25 mg，0.018 mmol，9%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.92-8.86 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.89-7.74 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 3H), 5.92-5.86 (m, 1H), 5.58-5.54 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.85-1.11 (m, 17H)。MS (ESI) 617 (M+H)。

【0645】

步驟E. 中間物182E. 3-氯-4-(4-(2-(5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-碳硫代醯胺基)苯甲酸甲酯之製備



【0646】 根據針對中間物168A之合成所描述之方法，適當時代入中間物182D來製備標題化合物：(0.020 g，0.032 mmol，78%產率)。MS (ESI) 631 (M+H)。

【0647】

步驟F. 實例182

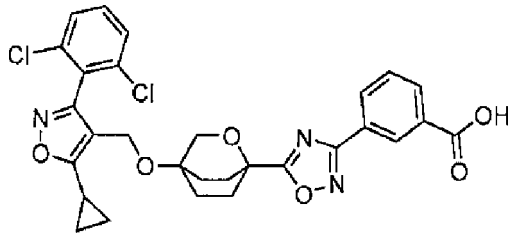
根據針對實例168之合成(步驟B)所描述之方法，適當時代入中間物182E來製備標題化合物：(2.0 mg，3.3 μmol，11%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.65 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 3H), 5.97 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=16.4

Hz, 1H), 2.32-2.02 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 6H), 1.57-1.53 (m, 6H), 1.17-1.13 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 100。MS (ESI) 581 (M+H)。

【0648】

實例193

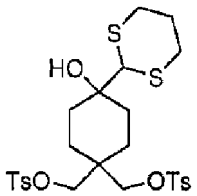
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸



(193)

【0649】

步驟A. 中間物193A. (4-(1,3-二噻烷-2-基)-4-羥基環己烷-1,1-二基)雙(亞甲基)雙(苯磺酸4-甲酯)

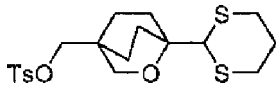


【0650】 在-78℃下向1,3-二噻烷(4.6 g，39 mmol)於THF (90 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加正丁基鋰(17 mL，42 mmol) (於己烷中之2.5 M溶液)。使反應物緩慢升溫至0℃，且在此溫度下攪拌1 h。使反應混合物冷卻至-78℃，且添加(4-側氧基環己烷-1,1-二基)雙(亞甲基)雙(苯磺酸4-甲酯) (15 g，32 mmol) (*ACS Med. Chem. Lett.* 2014, *5*, 609-614)溶解於THF (60 mL)中之溶液。使反應物升溫至rt並攪拌。1 h後，將混合物用飽和$NH_4Cl$ (水溶液) (400 mL)淬滅且用EtOAc (2×200 mL)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A = $CH_3Cl$，B = MeOH；25 min梯度；0% B至7% B；流動

速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(14 g，20 mmol，61%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.73 (dd, *J* = 2.80, 8.20 Hz, 4H), 7.48 (d, *J* = 7.20 Hz, 4H), 4.54 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.78-2.84 (m, 4H), 2.42 (s, 6H), 1.80-2.00 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.19-1.39 (m, 8H)。MS (ESI) 587 (M+H)。

【0651】

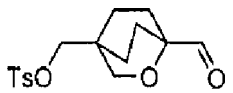
步驟B. 中間物193B. 4-甲基苯磺酸(1-(1,3-二噻烷-2-基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲酯之製備




【0652】向中間物193A (3.2 g，5.5 mmol)於THF (100 mL)中之經攪拌溶液中添加粉末狀NaOH (0.65 g，16 mmol)。在回流下攪拌反應混合物。18 h後，使反應物冷卻並濃縮溶劑。殘餘物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(2.6 g，4.5 mmol，83%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.78 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.81-2.84 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.85-1.87 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 3H), 1.42-1.51 (m, 4H)。MS (ESI) 587 (M+H)。

【0653】

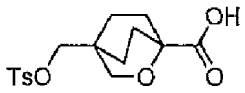
步驟C. 中間物193C. 4-甲基苯磺酸(1-甲醯基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲酯之製備



【0654】向中間物193B (2.4 g，5.8 mmol)於DCM (100 mL)及水(12 mL)中之經攪拌溶液中添加NCS (2.7 g，20 mmol)。攪拌1 h後，用水(150 mL)及鹽水洗滌反應混合物。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。產物不經純化即用於後續步驟中。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 4H).

【0655】

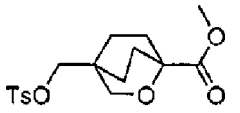
步驟D. 中間物193D. 4-((甲苯磺醯基氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備




【0656】向中間物193C (2.4 g，7.4 mmol)於第三丁醇(72 mL)中之溶液中添加2-甲基-2-丁烯(2.4 mL，22 mmol)。向此混合物中添加溶解於水(24 mL)中之亞氯酸鈉(3.4 g，37 mmol)及單水合磷酸二氫鈉(8.9 g，74 mmol)。攪拌1 h後，濃縮反應混合物，用水(50 mL)稀釋且用1.5 M HCl (水性)溶液酸化。用EtOAc (2×50 mL)萃取水相，將有機相合併、經$Na_2SO_4$乾燥，過濾並濃縮。產物不經純化即用於後續步驟中。MS (ESI) 341 (M+H)。

【0657】

步驟E. 中間物193E. 4-((甲苯磺醯基氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備

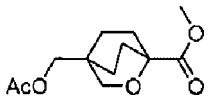



【0658】向中間物193D (2.8 g，8.2 mmol)於DMF (40 mL)中之經

攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (2.3 g，17 mmol)。攪拌5 min後，添加碘甲烷(1.0 mL，17 mmol)。30 min後，濃縮溶劑且藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至50% B；流動速率=24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(1.4 g，3.9 mmol，48%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.78 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.82-1.89 (m, 4H), 1.52-1.54 (m, 4H)。MS (ESI) 355 (M+H)。

【0659】

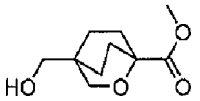
步驟F. 中間物193F. 4-(乙醯氧基甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【0660】 向中間物193E (1.4 g，4.0 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸銫(1.9 g，9.9 mmol)。在120℃下攪拌4 h後，使反應物冷卻且濃縮溶劑。殘餘物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (2×80 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到標題化合物(0.85 g，3.5 mmol，89%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.85-1.96 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 4H)。

【0661】

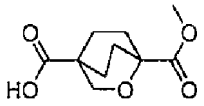
步驟G. 中間物193G. 4-(羥甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【0662】 向中間物193F (0.85 g，3.5 mmol)中添加HCl (8.0 mL，24 mmol) (3 M於MeOH中)且在rt下攪拌。2 h後，將反應混合物濃縮且與甲苯(2×20 mL)共同蒸餾，得到呈棕色半固體狀之標題化合物(0.68 g，3.4 mmol，97%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 3.63 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 1.80-1.94 (m, 4H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 2H)。

【0663】

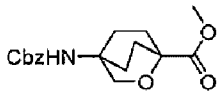
步驟H. 中間物193H. 1-(甲氧基羰基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-甲酸之製備



【0664】 在0℃下向中間物193G (680 mg，3.4 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加重鉻酸吡錠(450 mg，12 mmol)。使混合物升溫至rt且在40℃下攪拌。3 h後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (5×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(580 mg，2.7 mmol，80%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.50 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 8H)。

【0665】

步驟I. 中間物193I. 4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備

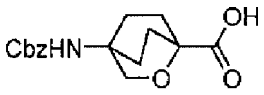


【0666】 在10℃下向中間物193H (580 mg，2.7 mmol)於甲苯(12 mL)中之經攪拌溶液中添加DIEA (0.95 mL，5.4 mmol)，接著逐滴添加

DPPA (0.70 mL，3.3 mmol)。在回流下攪拌2 h後，將混合物冷卻至60℃且添加苯甲醇(0.56 mL，5.4 mmol)。在回流下繼續攪拌。18 h後，使混合物冷卻且用EtOAc (30 mL)稀釋。將有機層用水(20 mL)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈棕色半固體狀之標題化合物(400 mg，1.3 mmol，46%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.31-7.38 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.84-2.00 (m, 8H)。MS (ESI) 320 (M+H)。

【0667】

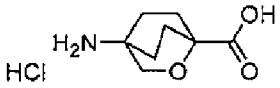
步驟J. 中間物193J. 4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備




【0668】向中間物193I (400 mg，1.3 mmol)於MeOH (8 mL)中之經攪拌溶液中添加含NaOH (130 mg，3.1 mmol)之水(1 mL)。在75℃下攪拌1 h後，使反應混合物冷卻並濃縮。將殘餘物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL)洗滌。將水層用1.5 M HCl (水性)溶液酸化(pH 約2)且用EtOAc (2×25 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈棕色半固體狀之標題化合物(340 mg，1.1 mmol，89%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.29-7.38 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.81-1.99 (m, 8H)。MS (ESI) 306 (M+H)。

【0669】

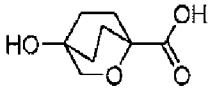
步驟K. 中間物193K. 4-胺基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸鹽酸鹽之製備



【0670】 向中間物193J (340 mg，1.1 mmol)於MeOH (5 mL)中之經攪拌溶液中添加1.25 M HCl (水溶液) (1.4 mL，1.1 mmol)。用$N_2$吹掃並沖洗反應容器，接著添加鈀/碳(120 mg，0.11 mmol) (10重量%負載，基質活性碳載體)，並再次吹掃及沖洗容器。在氫氣(1個大氣壓，球形瓶)下攪拌反應物。4 h後，過濾反應混合物，濃縮濾液且與甲苯(2×10 mL)共同蒸餾，得到呈白色固體狀之標題化合物(230 mg，1.1 mmol，99%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.43 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.85-2.03 (m, 8H)。MS (ESI) 172 (M+H)。

【0671】

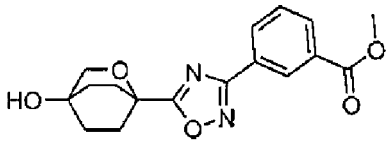
步驟L. 中間物193L. 4-羥基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【0672】 在0℃下向中間物193K (250 mg，1.5 mmol)於AcOH (2 mL，10% v/v)中之經攪拌溶液中逐滴添加溶解於水(1 mL)中之亞硝酸鈉(300 mg，4.4 mmol)。完成添加後，在65℃下攪拌反應混合物。18 h後，將反應混合物冷卻至5℃，且逐滴添加KOH (740 mg，13 mmol)溶解於MeOH (0.8 mL)中之溶液。在65℃下攪拌4 h後，使反應混合物冷卻並濃縮。將殘餘物用水(10 mL)稀釋，用濃HCl酸化(pH約2)且用EtOAc (2×25 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈棕色半固體狀之標題化合物(100 mg，0.58 mmol，39%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 3.52 (s, 2H), 1.91-1.97 (m, 4H), 1.60-1.71 (m, 4H)。MS (ESI) 171.0 (M-H)。

【0673】

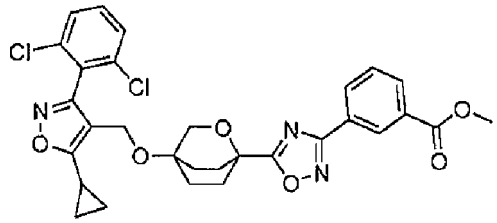
步驟M. 中間物193M. 3-(5-(4-羥基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0674】 向中間物193L (50 mg，0.29 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (0.12 mL，0.87 mmol)、3-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸甲酯(110 mg，0.58 mmol)，接著添加BOP (140 mg，0.32 mmol)。在rt下攪拌30 min後，將反應混合物加熱且在100℃下攪拌。2 h後，使反應混合物冷卻，濃縮，且殘餘物用水(10 mL)稀釋並用EtOAc (2×10 mL)萃取。合併之有機相用水(20 mL)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈棕色半固體狀之標題化合物(120 mg，0.16 mmol，53%產率)。MS (ESI) 331 (M+H)。

【0675】

步驟N. 中間物193N. 3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0676】 向中間物193M (50 mg，0.15 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟甲烷磺酸銀(120 mg，0.45 mmol)，接著添加2,6-二-第三丁基吡啶(120 mg，0.61 mmol)。向此混合物中添加含4-(溴甲基)-

5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(160 mg，0.45 mmol)之DCM (0.5 mL)，且在rt下攪拌所得混合物。18 h後，將反應混合物用DCM (15 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。有機相用水(10 mL)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(50 mg，0.041 mmol，27%產率)。MS (ESI) 596 (M+H)。

【0677】

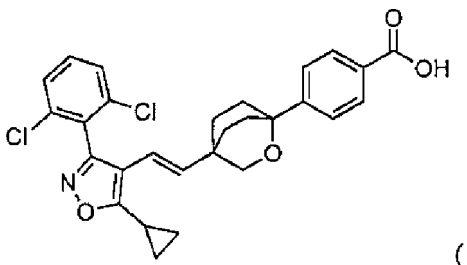
步驟O. 實例193

根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物193N來製備標題化合物：(8.0 mg，0.014 mmol，16%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.66 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 26。MS (ESI) 582 (M+H)。

【0678】

實例194

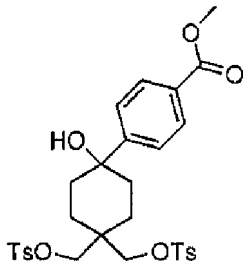
(*E*)-4-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸



(194)

【0679】

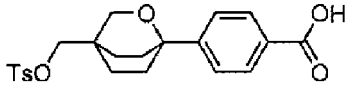
步驟A. 中間物194A. 4-(1-羥基-4,4-雙((甲苯磺醯基氧基)甲基)環己基)苯甲酸甲酯之製備



【0680】 在0℃下向4-碘苯甲酸甲酯(1.8 g，6.7 mmol)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加氯化異丙基鎂(5.4 mL，7.0 mmol)。使混合物升溫至5℃且攪拌10 min。將反應混合物冷卻至0℃，且逐滴添加(4-側氧基環己烷-1,1-二基)雙(亞甲基)雙(苯磺酸4-甲酯) (2.5 g，5.4 mmol) (*ACS Med. Chem. Lett.* 2014, *5*, 609-614)於THF (5 mL)中之溶液。使混合物升溫至5℃並攪拌。1 h後，將反應物用飽和$NH_4Cl$ (水溶液) (10 mL)淬滅且用EtOAc (2×25 mL)萃取。合併之有機相用水(10 mL)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；25% B至50% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.7 g，2.8 mmol，52%產率)。MS (ESI) 620 (M+H+17)。

【0681】

步驟B. 中間物194B. 4-(4-((甲苯磺醯基氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸之製備

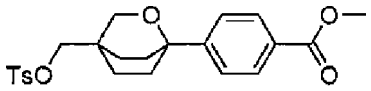


【0682】 向中間物194A (2.7 g，4.5 mmol)於THF (75 mL)中之經攪拌溶液中添加粉末狀NaOH (0.18 g，4.5 mmol)。在回流下攪拌混合物18 h，冷卻至rt且濃縮。殘餘物用水(50 mL)稀釋且用1.5 M HCl (水溶液)

酸化(pH約2)，並用EtOAc (2×100 mL)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到標題化合物(1.8 g，4.3 mmol，96%產率)，其不經進一步純化或表徵即用於後續步驟中。MS (ESI) 434 (M+H+17)。

【0683】

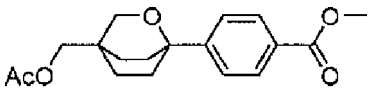
步驟C. 中間物194C. 4-(4-((甲苯磺醯基氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸甲酯之製備




【0684】 向中間物194B (1.8 g，4.3 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (1.2 g，8.6 mmol)。攪拌10 min後，添加碘甲烷(0.54 mL，8.6 mmol)。攪拌1 h後，濃縮混合物，且藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；25% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗物質。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.0 g，2.0 mmol，47%產率)。MS (ESI) 448 (M+H+17)。

【0685】

步驟D. 中間物194D. 4-(4-(乙醯氧基甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸甲酯之製備

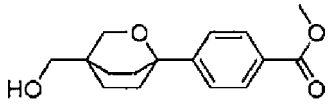



【0686】 向中間物194C (0.90 g，2.1 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸銫(1.0 g，5.2 mmol)。在120℃下攪拌4 h後，將反應混合物冷卻至rt並濃縮。殘餘物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (2×80 mL)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物

在真空中乾燥，得到呈棕色半固體狀之標題化合物(660 mg，1.6 mmol，78%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.90 (dd, *J* = 1.60, 6.80 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 1.60, 6.80 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.68 (m, 6H)。MS (ESI) 319 (M+H)。

【0687】

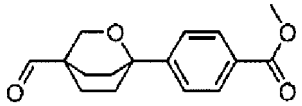
步驟E. 中間物194E. 4-(4-(羥甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸甲酯之製備



【0688】 向中間物194D (660 mg，2.1 mmol)於MeOH (7 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醇鈉(45 mg，0.21 mmol) (25% w/v於MeOH中)。攪拌1 h後，將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋，且用水(10 mL)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(550 mg，1.8 mmol，88%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.88 (dd, *J* = 2.00, 5.20 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 4.80, 5.20 Hz, 2H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.82-1.54 (m, 6H)。MS (ESI) 277 (M+H)。

【0689】

步驟F. 中間物194F. 4-(4-甲醯基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸甲酯之製備

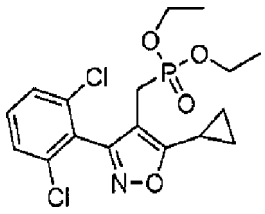


【0690】 在rt下向中間物194E (200 mg，0.72 mmol)於DCM (4 mL)中之經攪拌溶液中添加DMP (460 mg，1.1 mmol)。攪拌1 h後，將反

應混合物用DCM (15 mL)稀釋，且用10% $NaHCO_3$ (水性)溶液(2×25 mL)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗物質。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(170 mg，0.47 mmol，65%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.52 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 6H)。MS (ESI) 275 (M+H)。

【0691】

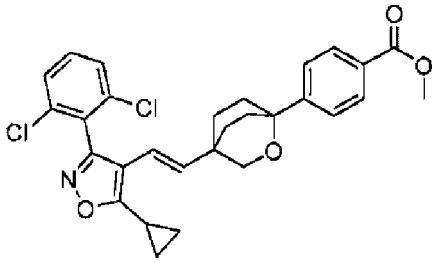
步驟G. 中間物194G. ((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲基)膦酸二乙酯之製備



【0692】 在160℃下攪拌4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(2.0 g，5.8 mmol)於亞磷酸三乙酯(8 mL，46 mmol)中之溶液2.5 h。使反應混合物冷卻至rt，用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。向粗殘餘物中添加己烷(50 mL)且攪拌5 min。藉由真空過濾收集所得沈澱，用己烷(5 mL)洗滌濾餅，且將固體產物在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.9 g，4.7 mmol，82%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.65-7.63 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 4H), 2.89 (d, *J* = 20.40 Hz, 2H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 10H)。MS (ESI) 404 (M+H)。

【0693】

步驟H. 中間物194H. (*E*)-4-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸甲酯之製備



【0694】 在-78℃下向中間物194G (88 mg，0.22 mmol)於THF (1 mL)中之經攪拌溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(0.23 mL，0.23 mmol) (於THF中之1 M溶液)。使混合物緩慢升溫至0℃並攪拌。30 min後，將反應物重新冷卻至-78℃。向此混合物中添加中間物194F (40 mg，0.15 mmol)溶解於THF (0.5 mL)中之溶液。使混合物緩慢升溫至rt並攪拌。18 h後，將反應混合物用飽和$NH_4Cl$ (水溶液) (10 mL)淬滅且用EtOAc (2×20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈棕色半固體狀之標題化合物(27 mg，0.048 mmol，33%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.14 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.09-2.04 (m, 3H), 1.81-1.79 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 4H)。MS (ESI) 524 (M+H)。

【0695】

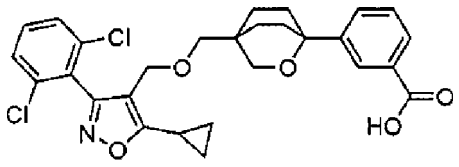
步驟I. 實例194

根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物194H來製備標題化合物：(11 mg，0.022 mmol，45%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ12.80 (br. s., 1H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.13 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.22-1.00 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 34。MS (ESI) 510 (M+H)。

【0696】

實例195

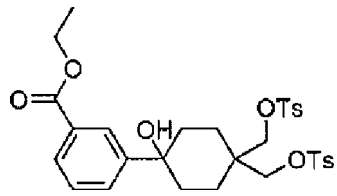
3-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸



(195)

【0697】

步驟A. 中間物195A. 3-(1-羥基-4,4-雙((甲苯磺醯基氧基)甲基)環己基)苯甲酸乙酯之製備.

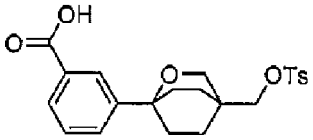


【0698】 根據針對中間物194A之合成所描述之方法，適當時代入3-碘苯甲酸乙酯來製備標題化合物：(1.4 g，2.1 mmol，48%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.00 (s, 1H), 7.76-7.83 (m, 5H), 7.44-7.51 (m, 6H), 4.95 (s, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.26-1.36 (m,

9H)。MS (ESI) 634 (M+18)。

【0699】

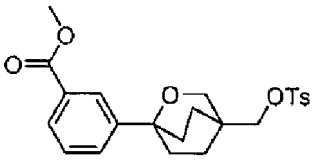
步驟B. 中間物195B. 3-(4-((甲苯磺醯基氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸之製備.



【0700】 根據針對中間物194B之合成所描述之方法，適當時代入中間物195A來製備標題化合物：(0.7 g，1.7 mmol，87%產率，棕色油狀物)。$^1$H NMR 400 MHz, DMSO-$d_6$: δ 12.89 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77-7.95 (m, 3H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.99-2.11 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 4H)。MS (ESI) 434 (M+18)。

【0701】

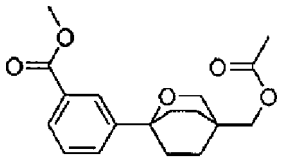
步驟C. 中間物195C. 3-(4-((甲苯磺醯基氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸甲酯之製備



【0702】 根據針對中間物194C之合成所描述之方法，適當時代入中間物195B來製備標題化合物：(820 mg，1.9 mmol，92%產率，淡黃色油狀物)。$^1$H NMR 400 MHz, DMSO-$d_6$: δ 7.97-7.98 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 3H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 3.80-3.84 (m, 5H), 3.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08-2.09 (m, 2H), 1.79-1.80 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 4H)。MS (ESI) 448 (M+18)。

【0703】

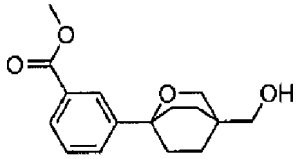
步驟D. 中間物195D. 3-(4-(乙醯氧基甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸甲酯之製備.



【0704】 根據針對中間物194D之合成所描述之方法，適當時代入中間物195C來製備標題化合物：(450 mg，1.4 mmol，87%產率)。$^1$H NMR 400 MHz, DMSO-$d_6$: δ 8.00-8.01 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 7H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83-1.86 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 4H)。MS (ESI) 336 (M+18)。

【0705】

步驟E. 中間物195E. 3-(4-(羥甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸甲酯之製備.



【0706】 根據針對中間物194E之合成(步驟D及E)所描述之方法，適當時代入中間物195D來製備標題化合物：(160 mg，0.58 mmol，61%產率，黃色蠟狀物)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.00-8.01 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 4.53 (t, $J$ = 5.60 Hz, 1H), 3.81-3.86 (m, 5H), 3.16 (d, $J$ = 5.60 Hz, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 4H)。MS (ESI) 294 (M+18)。

【0707】

步驟F. 實例195

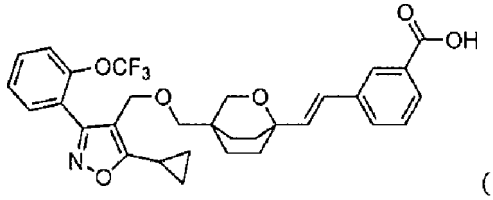
在0至5℃下向中間物195E (45 mg，0.16 mmol)於DMF (0.5 mL)中

之經攪拌溶液中添加氫化鈉(9.8 mg，0.24 mmol) (於礦物油中之60%分散液)。在此溫度下攪拌10 min後，添加4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(68 mg，0.20 mmol)。使反應物升溫至rt並攪拌。18 h後，濃縮混合物，用水(5 mL)稀釋，用1.5 M HCl (水溶液) (0.5 mL)酸化，且用EtOAc (2×5 mL)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：10-45% B經25分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗殘餘物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(2.0 mg，3.8 μmol，2%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.62- 7.47 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.55-1.31 (m, 4H), 1.22-1.01 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 47。MS (ESI) 530 (M+2)。

【0708】

實例197

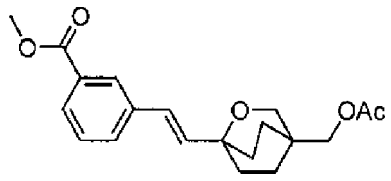
(*E*)-3-(2-(4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯甲酸



(197)

【0709】

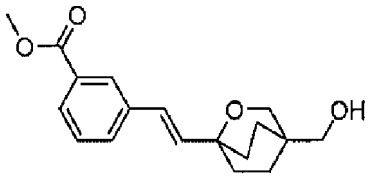
步驟A. 中間物197A. 3-(2-(4-(乙醯氧基甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯甲酸(*E*)-乙酯之製備



【0710】 向4-甲基苯磺酸(1-乙烯基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲酯(60 mg，0.19 mmol) (*ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, *5*, 609-614)於DMF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴苯甲酸乙酯(47 mg，0.21 mmol)、乙酸鉀(46 mg，0.47 mmol)及溴化四丁基銨(60 mg，0.19 mmol)。用氮氣吹掃反應混合物10 min，之後添加肆(三苯基膦)鈀(0) (22 mg，0.019 mmol)。密封小瓶，且在110℃下攪拌混合物。18 h後，將反應混合物冷卻至rt並濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至40% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(50 mg，0.13 mmol，71%產率，無色半固體)。$^1$H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.10 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 16.20 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 16.20 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.07-1.61 (m, 6H), 1.40-1.26 (m, 4H)。MS (ESI) 359 (M+H)。

【0711】

步驟B. 中間物197B. 3-(2-(4-(羥甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯甲酸(*E*)-甲酯之製備

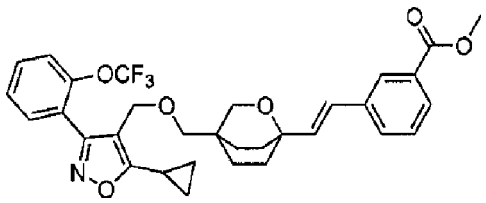


【0712】 根據針對中間物194E之合成(步驟D及E)所描述之方法，適當時代入中間物197A來製備呈無色半固體狀之標題化合物：(30 mg，

0.063 mmol，57%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.95 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.64-1.46 (m, 4H)。MS (ESI) 303 (M+H)。

【0713】

步驟C. 中間物197C. 3-(2-(4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯甲酸(*E*)-甲酯之製備



【0714】根據針對中間物193N之合成所描述之方法，以中間物197B開始且適當時代入4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基苯基)異噁唑來製備呈無色半固體狀之標題化合物：(40 mg，0.050 mmol，30%產率)。MS (ESI) 584 (M+H)。

【0715】

步驟D. 實例197

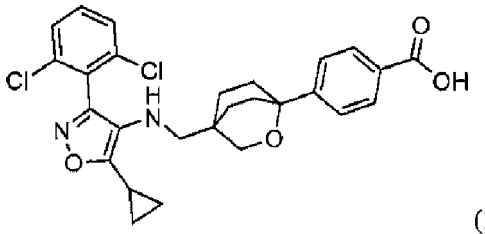
根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物197C來製備標題化合物：(7.2 mg，0.013 mmol，21%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ7.92 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 16.40 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 4H),

1.44-1.34 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 90。MS (ESI) 570 (M+H)。

【0716】

實例203

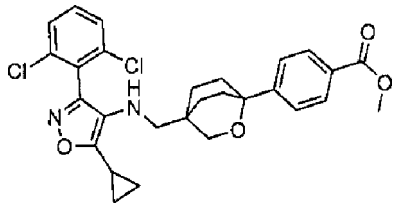
4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)胺基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸



(203)

【0717】

步驟A. 中間物203A. 4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)胺基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸甲酯之製備



【0718】向中間物166C (0.098 g，0.37 mmol)及中間物194F (0.1 g，0.37 mmol)於MeOH (3 mL)中之經攪拌溶液中添加AcOH (0.042 mL，0.73 mmol)，接著添加4 Å分子篩(10 mg)。在60℃下攪拌18 h後，將混合物冷卻至0℃，且添加氰基硼氫化鈉(0.046 g，0.73 mmol)。使反應物升溫至rt並攪拌。2 h後，將混合物用水(20 mL)淬滅且用EtOAc (2×25 mL)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：25-90% B經20分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗殘餘

物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(110 mg，0.21 mol，59%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.56-1.30 (m, 4H), 1.12-1.03 (m, 2H),1.02-0.89 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2800。MS (ESI) 527 (M+H)。

【0719】

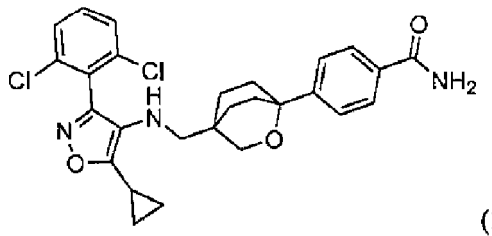
步驟B. 實例203

根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物203A來製備標題化合物：(100 mg，0.2 mmol，95%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ12.78 (br. s., 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.55-1.33 (m, 4H), 1.14-1.03 (m, 2H), 1.03-0.90 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 420。MS (ESI) 513 (M+H)。

【0720】

實例208

4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)胺基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲醯胺



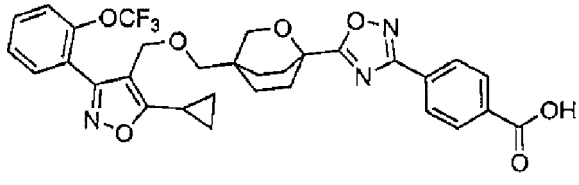
(208)

【0721】 向實例203 (30 mg，0.058 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加$NH_4Cl$ (9.4 mg，0.18 mmol)及TEA (0.024 mL，0.18 mmol)。向此混合物中添加BOP (28 mg，0.064 mmol)，且在rt下攪拌反應物。1 h後，過濾反應物且濃縮濾液。經由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：15-55% B經25分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(2.7 mg，5.3 μmol，9%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.87 (br. s., 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 3.76 (t, *J*=7.5 Hz,1H), 3.57 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.55-1.33 (m, 4H), 1.14-1.05 (m, 2H), 1.04-0.89 (m, 2H)。2H埋在溶劑峰下。FXR $EC_{50}$ (nM) = 710。MS (ESI) 512 (M+H)。

【0722】

實例209

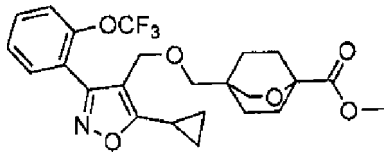
4-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸




(209)

【0723】

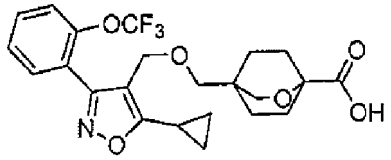
步驟A. 中間物209A. 4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【0724】 根據針對中間物193N之合成所描述之方法，適當時代入中間物193G及4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑來製備標題化合物(70 mg，0.13 mmol，26%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.70-7.52 (m, 4H), 4.30 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 4H), 1.42-1.26 (m, 4H), 1.20-1.02 (m, 4H)。MS (ESI) 482 (M+H)。

【0725】

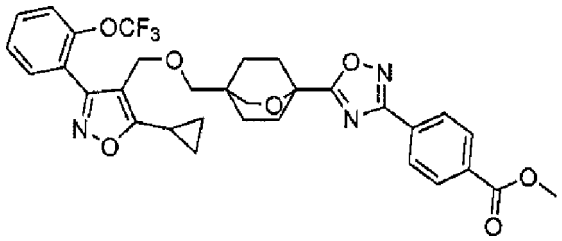
步驟B. 中間物209B. 4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【0726】 根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物209A來製備標題化合物：(60 mg，0.11 mmol，73%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.30 (s, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.30-2.29 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 4H), 1.39-1.24 (m, 4H), 1.14-1.06 (m, 4H)。MS (ESI) 468 (M+H)。

【0727】

步驟C. 中間物209C. 4-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0728】 根據針對實例193之合成(步驟M)所描述之方法，以中間物209B開始且適當時代入4-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸甲酯來製備標題化合物。MS (ESI) 626 (M+H)。

【0729】

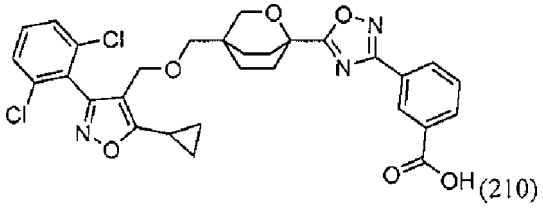
步驟D. 實例209

根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物209C來製備標題化合物：(3.6 mg，5.6 μmol，14%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.10 (s, 4H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.60 -7.49 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.65-1.38 (m, 4H), 1.20-1.02 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 470。MS (ESI) 612 (M+H)。

【0730】

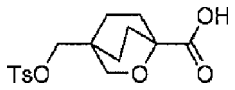
實例210

3-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸


(210)

【0731】

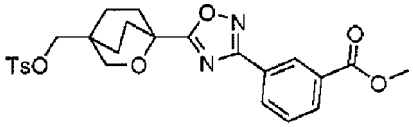
步驟A. 中間物210A. 4-((甲苯磺醯基氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【0732】 向4-甲基苯磺酸(1-乙烯基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲酯(0.46 g，1.4 mmol) (Singh, S.B.等人 *ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, *5*, 609-614)於四氯化碳(10 mL)及MeCN (10 mL)中之經攪拌溶液中添加含高碘酸鈉(1.2 g，5.7 mmol)之水(15 mL)，接著添加氯化釕(III)水合物(0.016 g，0.071 mmol)。攪拌2 h後，經由矽藻土過濾反應混合物，且用DCM (30 mL)洗滌濾餅。將濾液用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈棕色半固體狀之標題化合物(0.42 g，1.2 mmol，80%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.44 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.00-1.78 (m, 4H), 1.51-1.47 (m, 4H)。MS (ESI) 358 (M+H+17)。

【0733】

步驟B. 中間物210B. 3-(5-(4-((甲苯磺醯基氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備

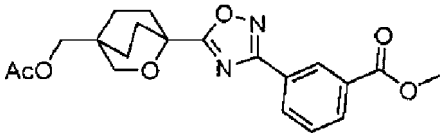


【0734】 根據針對中間物1A之合成所描述之方法，適當時代入中間物210A來製備標題化合物：(50 mg，0.085 mmol，7%產率，棕色半固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.53 (s, 1H), 8.30-8.15 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.13 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 4H)。MS (ESI) 499 (M+H)。

【0735】

步驟C. 中間物210C. 3-(5-(4-(乙醯氧基甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-

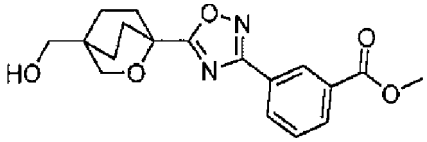
1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0736】 根據針對中間物194D之合成所描述之方法，適當時代入中間物210B來製備標題化合物：(25 mg，0.060 mmol，60%產率，棕色半固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.28-8.16 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.33-2.18 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.77-1.71 (m, 4H)。MS (ESI) 387 (M+H)。

【0737】

步驟D. 中間物210D. 3-(5-(4-(羥甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0738】 根據針對中間物194E之合成所描述之方法，適當時使用中間物210C來製備標題化合物(20 mg，0.048 mmol，93%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.26-8.16 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.33-2.11 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 4H)。MS (ESI) 345 (M+H)。

【0739】

步驟E. 實例210

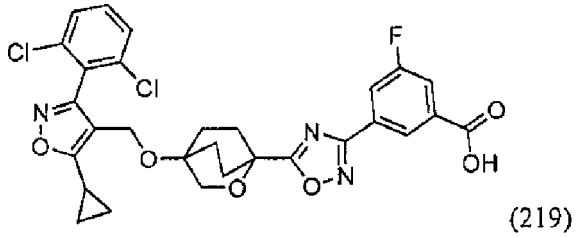
根據針對實例193之合成(步驟N及O)所描述之方法，適當時代入中間物210D來製備標題化合物：(6.1 mg，10.0 μmol，41%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.53-8.52 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 7.69-7.57

(m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 960。MS (ESI) 596 (M+H)。

【0740】

實例219

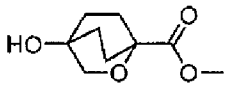
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-氟苯甲酸



(219)

【0741】

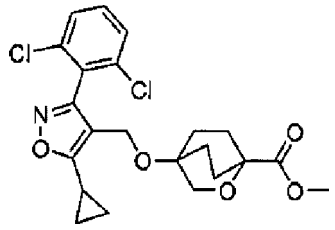
步驟A. 中間物219A. 4-羥基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【0742】 向中間物193L (60 mg，0.348 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (72.2 mg，0.523 mmol)，接著添加碘甲烷(0.033 mL，0.523 mmol)。攪拌2 h後，濃縮反應混合物，殘餘物用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈棕色半固體狀之標題化合物(65 mg，0.25 mmol，72%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 4.82 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 4H)。MS (ESI) 187 (M+H)。

【0743】

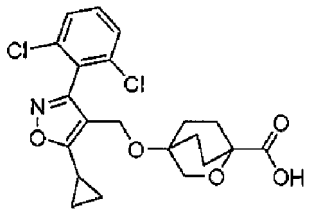
步驟B. 中間物219B. 4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【0744】 根據針對中間物193N之合成所描述之方法，適當時代入中間物219A來製備標題化合物：(55 mg，0.12 mmol，26%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.65-7.57 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 4H)。MS (ESI) 452 (M+H)。

【0745】

步驟C. 中間物219C. 4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【0746】 根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物219B來製備標題化合物：(45 mg，0.10 mmol，92%產率)。MS (ESI) 438 (M+H)。

【0747】

步驟D. 實例219

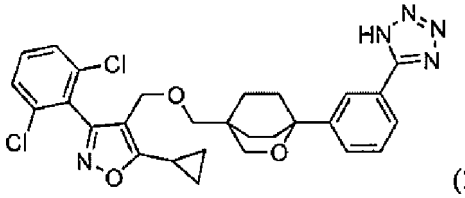
根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物219C與(*Z*)-3-氟-5-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸甲酯反應來製備標題化合物：(1.0 mg，1.7 μmol，7%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.33 (s, 1H), 7.83 (br. s., 2H), 7.71-7.53 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.32-2.27 (m, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.82 (br. s.,

2H), 1.54 (br. s., 2H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 300。MS (ESI) 600 (M+H)。

【0748】

實例220

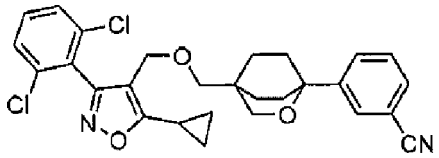
4-(((1-(3-(1H-四唑-5-基)苯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑



(220)

【0749】

步驟A. 中間物220A. 3-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲腈之製備



【0750】 根據針對中間物20A之合成所描述之方法，適當時代入實例195來製備標題化合物：(25 mg，0.049 mmol，65%產率)。MS (ESI) 509 (M+H)。

【0751】

步驟B. 實例220

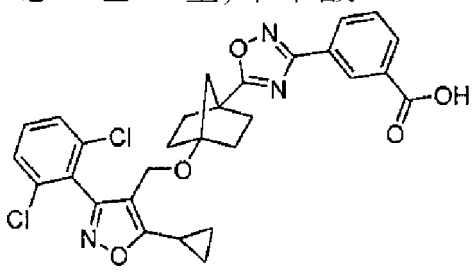
根據針對實例8之合成(步驟B)所描述之方法，適當時代入中間物220A來製備標題化合物：(2.8 mg，5.0 μmol，10%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.85-1.67 (m,

2H), 1.54-1.35 (m, 4H), 1.21-1.04 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 870。MS (ESI) 552 (M+H)。

【0752】

實例221

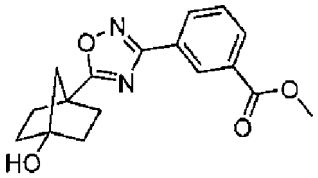
3-(5-((1r,4r)-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.1]庚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸



(221)

【0753】

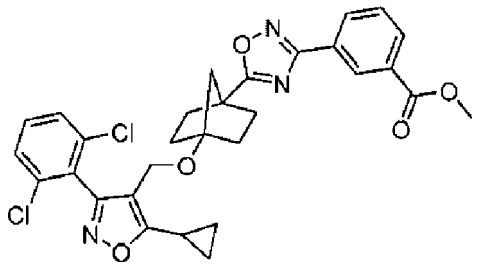
步驟A. 中間物221A. 3-(5-((1r,4r)-4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0754】 根據針對中間物151A之合成所描述之方法，適當時代入4-羥基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(Brydon, B.等人 WO2012/145569)來製備標題化合物：(0.030 g，34%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.53 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H),7.73 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 2H),1.98-1.62 (m, 8H)。MS (ESI) 314 (M+H)。

【0755】

步驟B. 中間物221B. 3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0756】 根據針對中間物151B之合成所描述之方法，適當時代入中間物221A來製備標題化合物：(0.020 g，36%產率，淡黃色固體)。MS (ESI) 580 (M+H).

【0757】

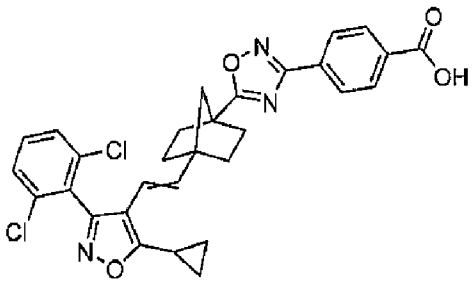
步驟C. 實例221

根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物221B來製備標題化合物：(7.7 mg，25%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.35-2.32 (s, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 300。MS (ESI) 566 (M+H)。

【0758】

實例226

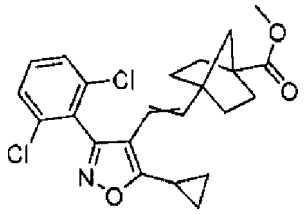
4-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.1]庚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸



(226)

【0759】

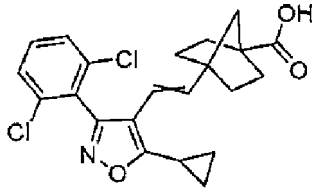
步驟A. 中間物226A. 4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯之製備



【0760】 根據針對中間物159D之合成所描述之方法，適當時代入4-甲醯基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(Velaparthi U.等人 US 2015/0133428)來製備標題化合物：(0.18 g，0.42 mmol，54%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.67-7.61 (m, 3H), 6.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.61-1.09 (m, 12H)。MS (ESI) 432 (M+H)。

【0761】

步驟B. 中間物226B. (1r,4r)-4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸之製備

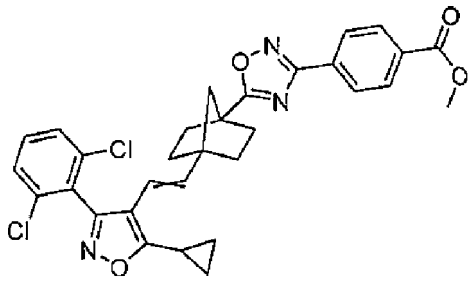


【0762】 根據針對中間物159E之合成所描述之方法，適當時代入中間物226A來製備標題化合物：(0.090 g，0.22 mmol，58%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.1 (br s, 1H), 7.78-7.51 (m, 3H), 6.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.61-1.09 (m, 12H)。MS (ESI) 418 (M+H)。產物以7:3比率之反/順異構體混合物形式獲得。藉由$^1$H NMR基於特徵質子之積分測定

比率。

【0763】

步驟C. 中間物226C. 4-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.1]庚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【0764】 根據針對中間物159F之合成所描述之方法，適當時代入中間物226B來製備標題化合物：(3.0 mg，5.2 μmol，22%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.53 (m, 3H), 6.20 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.49 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2500。MS (ESI) 576 (M+H)。產物以5:1比率之反/順異構體混合物形式獲得。藉由$^1$H NMR基於特徵質子之積分測定比率。

【0765】

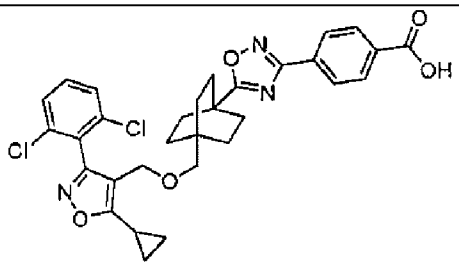
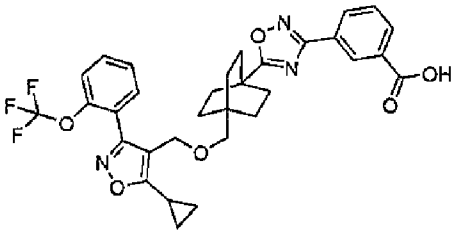
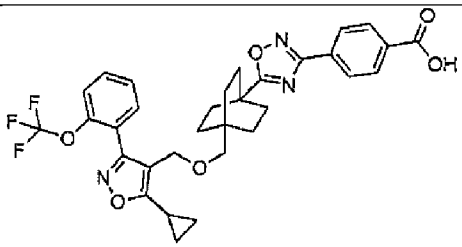
步驟D. 實例226

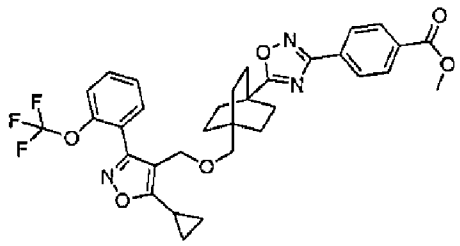
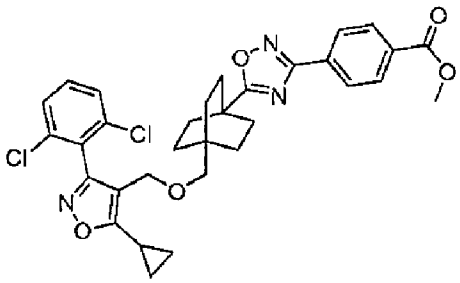
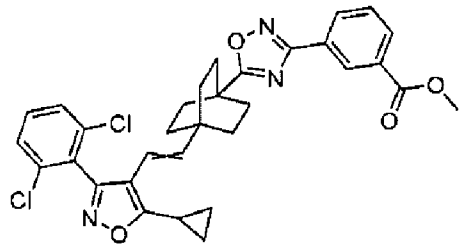
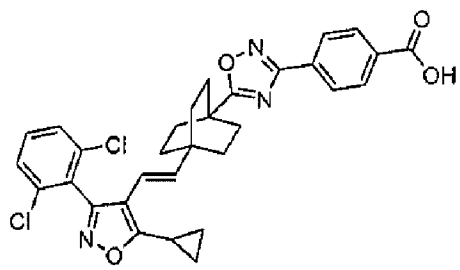
根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物226C來製備標題化合物：(1.8 mg，3.1 μmol，5%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.15-7.96 (m, 4H), 7.75-7.49 (m, 3H), 6.21 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.62 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.79-1.55 (m, 4H), 1.50 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.22-1.01 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 420。MS (ESI) 562 (M+H)。產物

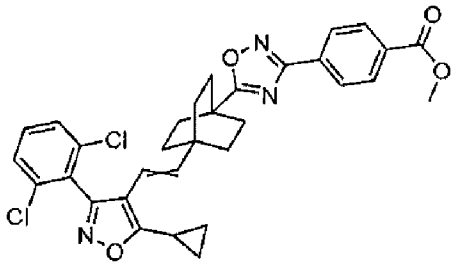
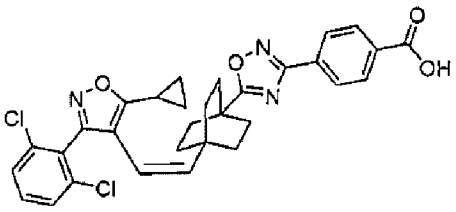
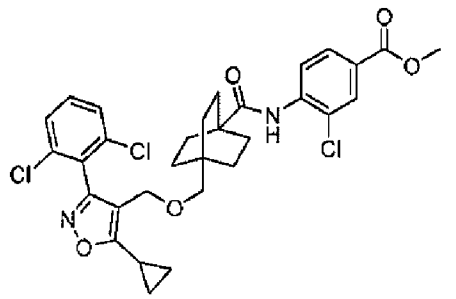
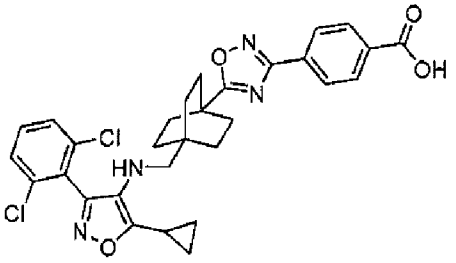
以4:1比率之反/順異構體混合物形式獲得。藉由$^1$H NMR基於特徵質子之積分測定比率。

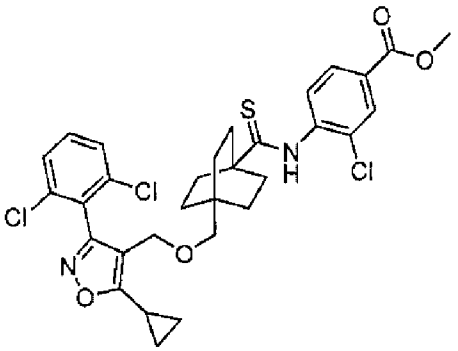
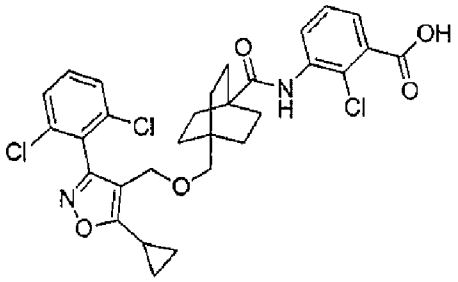
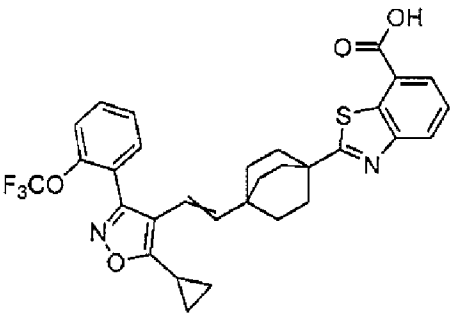
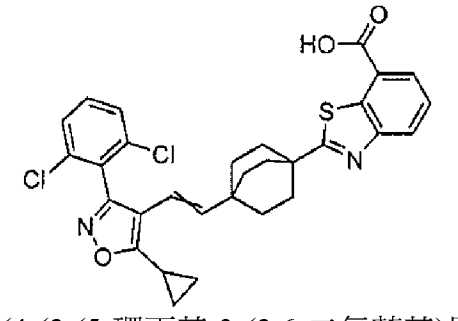
【0766】 根據本文中其他處所描述之方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備表4中之以下實例。

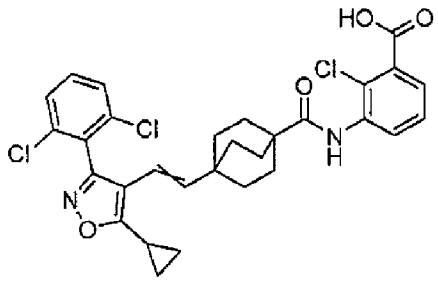
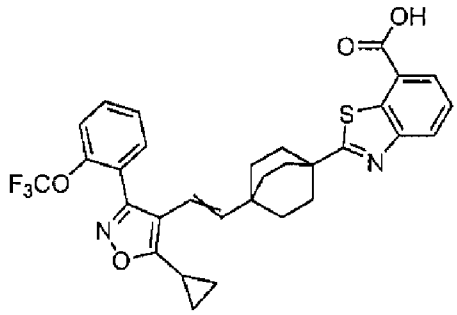
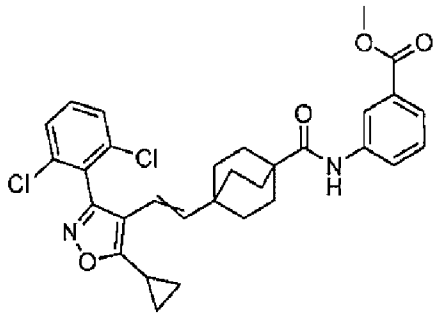
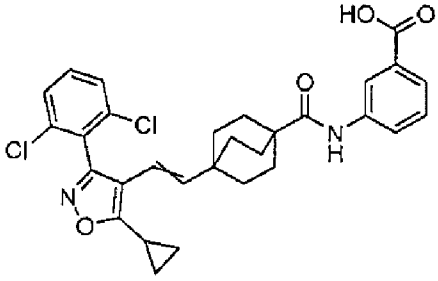
表4

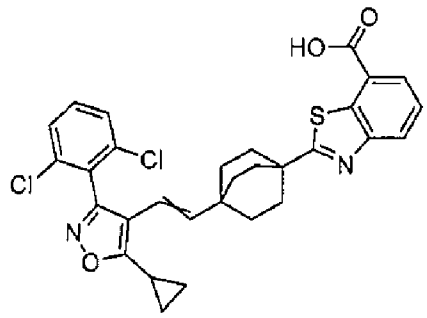
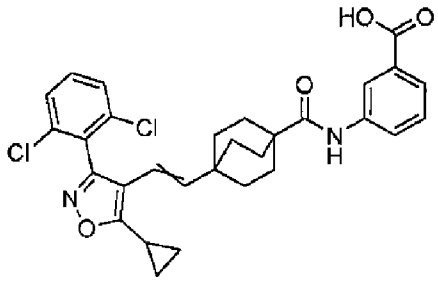
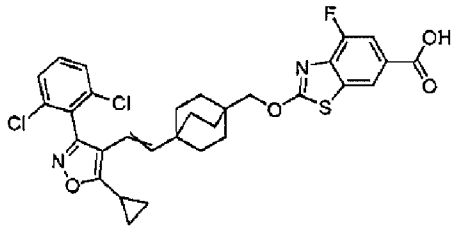
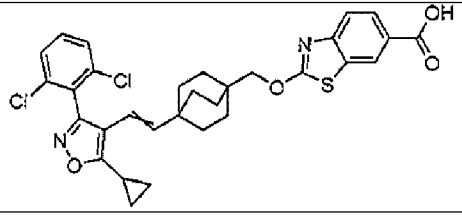
| 實例編號 | 結構及名稱 | $^1$H NMR、FXR $EC_{50}$及MS (ESI) | 方法 |
|---|---|---|---|
| 152 |  <br>4-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.09 (s, 4H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 6H), 1.39-1.24 (m, 6H), 1.19-1.05 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 140。MS (ESI) 594 (M+H)。 | 實例151 |
| 153 |  <br>3-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.57-8.48 (m, 1H), 8.18 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 4.31 (s, 2H),2.99 (s, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 6H), 1.19-0.99 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 320。MS (ESI) 610 (M+H)。 | 實例151 |
| 154 |  <br>4-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.08 (br s, 4H), 7.76-7.48 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.99-1.71 (m, 6H), 1.45-1.23 (m, 6H), 1.19-0.98 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 960。MS (ESI) 610 (M+H)。 | 實例151 |

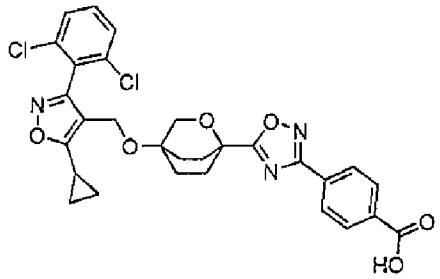
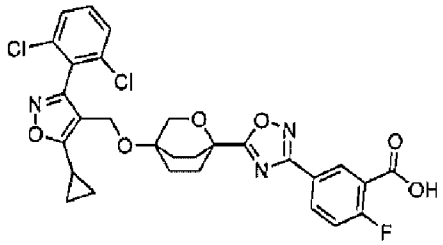
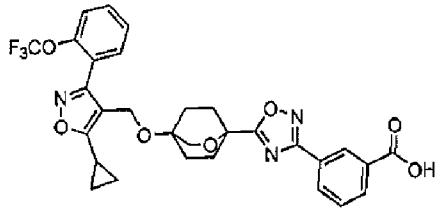
| | | | |
|---|---|---|---|
| 155 |  <br>4-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (s, 4H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59 -7.48 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 6H), 1.45-1.28 (m, 6H), 1.19-1.02 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2500。MS (ESI) 624 (M+H)。 | 實例151 |
| 156 |  <br>4-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25-8.01 (m, 4H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 6H), 1.39-1.22 (m, 6H), 1.18-0.98 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1700。MS (ESI). 608 (M+H)。 | Ex. 151 |
| 158 |  <br>3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.78-7.49 (m, 4H), 6.06 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 6H), 1.20-0.97 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4600。MS (ESI) 590 (M+H)。 | 實例159 |
| 160 |  <br>(*E*)-4-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.3 (br s, 1H), 8.09 (s, 4H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 6.05 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 6H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.14-1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 51。MS (ESI) 576 (M+H)。主要為反式異構體(參見實例164) | 實例159 |

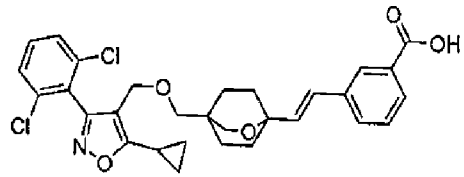
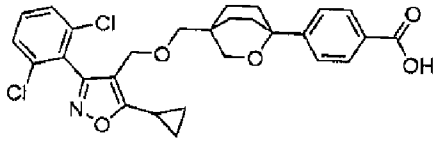
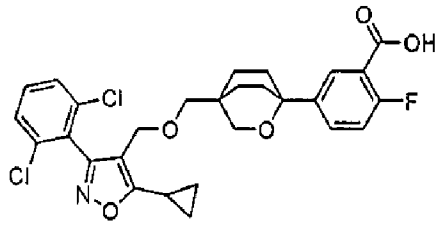
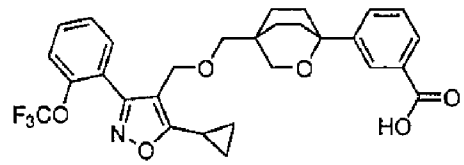
| | | | |
|---|---|---|---|
| 161 |  <br>4-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 4H), 7.76-7.49 (m, 3H), 6.05 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.24 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.03-1.80 (m, 6H), 1.62-1.36 (m,6H), 1.24-1.01 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 950。MS (ESI) 590 (M+H)。 | 實例159 |
| 164 |  <br>(*Z*)-4-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.08 (s, 4H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 1H), 5.82 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 5.62 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 6H), 1.65-1.44 (m, 6H), 1.22-1.09 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1600。MS (ESI) 576 (M+H)。<br>主要為順式異構體(參見實例160) | 實例159 |
| 165 |  <br>3-氯-4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)苯甲酸甲酯。 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.86 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz,1H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.26-1.16 (m, 6H), 1.16-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2400。MS (ESI) 619 (M+H)。 | 實例170 |
| 167 |  <br>4-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)胺基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.19-7.97 (m, 4H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 6H), 1.45-1.25 (m, 6H), 1.13-1.04 (m, 2H), 1.03-0.91 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 530。MS (ESI) 579 (M+H)。 | 實例166 |

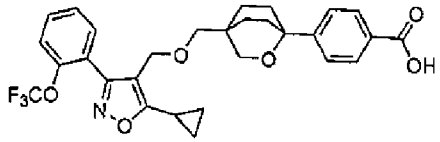
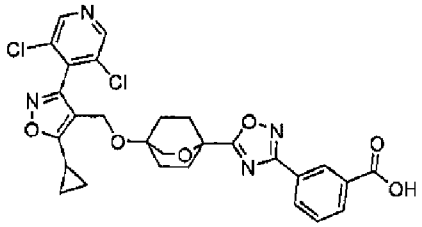
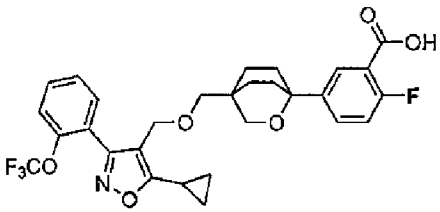
| | | | |
|---|---|---|---|
| 169 |  <br>3-氯-4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-碳硫代醯胺基)苯甲酸甲酯 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.65 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 6H), 1.34-1.18 (m, 6H), 1.18-0.97 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4400。MS (ESI) 619 (M+H)。 | 實例168 |
| 173 |  <br>2-氯-3-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.54 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.39 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.92 (s, 2H),2.32-2.26 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 6H), 1.25-1.17 (m, 6H), 1.16-1.05 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1400。MS (ESI) 603 (M+H)。 | 實例170 |
| 183 |  <br>2-(4-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-7-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.15 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.71-7.53 (m, 5H), 5.97 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.32-2.31 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 6H), 1.57-1.53 (m, 6H), 1.17-1.04 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 13。MS (ESI) 581 (M+H)。<br>3:1比率之反/順 | 實例182 |
| 184 |  <br>2-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.02-7.82 (m, 2H), 7.76-7.55 (m, 3H), 7.46 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.04 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.05-1.82 (m, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.13-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ | 實例182 |

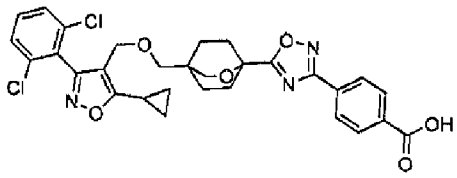
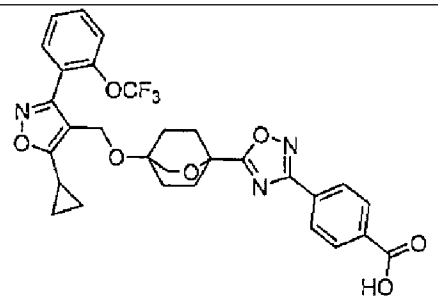
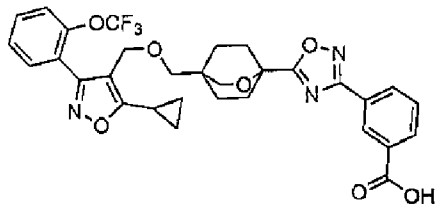
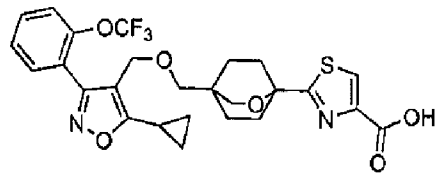
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-7-甲酸 | (nM) = 20。MS (ESI) 565 (M+H)。 | |
| 185 |  <br>2-氯-3-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.57 (s, 1H), 7.75-7.51 (m, 3H), 7.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.14-6.97 (m, 2H), 6.00 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.44-1.23 (m, 6H), 1.21-1.01 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1400。MS (ESI) 585 (M+H)。 | 實例170 |
| 186 |  <br>2-(4-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-7-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.10 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.69-7.53 (m, 5H), 5.93 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 6H), 1.41-1.37 (m, 6H), 1.16-1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 67。MS (ESI) 581 (M+H)。1:6比率之反/順 | 實例182 |
| 187 |  <br>3-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)苯甲酸甲酯 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.74-7.52 (m, 3H), 7.41 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.5-2.4 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 6H), 1.41-1.31 (m, 6H), 1.17- 1.07(m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3000。MS (ESI) 565 (M+H)。6:1比率之反/順 | 實例170 |
| 188 |  <br>3-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.33 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.77 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.19- | 實例170 |

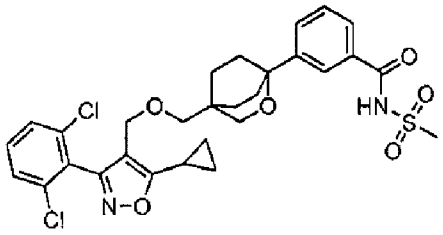
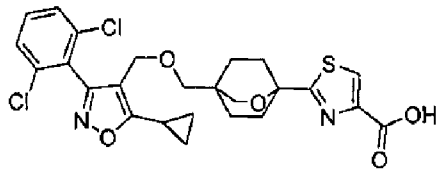
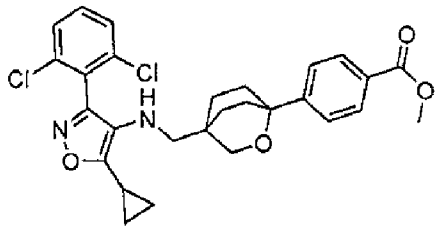
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 醯胺基)苯甲酸 | 1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 120。MS (ESI) 551 (M+H)。<br>6:1比率之反/順 | |
| 189 |  <br>2-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-7-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 5.81 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 6H), 1.66-1.40 (m, 6H), 1.21-1.08 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 63。MS (ESI) 565 (M+H)。<br>1:2比率之反/順 | 實例182 |
| 190 |  <br>3-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.70-7.51 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.77 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 6H), 1.49-1.43 (m, 6H), 1.14-1.08 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3500。MS (ESI) 553 (M+H)。1:9比率之反/順 | 實例170 |
| 191 |  <br>2-((4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.31 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.63-7.52 (m, 1H), 5.98 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.33 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.15-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 58。MS (ESI) 613 (M+H)。<br>4:1比率之反/順 | 實例176 |
| 192 |  | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.76-7.53 (m, 4H), 5.98 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.22 | 實例176 |

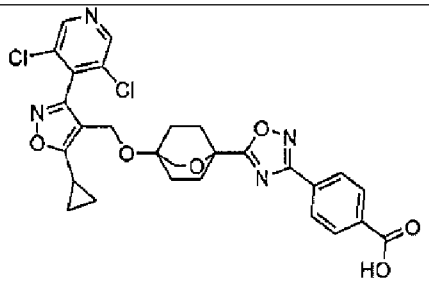
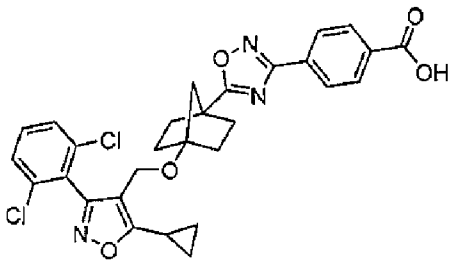
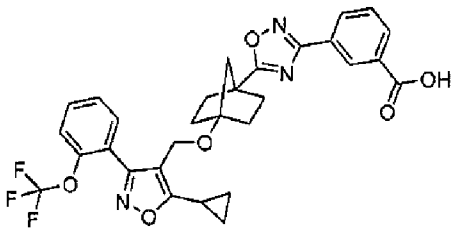
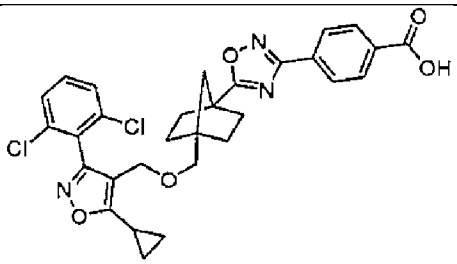
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 2-((4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸 | (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 6H), 1.35-1.32 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 72。MS (ESI) 595 (M+H)。 | |
| 196 |  <br>4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.28 (br. s., 1H), 8.10 (s, 4H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.55 (td, *J*=10.0, 3.8 Hz, 2H), 1.22-0.98 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 83。MS (ESI) 582 (M+H)。 | 實例193 |
| 198 |  <br>5-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.44 (dd, *J*=7.1, 2.2 Hz, 1H), 8.22-8.84 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.38-2.22 (m, 3H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 98。MS (ESI) 600 (M+H)。 | 實例193 |
| 199 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),7.74-7.64 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 220。MS (ESI) 598 (M+H)。 | 實例193 |

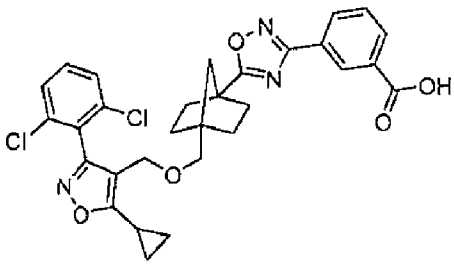
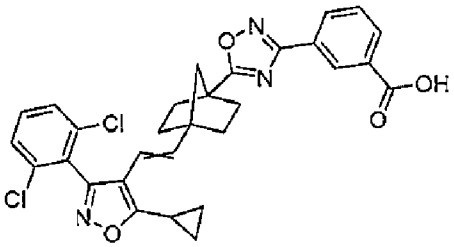
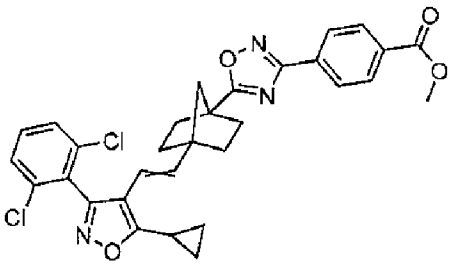
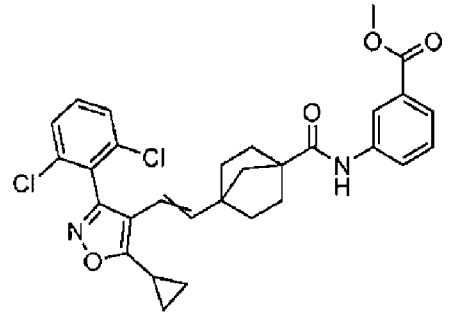
| | | | |
|---|---|---|---|
| 200 |  <br>(*E*)-3-(2-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 6.50 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.31-2.28 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.16-1.09 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 220。MS (ESI) 554 (M+H)。 | 實例197 |
| 201 |  <br>4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ12.79 (br. s., 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.55-1.32 (m, 4H), 1.22-1.02 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 270。MS (ESI) 528 (M+H)。 | 實例195 |
| 202 |  <br>5-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ13.18 (br. s., 1H), 7.83 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.37 -2.27 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 4H), 1.21-1.01 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 390。MS (ESI) 546 (M+H)。 | 實例195 |
| 204 |  <br>3-(4-(((5-環丙基-3-(2-三氟甲氧基苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.62(d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 1H), 4.31 (s,2H), 3.62 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.32- | 實例195 |

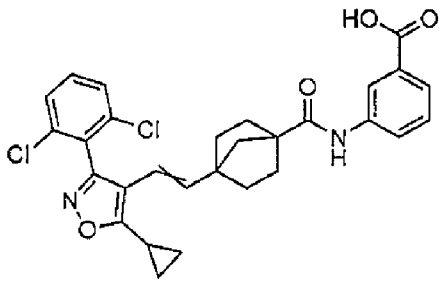
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 2.26 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.73 (d, *J*=5.4 Hz, 2H),1.56-1.36 (m, 4H), 1.17-1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 440。MS (ESI) 544 (M+H)。 | |
| 205 |  <br>4-(4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.79 (br. s., 1H), 7.94-7.76 (m, 2H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.20-1.01 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 450。MS (ESI) 544 (M+H)。 | 實例195 |
| 206 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.39-2.25 (m, 3H), 2.24-2.14(m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.13 -1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 490。MS (ESI) 583 (M+H)。 | 實例193 |
| 207 |  <br>5-(4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.18 (br. s., 1H), 7.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.26-7.11 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.71 (br. s., 2H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.20-1.01 (m, 4H).)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 570。MS (ESI) 562 (M+H)。 | 實例195 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 211 |  <br>4-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.09-7.93 (m, 4H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H),4.26 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.28-2.3 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 4H), 1.20-1.03 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 980。MS (ESI) 596 (M+H)。 | 實例 209 |
| 212 |  <br>4-(5-(4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.10 (s, 4H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.39-2.27 (m, 3H), 2.22 (td, *J* = 12.5, 4.2 Hz, 2H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.79 -1.61 (m, 2H), 1.23-0.98 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1000。MS (ESI) 598 (M+H)。 | 實例 193 |
| 213 |  <br>3-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.60-7.51 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.18-1.01 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1200。MS (ESI) 612 (M+H)。 | 實例 209 |
| 214 |  <br>2-(4-(((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.33 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.58 -7.53 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H),1.87-1.82 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1400。MS | 實例 162 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | (ESI) 551 (M+H)。 | |
| 215 |  <br>3-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-N-(甲磺醯基)苯甲醯胺 | $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.74 (d, *J*=10.0 Hz, 2H), 1.53-1.29 (m, 4H), 1.22-1.00 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1600。MS (ESI) 605 (M+H)。 | 實例3 |
| 216 |  <br>2-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 4H), 1.24-1.16 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2000。MS (ESI) 535 (M+H)。 | 實例162 |
| 217 |  <br>4-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)胺基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸甲酯 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.56-1.30 (m, 4H), 1.12-1.03 (m, 2H),1.02-0.89 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2800。MS (ESI) 527 (M+H)。 | 實例203 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 218 |  <br>4-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.28 (br. s., 1H), 8.86 (s, 2H), 8.10 (s, 4H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.40-2.24 (m, 3H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.82 (br. s., 2H), 1.57 (br. s., 2H), 1.23 -1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 160。MS (ESI) 583 (M+H)。 | 實例193 |
| 222 |  <br>4-(5-((1r,4r)-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.1]庚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11-8.05 (m, 4H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.77-1.73 (s, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 710。MS (ESI) 566 (M+H)。 | 實例221 |
| 223 |  <br>3-(5-((1r,4r)-4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.1]庚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 8.04 (dd, *J*=13.7, 7.8 Hz, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 4H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.61 (d, *J*=9.3 Hz, 2H), 1.18-1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4700。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例221 |
| 224 |  <br>4-(5-((1r,4r)-4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.1]庚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 1H), 4.32 (s,2H), 3.39 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.81 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.54 (s, 4H),1.33-1.21 (m, 2H), 1.19-1.04 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2000。MS (ESI) 580 (M+H)。 | Ex. 151 |

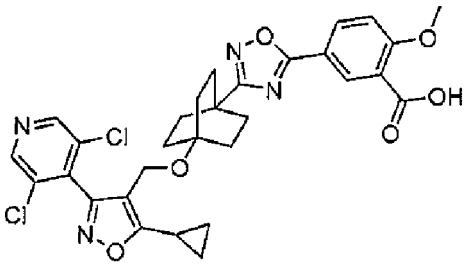
| | | | |
|---|---|---|---|
| 225 |  <br>3-(5-((1r,4r)-4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.1]庚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1H),7.70 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.89(s, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.84 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.28 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.20-1.04 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 310。MS (ESI) 580 (M+H)。 | 實例151 |
| 227 |  <br>4-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.1]庚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.52 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 4H), 6.22 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.42 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 2.15-1.5 (m, 11H) 1.21-1.09 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 5100。MS (ESI) 562 (M+H)。 | 實例226 |
| 228 |  <br>4-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.1]庚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.53 (m, 3H), 6.20 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.49 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2500。MS (ESI) 576 (M+H)。 | 實例226 |
| 229 |  <br>3-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.46 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.01-7.82 (m, 1H), 7.76-7.50 (m, 4H), 7.42 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.15 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.59 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 2H), 1.75- | 實例170 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲醯胺基)苯甲酸甲酯 | 1.62 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 4H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.20-0.96 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3600。MS (ESI) 551 (M+H)。4:1比率之反/順 | |
| 230 |  <br>3-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲醯胺基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.42 (s, 1H), 8.23 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.75-7.51 (m, 4H), 7.39 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.15 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.59 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.00-1.77 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 2H), 1.23-1.00 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 890。MS (ESI) 537 (M+H)。5:1比率之反/順 | 實例170 |

【0767】

實例234

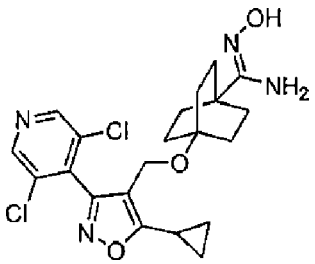
5-(3-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲氧基苯甲酸



(234)

【0768】

步驟A. 中間物234A. (*Z*)-4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-*N*′-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲脒之製備



【0769】根據針對中間物70A之合成所描述之方法，使用中間物69B作為起始物質來製備標題化合物：(23 mg，0.051 mmol，71%產率，透明油狀物)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.63-8.58 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 6H), 1.52-1.42 (m, 6H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H)。MS (ESI) 451 (M+H)。

【0770】

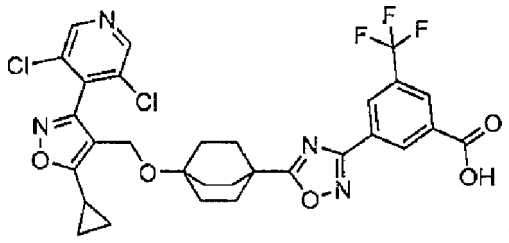
步驟B. 實例234

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物234A與4-甲氧基-3-(甲氧基羰基)苯甲酸反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 190。MS (ESI) 611 (M+H)。

【0771】

實例235

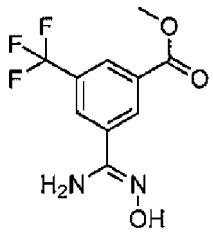
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸



(235)

【0772】

步驟A. 中間物235A. (*Z*)-3-(*N*'-羥基甲脒基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯之製備



【0773】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用3-氰基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：(60 mg，0.23 mmol，97%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。MS (ESI) 263 (M+H)。

【0774】

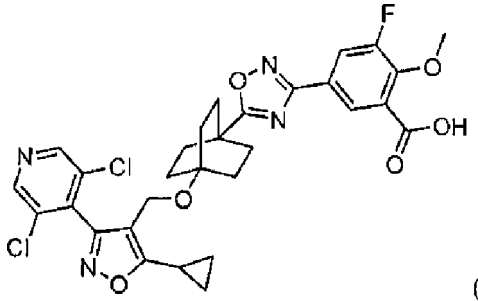
步驟B. 實例235

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物235A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.75 (s, 2H), 8.67 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.05 (br d, *J* = 3.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 25。MS (ESI) 649 (M+H)。

【0775】

實例238

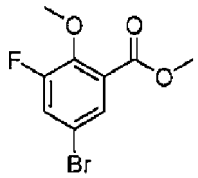
5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-氟-2-甲氧基苯甲酸



(238)

【0776】

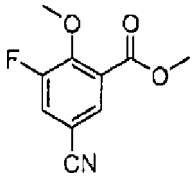
步驟A. 中間物238A. 5-溴-3-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0777】 向5-溴-3-氟-2-羥基苯甲酸(0.50 g，2.1 mmol)及$K_2CO_3$ (1.5 g，11 mmol)於DMF (12 mL)中之0℃溶液中添加碘甲烷(0.40 mL，6.4 mmol)。在0℃下攪拌1 h後，使反應物升溫至室溫且攪拌另外5 h。將反應混合物用水稀釋且用DCM (3×)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒，A = 己烷，B = EtOAc；12 min梯度；0% B至25% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明油狀物之標題化合物(0.48 g，1.8 mmol，86%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.69 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 3.93 (s, 3H)。MS (ESI) 263 (M+H)。

【0778】

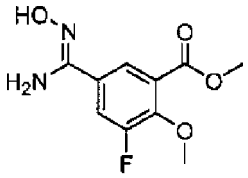
步驟B. 中間物238B. 5-氰基-3-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0779】 在密封反應小瓶中，在120℃下攪拌中間物238A (50 mg，0.19 mmol)及氰化銅(I) (21 mg，0.23 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，用水稀釋且用EtOAc (3×)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；10 min梯度；0% B至15% B；流動速率 = 30 mL/min)純化粗產物。將純溶離份濃縮且在真空中乾燥，得到呈茶色固體狀之標題化合物(10 mg，0.049 mmol，26%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.88-7.83 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H)。MS (ESI) 210 (M+H)。

【0780】

步驟C. 中間物238C. (*Z*)-3-氟-5-(*N*'-羥基甲脒基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0781】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物238B作為起始物質來製備呈灰白色固體狀之標題化合物：(11.9 mg，0.049 mmol，100%產率)。MS (ESI) 243 (M+H)。

【0782】

步驟D. 實例238

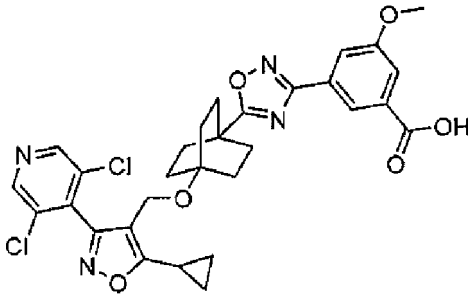
根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物238C反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ

13.67-13.29 (br s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.94 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 6H), 1.15 (dt, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 21。MS (ESI) 629 (M+H)。

【0783】

實例239

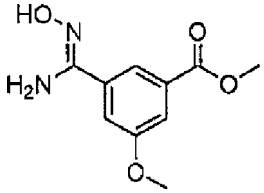
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-甲氧基苯甲酸



(239)

【0784】

步驟A. 中間物239A. (*Z*)-3-(*N*'-羥基甲脒基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0785】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用3-氰基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(Wensbo, D.等人 WO 2004/014902)作為起始物質來製備標題化合物：(0.23 g，1.0 mmol，79%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.76 (s, 1H), 7.91 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。MS (ESI) 225 (M+H)。

【0786】

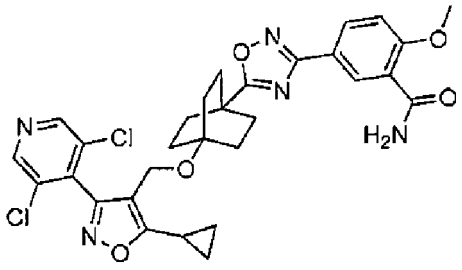
步驟B. 實例239

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物239A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (br d, *J* = 17.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.18-1.14 (m, 2H), 1.09 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 79。MS (ESI) 611 (M+H)。

【0787】

實例240

5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺



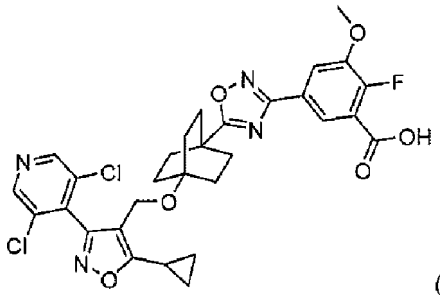
(240)

【0788】 根據針對中間物20A之合成(步驟1及2)所描述之方法，使用實例69作為起始物質來製備標題化合物：(5.2 mg，8.5 μmol，21%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.20 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 7H), 1.63-1.54 (m, 6H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.18-1.08 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 170。MS (ESI) 610 (M+H)。

【0789】

實例241

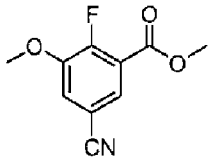
5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-氟-3-甲氧基苯甲酸



(241)

【0790】

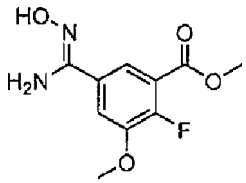
步驟A. 中間物241A. 5-氰基-2-氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0791】 根據針對中間物238B之合成所描述之方法，使用5-溴-2-氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：(25 mg，0.12 mmol，32%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.86-7.80 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)。MS (ESI) 210 (M+H)。

【0792】

步驟B. 中間物241B. (*Z*)-2-氟-5-(*N*'-羥基甲脒基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0793】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物241A作為起始物質來製備標題化合物：(29 mg，0.12 mmol，98%產率，灰白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.75 (s, 1H), 7.74 (dd, *J*

= 5.9, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。MS (ESI) 243 (M+H)。

【0794】

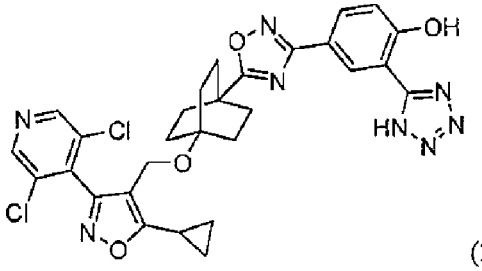
步驟C. 實例241

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物241B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 7.92 (br d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.74 (br d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 6H), 1.48-1.39 (m, 6H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 130。MS (ESI) 629 (M+H)。

【0795】

實例242

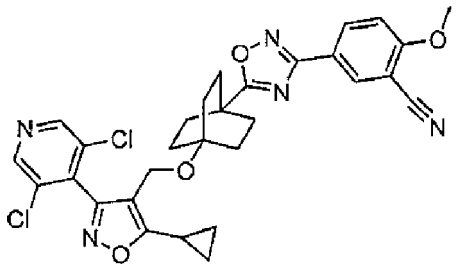
4-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(1H-四唑-5-基)酚



(242)

【0796】

步驟A. 中間物242A. 5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲腈之製備



【0797】 根據針對中間物20A之合成所描述之方法，使用實例69作為起始物質來製備標題化合物：(9.1 mg，0.015 mmol，38%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.63 (s, 2H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.09 (dt, *J* = 8.6, 3.7 Hz, 7H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 2H)。MS (ESI) 592 (M+H)。

【0798】

步驟B. 實例242

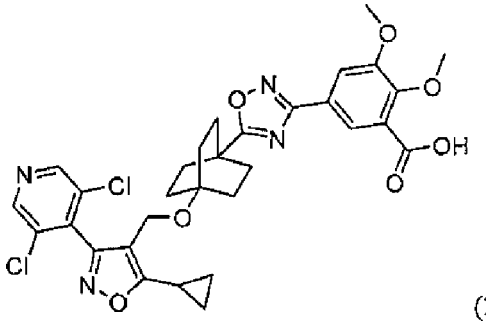
在密封反應小瓶中，在120℃下攪拌中間物242A (9.1 mg，0.015 mmol)、疊氮化鈉(6.0 mg，0.092 mmol)及$NH_4Cl$ (4.9 mg，0.092 mmol)於NMP (0.15 mL)中之溶液。18 h後，添加另外的疊氮化鈉(5.99 mg，0.092 mmol)及$NH_4Cl$ (4.9 mg，0.092 mmol)，且在120℃下繼續攪拌。18 h後，使反應物冷卻，用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2 × 100 mm；溶劑B = 90%/10%之MeOH:$H_2O$/0.1% TFA，溶劑A = 10%/90%之MeOH:$H_2O$/0.1% TFA；梯度：15%至100%溶劑B經10分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將純溶離份濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.4 mg，5.4 μmol，35%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 8.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d,

*J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1400。MS (ESI) 621 (M+H)。

【0799】

實例243

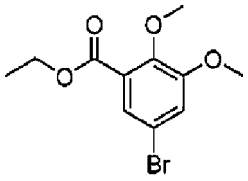
5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二甲氧基苯甲酸



(243)

【0800】

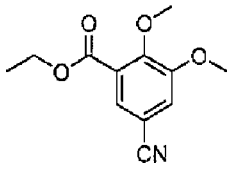
步驟A. 中間物243A. 5-溴-2,3-二甲氧基苯甲酸乙酯之製備



【0801】 根據針對中間物64A之合成所描述之方法，使用5-溴-2,3-二甲氧基苯甲酸作為起始物質來製備標題化合物：(0.53 g，1.9 mmol，96%產率，黃色油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 291 (M+H)。

【0802】

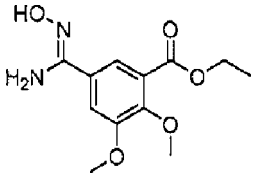
步驟B. 中間物243B. 5-氰基-2,3-二甲氧基苯甲酸乙酯之製備



【0803】 根據針對中間物238B之合成所描述之方法，使用中間物243A作為起始物質來製備標題化合物：(57 mg，0.24 mmol，71%產率，灰白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 236 (M+H)。

【0804】

步驟C. 中間物243C. (Z)-5-(*N*'-羥基甲脒基)-2,3-二甲氧基苯甲酸乙酯之製備



【0805】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物243B作為起始物質來製備標題化合物：(64 mg，0.24 mmol，99%產率，灰白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.66 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 10.7, 1.9 Hz, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 269 (M+H)。

【0806】

步驟D. 實例243

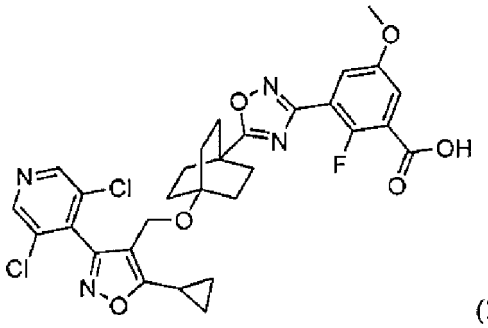
根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物243C反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 6H),

1.54-1.42 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 120。MS (ESI) 641 (M+H)。

【0807】

實例244

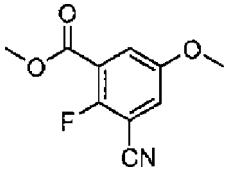
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-氟-5-甲氧基苯甲酸



(244)

【0808】

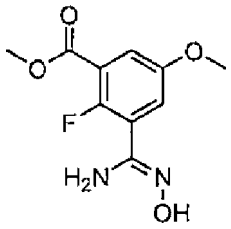
步驟A. 中間物244A. 3-氰基-2-氟-5-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0809】 根據針對中間物238B之合成所描述之方法，使用3-溴-2-氟-5-甲氧基苯甲酸甲酯(Lu, L.等人 WO 2016/134320)作為起始物質來製備標題化合物：(74 mg，0.35 mmol，70%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.86-7.80 (m, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.8, 3.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。MS (ESI) 210 (M+H)。

【0810】

步驟B. 中間物244B. (*Z*)-2-氟-3-(*N*'-羥基甲脒基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0811】根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物244A作為起始物質來製備標題化合物：(67 mg，0.28 mmol，81%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.70 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 5.0, 3.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。MS (ESI) 243 (M+H)。

【0812】

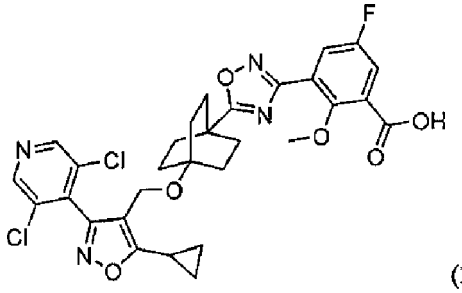
步驟C. 實例244

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物244B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 7.30 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.25 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.15 (dt, *J* = 8.1, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 230。MS (ESI) 629 (M+H)。

【0813】

實例245

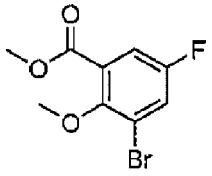
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酸



(245)

【0814】

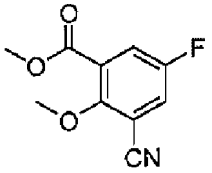
步驟A. 中間物245A. 3-溴-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0815】 根據針對中間物238A之合成所描述之方法，使用3-溴-5-氟-2-羥基苯甲酸(Xu, R.等人 *J. Med.Chem.* 2010, *53*, 7035)作為起始物質來製備標題化合物：(0.16 g，0.60 mmol，56%產率，黃色油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.64 (dd, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。MS (ESI) 263 (M+H)。

【0816】

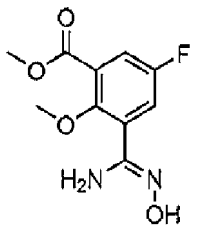
步驟B. 中間物245B. 3-氰基-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0817】 根據針對中間物238B之合成所描述之方法，使用中間物245A作為起始物質來製備標題化合物：(84 mg，0.12 mmol，68%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (dd, *J* = 7.8, 3.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。MS (ESI) 210 (M+H)。

【0818】

步驟C. 中間物245C. (*Z*)-5-氟-3-(*N*'-羥基甲脒基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0819】根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物245B作為起始物質來製備標題化合物：(88 mg，0.36 mmol，92%產率，淺黃色油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.71-9.61 (m, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 5.84 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。MS (ESI) 243 (M+H)。

【0820】

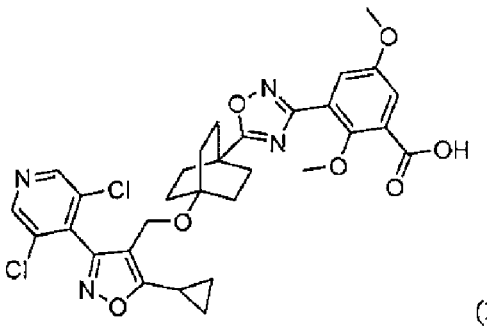
步驟D. 實例245

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物245C反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.64 (br s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 6H), 1.53-1.37 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 46。MS (ESI) 629 (M+H)。

【0821】

實例246

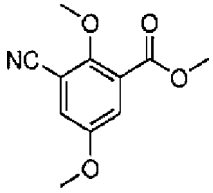
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,5-二甲氧基苯甲酸



(246)

【0822】

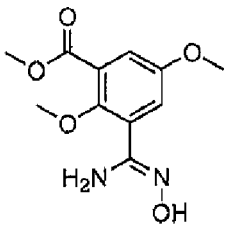
步驟A. 中間物246A. 3-氰基-2,5-二甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0823】 根據針對中間物238B之合成所描述之方法，使用3-溴-2,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(Miller, C.P.等人 US 2006/0004087)作為起始物質來製備標題化合物：(38 mg，0.17 mmol，77%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.66 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。MS (ESI) 222 (M+H)。

【0824】

步驟B. 中間物246B. (*Z*)-3-(*N*'-羥基甲脒基)-2,5-二甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0825】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物246A作為起始物質來製備標題化合物：(40 mg，0.16 mmol，94%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.56 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s,

3H), 3.69 (s, 3H)。MS (ESI) 255 (M+H)。

【0826】

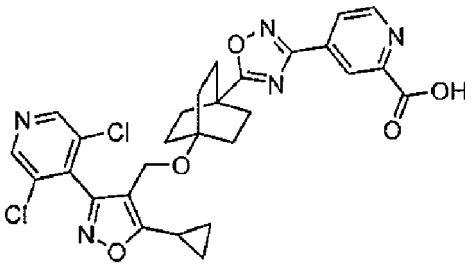
步驟C. 實例246

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物246B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 7.42 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.32 (br d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 6H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.16 (dt, *J* = 8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.10 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 90。MS (ESI) 641 (M+H)。

【0827】

實例249

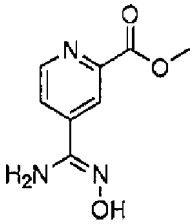
4-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸



(249)

【0828】

步驟A. 中間物249A. (*Z*)-4-(*N*'-羥基甲脒基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0829】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用4-氰基吡啶甲酸甲酯作為起始物質來製備呈黃色固體狀之標題化合物：(7.1 mg，

0.036 mmol，100%產率)。MS (ESI) 196 (M+H)。

【0830】

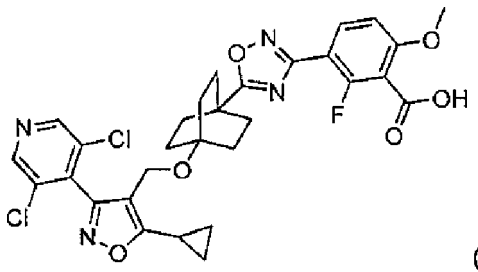
步驟B. 實例249

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物249A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (br s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.46 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.17 (br d, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, $J$ = 2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 240。MS (ESI) 582 (M+H)。

【0831】

實例250

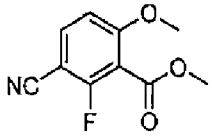
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酸



(250)

【0832】

步驟A. 中間物250A. 3-氰基-2-氟-6-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

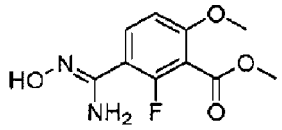


【0833】 根據針對中間物238B之合成所描述之方法，使用3-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：(56 mg，0.27 mmol，57%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.07

(dd, *J* = 8.9, 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。MS (ESI) 210 (M+H)。

【0834】

步驟B. 中間物250B. (*Z*)-2-氟-3-(*N*'-羥基甲脒基)-6-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0835】根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物250A作為起始物質來製備標題化合物：(63 mg，0.26 mmol，100%產率，黃色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.58 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.84 (d, *J* = 0.8 Hz, 6H)。MS (ESI) 243 (M+H)。

【0836】

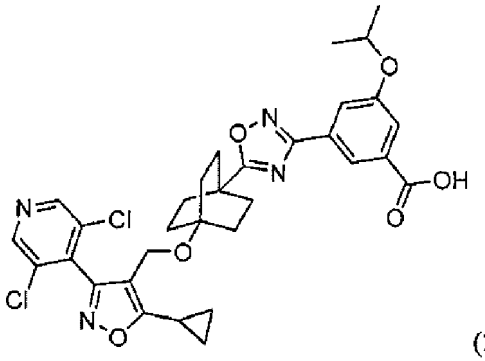
步驟C. 實例250

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物250B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (br s, 2H), 7.89 (br t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.37-2.21 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 6H), 1.53-1.39 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 730。MS (ESI) 629 (M+H)。

【0837】

實例251

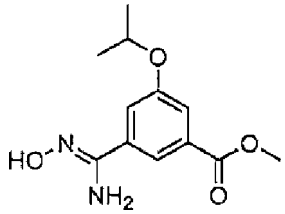
3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-異丙氧基苯甲酸



(251)

【0838】

步驟A. 中間物251A. (*Z*)-3-(*N*'-羥基甲脒基)-5-異丙氧基苯甲酸甲酯之製備



【0839】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用3-氰基-5-異丙氧基苯甲酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：(68 mg，0.27 mmol，100%產率，透明油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.75 (s, 1H), 7.88 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.70 (dt, *J* = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。MS (ESI) 253 (M+H)。

【0840】

步驟B. 實例251

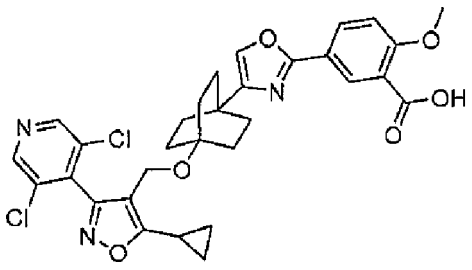
根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物251A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.74 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.05 (br d, *J* = 2.6 Hz,

2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 16。MS (ESI) 639 (M+H)。

【0841】

實例252

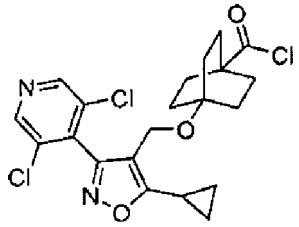
5-(4-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噁唑-2-基)-2-甲氧基苯甲酸



(252)

【0842】

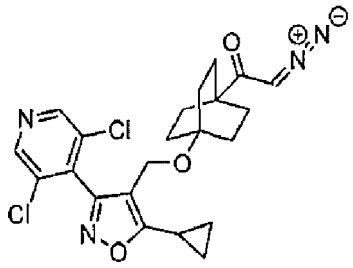
步驟A. 中間物252A. 4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯氯之製備



【0843】 向中間物69B (100 mg，0.23 mmol)於DCM (0.50 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(0.030 mL，0.34 mmol)，接著添加DMF (1.7 μL)。在室溫下攪拌18 h後，濃縮溶劑，得到呈粗黃色油狀物之標題化合物(100 mg，0.23 mmol，100%產率)，其不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI) 451 (M-Cl+OMe+H)。

【0844】

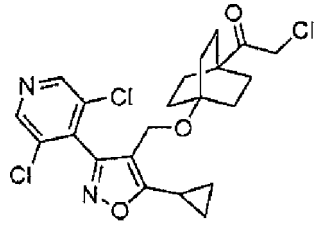
步驟B. 中間物252B. 1-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-重氮乙-1-酮之製備



【0845】向氧化鈣(28 mg，0.50 mmol)於THF (1 mL)及MeCN (1 mL)中之0℃溶液中添加(三甲基矽烷基)重氮甲烷(0.23 mL，0.46 mmol) (2.0 M於己烷中)。在0℃下攪拌20 min後，添加中間物252A (100 mg，0.23 mmol)於THF (0.10 mL)及MeCN (0.10 mL)中之溶液。使反應混合物緩慢升溫至rt且攪拌18 h。經由矽藻土墊過濾反應物，且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(4 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；11 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 18 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(79 mg，0.17 mmol，75%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 6H), 1.48-1.43 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H)。MS (ESI) 461 (M+H)。

【0846】

步驟C. 中間物252C. 2-氯-1-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙-1-酮之製備

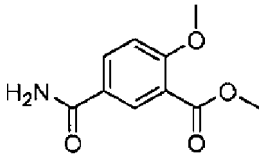


【0847】向中間物252B (79 mg，0.17 mmol)於DCM (2 mL)中之0℃溶液中逐滴添加HCl (0.13 mL，0.51 mmol) (4 M於1,4-二噁烷中)。在0℃下攪拌30 min後，濃縮溶劑。藉由急驟管柱層析(4 g矽膠濾筒，A =己

烷，B = EtOAc；11 min梯度；0% B至75% B；流動速率= 18 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(66 mg，0.14 mmol，82%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 6H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.29-1.22 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H)。MS (ESI) 471 (M+H)。

【0848】

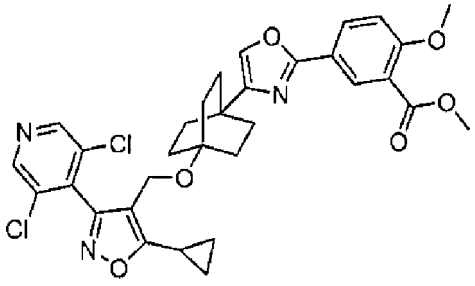
步驟D. 中間物252D. 5-胺甲醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0849】 根據針對中間物20A之合成(步驟1及步驟2)所描述之方法，使用4-甲氧基-3-(甲氧基羰基)苯甲酸(Casagrande, C.等人 EP 1270558)作為起始物質來製備標題化合物：(40 mg，0.19 mmol，62%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。MS (ESI) 210 (M+H)。

【0850】

步驟E. 中間物252E. 5-(4-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噁唑-2-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0851】 向中間物252C (10 mg，0.021 mmol)於1,4-二噁烷(0.20

mL)中之溶液中添加中間物252D (6.7 mg，0.032 mmol)。在密封反應小瓶中在175℃下攪拌4 h後，使反應物冷卻至室溫且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2 × 100 mm，移動相A：10:90之甲醇:水/10-0.1% TFA；移動相B：90:10之甲醇:水/0.1% TFA；梯度：15-100% B經10分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(8.3 mg，0.013 mmol，62%產率)。MS (ESI) 624 (M+H)。

【0852】

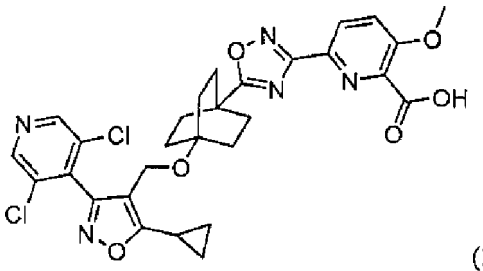
步驟F. 實例252

將中間物252E (8.4 mg，0.013 mmol)溶解於THF (0.50 mL)及1 M NaOH (水溶液) (0.50 mL)中，且在50℃下攪拌。6.5 h後，使反應物冷卻至室溫，用5%檸檬酸(水溶液)稀釋且用EtOAc (2×)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：25-65% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(2.9 mg，4.7 μmol，35%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.74 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (br d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.47-1.35 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 86。MS (ESI) 610 (M+H)。

【0853】

實例253

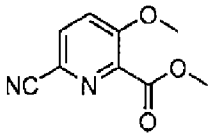
6-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-甲氧基吡啶甲酸



(253)

【0854】

步驟A. 中間物253A. 6-氰基-3-甲氧基吡啶甲酸甲酯之製備

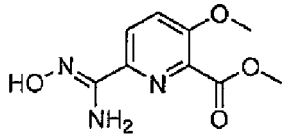


【0855】向6-溴-3-甲氧基吡啶甲酸甲酯(50 mg，0.20 mmol)於NMP (1 mL)中之經吹掃溶液中添加氰化鋅(48 mg，0.41 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (12 mg，10 μmol)。在65℃下攪拌22 h後，使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用水洗滌。有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；11 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 30 mL/min)純化粗產物。將純溶離份濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(33 mg，0.17 mmol，86%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。MS (ESI) 193 (M+H)。

【0856】

步驟B. 中間物253B. (*Z*)-6-(*N*'-羥基甲脒基)-3-甲氧基吡啶甲酸甲酯之製

備



【0857】根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物253A作為起始物質來製備標題化合物：(23 mg，0.10 mmol，61%產率，黃色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.84 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。MS (ESI) 226 (M+H)。

【0858】

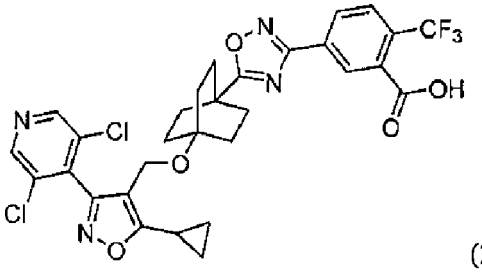
步驟C. 實例253

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物253B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.57 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.90-3.77 (m, 3H), 2.32 (br dd, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 2.00 (br s, 6H), 1.48 (br s, 6H), 1.17 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 740。MS (ESI) 612 (M+H)。

【0859】

實例254

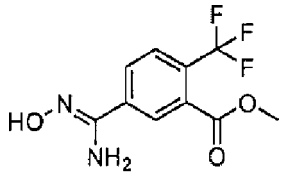
5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸



(254)

【0860】

步驟A. 中間物254A. (*Z*)-5-(*N*'-羥基甲脒基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯之製備



【0861】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用5-氰基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：(69 mg，0.26 mmol，100%產率，透明油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.04 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。MS (ESI) 263 (M+H)。

【0862】

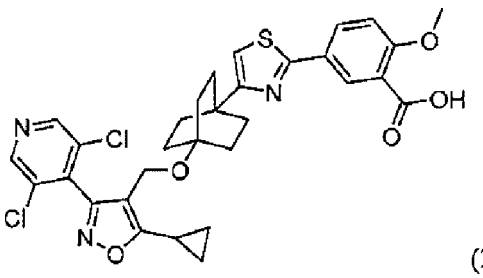
步驟B. 實例254

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物254A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 6H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.07 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2000。MS (ESI) 649 (M+H)。

【0863】

實例255

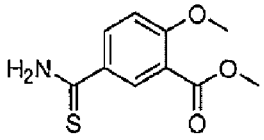
5-(4-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-2-基)-2-甲氧基苯甲酸



(255)

【0864】

步驟A. 中間物255A. 5-硫代胺甲醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備



【0865】 向5-氰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.20 g，1.1 mmol)於THF (3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加二硫代磷酸二乙酯(0.21 mL，1.3 mmol)。在80℃下攪拌反應物。17 h後，使混合物冷卻至室溫且濃縮溶劑，得到黃色油狀物。用EtOAc (25 mL)稀釋殘餘物，且藉由真空過濾收集所得沈澱並在真空中乾燥，得到呈粗淺黃色固體狀之標題化合物(0.12 g，0.55 mmol，53%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.77 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。MS (ESI) 226 (M+H)。

【0866】

步驟B. 實例255

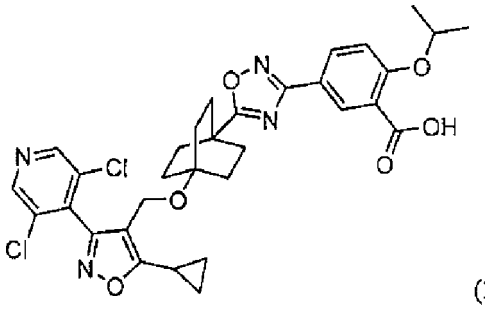
根據針對實例252之合成所描述之方法，適當時代入中間物255A來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 8.03 (br s, 1H), 7.99-7.80 (m, 1H), 7.16 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 1.85-1.77 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.04 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) =

18。MS (ESI) 626 (M+H)。

【0867】

實例256

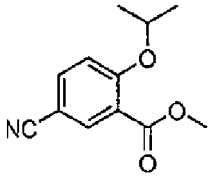
5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-異丙氧基苯甲酸



(256)

【0868】

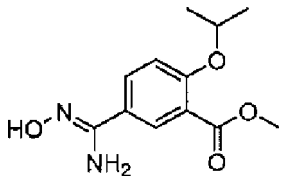
步驟A. 中間物256A. 5-氰基-2-異丙氧基苯甲酸甲酯之製備



【0869】 根據針對中間物238B之合成所描述之方法，使用5-溴-2-異丙氧基苯甲酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：(65 mg，0.30 mmol，54%產率，透明油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.83 (dt, *J* = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。MS (ESI) 220 (M+H)。

【0870】

步驟B. 中間物256B. (Z)-5-(*N*'-羥基甲脒基)-2-異丙氧基苯甲酸甲酯之製備



【0871】根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物256A作為起始物質來製備標題化合物：(67 mg，0.27 mmol，94%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.53 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.68 (dt, *J* = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。MS (ESI) 253 (M+H)。

【0872】

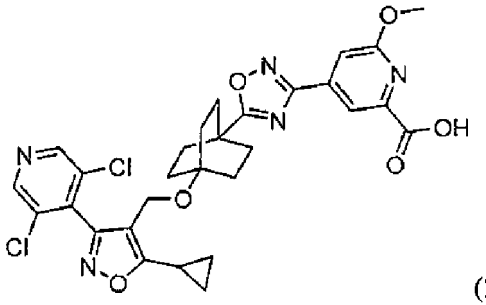
步驟C. 實例256

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物256B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.73 (dt, *J* = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.27 (br s, 1H), 2.03-1.93 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 260。MS (ESI) 639 (M+H)。

【0873】

實例257

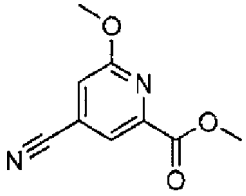
4-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基吡啶甲酸



(257)

【0874】

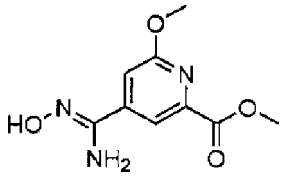
步驟A. 中間物257A. 4-氰基-6-甲氧基吡啶甲酸甲酯之製備



【0875】 根據針對中間物20A之合成所描述之方法，使用2-甲氧基-6-(甲氧基羰基)異菸鹼酸(Bilcer, G.M.等人 WO 2012/054510)作為起始物質來製備標題化合物：(90 mg，0.47 mmol，76%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.99 (d, $J$ = 1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, $J$ = 1.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。MS (ESI) 193 (M+H)。

【0876】

步驟B. 中間物257B. (*Z*)-4-(*N*'-羥基甲脒基)-6-甲氧基吡啶甲酸甲酯之製備



【0877】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物257A作為起始物質來製備標題化合物：(81 mg，0.36 mmol，79%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.16 (s, 1H), 8.01 (d, $J$ = 1.1 Hz, 1H), 7.33 (d, $J$ = 1.4 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。MS (ESI) 226 (M+H)。

【0878】

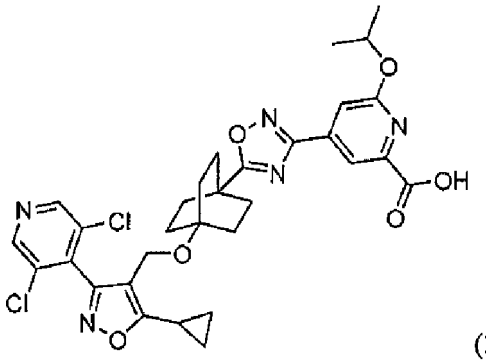
步驟C. 實例257

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物257B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 79。MS (ESI) 612 (M+H)。

【0879】

實例258

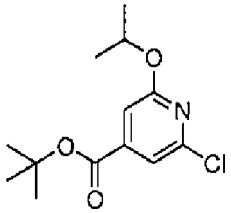
4-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-異丙氧基吡啶甲酸



(258)

【0880】

步驟A. 中間物258A. 2-氯-6-異丙氧基異菸鹼酸第三丁酯之製備

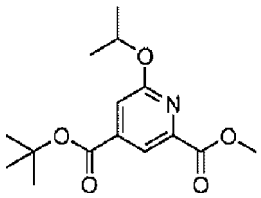


【0881】 向2-氯-6-異丙氧基異菸鹼酸(1.1 g，5.0 mmol) (Bolli, M. 等人 WO 2008/029371)及二碳酸二第三丁酯(2.7 mL，11 mmol)於NMP

(5 mL)中之溶液中添加DMAP (0.61 g，5.0 mmol)。在室溫下攪拌2 h後，反應物用水稀釋且用EtOAc (3×)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至5% B；流動速率= 60 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明油狀物之標題化合物(0.46 g，1.7 mmol，34%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.33 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.36-5.26 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。MS (ESI) 272 (M+H)。

【0882】

步驟B. 中間物258B. 6-異丙氧基吡啶-2,4-二甲酸4-(第三丁基)酯2-甲酯之製備

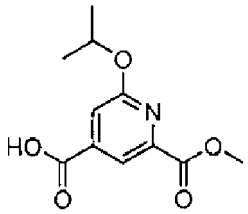


【0883】 向中間物258A (0.33 g，1.2 mmol)及TEA (0.56 mL，4.0 mmol)於DMSO (3 mL)及MeOH (3 mL)中之溶液中添加乙酸鈀(II) (0.030 g，0.13 mmol)，接著添加dppf (0.075 g，0.13 mmol)。在80℃下，在一氧化碳氛圍(1個大氣壓，球形瓶)下攪拌反應物9 h。冷卻至室溫後，經由矽藻土墊過濾反應物且濃縮濾液，以移除MeOH。含有DMSO之殘餘物用水稀釋且用EtOAc (3×)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；10 min梯度；0% B至15% B；流動速率= 35 mL/min)純化粗產物。將純溶離份濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.30 g，1.0 mmol，83%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.91

(d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。MS (ESI) 296 (M+H)。

【0884】

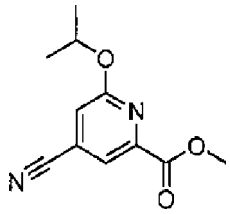
步驟C. 中間物258C. 2-異丙氧基-6-(甲氧基羰基)異菸鹼酸之製備



【0885】 向中間物258B (0.30 g，1.0 mmol)中添加TFA (2.8 mL，36 mmol)，且在室溫下攪拌反應物3 h。濃縮TFA，且將殘餘物在真空中乾燥，得到呈粗灰白色固體狀之標題化合物(0.23 g，0.96 mmol，96%產率)，其不經純化即用於下一步驟中。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.88 (br s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.34 (dt, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。MS (ESI) 240 (M+H)。

【0886】

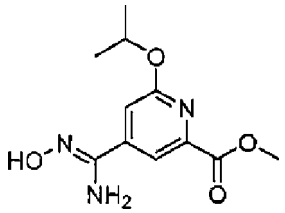
步驟D. 中間物258D. 4-氰基-6-異丙氧基吡啶甲酸甲酯之製備



【0887】 根據針對中間物20A之合成所描述之方法，使用中間物258C作為起始物質來製備標題化合物：(0.18 g，0.83 mmol，88%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.93 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.33 (dt, *J*=12.4, 6.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。MS (ESI) 221 (M+H)。

【0888】

步驟E. 中間物258E. (*Z*)-4-(*N*'-羥基甲脒基)-6-異丙氧基吡啶甲酸甲酯之製備



【0889】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物258D作為起始物質來製備標題化合物：(74 mg，0.29 mmol，35%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.14 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.40-5.19 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。MS (ESI) 254 (M+H)。

【0890】

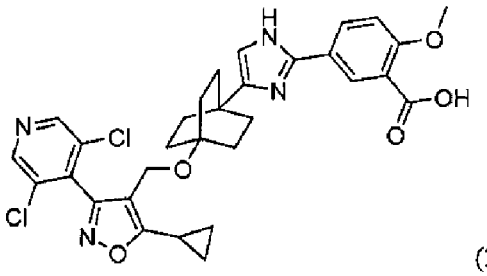
步驟F. 實例258

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物257B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.54-13.26 (br s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.40 (quin, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (dt, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 8。MS (ESI) 640 (M+H)。

【0891】

實例259

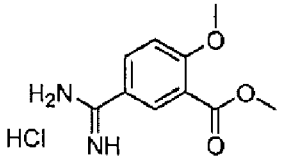
5-(4-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1*H*-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯甲酸



(259)

【0892】

步驟A. 中間物259A. 5-甲脒基-2-甲氧基苯甲酸甲酯HCl之製備



【0893】步驟1：向5-氰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(250 mg，1.3 mmol)於MeOH (0.14 mL)、水(0.029 mL)及乙醚(0.16 mL)中之0℃溶液中添加亞硫醯氯(0.095 mL，1.3 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至rt且攪拌。18 h後，藉由真空過濾收集所得沈澱，用乙醚洗滌濾餅，且將產物在50℃下真空乾燥1 h，得到用於下一步驟之粗白色固體。

【0894】步驟2：將上文步驟1之產物懸浮於MeOH (1 mL)中，接著一次性添加氨(0.24 mL，1.7 mmol) (7 M於MeOH中)。在室溫下攪拌24 h後，濃縮溶劑且將殘餘物在真空中乾燥，得到呈粗白色固體狀之標題化合物(0.26 g，1.1 mmol，80%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.40-8.94 (m, 4H), 8.15 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, $J$ = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, $J$ = 9.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。MS (ESI) 209 (M+H)。

【0895】

步驟B. 實例259

步驟1：向中間物259A (5.2 mg，0.021 mmol)及碳酸氫鉀(4.3 mg，0.043 mmol)於THF (0.10 mL)及水(0.10 mL)中之溶液中添加中間物252C

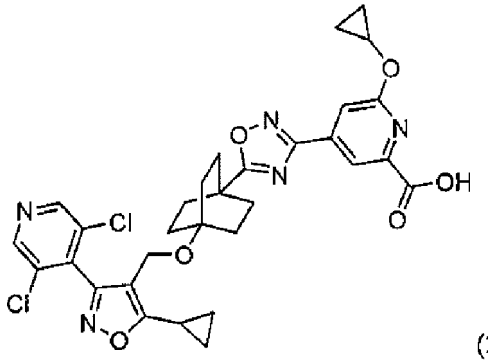
(10 mg，0.021 mmol)。在密封反應小瓶中在65℃下攪拌20 h後，將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋並過濾。濃縮濾液且粗殘餘物用於下一步驟。

【0896】 步驟2：將上文步驟1之產物溶解於THF (0.50 mL)及1 M NaOH (水溶液) (0.50 mL)中。在65℃下攪拌3 h後，使反應物冷卻至室溫，用5%檸檬酸(水溶液)稀釋且用EtOAc萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，200 mm × 19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：在18% B下保持0分鐘，18-58% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流動速率：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(4.3 mg，7.1 μmol，33%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.87-1.71 (m, 6H), 1.48-1.35 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-0.97 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 5500。MS (ESI) 609 (M+H)。

【0897】

實例260

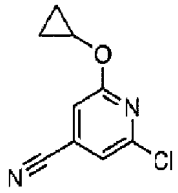
6-環丙氧基-4-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸



(260)

【0898】

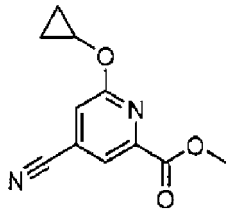
步驟A. 中間物260A. 2-氯-6-環丙氧基異菸鹼腈之製備



【0899】 向環丙醇(0.18 mL，2.9 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之室溫溶液中緩慢添加氫化鈉(0.17 g，4.3 mmol) (於礦物油中之60%分散液)。攪拌10 min後，添加2,6-二氯異菸鹼腈(0.50 g，2.9 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物2.5 h。冷卻至室溫後，將反應物用EtOAc稀釋，用1 M HCl (水溶液)及鹽水洗滌。有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；13 min梯度；0% B至25% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(0.35 g，1.8 mmol，62%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.24 (tt, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 0.87-0.78 (m, 2H), 0.78-0.68 (m, 2H)。MS (ESI) 195 (M+H)。

【0900】

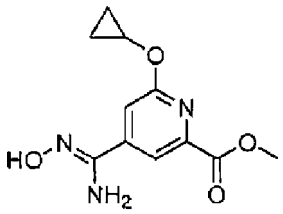
步驟B. 中間物260B. 4-氰基-6-環丙氧基吡啶甲酸甲酯之製備



【0901】 根據針對中間物258B之合成所描述之方法，使用中間物260A作為起始物質來製備標題化合物：(0.21 g，0.96 mmol，53%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.06-7.98 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.34 (tt, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.76-0.69 (m, 2H)。MS (ESI) 219 (M+H)。

【0902】

步驟C. 中間物260C. (*Z*)-6-環丙氧基-4-(*N*'-羥基甲脒基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0903】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物260B作為起始物質來製備標題化合物：(0.22 mg，0.86 mmol，91%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 0.85-0.76 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H)。MS (ESI) 252 (M+H)。

【0904】

步驟D. 實例260

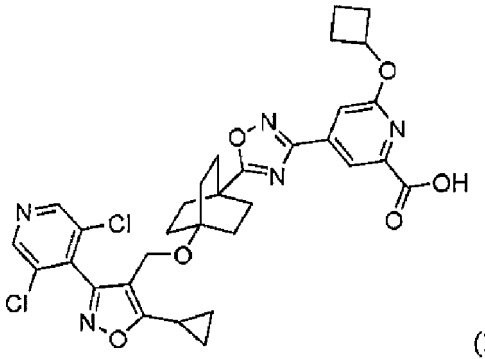
根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物260C反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ

8.81 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.08 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 0.81 (br d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.72 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 39。MS (ESI) 638 (M+H)。

【0905】

實例261

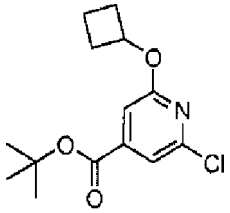
6-環丁氧基-4-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸



(261)

【0906】

步驟A. 中間物261A. 2-氯-6-環丁氧基異菸鹼酸第三丁酯之製備

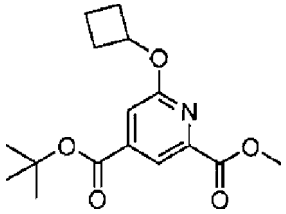


【0907】 根據針對中間物258A之合成所描述之方法，使用2-氯-6-環丁氧基異菸鹼酸(Bolli, M.H.等人 *Eur. J. Med. Chem.* 2016, *115*, 326)作為起始物質來製備標題化合物：(0.33 mg，1.2 mmol，82%產率，透明油狀物)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.35 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 7.8, 6.9 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.54 (s,

9H)。MS (ESI) 284 (M+H)。

【0908】

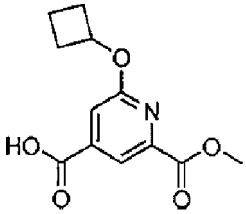
步驟B. 中間物261B. 6-環丁氧基吡啶-2,4-二甲酸4-(第三丁基)酯2-甲酯之製備



【0909】 根據針對中間物258B之合成所描述之方法，使用中間物261A作為起始物質來製備標題化合物：(0.28 mg，0.91 mmol，78%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.08 (ddd, *J* = 9.8, 7.8, 2.5 Hz, 2H), 1.80 (br d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.56 (s, 9H)。MS (ESI) 308 (M+H)。

【0910】

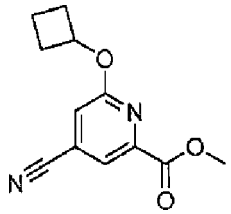
步驟C. 中間物261C. 2-環丁氧基-6-(甲氧基羰基)異菸鹼酸之製備



【0911】 根據針對中間物258C之合成所描述之方法，使用中間物261B作為起始物質來製備標題化合物：(0.27 mg，1.1 mmol，119%產率，含有TFA之粗灰白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 14.26-13.31 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.19 (quin, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H)。MS (ESI) 252 (M+H)。

【0912】

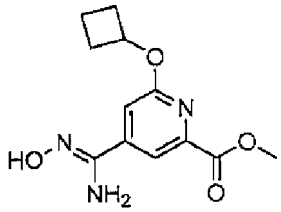
步驟D. 中間物261D. 4-氰基-6-環丁氧基吡啶甲酸甲酯之製備



【0913】 根據針對中間物20A之合成所描述之方法，使用中間物261C作為起始物質來製備標題化合物：(0.11 g，0.48 mmol，51%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.17 (quin, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.80 (q, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H)。MS (ESI) 233 (M+H)。

【0914】

步驟E. 中間物261E. (*Z*)-6-環丁氧基-4-(*N*'-羥基甲脒基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0915】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物261D作為起始物質來製備標題化合物：(0.12 g，0.46 mmol，96%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.15 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.17 (quin, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H)。MS (ESI) 266 (M+H)。

【0916】

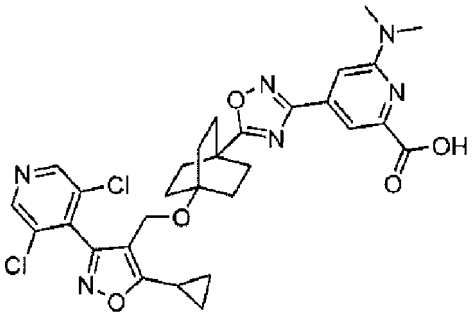
步驟F. 實例261

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物261E反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.26 (quin, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.44 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.80 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, *J* = 2.5 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 36。MS (ESI) 652 (M+H)。

【0917】

實例262

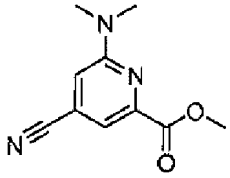
4-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-(二甲基胺基)吡啶甲酸



(262)

【0918】

步驟A. 中間物262A. 4-氰基-6-(二甲基胺基)吡啶甲酸甲酯之製備

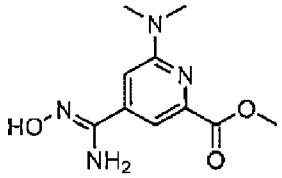


【0919】 根據針對中間物258B之合成所描述之方法，使用2-氯-6-(二甲基胺基)異菸鹼腈(Fruttardo, F.等人 WO 2014/135617)作為起始物質來製備標題化合物：(28 mg，0.14 mmol，66%產率，黃色固體)。$^1$H

NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.48-7.40 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (s, 6H)。MS (ESI) 206 (M+H)。

【0920】

步驟B. 中間物262B. (*Z*)-6-(二甲基胺基)-4-(*N*'-羥基甲脒基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0921】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物262A作為起始物質來製備標題化合物：(30 mg，0.12 mmol，91%產率，黃色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (s, 6H)。MS (ESI) 239 (M+H)。

【0922】

步驟C. 實例262

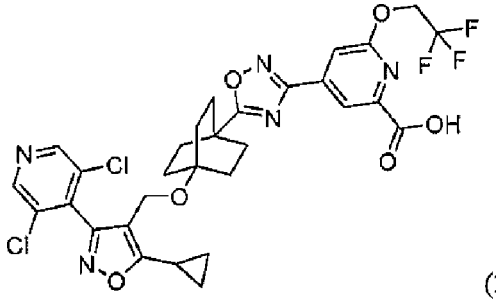
根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物262B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.15 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 53。MS (ESI) 625 (M+H)。

【0923】

實例263

4-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環

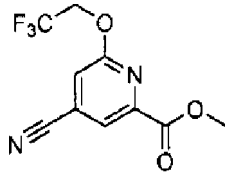
[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸



(263)

【0924】

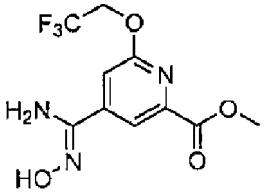
步驟A. 中間物263A. 4-氰基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0925】 根據針對中間物258B之合成所描述之方法，使用2-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)異菸鹼腈(Arvela, R.等人 WO 2012/152983)作為起始物質來製備標題化合物：(0.19 g，0.74 mmol，64%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz,氯仿-d) δ 7.99 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.90 (q, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H)。MS (ESI) 261 (M+H)。

【0926】

步驟B. 中間物263B. (*Z*)-4-(*N*'-羥基甲脒基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0927】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物263A作為起始物質來製備標題化合物：(69 mg，0.24 mmol，32%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.06 (q, *J* = 9.1 Hz,

2H), 3.89 (s, 3H)。MS (ESI) 294 (M+H)。

【0928】

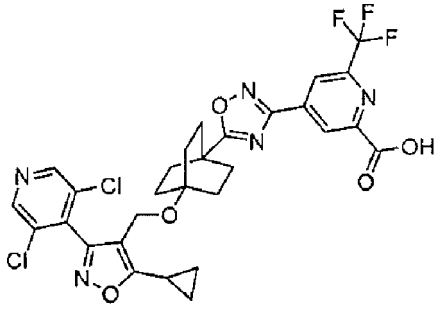
步驟C. 實例263

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物263B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.13 (q, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 95。MS (ESI) 680 (M+H)。

【0929】

實例264

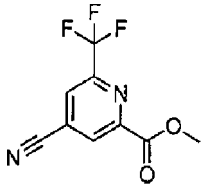
4-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲酸



(264)

【0930】

步驟A. 中間物264A. 4-氰基-6-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯之製備

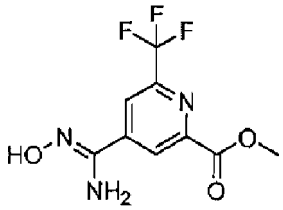


【0931】 根據針對中間物258B之合成所描述之方法，使用2-氯-6-(三氟甲基)異菸鹼腈(Rodgers, J.D.等人 WO 2012/068450)作為起始物質

來製備標題化合物：(10 mg，0.045 mmol，42%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.53 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.08 (s, 3H)。MS (ESI) 231 (M+H)。

【0932】

步驟B. 中間物264B. (Z)-4-(*N*'-羥基甲脒基)-6-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0933】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物264A作為起始物質來製備標題化合物：(6.0 mg，0.023 mmol，51%產率，白色固體)。MS (ESI) 264 (M+H)。

【0934】

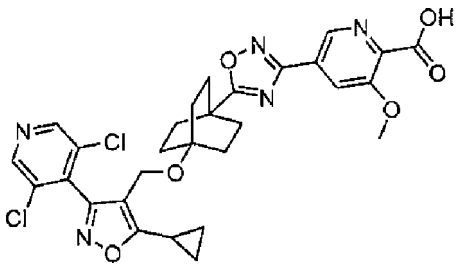
步驟C. 實例264

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物264B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.58 (br s, 1H), 8.27-8.13 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 6H), 1.49-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 180。MS (ESI) 650 (M+H)。

【0935】

實例265

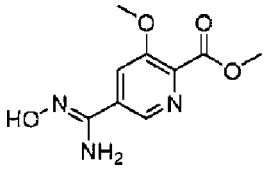
5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-甲氧基吡啶甲酸



(265)

【0936】

步驟A. 中間物265A. (*Z*)-5-(*N*'-羥基甲脒基)-3-甲氧基吡啶甲酸甲酯之製備



【0937】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用5-氰基-3-甲氧基吡啶甲酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：(15 mg，0.065 mmol，100%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 4.84 (br d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)。MS (ESI) 226 (M+H)。

【0938】

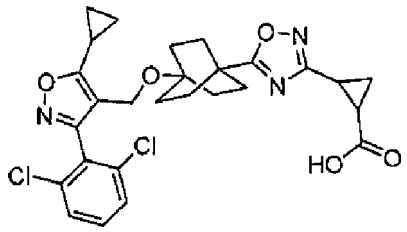
步驟B. 實例265

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物265A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.79 (br d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1500。MS (ESI) 612 (M+H)。

【0939】

實例266

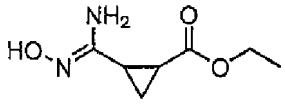
2-(5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙烷-1-甲酸



(266)

【0940】

步驟A. 中間物266A. (*Z*)-2-(*N'*-羥基甲脒基)環丙烷-1-甲酸乙酯之製備



【0941】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用2-氰基環丙烷-1-甲酸乙酯作為起始物質來製備標題化合物：(230 mg，1.4 mmol，95%產率，透明油狀物)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.94 (s, 1H), 5.43 (br s, 2H), 4.16-3.99 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 3H), 1.15-1.09 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* 173 (M+H)。

【0942】

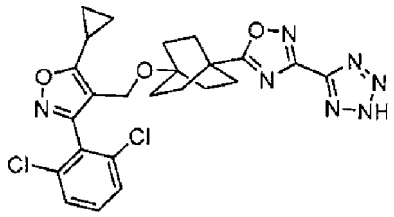
步驟B. 實例266

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物266A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.64-7.60 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 7H), 1.49-1.39 (m, 7H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 720。MS (ESI) 544 (M+H)。

【0943】

實例267

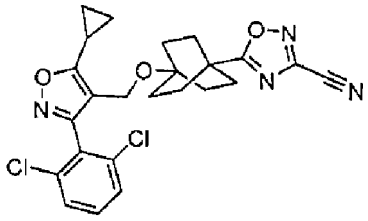
5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-3-(2*H*-四唑-5-基)-1,2,4-噁二唑



(267)

【0944】

步驟A. 中間物267A. 5-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲腈之製備



【0945】 根據針對中間物20A之合成(步驟3)所描述之方法，適當時代入實例74來製備標題化合物：(9.6 mg，0.020 mmol，59%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.64-7.61 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 6H), 1.51-1.45 (m, 6H), 1.16-1.10 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 2H)。MS (ESI) 485 (M+H)。

【0946】

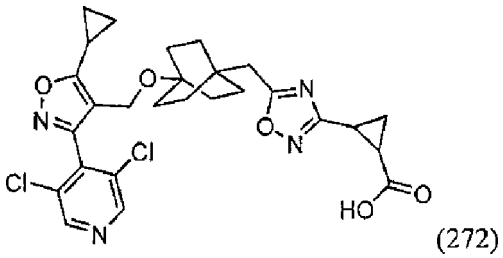
步驟B. 實例267

根據針對實例66之合成(步驟B)所描述之方法，適當時代入中間物267A來製備標題化合物：(4.3 mg，8.1 μmol，56%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.71-7.62 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.32 (ddd, *J*=13.2, 8.3, 5.2 Hz, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.57-1.43 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4400。MS (ESI) 528 (M+H)。

【0947】

實例272

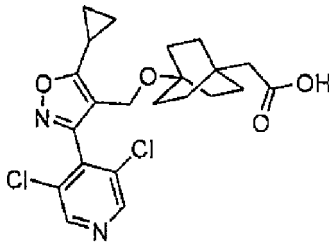
2-(5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙烷-1-甲酸



(272)

【0948】

步驟A. 中間物272A. 2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙酸之製備



【0949】 在60℃下攪拌中間物69B (30 mg，0.069 mmol)於亞硫醯氯(5.0 μl，0.069 mmol)中之混合物2 h，並濃縮。將殘餘物溶解於乙腈(0.6 mL)中，且添加三甲基矽烷基重氮甲烷(0.041 mL，0.082 mmol) (0.5 M於己烷中)。在rt下攪拌混合物2 h。向此混合物中添加三氟乙酸銀(23 mg，0.10 mmol)、TEA (0.019 mL，0.14 mmol)及$H_2O$ (0.06 mL)。在rt下攪拌混合物20 h，且過濾。濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(31 mg，0.069 mmol，100%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) 451 (M+H)。

【0950】

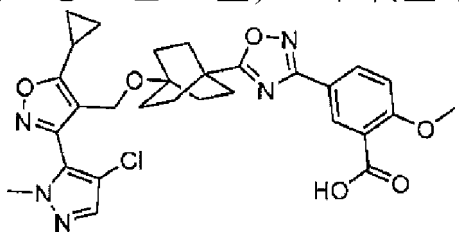
步驟B. 實例272

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物266A與中間物272A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.67 (s, 2H), 4.26-4.19 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 6H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 4H)。EC50 (nM) = 400。MS (ESI) 559 (M+H)。

【0951】

實例273

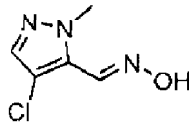
5-(5-(4-((3-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸



(273)

【0952】

步驟A. 中間物273A. (*E*)-4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醛肟之製備

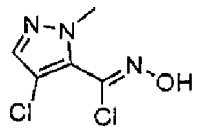


【0953】 在0℃下向羥胺鹽酸鹽(260 mg，3.8 mmol)於水(0.2 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加3 M NaOH(水溶液) (1.3 mL，3.8 mmol)。向此混合物中逐滴添加4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醛(500 mg，3.5 mmol)於EtOH (4 mL)中之溶液。在回流下攪拌反應物16 h。使混合物冷卻，濃縮EtOH，且剩餘水層用水稀釋並用EtOAc (2×)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(550 mg，3.5 mmol，100%產率)，其不經進一步純化即用於下一步

驟中。MS (ESI) 160 (M+H)。

【0954】

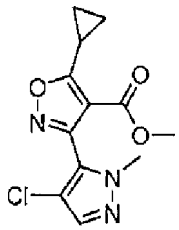
步驟B. 中間物273B. (*Z*)-4-氯-*N*-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯亞胺基氯之製備



【0955】 將中間物273A (530 mg，3.3 mmol)溶解於DMF (2.5 mL)中且加熱至40℃。在10 min之時間段內逐份添加溶解於DMF (2 mL)中之NCS (532 mg，4.0 mmol)。將反應物在40℃下攪拌48 h，接著在rt下攪拌16 h。將混合物倒入冰水中且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機物，且用EtOAc反萃取經合併之水層。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至40% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(430 mg，2.2 mmol，67%產率)。。MS (ESI) 192 (M+H)。

【0956】

步驟C. 中間物273C. 3-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-環丙基異噁唑-4-甲酸甲酯之製備

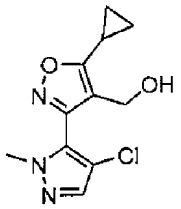


【0957】 向3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯(0.27 mL，2.2 mmol)中添加TEA (0.62 mL，4.4 mmol)，且在室溫下攪拌所得澄清溶液15 min。使反應混合物冷卻至5℃。經10 min向此溶液中添加溶解於EtOH (1 mL)中

之中間物273B (430 mg，2.2 mmol) (在添加期間，澄清溶液變成黃色/白色懸浮液)。在室溫下攪拌所得懸浮液2 h。濃縮反應混合物，且所得殘餘物用$H_2O$稀釋且用EtOAc (2×)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至40% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(320 mg，1.1 mmol，51%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 2H)。(ESI) 282 (M+H)。

【0958】

步驟D. 中間物273D. (3-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲醇之製備

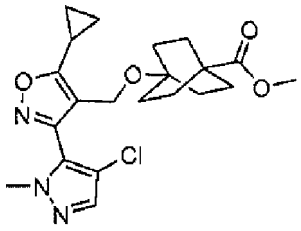



【0959】 將中間物273C (220 mg，0.78 mmol)溶解於DCM (5 mL)中，且將其冷卻至-10℃。逐滴添加DIBAL-H (2.0 mL，2.0 mmol) (於DCM中之1 M溶液)，同時維持內部反應溫度低於-5℃ (添加時間約為15分鐘)。攪拌另外15 min後，用EtOAc (0.5 mL)淬滅反應物。用EtOAc (2 mL)及飽和羅謝爾鹽(Rochelle's salt)溶液(水溶液) (2 mL)稀釋混合物。用EtOAc (2×)萃取溶液，且將有機層合併、經$Na_2SO_4$乾燥、過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A = DCM，B = MeOH；10 min梯度；0% B至10% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(190 mg，

0.73 mmol，93%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.49 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H)。MS (ESI) 254 (M+H)。

【0960】

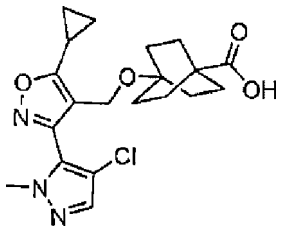
步驟E. 中間物273E. 4-((3-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【0961】向中間物273D (180 mg，0.71 mmol)及中間物4A (210 mg，0.71 mmol)於DCE (0.70 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸銀(220 mg，0.85 mmol)及2,6-二-第三丁基吡啶(0.23 mL，1.1 mmol)。在100℃下攪拌反應物1 h。使反應混合物冷卻，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明油狀物之標題化合物(180 mg，0.43 mmol，60%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.44-7.40 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.06 (tt, *J*=8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.83-1.77 (m, 6H), 1.55-1.48 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.07-0.94 (m, 2H)。MS (ESI) 420 (M+H)。

【0962】

步驟E. 中間物273F. 4-((3-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【0963】 在rt下攪拌中間物273E (180 mg，0.43 mmol)及1 M NaOH (水溶液) (4.3 mL，4.3 mmol)於MeOH (3 mL)及THF (1 mL)中之混合物2 h。濃縮有機溶劑，且用1 M HCl (水溶液) (5 mL)酸化剩餘水相。藉由真空過濾收集沈澱，且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(170 mg，0.42 mmol，98%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) 406 (M+H)。

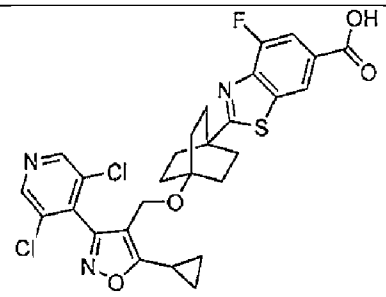
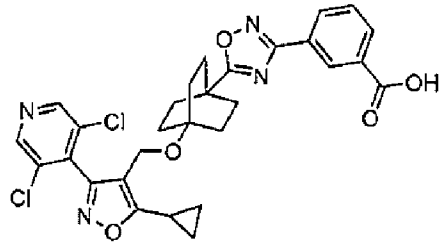
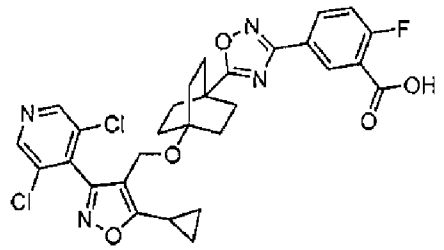
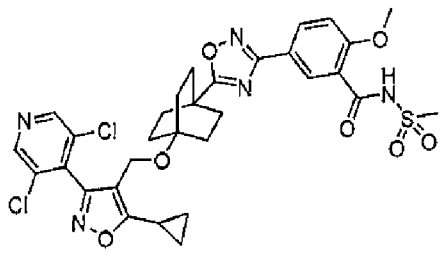
【0964】

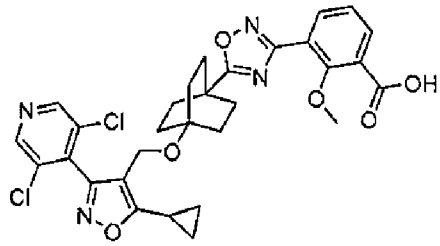
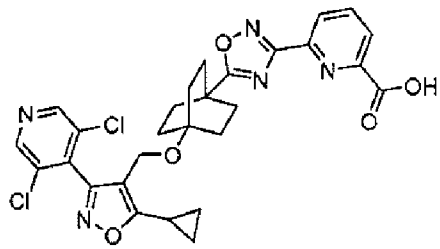
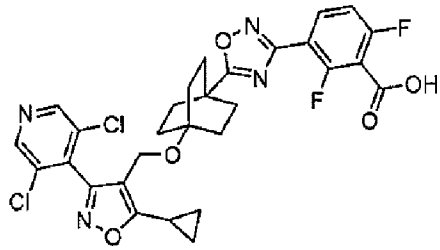
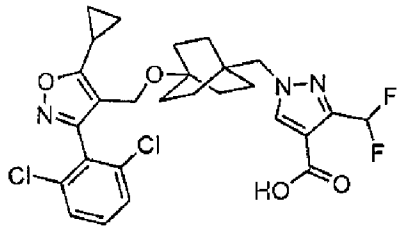
步驟F. 實例273

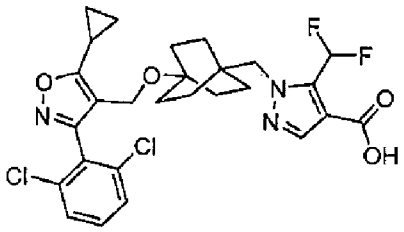
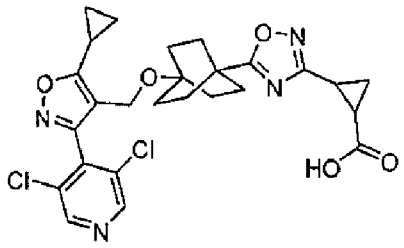
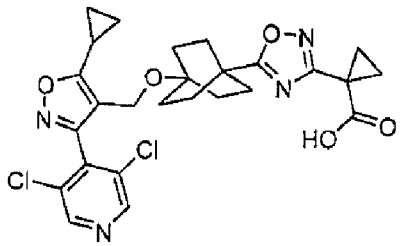
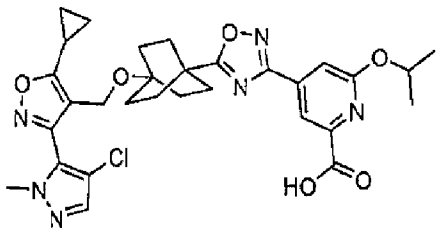
根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物69B與中間物273F反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.96-7.90 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.16-7.01 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 6H), 1.68-1.55 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H)。EC50 (nM) = 3300。MS (ESI) 580 (M+H)。

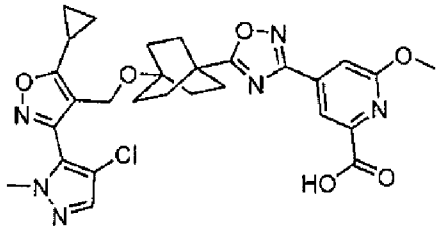
【0965】 根據本文中其他處所描述之方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備表5中之以下實例。

表5

| 實例編號 | 結構及名稱 | $^1$H NMR、FXR $EC_{50}$及MS (ESI) | 方法 |
|---|---|---|---|
| 231 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 53。MS (ESI) 588 (M+H)。 | 實例16 |
| 232 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (br s, 2H), 8.49 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.20-8.04 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 100。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例64 |
| 233 |  <br>5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.39 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (br dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 6H), 1.63-1.43 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10-0.98 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 92。MS (ESI) 599 (M+H)。 | 實例64 |
| 236 |  <br>5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基-N-(甲磺醯基)苯甲醯胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.75 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.18-7.96 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 26。MS (ESI) 688 (M+H)。 | 實例3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 237 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.34-12.97 (br s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.16 (dt, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 27。MS (ESI) 611 (M+H)。 | 實例64 |
| 247 |  <br>6-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.23-8.09 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 580。MS (ESI) 582 (M+H)。 | 實例64 |
| 248 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,6-二氟苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (br s, 2H), 7.85-7.70 (m, 1H), 7.15 (br t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1100。MS (ESI) 617 (M+H)。 | 實例64 |
| 268 |  <br>1-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.18 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.36-7.00 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.35 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.31-1.26 (m, 6H), 1.13-1.08 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H)。$EC_{50}$ (nM) = 460。MS (ESI) 566 (M+H)。 | 實例76 |

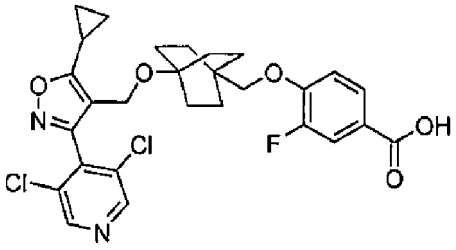
| | | | |
|---|---|---|---|
| 269 |  <br>1-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)-5-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.90 (s, 1H), 7.67-7.40 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.44 (br d, *J*=7.4 Hz, 6H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。$EC_{50}$ (nM) = 700。MS (ESI) 566 (M+H)。 | 實例76 |
| 270 |  <br>2-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙烷-1-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 6H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.41 (br s, 6H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H)。$EC_{50}$ (nM) = 1500。MS (ESI) 545 (M+H)。 | 實例64 |
| 271 |  <br>1-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)環丙烷-1-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 6H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 6H), 1.29 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H)。$EC_{50}$ (nM) = 1100。MS (ESI) 545 (M+H)。 | 實例64 |
| 274 |  <br>4-(5-(4-((3-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-異丙氧基吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 6H), 1.62-1.55 (m, 6H), 1.28 (d, *J*=6.1 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.89- 0.89 (m, 1H)。$EC_{50}$ (nM) = 890。MS (ESI) 609 (M+H)。 | 實例64 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 275 |  <br>4-(5-(4-((3-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.30 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.13-2.01 (m, 6H), 1.70-1.59 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。$EC_{50}$ (nM) = 2500。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例64 |

【0966】

實例276

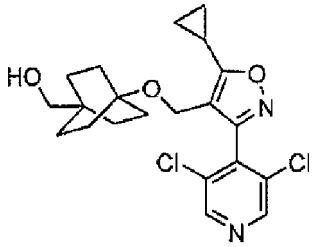
4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-氟苯甲酸



(276)

【0967】

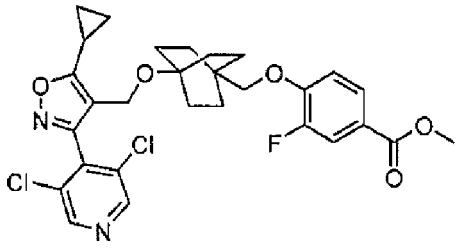
步驟A. 中間物276A. (4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇之製備



【0968】 根據針對中間物16A及中間物104A之合成所描述之組合方法，適當時代入(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲醇來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.24 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 12H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 2H)。MS (ESI) 423.0 (M+H)。

【0969】

步驟B. 中間物276B. 4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-氟苯甲酸甲酯之製備



【0970】 將中間物276A (34 mg，0.080 mmol)、3-氟-4-羥基苯甲酸甲酯(11 mg，0.067 mmol)、$Ph_3P$ (17 mg，0.064 mmol)及(*E*)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(0.013 mL，0.064 mmol)溶解於THF (0.5 mL)中，且在密封小瓶中在100℃下攪拌。1 h後，將混合物冷卻至rt，且濃縮溶劑。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至60% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明液體狀之標題化合物(24 mg，0.042 mmol，62%產率)。MS (ESI) 575.0 (M+H)。

【0971】

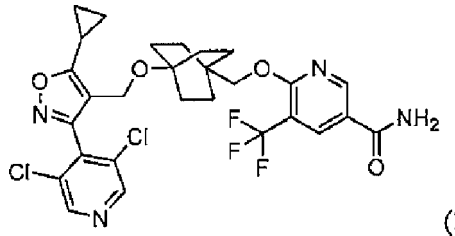
步驟C. 實例276

根據針對實例104之合成(步驟C)所描述之方法，使用中間物276B作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.96-7.48 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.50 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 170。MS (ESI) 561 (M+H)。

【0972】

實例278

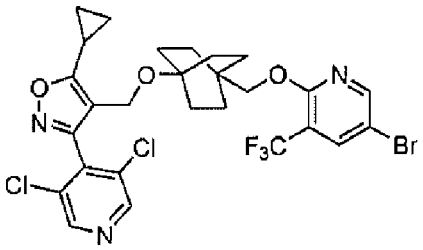
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)菸鹼醯胺



(278)

【0973】

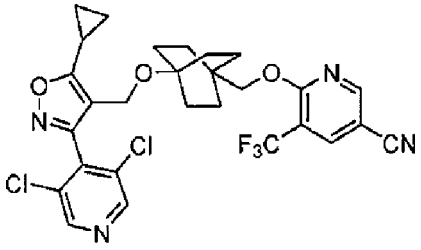
步驟A. 中間物278A. 4-(((4-((5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)氧基)甲基)-5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑之製備



【0974】 根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-醇反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (s, 2H), 8.30 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.18-1.07 (m, 2H)。MS (ESI) 645.9 (M+H)。

【0975】

步驟B. 中間物278B. 6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)菸鹼腈之製備



【0976】 用氮氣(3×)吹掃含有中間物278A (42 mg，0.065 mmol)、Xantphos (7.5 mg，0.013 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (12 mg，0.013 mmol)及氰化鋅(7.6 mg，0.065 mmol)之壓力反應小瓶。添加無水DMF (0.5 mL)並將小瓶加蓋，且在70℃下攪拌混合物。3 h後，使反應物冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc (2×)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥($Na_2SO_4$)，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至30% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物(20 mg，0.034 mmol，52%產率)。MS (ESI) 593.1 (M+H)。

【0977】

步驟C. 實例278

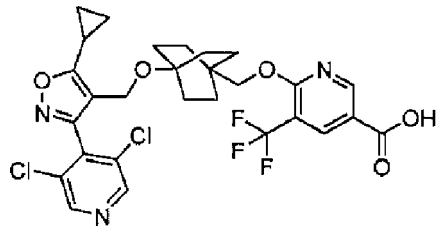
將中間物278B (20 mg，0.034 mmol)溶解於EtOH (1 mL)中，且添加5 M NaOH (水溶液) (0.1 mL，0.5 mmol)。在100℃下攪拌反應物3 h。使反應混合物冷卻，濃縮，且用1 M HCl (水溶液)酸化。用EtOAc (3×)萃取水層。濃縮經合併之有機層。經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：53-76% B經25分鐘，接著在100% B下保持2分鐘；流速：20 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(8.0 mg，39%產率)：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.91-8.85 (m, 1H), 8.81 (s,

2H), 8.34 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 620。MS (ESI) 611 (M+H)。

【0978】

實例279

6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)菸鹼酸



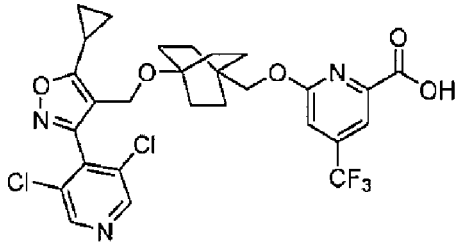
(279)

【0979】 在實例278之純化(步驟C)期間分離標題化合物：(7.6 mg，36%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.38-1.3 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 190。MS (ESI) 612 (M+H)。

【0980】

實例280

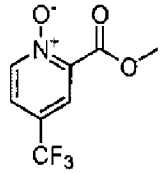
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)吡啶甲酸



(280)

【0981】

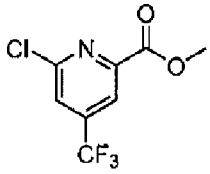
步驟A. 中間物280A. 2-(甲氧基羰基)-4-(三氟甲基)吡啶1-氧化物之製備



【0982】在rt下攪拌4-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯(300 mg，1.4 mmol)、過氧化脲(260 mg，2.7 mmol)及三氟乙酸酐(0.39 mL，2.7 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液16 h。濾出固體且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(300 mg，1.3 mmol，93%產率)。MS (ESI) 235.9 (M+H)。

【0983】

步驟B. 中間物280B. 6-氯-4-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯之製備



【0984】在回流下攪拌中間物280A (300 mg，1.3 mmol)於氧氯化磷(3 mL，32 mmol)中之懸浮液30 min。在冷卻至rt後，將反應混合物倒入冰中，用濃氫氧化銨鹼化且用DCM (3×)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至30% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色油狀物之標題化合物(180 mg，0.70 mmol，55%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.52 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) 254 (M+H)。

【0985】

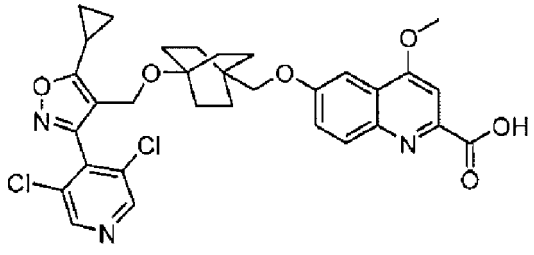
步驟C. 實例280

根據針對實例104之合成所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物280B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.31-2,21 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 3H), 1.09-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 23。MS (ESI) 612 (M+H)。

【0986】

實例282

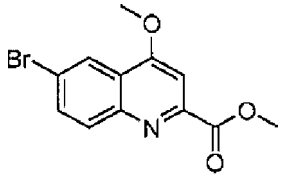
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸



(282)

【0987】

步驟A. 中間物282A. 6-溴-4-甲氧基喹啉-2-甲酸甲酯之製備

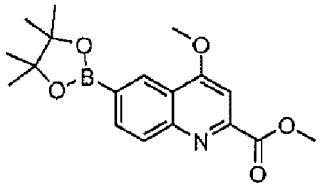


【0988】 向6-溴-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(0.6 g，2.1 mmol)於乙腈(5 mL)中之經攪拌溶液中添加碘甲烷(0.20 mL，3.2 mmol)及$K_2CO_3$ (0.44 g，3.2 mmol)。在60℃下攪拌反應物3 h。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；

流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(530 mg，1.8 mmol，84%產率)。

【0989】

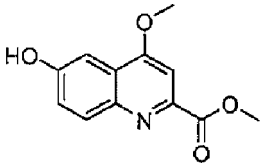
步驟B. 中間物282B. 4-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【0990】 將中間物282A (530 mg，1.8 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼喃) (590 mg，2.3 mmol)及乙酸鉀(530 mg，5.4 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之攪拌混合物用氮氣沖洗2 min。向此混合物中添加Pd(dppf)$Cl_2$·$CH_2Cl_2$加合物(290 mg，0.36 mmol)，且在90℃下攪拌反應物3 h。在冷卻至rt後，反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(2×)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(270 mg，0.77 mmol，43%產率)。

【0991】

步驟C. 中間物282C. 6-羥基-4-甲氧基喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【0992】 向中間物282B (270 mg，0.77 mmol)於THF (4 mL)中之經攪拌0℃溶液中添加1 M NaOH (水溶液) (1.5 mL，1.5 mmol)，接著添

加30% $H_2O_2$ (水溶液) (0.24 mL，2.4 mmol)。在0℃下攪拌反應物10 min。反應物用EtOAc稀釋且用10% $Na_2SO_3$ (水溶液)淬滅，並用水及鹽水洗滌。用EtOAc反萃取經合併之水層。合併有機層，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至60% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(150 mg，0.65 mmol，84%產率)。

【0993】

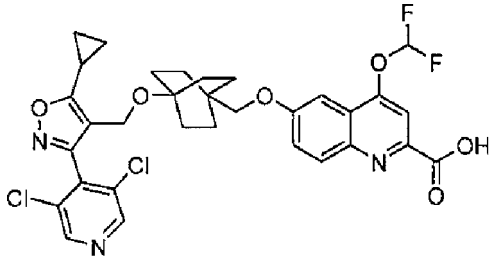
步驟D. 實例282

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物282C反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 6H), 1.40-1.28 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 60。MS (ESI) 624 (M+H)。

【0994】

實例284

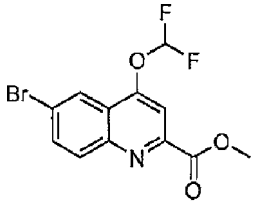
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸



(284)

【0995】

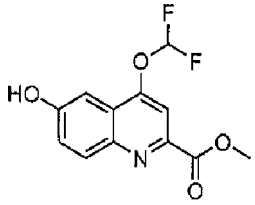
步驟A. 中間物284A. 6-溴-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【0996】 在0℃下向$Cs_2CO_3$ (980 mg，3.0 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加6-溴-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(280 mg，1.0 mmol)及氯二氟乙酸鈉(460 mg，3.0 mmol)。在80℃下攪拌反應物30 min。使反應混合物冷卻至室溫後，添加水(25 mL)。攪拌所得懸浮液1 h。藉由真空過濾收集固體，且用水(2×5 mL)洗滌濾餅。收集固體產物且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(280 mg，0.81 mmol，81%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.38 (d, *J*=2.20 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.02 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=2.20, 9.24 Hz, 1H), 7.85 (t, *J*=1.10 Hz, 1H), 6.61-7.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H)。MS (ESI) 333.9 (M+H)。

【0997】

步驟B. 中間物284B. 6-羥基-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【0998】 根據針對中間物282C之合成(步驟B及C)所描述之方法，使用中間物284A作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=9.00 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=2.20 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=1.10 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=2.20, 9.20 Hz, 1H), 6.61-7.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H)。MS (ESI) 269.9 (M+H)。

【0999】

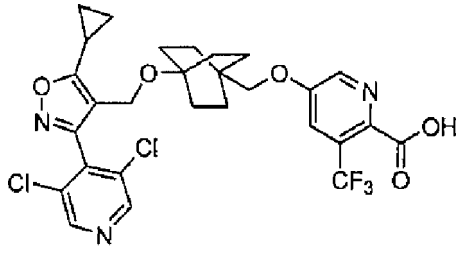
步驟C. 實例284

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物284B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.07 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (t, *J*=70 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 8。MS (ESI) 660 (M+H)。

【1000】

實例285

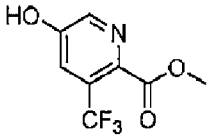
5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-(三氟甲基)吡啶甲酸



(285)

【1001】

步驟A. 中間物285A. 5-羥基-3-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯之製備



【1002】 根據針對中間物282C之合成(步驟B及C)所描述之方法，使用5-溴-3-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.41 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。MS (ESI) 221.9 (M+H)。

【1003】

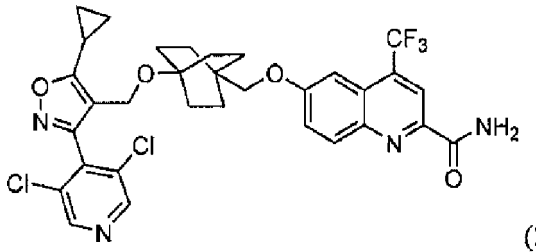
步驟B. 實例285

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物285A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84-8.77 (m, 2H), 8.44 (br s, 1H), 7.65 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.41-1.28 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 130。MS (ESI) 612 (M+H)。

【1004】

實例291

6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲醯胺



(291)

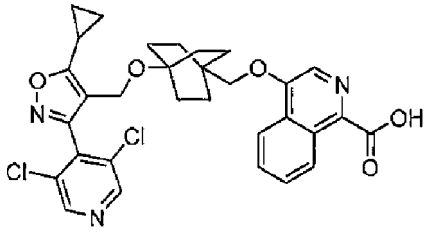
【1005】向實例105 (40 mg，0.060 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物(0.071 mL，0.24 mmol)及休尼格氏鹼(0.042 mL，0.24 mmol)。攪拌混合物15 min，接著添加氯化銨(13 mg，0.24 mmol)。攪拌16 h後，反應物用DCM稀釋且用$H_2O$洗滌。濃縮有機層。經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：50-75% B經25分鐘，接著在100% B下保持2分鐘；流速：20 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化

合物：(29 mg，0.043 mmol，72%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.18 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.65 (dd, *J*=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 230。MS (ESI) 661 (M+H)。

【1006】

實例292

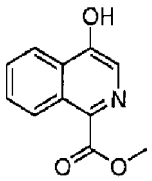
4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)異喹啉-1-甲酸



(292)

【1007】

步驟A. 中間物292A. 4-羥基異喹啉-1-甲酸甲酯之製備



【1008】 根據針對中間物282C之合成(步驟B及C)所描述之方法，使用溴異喹啉-1-甲酸甲酯作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.51-11.23 (m, 1H), 8.78-8.61 (m, 1H), 8.32-8.19 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84-7.62 (m, 2H), 3.92 (s, 3H)。MS (ESI) 204.0 (M+H)。

【1009】

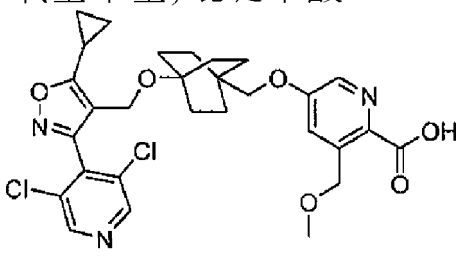
步驟B. 實例292

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物292A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80-8.73 (m, 2H), 8.20 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.05-8.05 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.77 (br s, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 9。MS (ESI) 594 (M+H)。

【1010】

實例293

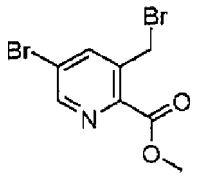
5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-(甲氧基甲基)吡啶甲酸



(293)

【1011】

步驟A. 中間物293A. 5-溴-3-(溴甲基)吡啶甲酸甲酯之製備

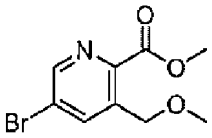


【1012】在90℃下攪拌5-溴-3-甲基吡啶甲酸甲酯(450 mg，2.0 mmol)、NBS (350 mg，2.0 mmol)及AIBN (32 mg，0.20 mmol)於四氯化碳(10 mL)中之混合物。18 h後，使反應物冷卻至rt，過濾，且用四氯化碳洗滌固體。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒，A =己

烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至60% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物(400 mg，1.3 mmol，66%產率)。MS (ESI) 307.8 (M+H)。

【1013】

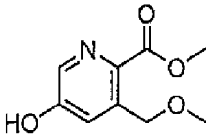
步驟B. 中間物293B. 5-溴-3-(甲氧基甲基)吡啶甲酸甲酯之製備



【1014】 向中間物293A (380 mg，1.2 mmol)於MeOH (3 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醇鈉(2.7 mL，1.4 mmol) (0.5 M於MeOH中)。攪拌反應物20 min。濃縮反應物且將殘餘物溶解於DCM中。有機層用水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒，A=己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至80% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(140 mg，0.52 mmol，42%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.67 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (s, 3H)。MS (ESI) 259.9 (M+H)。

【1015】

步驟C. 中間物293C. 5-羥基-3-(甲氧基甲基)吡啶甲酸甲酯之製備



【1016】 根據針對中間物282C之合成(步驟B及C)所描述之方法，使用中間物293B作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.50 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 4.90

(s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (s, 3H)。MS (ESI) 197.9 (M+H)。

【1017】

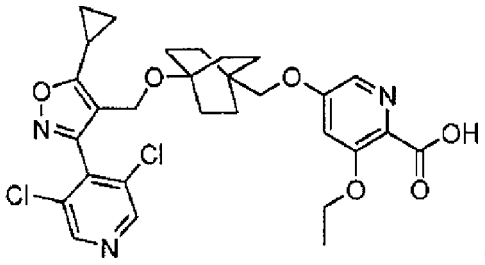
步驟D. 實例293

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物293C反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.76 (s, 2H), 8.20-8.12 (m, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.83-3.61 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.36-1.27 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 16。MS (ESI) 588 (M+H)。

【1018】

實例294

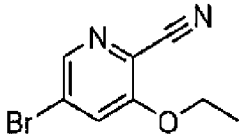
5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-乙氧基吡啶甲酸



(294)

【1019】

步驟A. 中間物294A. 5-溴-3-乙氧基2-氰基吡啶之製備

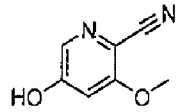


【1020】 向5-溴-3-硝基2-氰基吡啶(1.0 g，4.4 mmol)於EtOH (12 mL)中之懸浮液中添加乙醇鈉(1.6 mL，4.4 mmol) (21% w/v於EtOH中)。攪拌反應物2 min。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用$H_2O$洗

滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒，A = 己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈米色固體狀之標題化合物(670 mg，3.0 mmol，67%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.33 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.20 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.53 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) 227.0 (M+H)。

【1021】

步驟B. 中間物294B. 5-羥基-3-乙氧基2-氰基吡啶之製備



【1022】 根據針對中間物282C之合成(步驟B及C)所描述之方法，使用中間物294A作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.44-11.00 (m, 1H), 7.84 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.17 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) 165.0 (M+H)。

【1023】

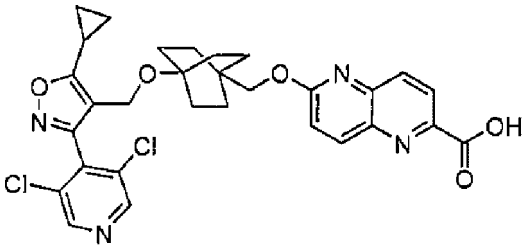
步驟C. 實例294

根據針對中間物276B及實例278之合成(步驟C)所描述之組合方法，藉由使中間物276A與中間物294B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.10 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.68 (br s, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 9H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 32。MS (ESI) 588 (M+H)。

【1024】

實例298

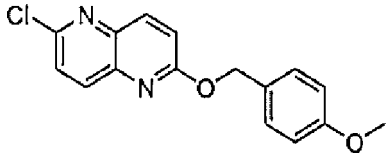
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1,5-萘啶-2-甲酸



(298)

【1025】

步驟A. 中間物298A. 2-氯-6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-1,5-萘啶之製備

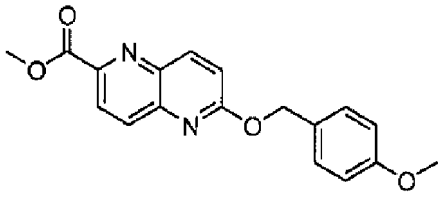


【1026】 向(4-甲氧基苯基)甲醇(140 mg，1.0 mmol)於NMP (8 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(40 mg，1.0 mmol) (於礦物油中之60%分散液)。攪拌15 min後，添加2,6-二氯-1,5-萘啶(200 mg，1.0 mmol)。攪拌30 min後，反應物用飽和$NH_4Cl$ (水溶液)淬滅且用EtOAc (3×)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(230 mg，0.75 mmol，75%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.16-8.06 (m, 2H), 7.54 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。MS (ESI) 301.0 (M+H)。

【1027】

步驟B. 中間物298B. 6-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-1,5-萘啶-2-甲酸甲酯之製

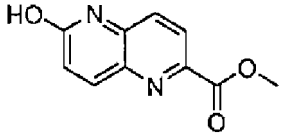
備



【1028】向中間物298A (230 mg，0.75 mmol)於MeOH (12 mL)中之懸浮液中添加Pd(dppf)$Cl_2$·$CH_2Cl_2$加合物(55 mg，0.075 mmol)，接著添加$Et_3N$ (0.21 mL，1.50 mmol)。在85℃下在一氧化碳氛圍(40-50 psi)下攪拌反應物。16 h後，將反應混合物冷卻至rt，經由矽藻土過濾且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(180 mg，0.55 mmol，74%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.42-8.34 (m, 2H), 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。MS (ESI) 325.0 (M+H)。

【1029】

步驟C. 中間物298C. 6-羥基-1,5-啶啶-2-甲酸甲酯之製備



【1030】用氮氣吹掃並沖洗中間物298B (120 mg，0.37 mmol)於EtOAc (2 mL)及EtOH (7 mL)中之經攪拌溶液。向此混合物中添加鈀/碳(90 mg，0.085 mmol) (10重量%負載，基質活性碳載體)，且再次用氮氣吹掃及沖洗混合物。在氫氣(1個大氣壓，球形瓶)下攪拌反應物。1.5 h後，過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒，A =

己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(53 mg，0.26 mmol，70%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.25 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。MS (ESI) 204.9 (M+H)。

【1031】

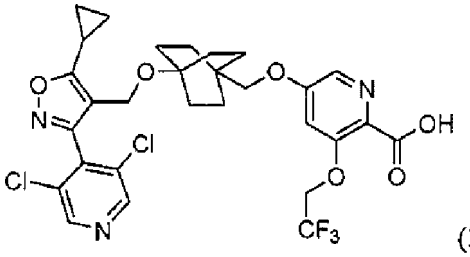
步驟D. 實例298

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物298C反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.34 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.29 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 63。MS (ESI) 595 (M+H)。

【1032】

實例300

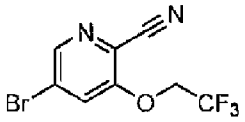
5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸




(300)

【1033】

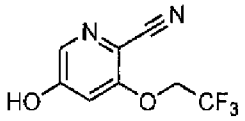
步驟A. 中間物300A. 5-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)2-氰基吡啶之製備



【1034】 向5-溴-3-硝基2-氰基吡啶(0.34 g，1.5 mmol)及2,2,2-三氟乙-1-醇(1.5 g，15 mmol)之經攪拌溶液中添加5 M NaOH (水溶液) (1.5 mL，7.5 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物。10 min後，使混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用1 M HCl (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(170 mg，0.59 mmol，39%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.33 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.48 (q, *J*=7.9 Hz, 2H)。MS (ESI) 280.9 (M+H)。

【1035】

步驟B. 中間物300B. 5-羥基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)2-氰基吡啶之製備



【1036】 根據針對中間物335B之合成所描述之方法，使用中間物300A作為起始物質來製備標題化合物(115 mg，0.527 mmol，90%產率)：$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.05 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.50 (q, *J*=7.9 Hz, 2H)。MS (ESI) 218.9 (M+H)。

【1037】

步驟C. 實例300

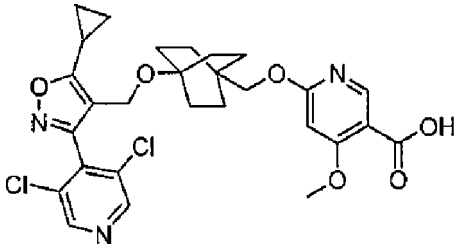
根據針對中間物276B及實例278之合成(步驟C)所描述之組合方法，

藉由使中間物276A與中間物300B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 7.93 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.80 (q, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 57。MS (ESI) 642 (M+H)。

【1038】

實例301

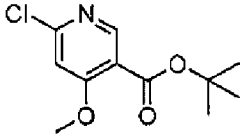
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-甲氧基菸鹼酸



(301)

【1039】

步驟A. 中間物301A. 第三丁基-6-氯-4-甲氧基菸鹼酸酯之製備



【1040】 根據針對中間物321A之合成所描述之方法，使用6-氯-4-甲氧基菸鹼酸作為起始物質來製備標題化合物：(160 mg，36%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.68 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)。MS (ESI) 243.9 (M+H)。

【1041】

步驟B. 實例301

步驟1：向中間物276A (80 mg，0.19 mmol)於無水THF (1 mL)中之

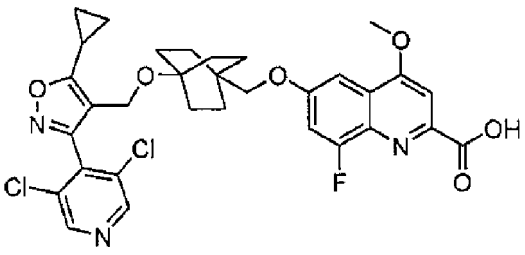
溶液中添加KO*t*Bu (32 mg，0.28 mmol)。攪拌5 min後，添加中間物301A (55 mg，0.23 mmol)。攪拌5 min後，反應物用飽和$NH_4Cl$ (水溶液)淬滅，用水稀釋且用EtOAc (3×)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥($Na_2SO_4$)且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至60% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明液體狀之第三丁酯中間物(30 mg，0.048 mmol，25%產率)。

【1042】步驟2：將步驟1之產物(30 mg，0.048 mmol)溶解於1,4-二噁烷(1 mL)及1 M HCl (水溶液) (0.48 mL，0.48 mmol)中。在100℃攪拌反應物。30 min後，使反應混合物冷卻並濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，30 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：26-66% B經20分鐘，接著在100% B下保持2分鐘；流速：45 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(2.7 mg，10%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 3H),2.35-2.28 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 42。MS (ESI) 574 (M+H)。

【1043】

實例303

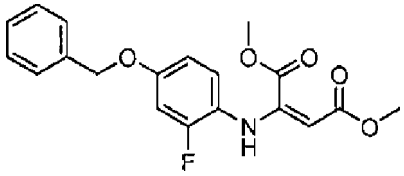
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-8-氟-4-甲氧基喹啉-2-甲酸



(303)

【1044】

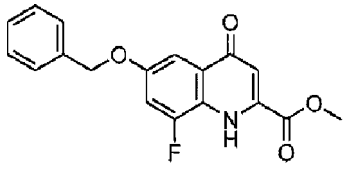
步驟A. 中間物303A. 2-((4-(苯甲氧基)-2-氟苯基)胺基)順丁烯二酸二甲酯之製備



【1045】 向4-(苯甲氧基)-2-氟苯胺(1.5 g，6.9 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加丁-2-炔二酸二甲酯(1.3 g，9.0 mmol)。攪拌5 min後，濃縮反應物。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；30 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 80 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈黃色液體狀之標題化合物(1.5 g，4.0 mmol，58%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.44 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 5H), 6.90 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*=12.2, 2.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*=8.8, 1.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。MS (ESI) 360.0 (M+H)。

【1046】

步驟B. 中間物303B. 6-(苯甲氧基)-8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸甲酯之製備

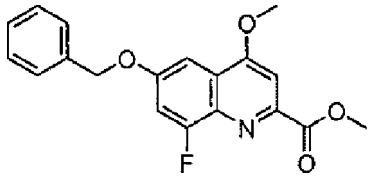


【1047】 在回流下攪拌中間物303A (1.4 g，4.0 mmol)及二苯醚(9

mL)之反應混合物。30 min後，反應物冷卻至rt且用己烷(120 mL)稀釋，此時形成膠狀固體。傾析母液。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒，A = 己烷，B = EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 80 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈米色固體狀之標題化合物(0.85 g，2.6 mmol，65%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.20-9.04 (m, 1H), 7.62 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.42 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.18 (dd, *J*=11.7, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)。MS (ESI) 328.1 (M+H)。

【1048】

步驟C. 中間物303C. 6-(苯甲氧基)-8-氟-4-甲氧基喹啉-2-甲酸甲酯之製備

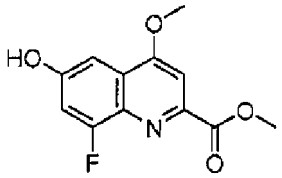


【1049】向中間物303B (90 mg，0.28 mmol)於乙腈(3 mL)中之經攪拌溶液中添加碘甲烷(0.051 mL，0.83 mmol)及$K_2CO_3$ (110 mg，0.83 mmol)。在60℃下攪拌反應物。1 h後，使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(86 mg，0.25 mmol，92%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.64-7.61 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 5.23-5.18 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.06 (s, 3H)。MS (ESI)

342.0 (M+H)。

【1050】

步驟D. 中間物303D. 8-氟-6-羥基-4-甲氧基喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1051】 根據針對中間物324C之合成所描述之方法，使用中間物303C作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.57-7.51 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.09 (br d, *J*=11.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (s, 3H)。MS (ESI) 252.0 (M+H)。

【1052】

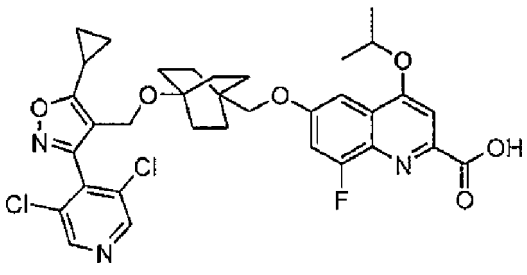
步驟E. 實例303

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物303D反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78(s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.22 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 24。MS (ESI) 642 (M+H)。

【1053】

實例304

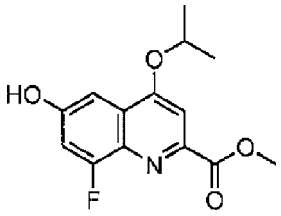
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-8-氟-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸



(304)

【1054】

步驟A. 中間物304A. 8-氟-6-羥基-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1055】 根據針對中間物303D之合成(步驟C及D)所描述之方法，使用中間物303B及2-碘丙烷作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.58-10.15 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30-6.93 (m, 2H), 5.58-4.83 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.42 (d, *J*=6.1 Hz, 6H)。MS (ESI) 280.0 (M+H)。

【1056】

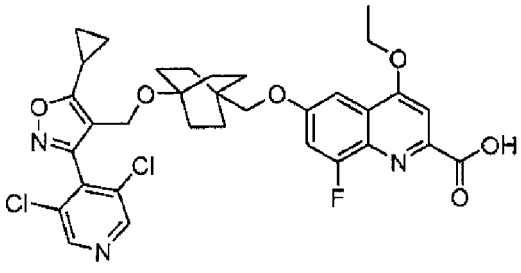
步驟B. 實例304

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物304A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H), 5.00 (dt, *J*=11.8, 5.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 6H), 1.41 (d, *J*=6.1 Hz, 6H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 11。MS (ESI) 670 (M+H)。

【1057】

實例306

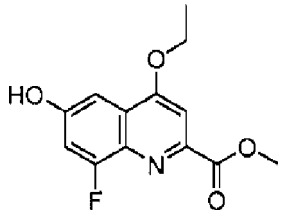
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-乙氧基-8-氟喹啉-2-甲酸



(306)

【1058】

步驟A. 中間物306A. 8-氟-6-羥基-4-乙氧基喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1059】 根據針對中間物303D之合成(步驟C及D)所描述之方法，使用中間物303B及碘乙烷作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.75 (brs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33-7.11 (m, 2H), 4.36 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.48 (t, *J*=6.9 Hz, 3H)。MS (ESI) 266.0 (M+H)。

【1060】

步驟B. 實例306

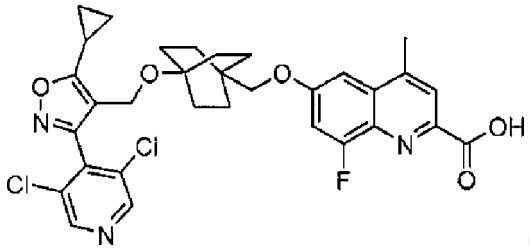
根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物306A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.52 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 4.38 (q, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.48 (br t, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.43-1.33 (m, 6H),

1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 11。MS (ESI) 656 (M+H)。

【1061】

實例307

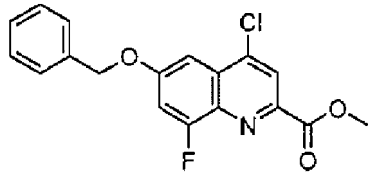
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-8-氟-4-甲基喹啉-2-甲酸



(307)

【1062】

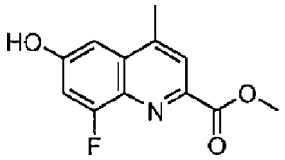
步驟A. 中間物307A. 6-(苯甲氧基)-4-氯-8-氟喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1063】 向中間物303B (320 mg，0.96 mmol)於DCM (8 mL)中之經攪拌溶液中添加乙二醯氯(0.33 mL，3.9 mmol)及DMF (1滴)。在55℃下攪拌反應物。1 h後，使混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒，A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(290 mg，0.84 mmol，87%產率)。MS (ESI) 346.0 (M+H)。

【1064】

步驟B. 中間物307B. 8-氟-6-羥基-4-甲基喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1065】根據針對中間物324C之合成(步驟B及C)所描述之方法，使用中間物307A及甲基　酸作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.81 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.24 (dd, *J*=12.1, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。MS (ESI) 236.0 (M+H)。

【1066】

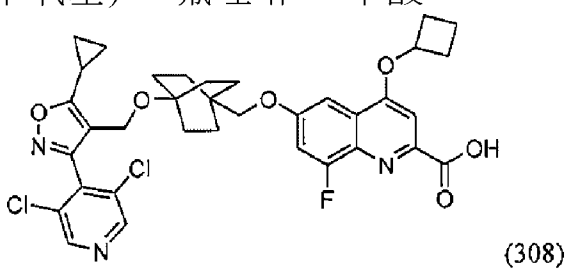
步驟C. 實例307

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物307B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 7.93 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.75 (br s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 20。MS (ESI) 626 (M+H)。

【1067】

實例308

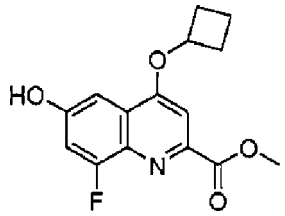
4-環丁氧基-6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-8-氟喹啉-2-甲酸



(308)

【1068】

步驟A. 中間物308A. 4-環丁氧基-8-氟-6-羥基喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1069】 根據針對中間物303D之合成(步驟C及D)所描述之方法，使用中間物303B及溴環丁烷作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.32 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.12-5.03 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.96-1.67 (m, 2H)。MS (ESI) 292.1 (M+H)。

【1070】

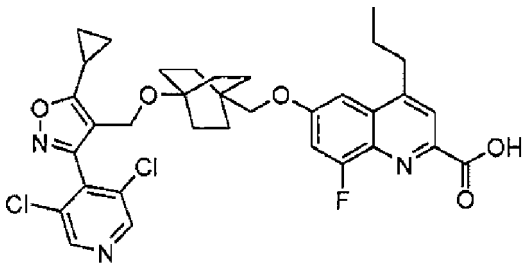
步驟B. 實例308

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物308A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 5.05 (br t, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.88 (q, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 6H), 1.42-1.34 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 12。MS (ESI) 682 (M+H)。

【1071】

實例309

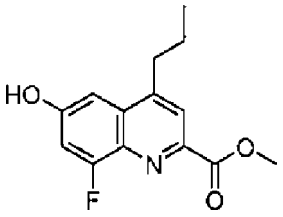
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-8-氟-4-丙基喹啉-2-甲酸



(309)

【1072】

步驟A. 中間物309A. 8-氟-6-羥基-4-丙基喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1073】 根據針對中間物324C之合成(步驟B及C)所描述之方法，使用中間物307A及丙基　酸作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.15-7.95 (m, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.07-2.95 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.06 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。MS (ESI) 264.0 (M+H)。

【1074】

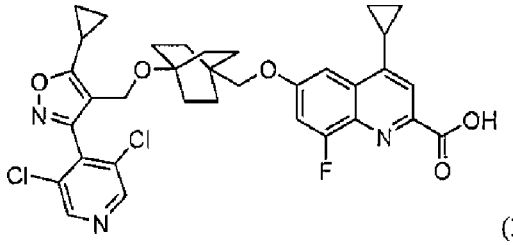
步驟B. 實例309

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物309A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.31 (br d, *J*=10.9 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.03 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.95 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 13。MS (ESI) 654 (M+H)。

【1075】

實例311

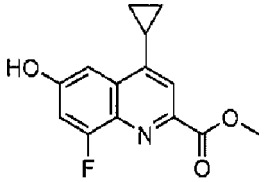
4-環丙基-6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-8-氟喹啉-2-甲酸



(311)

【1076】

步驟A. 中間物311A. 4-環丙基-8-氟-6-羥基喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1077】 根據針對中間物324C之合成(步驟B及C)所描述之方法，使用中間物307A及環丙基　酸作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J*=12.0, 6.3, 2.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.92 (d, *J*=4.8 Hz, 6H), 3.07-2.91 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.16 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 2H), 0.98 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 0.86 (dd, *J*=5.3, 1.8 Hz, 2H)。MS (ESI) 262.1 (M+H)。

【1078】

步驟B. 實例311

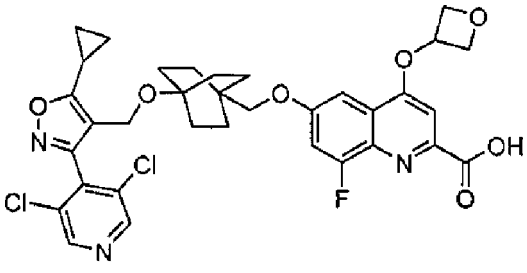
根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物311A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.63-

1.50 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 4H), 1.10-1.03 (m, 2H), 0.89-0.81(m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 9。MS (ESI) 653 (M+H)。

【1079】

實例312

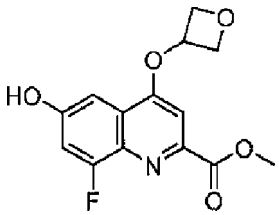
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-8-氟-4-(氧雜環丁-3-基氧基)喹啉-2-甲酸



(312)

【1080】

步驟A. 中間物312A. 8-氟-6-羥基-4-(氧雜環丁-3-基氧基)喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1081】 根據針對中間物303D之合成(步驟C及D)所描述之方法，使用中間物303B及3-碘氧雜環丁烷作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.25-10.33 (m, 1H), 7.31 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*=12.1, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.68 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.06 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.68 (dd, *J*=7.7, 4.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)。MS (ESI) 294.1 (M+H)。

【1082】

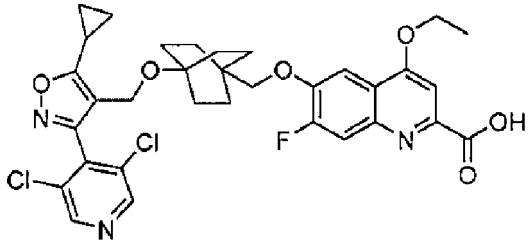
步驟B. 實例312

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物312A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.37 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 5.04 (br t, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.82-4.68 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 4H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 47。MS (ESI) 685 (M+H)。

【1083】

實例313

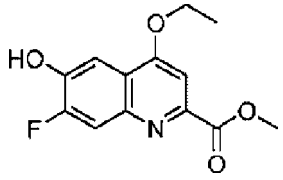
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-乙氧基-7-氟喹啉-2-甲酸



(313)

【1084】

步驟A. 中間物313A. 4-乙氧基-7-氟-6-羥基-喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1085】 根據針對中間物303D之合成(步驟C及D)所描述之方法，使用4-胺基-2-氟苯酚及碘乙烷作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.98-7.88 (m, 1H), 7.75 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.54 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.35 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.64-1.55 (m, 3H), 1.48 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) 280.1 (M+H)。

【1086】

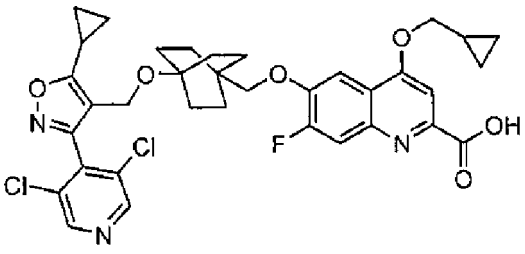
步驟B. 實例313

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物313A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 7.80 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 4.34 (q, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 6H), 1.46 (br t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.39-1.31 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 48。MS (ESI) 657 (M+H)。

【1087】

實例314

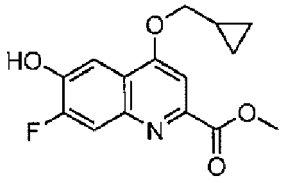
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(環丙基甲氧基)-7-氟喹啉-2-甲酸



(314)

【1088】

步驟A. 中間物314A. 4-(環丙基甲氧基)-7-氟-6-羥基-喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1089】 根據針對中間物303D之合成(步驟C及D)所描述之方法，使用4-胺基-2-氟苯酚及(溴甲基)環丙烷作為起始物質來製備標題化合物：

$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.98-7.87 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.53 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.12 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.47 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.44-1.35 (m, 1H), 0.78-0.68 (m, 2H), 0.52-0.42 (m, 2H)。MS (ESI) 306.1 (M+H)。

【1090】

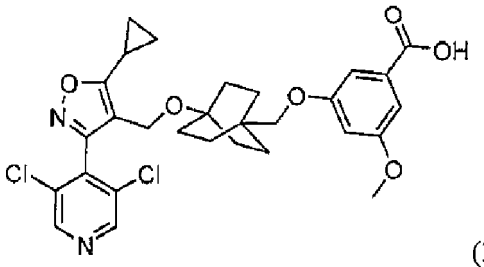
步驟B. 實例314

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物314A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.85 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.19 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 7H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 67。MS (ESI) 683 (M+H)。

【1091】

實例321

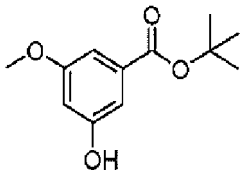
3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲酸



(321)

【1092】

步驟A. 中間物321A. 3-羥基-5-甲氧基苯甲酸第三丁酯之製備



【1093】 向3-羥基-5-甲氧基苯甲酸(80 mg，0.48 mmol)於THF (3 mL)及第三丁醇(0.30 mL，3.1 mmol)中之溶液中逐滴添加(*E*)-*N*,*N*'-二異丙基胺基甲酸第三丁酯(190 mg，0.95 mmol)。在環境溫度下攪拌反應物3 h。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用$H_2O$洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至80% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明液體狀之標題化合物(40 mg，0.18 mmol，38%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.20 (dd, *J*=2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.4, 1.3 Hz, 1H), 6.62 (t, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)。MS (ESI) 225.0 (M+H)。

【1094】

步驟B. 實例321

步驟1：將中間物276A (18 mg，0.043 mmol)、中間物321A (11 mg，0.047 mmol)、$Ph_3P$ (17 mg，0.064 mmol)及(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(0.013 mL，0.064 mmol)溶解於THF (0.5 mL)中。在密封小瓶中於100℃下攪拌混合物。1 h後，使反應物冷卻至rt，用DCM稀釋，且藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化，得到呈透明液體狀之第三丁酯(15 mg，0.024 mmol，56%產率)。

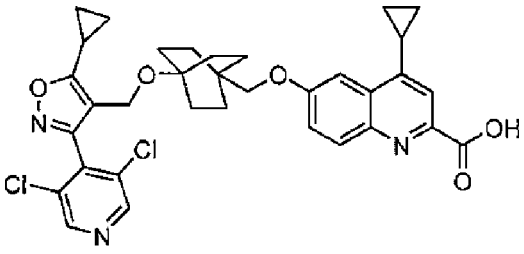
【1095】 步驟2：將上文步驟1之第三丁酯(15 mg，0.024 mmol)溶

解於1,4-二噁烷(1 mL)及1 M HCl (水溶液) (0.24 mL，0.24 mmol)中。在100℃下攪拌反應物。1 h後，使反應混合物冷卻並濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，30 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：26-66% B經20分鐘，接著在100% B下保持2分鐘；流速：45 mL/min)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(2.5 mg，20%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.00 (br d, *J*=17.1 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.53 (br d, *J*=11.3 Hz, 3H), 2.41-2.20 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 6H), 1.40-1.28 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 7。MS (ESI) 573.2 (M+H)。

【1096】

實例324

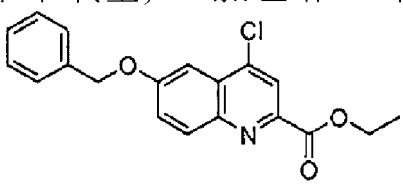
4-環丙基-6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-2-甲酸



(324)

【1097】

步驟A. 中間物324A. 6-(苯甲氧基)-4-氯喹啉-2-甲酸乙酯之製備

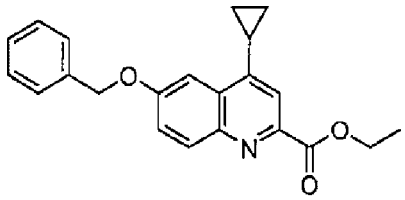


【1098】 向6-(苯甲氧基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸乙酯(100

mg，0.31 mmol)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加乙二醯氯(0.62 mL，1.2 mmol)及DMF (1滴)。在55℃下攪拌反應物1小時。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(93 mg，0.27 mmol，88%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.29-8.20 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.56 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.50 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 342.0 (M+H)。

【1099】

步驟B. 中間物324B. 6-(苯甲氧基)-4-環丙基喹啉-2-甲酸乙酯之製備

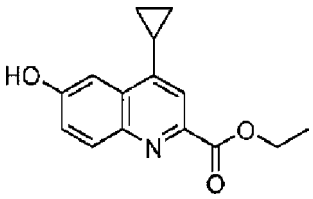


【1100】向中間物324A (45 mg，0.13 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之經攪拌溶液中添加環丙基　酸(28 mg，0.33 mmol)及$K_2CO_3$ (64 mg，0.46 mmol)。用$N_2$使混合物脫氣5 min，添加$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$加合物(9.6 mg，0.013 mmol)，且在100℃下攪拌反應物。3 h後，使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用$H_2O$洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明液體狀之標題化合物(20 mg，0.058 mmol，44%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ

8.25 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.45 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.56 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.50 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.25-1.14 (m, 2H), 0.96-0.86 (m, 2H)。MS (ESI) 348.0 (M+H)。

【1101】

步驟C. 中間物324C. 4-環丙基-6-羥基喹啉-2-甲酸乙酯之製備



【1102】 用$N_2$使中間物324B (63 mg，0.18 mmol)於EtOAc (3 mL)中之經攪拌溶液脫氣。向此混合物中添加鈀/碳(29 mg，0.0027 mmol) (10重量%負載，基質活性碳載體)。在$H_2$ (1個大氣壓，球形瓶)下攪拌反應物4 h。觀察到環丙基與正丙基產物之混合物。過濾且濃縮反應混合物。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(25 mg，0.097 mmol，54%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.88-8.42 (m, 1H), 8.11 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=9.2, 2.6 Hz, 1H), 4.50 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.46-2.21 (m, 1H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.20-1.09 (m, 2H), 0.97-0.82 (m, 2H)。MS (ESI) 258.2 (M+H)。

【1103】

步驟D. 實例324

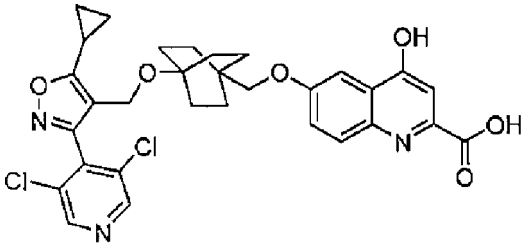
根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物

276A與中間物324C反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 8.05 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J*=10.3 Hz, 2H), 7.47 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.36-2.20 (m, 1H), 1.59 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.29-1.12 (m, 5H), 1.08 (br s, 2H), 0.85 (br d, *J*=3.6 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 22。MS (ESI) 634.2 (M+H)。

【1104】

實例327

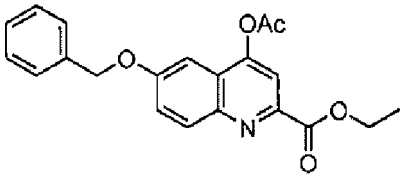
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-羥基喹啉-2-甲酸



(327)

【1105】

步驟A. 中間物327A. 4-乙醯氧基-6-(苯甲氧基)喹啉-2-甲酸乙酯之製備

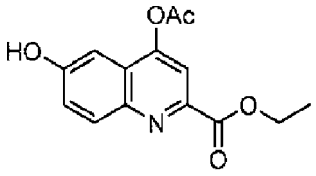


【1106】向6-(苯甲氧基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸乙酯(80 mg，0.25 mmol)於乙腈(3 mL)中之經攪拌溶液中添加休尼格氏鹼(0.086 mL，0.50 mmol)及乙醯氯(0.021 mL，0.30 mmol)。在rt下攪拌反應物3 h。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A = 己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 12

mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(90 mg，0.27 mmol，100%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.24 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59-7.34 (m, 6H), 7.22 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.54 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). MS (ESI) 366.1 (M+H)。

【1107】

步驟B. 中間物327B. 4-乙醯氧基-6-羥基喹啉-2-甲酸乙酯之製備




【1108】根據針對中間物324C之合成所描述之方法，使用中間物327A作為起始物質來製備標題化合物：(54 mg，0.196 mmol，90%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.69 (br d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (dd, *J*=9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 4.46 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.35 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 276.1 (M+H)。

【1109】

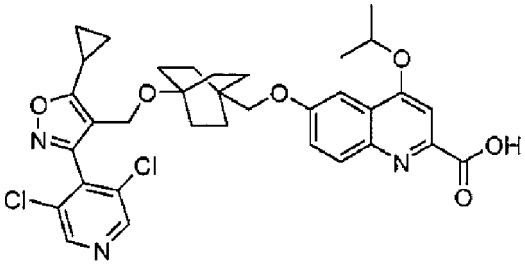
步驟C. 實例327

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物327B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.96 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.49-7.33 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.24 (br s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 6H), 1.53-1.39 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 170。MS (ESI) 610.3 (M+H)。

【1110】

實例328

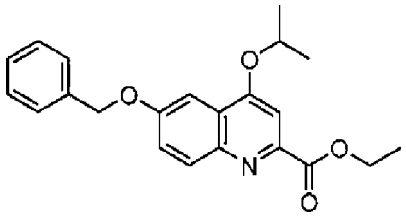
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸



(328)

【1111】

步驟A. 中間物328A. 6-(苯甲氧基)-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸乙酯之製備

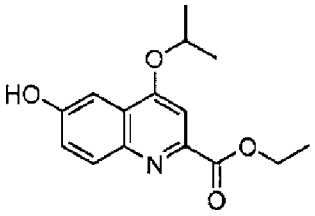


【1112】 向6-(苯甲氧基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸乙酯(80 mg，0.25 mmol)於乙腈(3 mL)中之經攪拌溶液中添加2-碘丙烷(126 mg，0.74 mmol)及$K_2CO_3$ (103 mg，0.74 mmol)。在60℃下攪拌反應物3 h。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(56 mg，0.15 mmol，62%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.13 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.94 (spt, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.54 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.56-1.45

(m, 9H)。MS (ESI) 366.2 (M+H)。

【1113】

步驟B. 中間物328B. 6-羥基-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸乙酯之製備



【1114】 根據針對中間物324C之合成所描述之方法，使用中間物328A作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.68-8.19 (m, 1H), 7.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (dd, *J*=9.2, 2.9 Hz, 1H), 4.91 (spt, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.47 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.46 (d, *J*=6.2 Hz, 6H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 276.2 (M+H)。

【1115】

步驟C. 實例328

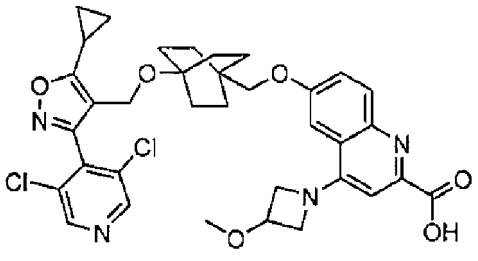
根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物328B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.00 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (dd, *J*=9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.14-4.98 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 6H), 1.45 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.44-1.36 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 15。MS (ESI) 652.3 (M+H)。

【1116】

實例329

6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]

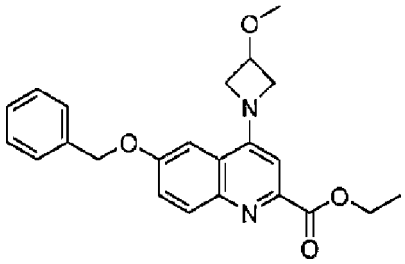
辛-1-基)甲氧基)-4-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)喹啉-2-甲酸



(329)

【1117】

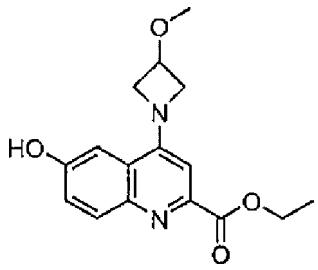
步驟A. 中間物329A. 6-(苯甲氧基)-4-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)喹啉-2-甲酸乙酯之製備



【1118】 向中間物324A (40 mg，0.12 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中添加3-甲氧基氮雜環丁烷(100 mg，1.2 mmol)及休格尼氏鹼(0.31 mL，1.8 mmol)。在100℃下攪拌反應物30 h。使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明液體狀之標題化合物(27 mg，0.069 mmol，59%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.13 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.21 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.53 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.14 (dd, *J*=8.8, 3.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.49 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 393.1 (M+H)。

【1119】

步驟B. 中間物329B. 6-羥基-4-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)喹啉-2-甲酸乙酯之製備



【1120】 根據針對中間物324C之合成所描述之方法，使用中間物329A作為起始物質來製備標題化合物(16 mg，0.053 mmol，77%產率)：$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.87 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.44 (dd, *J*=8.8, 6.6 Hz, 2H), 4.38 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.29 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 303.1 (M+H)。

【1121】

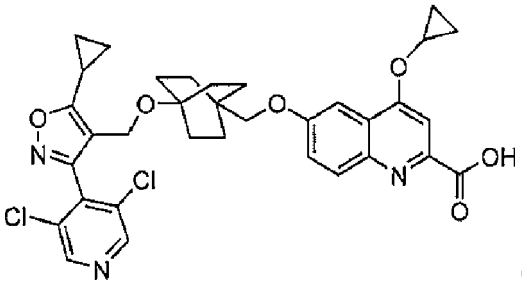
步驟C. 實例329

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物329B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (d, *J*=1.5 Hz, 2H), 8.16 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.59 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.83-3.50 (m, 7H), 3.41-3.28 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.54 (br d, *J*=8.1 Hz, 6H), 1.35 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1400。MS (ESI) 679.3 (M+H)。

【1122】

實例331

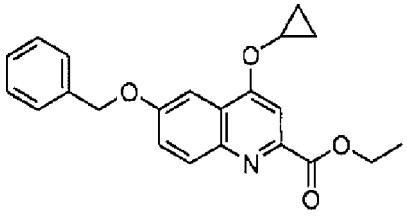
4-環丙氧基-6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-2-甲酸



(331)

【1123】

步驟A. 中間物331A. 6-(苯甲氧基)-4-環丙氧基喹啉-2-甲酸乙酯之製備

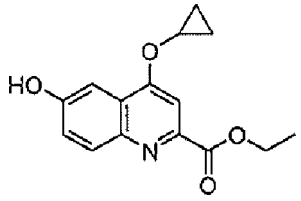


【1124】 用$N_2$使$Pd_2dba_3$ (6.7 mg，7.3 μmol)、$Cs_2CO_3$ (48 mg，0.15 mmol)及2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(14 mg，0.022 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物脫氣5 min。添加中間物324A (25 mg，0.073 mmol)及環丙醇(8.5 mg，0.15 mmol)，且在100℃下攪拌反應物16 h。使反應混合物冷卻，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (Phenomenex Luna AXIA 5m C18 30 × 100 mm管柱；在220 nm下偵測；流動速率= 40 mL/min；連續梯度：0% B至100% B經12 min + 在100% B下保持3 min，其中A = 90:10:0.1之$H_2O$:MeOH:TFA，且B = 90:10:0.1之MeOH:$H_2O$:TFA)純化粗物質，得到呈白色固體狀之標題化合物(12 mg，0.033 mmol，45%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.41 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (br dd, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.59 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.22 (tt, *J*=5.9, 2.9 Hz, 1H), 1.51 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.18-

1.00 (m, 4H)。MS (ESI) 364.1 (M+H)。

【1125】

步驟B. 中間物331B. 4-環丙氧基-6-羥基喹啉-2-甲酸乙酯之製備



【1126】根據針對中間物324C之合成所描述之方法，使用中間物331A作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.06 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.52 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.06 (tt, *J*=5.9, 3.0 Hz, 1H), 1.43 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.05-0.85 (m, 4H)。MS (ESI) 274.1 (M+H)。

【1127】

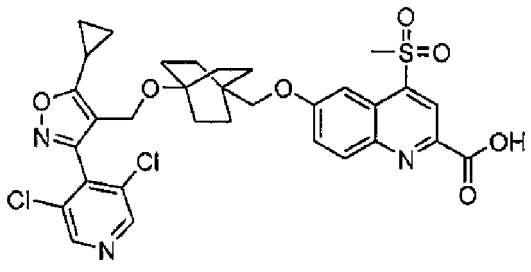
步驟C. 實例331

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物331B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.75 (s, 2H), 8.05 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.25 (br s, 1H), 1.54 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.36 (br d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=5.7 Hz, 2H), 1.05 (br s, 2H), 0.96 (br d, *J*=5.6 Hz, 2H), 0.86 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 23。MS (ESI) 650.2 (M+H)。

【1128】

實例332

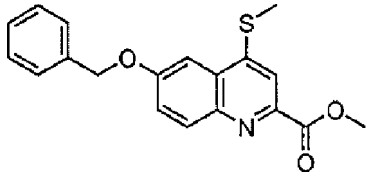
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(甲磺醯基)喹啉-2-甲酸



(332)

【1129】

步驟A. 中間物332A. 6-(苯甲氧基)-4-(甲硫基)喹啉-2-甲酸甲酯之製備

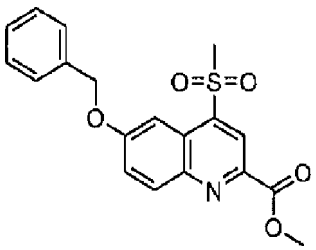


【1130】 步驟1：向中間物324A (35 mg，0.10 mmol)於MeOH (1 mL)中之經攪拌溶液中添加甲硫醇鈉(14 mg，0.21 mmol)。在60℃下攪拌反應物16 h。添加另外量的甲硫醇鈉(70 mg，1.1 mmol)，且在60℃下攪拌反應物2天。使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用1 M HCl (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之酸。MS (ESI) 326.1 (M+H)。

【1131】 步驟2：向溶解於DMF (1 mL)中的上文步驟1之產物中添加$K_2CO_3$ (38 mg，0.28 mmol)及碘代甲烷(0.14 mL，0.28 mmol)。在rt下攪拌混合物14 h。將反應混合物分配於鹽水與EtOAc之間。分離有機層，用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(44 mg，0.13 mmol，100%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.19 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。MS (ESI) 340.1 (M+H)。

【1132】

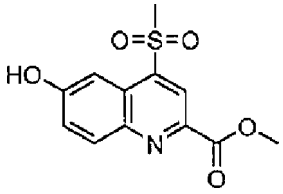
步驟B. 中間物332B. 6-(苯甲氧基)-4-(甲磺醯基)喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1133】 向中間物332A (42 mg，0.12 mmol)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加*m*CPBA (140 mg，0.62 mmol)。在rt下攪拌反應物4 h。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(35 mg，0.094 mmol，76%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.76 (s, 1H), 8.35 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)。MS (ESI) 372.1 (M+H)。

【1134】

步驟C. 中間物332C. 6-羥基-4-(甲磺醯基)喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1135】 根據針對中間物324C之合成所描述之方法，使用中間物332A作為起始物質來製備標題化合物：(12 mg，0.043 mmol，45%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.28 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)。MS (ESI) 282.0 (M+H)。

【1136】

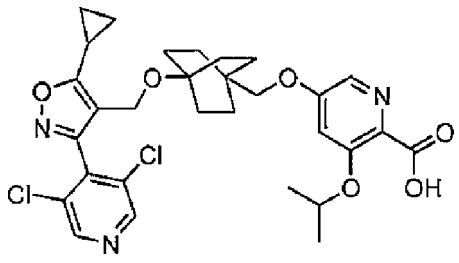
步驟D. 實例332

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物332C反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.60 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.39-2.22 (m, 1H), 1.58 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 830。MS (ESI) 672.1 (M+H)。

【1137】

實例334

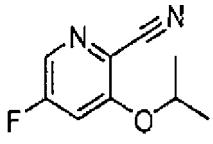
5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-異丙氧基吡啶甲酸



(334)

【1138】

步驟A. 中間物334A. 5-氟-3-異丙氧基2-氰基吡啶之製備

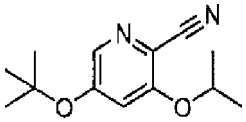


【1139】向異丙醇鈉(82 mg，1.0 mmol)於2-丙醇(2 mL)中之經攪拌溶液中添加含3,5-二氟2-氰基吡啶(140 mg，1.0 mmol)之2-丙醇(2 mL)。在rt下攪拌反應物1 h。添加另外量的異丙醇鈉(30 mg)，且反應在

20 min後完成。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用$H_2O$洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明液體狀之標題化合物(60 mg，0.33 mmol，33%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.65 (dt, *J*=12.1, 6.1 Hz, 1H), 1.47 (d, *J*=6.1 Hz, 6H)。MS (ESI) 180.3 (M+H)。

【1140】

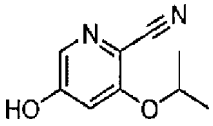
步驟B. 中間物334B. 5-(第三丁氧基)-3-異丙氧基2-氰基吡啶之製備



【1141】在0℃下向中間物334A (62 mg，0.34 mmol)於THF (1 mL)中之經攪拌溶液中添加第三丁醇鈉(0.38 mL，0.38 mmol) (1 M於THF中)。使混合物升溫至rt且攪拌2 h。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用$H_2O$洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明液體狀之標題化合物(70 mg，0.30 mmol，87%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (d, *J*=6.2 Hz, 6H)。MS (ESI) 235.2 (M+H)。

【1142】

步驟C. 中間物334C. 5-羥基-3-異丙氧基2-氰基吡啶之製備



【1143】 向中間物334B (70 mg，0.30 mmol)於DCM (6 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.23 mL，3.0 mmol)。攪拌反應物2 h。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用$H_2O$洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明液體狀之標題化合物(40 mg，0.22 mmol，75%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.93 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.68 (spt, *J*=6.1 Hz, 1H), 1.44 (d, *J*=6.1 Hz, 6H)。MS (ESI) 179.2 (M+H)。

【1144】

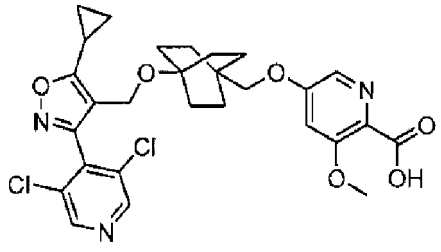
步驟D. 實例334

根據針對中間物276B及實例278之合成(步驟C)所描述之組合方法，藉由使中間物276A與中間物334C反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 4.81-4.61 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.69 (br s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.53 (br d, *J*=8.1 Hz, 6H), 1.43-1.34 (m, 6H), 1.27 (br d, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.9 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 21。MS (ESI) 602.2 (M+H)。

【1145】

實例335

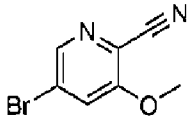
5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-甲氧基吡啶甲酸



(335)

【1146】

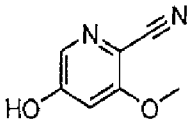
步驟A. 中間物335A. 5-溴-3-甲氧基2-氰基吡啶之製備



【1147】 在0℃下向5-溴-3-硝基2-氰基吡啶(530 mg，2.3 mmol)於MeOH (5 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醇鈉(0.58 mL，2.5 mmol)。使反應物升溫至rt且攪拌1小時。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋。有機層用$H_2O$洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(300 mg，1.4 mmol，61%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.38 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。MS (ESI) 215.0 (M+H)。

【1148】

步驟B. 中間物335B. 5-羥基-3-甲氧基2-氰基吡啶之製備



【1149】 向中間物335A (54 mg，0.25 mmol)於DMSO (0.5 mL)中之經攪拌溶液中添加乙異羥肟酸(57 mg，0.76 mmol)及$K_2CO_3$ (180 mg，1.3 mmol)。在80℃下攪拌反應物2 h。使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用$H_2O$洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟

管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(40 mg，0.27 mmol，100%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.85 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。MS (ESI) 151.2 (M+H)。

【1150】

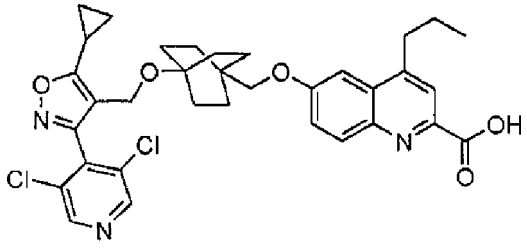
步驟C. 實例335

根據針對中間物276B及實例278之合成(步驟C)所描述之組合方法，藉由使中間物276A與中間物335B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.78 (br s, 3H), 3.42 (br s, 2H), 2.28 (br s, 1H), 1.51 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.15 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.07 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 170。MS (ESI) 574.2 (M+H)。

【1151】

實例338

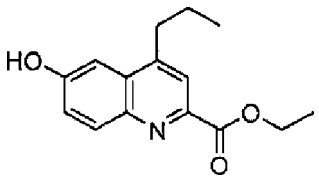
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-丙基喹啉-2-甲酸



(338)

【1152】

步驟A. 中間物338A. 6-羥基-4-丙基喹啉-2-甲酸乙酯之製備



【1153】向中間物324B (85 mg，0.25 mmol)於乙醇(5 mL)及水(1 mL)中之經攪拌溶液中添加鈀/碳(26 mg，0.024 mmol) (10重量%負載，基質活性碳載體)及甲酸銨(150 mg，2.5 mmol)。在55℃下攪拌反應物1小時。使混合物冷卻，經由矽藻土過濾且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；10% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(55 mg，0.21 mmol，87%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.05 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=9.2, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.03-2.88 (m, 2H), 1.74 (sxt, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。MS (ESI) 260.1 (M+H)。

【1154】

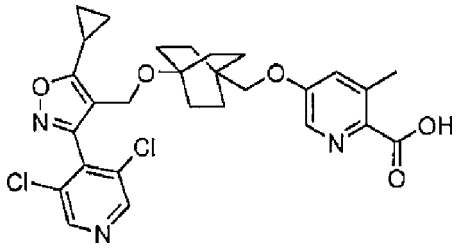
步驟B. 實例338

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物338A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.04 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.76 (br s, 2H), 3.07 (br t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.32 (br s, 1H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.58 (br d, *J*=6.1 Hz, 6H), 1.38 (br s, 6H), 1.17 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H), 0.98 (br t, *J*=7.2 Hz, 3H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 17。MS (ESI) 636.3 (M+H)。

【1155】

實例348

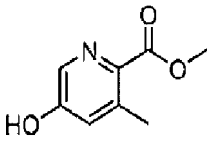
5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-甲基吡啶甲酸



(348)

【1156】

步驟A. 中間物348A. 5-羥基-3-甲基吡啶甲酸甲酯之製備



【1157】 向5-溴-3-甲基吡啶甲酸甲酯(70 mg，0.30 mmol)於DMSO (600 µl)中之經攪拌溶液中添加乙異羥肟酸(69 mg，0.91 mmol)及$K_2CO_3$ (210 mg，1.5 mmol)。在80℃下攪拌混合物5 h。使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用$H_2O$洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(17 mg，0.10 mmol，33%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 丙酮) δ 9.46 (br s, 1H), 8.10 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。MS (ESI) 168.2 (M+H)。

【1158】

步驟B. 實例348

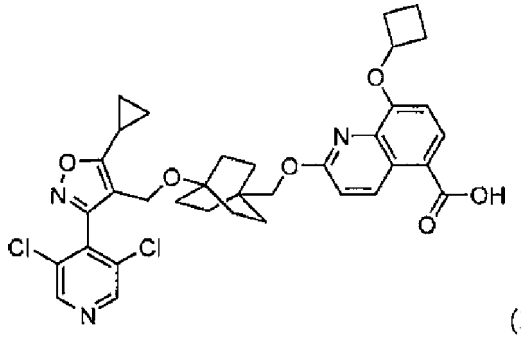
根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物

276A與中間物348A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 8.09 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.49 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.33 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 59。MS (ESI) 558.1 (M+H)。

【1159】

實例349

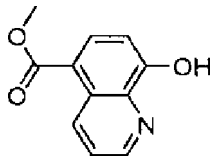
8-環丁氧基-2-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-5-甲酸



(349)

【1160】

步驟A. 中間物349A. 8-羥基喹啉-5-甲酸甲酯之製備

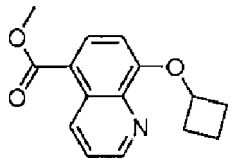


【1161】 步驟1：向3-胺基-4-羥基苯甲酸(2.0 g，13 mmol)於6 M HCl (水溶液) (10 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加丙烯醛(1.1 g，20 mmol)。在100℃下攪拌反應物2 h。使反應物冷卻至rt，添加濃$NH_4OH$直至pH約為9，且過濾反應混合物以移除固體。濾液用冰AcOH酸化至pH 4至5，且藉由真空過濾收集固體。將固體懸浮於1:1之丙酮/水(30 mL)中，且藉由真空過濾收集產物，得到呈淺棕色固體狀之所要酸(1.5 g)。

【1162】 步驟2：將粗產物酸溶解於MeOH (15 mL)及1 mL濃$H_2SO_4$中。在80℃下攪拌混合物24 h。使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用1 M NaOH (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(290 mg，1.4 mmol，11%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.53 (dd, *J*=8.7, 1.5 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J*=4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。MS (ESI) 204.2 (M+H)。

【1163】

步驟B. 中間物349B. 8-環丁氧基喹啉-5-甲酸環丁酯之製備

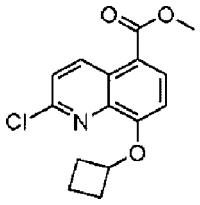


【1164】 將中間物349A (84 mg，0.41 mmol)、溴環丁烷(84 mg，0.62 mmol)及$Cs_2CO_3$ (400 mg，1.2 mmol)溶解於無水DMF (1 mL)中，且在密封小瓶中於95℃下攪拌。16 h後，使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用1 M HCl (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明液體狀之標題化合物(103 mg，0.40 mmol，97%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.45 (dd, *J*=8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.97 (dd, *J*=4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=8.4

Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.7, 4.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.93 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H)。MS (ESI) 258.2 (M+H)。

【1165】

步驟C. 中間物349. 2-氯-8-環丁氧基喹啉-5-甲酸甲酯之製備



【1166】 步驟1：向中間物349B (103 mg，0.40 mmol)於DCM (3 mL)中之經攪拌懸浮液中添加*m*CPBA (150 mg，0.52 mmol)。在rt下攪拌反應物20 h。混合物用DCM稀釋。有機層用偏亞硫酸氫鈉溶液(水溶液)、飽和$NaHCO_3$ (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物*N*-氧化物(130 mg，0.48 mmol，119%產率) (含有一些*m*CPBA)。MS (ESI) 274.2 (M+H)。

【1167】 步驟2：在0℃下向上文步驟1之產物(130 mg，0.48 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加氧氯化磷(0.053 mL，0.57 mmol)及DMF (0.018 mL，0.24 mmol)。攪拌5 min後，使反應物達至rt，且在70℃下攪拌3 h。使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用1 M NaOH (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈透明液體狀之標題化合物(50 mg，0.17 mmol，36%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.45 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.93

(quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H)。MS (ESI) 292.1 (M+H)。

【1168】

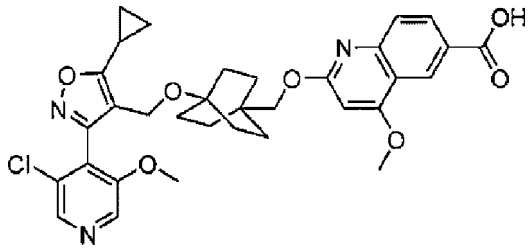
步驟D. 實例349

根據針對實例104之合成所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物349C反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.60 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.74 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.67 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 1.61-1.53 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 130。MS (ESI) 664.1 (M+H)。

【1169】

實例350

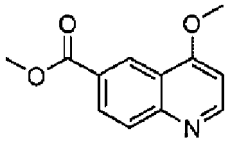
2-((4-((3-(3-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-甲氧基喹啉-6-甲酸



(350)

【1170】

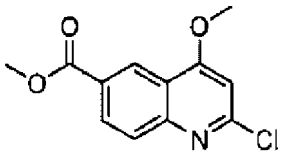
步驟A. 中間物350A. 4-甲氧基喹啉-6-甲酸甲酯之製備



【1171】 向4-溴喹啉-6-甲酸甲酯(130 mg，0.47 mmol)於MeOH (3 mL)中之經攪拌懸浮液中添加甲醇鈉(0.22 mL，0.94 mmol)。在80℃下攪拌反應物16 h。使反應混合物冷卻，濃縮且用MeOH (3 mL)溶解。向此溶液中添加濃$H_2SO_4$ (0.5 mL)，且在80℃下攪拌混合物15 h。使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用1 M NaOH (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(74 mg，0.34 mmol，73%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.97 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.84 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H)。MS (ESI) 218.2 (M+H)。

【1172】

步驟B. 中間物350B. 2-氯-4-甲氧基喹啉-6-甲酸甲酯之製備



【1173】 根據針對中間物349C之合成所描述之方法，適當時代入中間物350A來製備標題化合物：(47 mg，0.19 mmol，24%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.89 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01 (s, 3H)。MS (ESI) 252.1 (M+H)。

【1174】

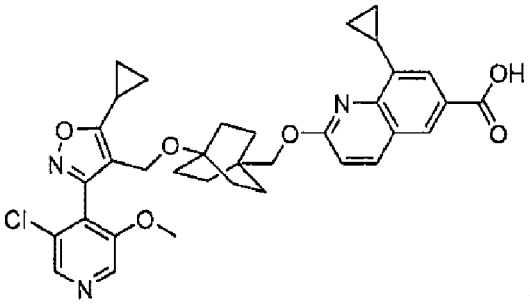
步驟C. 實例350

根據針對實例104之合成所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物350B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.54 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.26 (ddd, *J*=13.2, 8.4, 4.8 Hz, 1H), 1.67-1.49 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=3.3 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 890。MS (ESI) 620.4 (M+H)。

【1175】

實例351

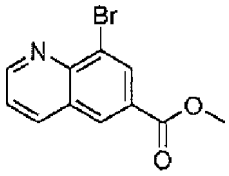
2-((4-((3-(3-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-8-環丙基喹啉-6-甲酸



(351)

【1176】

步驟A. 中間物351A. 8-溴喹啉-6-甲酸甲酯之製備

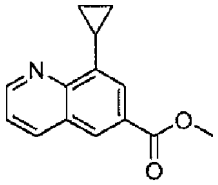


【1177】向喹啉-6-甲酸(350 mg，2.0 mmol)於TFA (1 mL)及0.3 mL濃$H_2SO_4$中之經攪拌懸浮液中添加NBS (530 mg，3.0 mmol)。在80℃下攪拌反應物16 h。使反應混合物冷卻，且用EtOAc稀釋。有機層用1 M NaOH (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於

MeOH (5 mL)及0.5 mL濃$H_2SO_4$中。在80℃下攪拌混合物3 h。使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用1 M NaOH (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(170 mg，0.64 mmol，32%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.98 (dd, *J*=4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=8.1, 4.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)。MS (ESI) 268.0 (M+H)。

【1178】

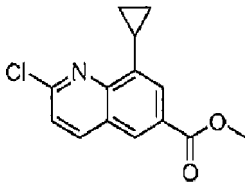
步驟B. 中間物351B. 8-環丙基喹啉-6-甲酸甲酯之製備



【1179】 根據針對中間物324B之合成所描述之方法，適當時代入中間物351A來製備標題化合物：(45 mg，0.35 mmol，80%產率，透明液體)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.07 (dd, *J*=4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.21 (tt, *J*=8.6, 5.3 Hz, 1H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 2H)。MS (ESI) 228.2 (M+H)。

【1180】

步驟C. 中間物351C. 2-氯-8-環丙基喹啉-6-甲酸甲酯之製備



【1181】 根據針對中間物349C之合成所描述之方法，適當時代入中間物351B來製備標題化合物：(13 mg，0.050 mmol，30%產率，透明液體)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.19 (tt, *J*=8.6, 5.3 Hz, 1H), 1.30-1.17 (m, 2H), 1.00-0.88 (m, 2H)。MS (ESI) 262.1 (M+H)。

【1182】

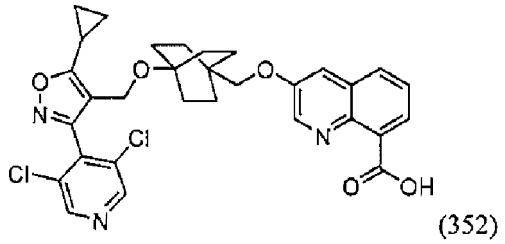
步驟D. 實例351

根據針對實例104之合成所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物351C反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.03 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (br s, 1H), 2.28 (br s, 1H), 1.56 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.38 (br s, 6H), 1.20-1.00 (m, 6H), 0.82 (br d, *J*=3.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 23。MS (ESI) 630.3 (M+H)。

【1183】

實例352

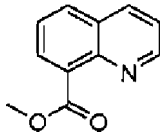
3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-8-甲酸



(352)

【1184】

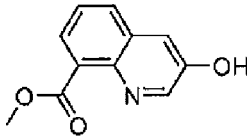
步驟A. 中間物352A. 喹啉-8-甲酸甲酯之製備



【1185】 向喹啉-8-甲酸(140 mg，0.78 mmol)於MeOH (4 mL)中之經攪拌溶液中添加濃$H_2SO_4$ (0.1 mL)。在70℃下攪拌反應物16 h。使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用1 M HCl (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色液體狀之標題化合物(110 mg，0.60 mmol，77%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.07 (dd, *J*=4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.3, 4.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H)。MS (ESI) 188.2 (M+H)。

【1186】

步驟B. 中間物352B. 3-羥基喹啉-8-甲酸甲酯之製備



【1187】 向中間物352A (110 mg，0.60 mmol)於冰乙酸(1 mL)中之經攪拌溶液中添加30% $H_2O_2$ (0.12 mL，1.2 mmol)。在70℃下攪拌反應物2 h。使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真

空中乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(30 mg，0.15 mmol，24%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.73 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.55 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。MS (ESI) 204.2 (M+H)。

【1188】

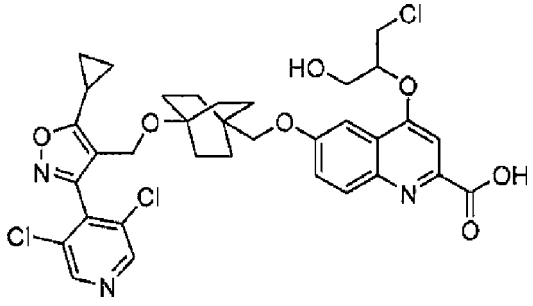
步驟C. 實例352

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物352B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 3H), 8.28 (br d, *J*=5.8 Hz, 1H), 8.18 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.76 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 6H), 1.46-1.32 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 55。MS (ESI) 594.3 (M+H)。

【1189】

實例354

4-((1-氯-3-羥基丙-2-基)氧基)-6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-2-甲酸




(354)

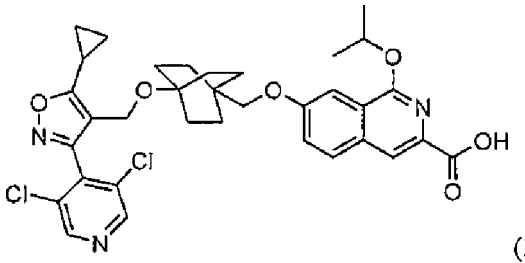
【1190】 向實例361 (20 mg，0.029 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之經攪拌溶液中添加1 M HCl (水溶液) (0.10 mL，0.10 mmol)。攪拌1 h後，濃縮反應物。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，200 mm ×19

mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水/10 mM乙酸銨；移動相B：95:5之乙腈:水/10 mM乙酸銨；梯度：在27% B下保持0分鐘，27-67% B經20分鐘，接著在100% B下保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃；溶離份收集係由UV信號引發)純化粗物質。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物：(12 mg，57%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.02 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.72 (br s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.56 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.36 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 200。MS (ESI) 702.1 (M+H)。

【1191】

實例357

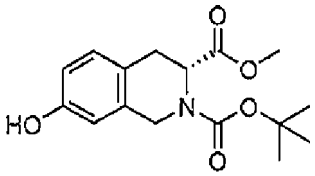
7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-異丙氧基異喹啉-3-甲酸



(357)

【1192】

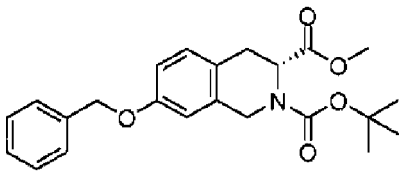
步驟A. 中間物357A. (*R*)-7-羥基-3,4-二氫異喹啉-2,3(1*H*)-二甲酸2-(第三丁基)酯3-甲酯之製備



【1193】 向(*R*)-2-(第三丁氧基羰基)-7-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-甲酸(1.0 g，3.4 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加休尼格氏鹼(1.2 mL，6.8 mmol)及碘甲烷(3.4 mL，6.8 mmol)。在65℃下攪拌反應物48 h。使反應混合物冷卻，用飽和$NH_4Cl$ (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈深棕色液體狀之標題化合物(1.5 g，4.9 mmol，143%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.98-6.86 (m, 1H), 6.69-6.49 (m, 2H), 5.04 (br dd, *J*=5.9, 2.9 Hz, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 4.37 (br t, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.18 (qd, *J*=7.4, 3.3 Hz, 1H), 3.01 (br d, *J*=4.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)。MS (ESI) 308.2 (M+H)。

【1194】

步驟B. 中間物357B. (*R*)-7-(苯甲氧基)-3,4-二氫異喹啉-2,3(1*H*)-二甲酸2-(第三丁基)酯3-甲酯之製備

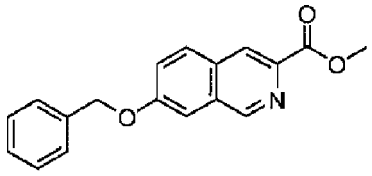


【1195】 向中間物357A (1.5 g，4.9 mmol)於DMF (15 mL)中之經攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (1.0 g，7.3 mmol)及苯甲基溴(0.76 mL，6.3 mmol)。在70℃下攪拌反應物24 h。反應混合物用EtOAc稀釋，且用$H_2O$洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A=己烷，B = EtOAc；25 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 60 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色液體狀之標題化合物(0.88 g，2.2 mmol，45%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.49-7.38 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.88-6.73 (m, 2H), 5.21-5.11 (m, 1H), 5.06 (s,

2H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.57-4.43 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 1.58 (s, 9H)。MS (ESI) 398.2 (M+H)。

【1196】

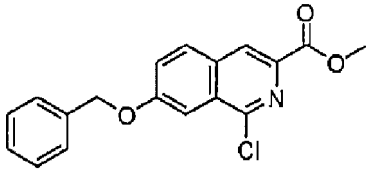
步驟C. 中間物357C. 7-(苯甲氧基)異喹啉-3-甲酸甲酯之製備



【1197】 將中間物357B (880 mg，2.2 mmol)於0.4 M HCl (水溶液) (5.5 mL，22 mmol)中之經攪拌溶液在rt下攪拌1 h。濃縮反應物且將其溶解於甲苯(5 mL)中。向此混合物中添加DDQ (1.0 g，4.4 mmol)，且在回流下攪拌反應物30 min。使反應混合物冷卻，用EtOAc稀釋且用$H_2O$洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；25 min梯度；0% B至100% B；流動速率=60 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(230 mg，0.78 mmol，35%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.23 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)。MS (ESI) 294.1 (M+H)。

【1198】

步驟D. 中間物357D. 7-(苯甲氧基)-1-氯異喹啉-3-甲酸甲酯之製備

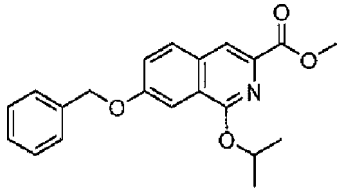


【1199】 根據針對中間物349C之合成所描述之方法，適當時代入中間物357C來製備標題化合物：(74 mg，0.23 mmol，58%產率，白色固

體)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.49-7.36 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.05 (s, 3H)。MS (ESI) 328.1 (M+H)。

【1200】

步驟E. 中間物357E. 7-(苯甲氧基)-1-異丙氧基異喹啉-3-甲酸甲酯之製備

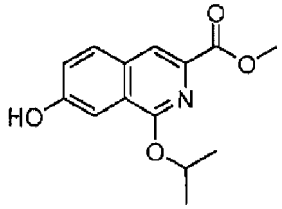


【1201】 步驟1：向中間物357D (62 mg，0.19 mmol)於2-丙醇(1.9 mL)中之經攪拌溶液中添加異丙醇鈉(62 mg，0.76 mmol)。在90℃下攪拌反應物3天。使反應混合物冷卻，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用1 M HCl (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到酸(110 mg)。MS (ESI) 338.2 (M+H)。

【1202】 步驟2：向上文步驟1之產物溶解於丙酮(5 mL)中之溶液中添加$K_2CO_3$ (53 mg，0.38 mmol)及碘甲烷(40 mg，0.285 mmol)。在60℃攪拌混合物。5 h後，使反應物冷卻，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈淺黃色液體狀之標題化合物(20 mg，0.057 mmol，30%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 1H), 5.75 (spt, *J*=6.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.50 (d, *J*=6.3 Hz, 6H)。MS (ESI) 352.2 (M+H)。

【1203】

步驟F. 中間物357F. 7-羥基-1-異丙氧基異喹啉-3-甲酸甲酯之製備



【1204】 根據針對中間物324C之合成所描述之方法，適當時代入中間物357E來製備標題化合物：(12 mg，0.046 mmol，81%產率，白色固體)。$^1$H NMR (500 MHz, 丙酮-$d_6$) δ 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.67 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.72 (spt, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.57 (d, *J*=6.3 Hz, 6H)。MS (ESI) 262.2 (M+H)。

【1205】

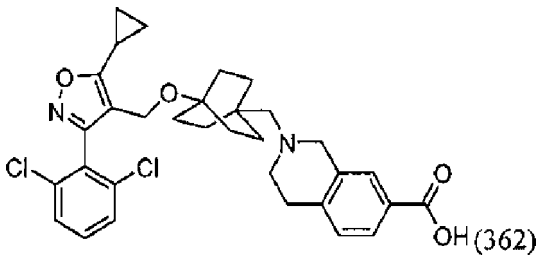
步驟G. 實例357

根據針對實例276之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物276A與中間物352B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.43 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.63 (quin, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.40 (d, *J*=6.1 Hz, 6H), 1.38-1.32 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 13。MS (ESI) 652.3 (M+H)。

【1206】

實例362

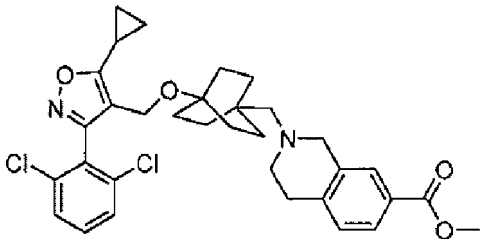
2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸



(362)

【1207】

步驟A. 中間物362A. 2-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸甲酯之製備




【1208】 向中間物121A (15 mg，0.036 mmol)於DCE (1 mL)中之溶液中添加1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸甲酯、HCl (24 mg，0.11 mmol)、冰AcOH (2滴)及3 Å分子篩(100 mg)，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(45 mg，0.21 mmol)。在85℃下攪拌反應物12 h。使反應混合物冷卻，過濾，濃縮且用EtOAc稀釋。有機層用飽和$NH_4Cl$ (水溶液)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(15 mg，0.025 mmol，71%產率)。$^1H$ NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.77 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.34 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 12H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H)。MS (ESI) 595.3

(M+H)。

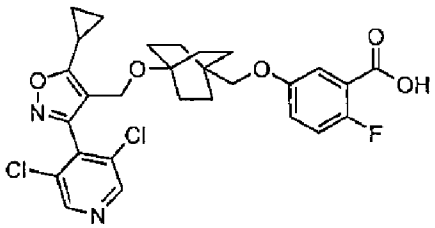
【1209】

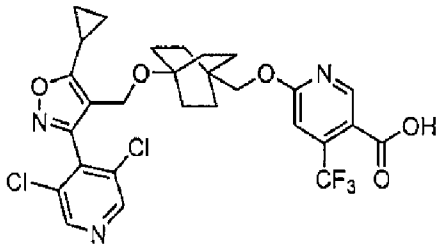
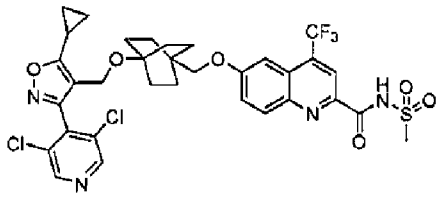
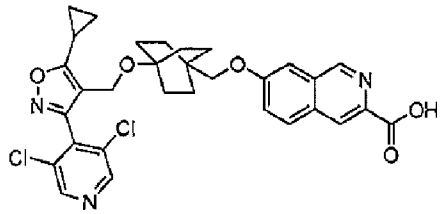
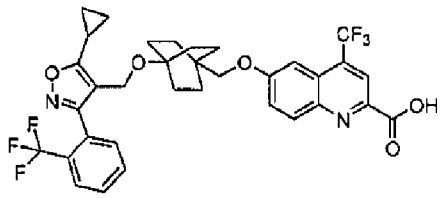
步驟B. 實例362

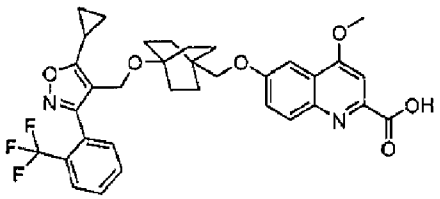
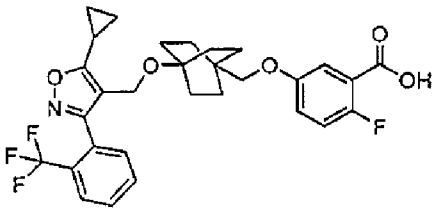
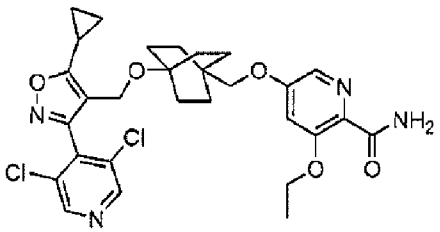
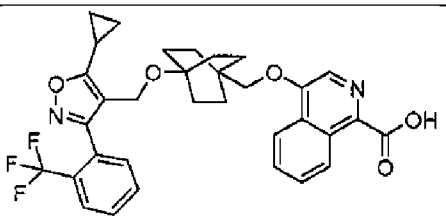
根據針對實例104之合成(步驟C)所描述之方法，使用中間物362A作為起始物質來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.66 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.62-7.48 (m, 4H), 7.18 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.79 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.38 (br d, *J*=8.5 Hz, 6H), 1.32-1.21 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 170。MS (ESI) 581.3 (M+H)。

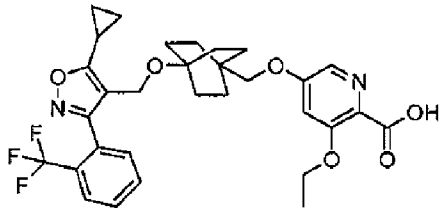
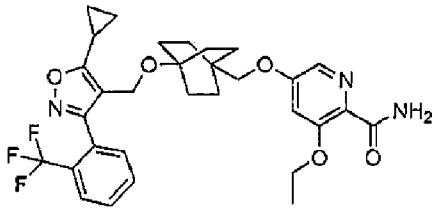
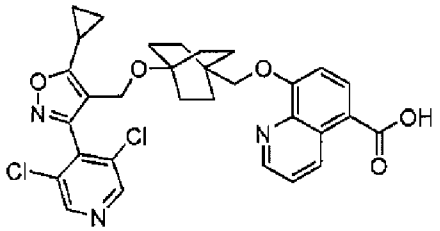
【1210】根據本文中其他處所描述之方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備(表6中之)以下實例。

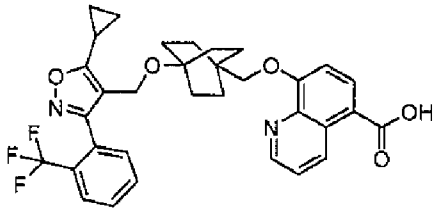
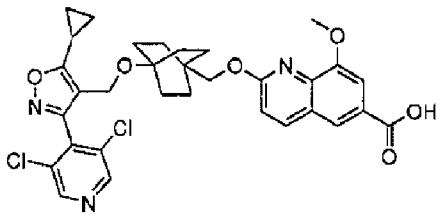
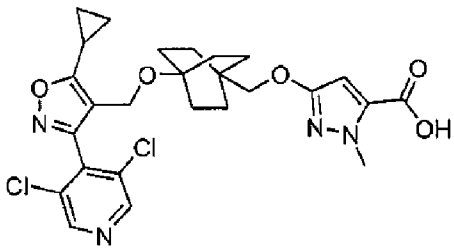
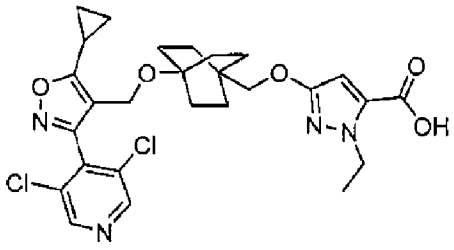
表6

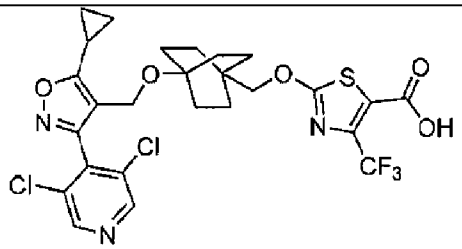
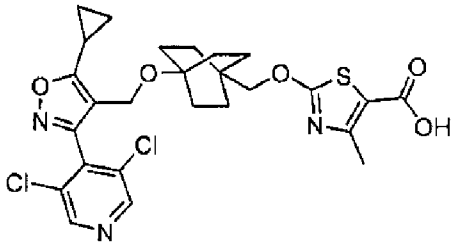
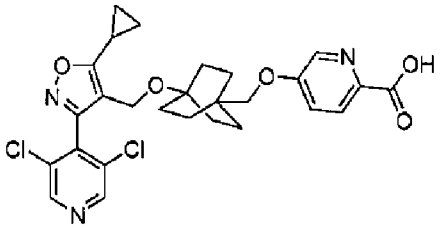
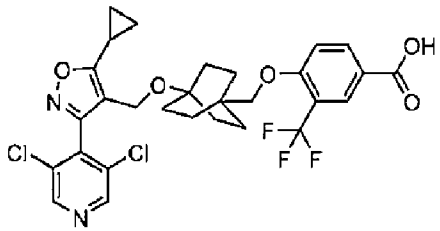
| 實例編號 | 結構及名稱 | $^1$H NMR、FXR $EC_{50}$及MS (ESI) | 方法 |
|---|---|---|---|
| 277 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.20 (dd, *J*=5.5, 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 47。MS (ESI) 561 (M+H)。 | 實例276 |

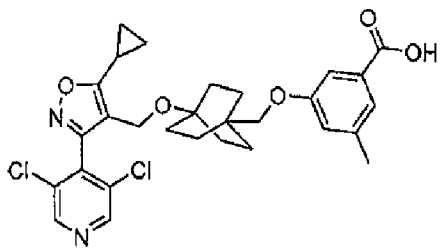
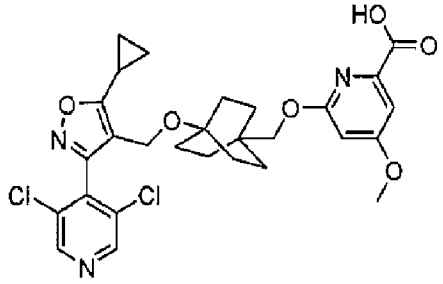
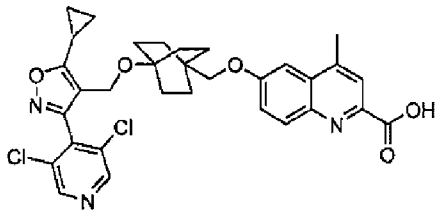
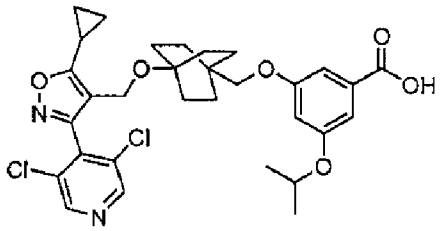
| | | | |
|---|---|---|---|
| 283 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 15。MS (ESI) 612 (M+H)。 | 實例104 |
| 286 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-*N*-(甲磺醯基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲醯胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.60 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.39-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 19。MS (ESI) 739 (M+H)。 | 實例3 |
| 287 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.19 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.44 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 96。MS (ESI) 594 (M+H)。 | 實例276 |
| 288 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.39-8.07 (m, 2H), 7.88 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.62-7.47 (m, 2H), 7.21 (br s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.92-3.64 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 250。MS (ESI) 661 (M+H)。 | 實例276 |

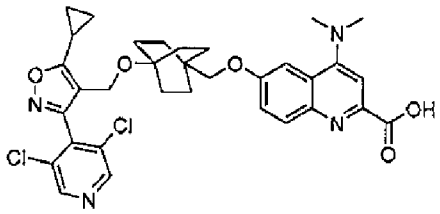
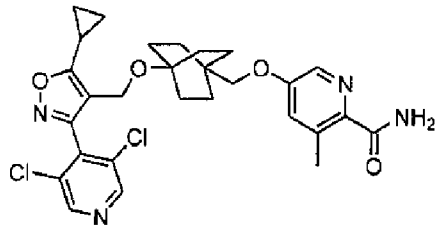
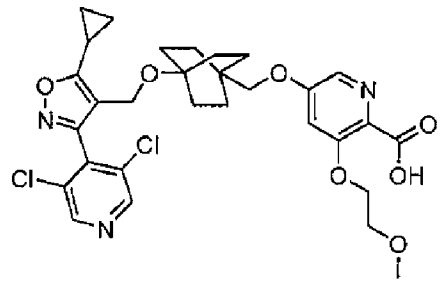
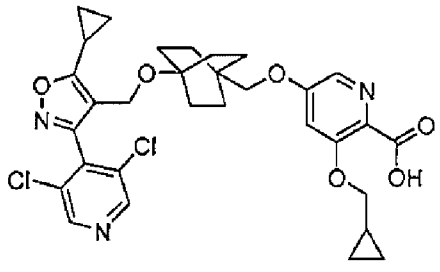
| | | | |
|---|---|---|---|
| 289 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.02-7.95 (m, 1H), 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.54 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (dd, *J*=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.34 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 150。MS (ESI) 623 (M+H)。 | 實例 276 |
| 290 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.90-7.84 (m, 1H), 7.76 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.50 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.05-0.97 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 260。MS (ESI) 560 (M+H)。 | 實例 276 |
| 295 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-乙氧基吡啶甲醯胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 7.02 (br s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 9H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 230。MS (ESI) 587 (M+H)。 | 實例 278 & 279 |
| 296 |  <br>4-((4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1- | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.21-8.14 (m, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.87 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.78 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.50 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.61 (br s, 2H), | 實例 276 |

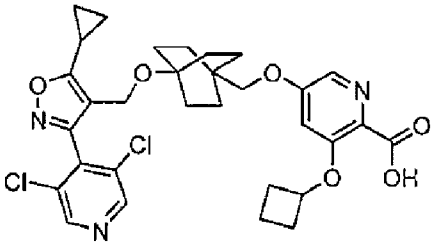
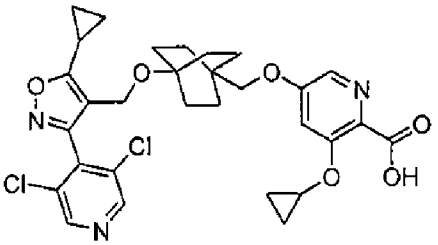
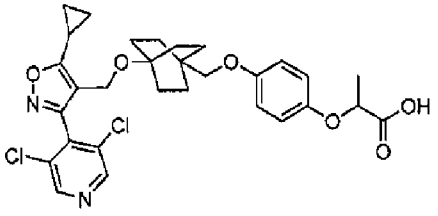
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)甲氧基)異喹啉-1-甲酸 | 2.30-2.22 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 6H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 62。MS (ESI) 593 (M+H)。 | |
| 297 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-乙氧基吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.89 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.75 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.54 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 4.17-4.05 (m, 5H), 3.69 (br s, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 6H), 1.425-1.36 (m, 6H), 1.30 (br t, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 543。MS (ESI) 587 (M+H)。 | 實例278 & 279 |
| 299 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-乙氧基吡啶甲醯胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.89 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.53 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.09 (br s, 4H), 3.67 (br s, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.44-1.37 (m, 6H), 1.31 (br t, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.14-0.90 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM)= 2300。MS (ESI) 586 (M+H)。 | 實例278 & 279 |
| 302 |  <br>8-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.45-9.34 (m, 1H), 8.93 (br d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.24 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=8.5, 4.0 Hz, 1H), 7.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 54。MS (ESI) 594 (M+H)。 | 實例276 |

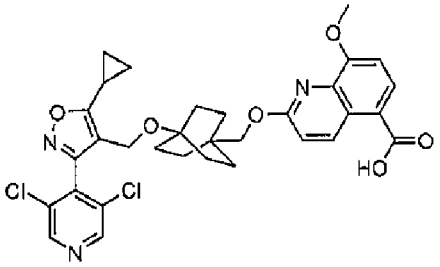
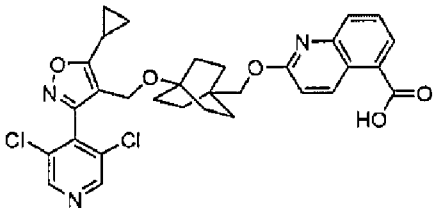
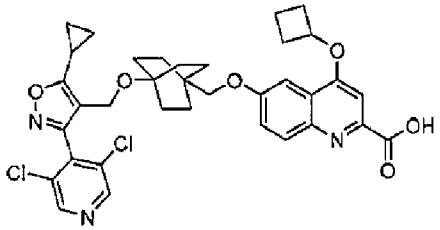
| | | | |
|---|---|---|---|
| 305 |  <br>8-((4-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.38 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.89 (br d, *J*=3.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.52 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 104。MS (ESI) 593 (M+H)。 | 實例276 |
| 310 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-8-甲氧基喹啉-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.31 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 6H), 1.41-1.29 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 62。MS (ESI) 625 (M+H)。 | 實例276 |
| 315 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.38-1.25 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 340。MS (ESI) 547 (M+H)。 | 實例276 |
| 316 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1- | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.30 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.23 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.17-1.11 (m, 2H), | 實例276 |

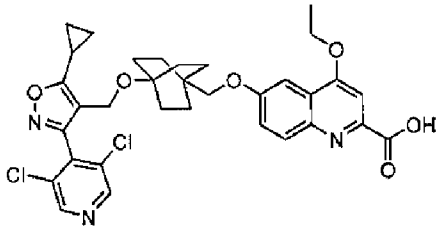
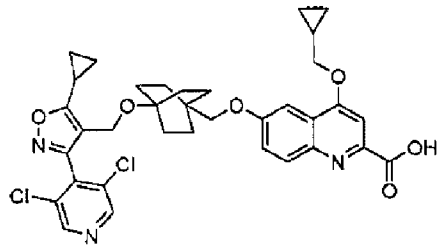
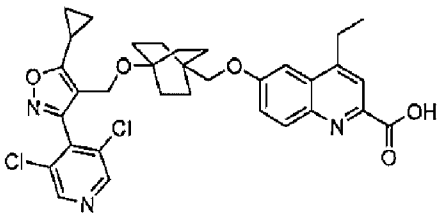
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)甲氧基)-1-乙基-1*H*-吡唑-5-甲酸 | 1.09-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 64。MS (ESI) 561 (M+H)。 | |
| 317 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.38-1.26 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 210。MS (ESI) 618 (M+H)。 | 實例104 |
| 318 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-甲基噻唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 6H), 1.36-1.25 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 180。MS (ESI) 564 (M+H)。 | 實例104 |
| 319 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.30 (br s, 1H), 7.97 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.46-1.27 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 270。MS (ESI) 543.9 (M+H)。 | 實例276 |
| 320 |  <br>4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.13 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 410。MS (ESI) 611.0 (M+H)。 | 實例276 |

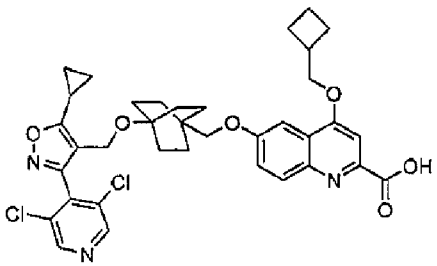
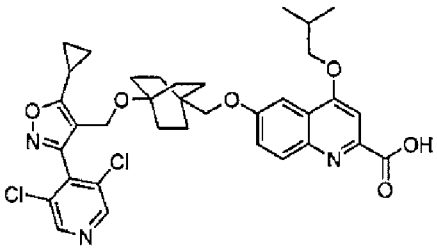
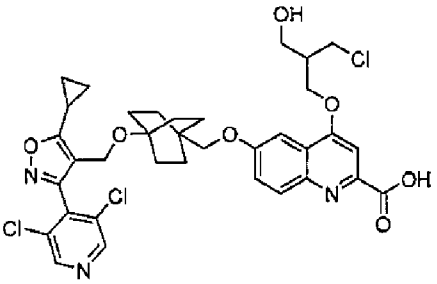
| | | | |
|---|---|---|---|
| 322 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-甲基苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.17 (br s, 3H), 2.40-2.18 (m, 1H), 1.49 (br s, 6H), 1.33 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 7。MS (ESI) 557.2 (M+H)。 | 實例 321 |
| 323 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-甲氧基吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.54-6.43 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71-3.56 (m, 3H), 2.39-2.20 (m, 1H), 1.49 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.32 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 74。MS (ESI) 574.2 (M+H)。 | 實例 104 |
| 325 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-甲基喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 8.03 (br d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.43 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.66 (br s, 3H), 2.34-2.18 (m, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.06 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 52。MS (ESI) 608.4 (M+H)。 | 實例 276 |
| 326 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-異丙氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.60 (dt, *J*=12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 17。MS | 實例 276 |

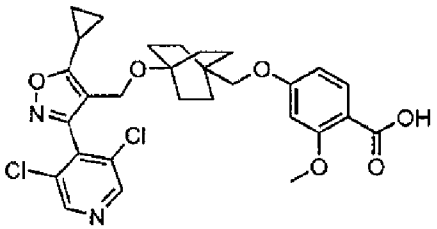
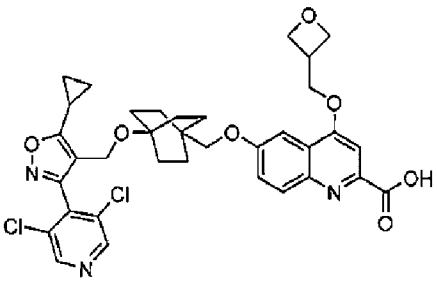
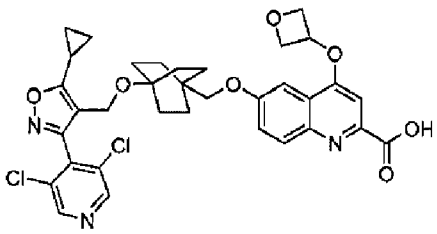
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | (ESI) 601.2 (M+H)。 | |
| 330 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(二甲基胺基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.37 (br s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.21 (br s, 6H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.57 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.16 (br dd, *J*=7.5, 2.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1500。MS (ESI) 637.1 (M+H)。 | 實例276 |
| 333 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-甲基吡啶甲醯胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.53 (br s, 3H), 2.33-2.18 (m, 1H), 1.51 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=5.9 Hz, 2H), 1.06 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 540。MS (ESI) 558.0 (M+H)。 | 實例278及279 |
| 336 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.77-3.62 (m, 5H), 3.32 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.52 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 160。MS (ESI) 617.9 (M+H)。 | 實例278及279 |
| 337 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-(環丙基甲氧基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.50 (s, 2H), 7.52 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.66 (br d, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.41 (br s, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.24 (br d, *J*=7.2 Hz, 6H), 1.08 (br s, 6H), 0.99-0.85 (m, 3H), 0.79 (br s, 2H), 0.28 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 0.07 (br d, *J*=4.0 Hz, | 實例278及279 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 27。MS (ESI) 614.1 (M+H)。 | |
| 339 |  <br>3-環丁氧基-5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.79 (quin, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.41 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.52 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.35 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 28。MS (ESI) 614.1 (M+H)。 | 實例278及279 |
| 340 |  <br>3-環丙氧基-5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (dt, *J*=5.7, 3.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.46-1.32 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.86-0.74 (m, 2H), 0.68 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 46。MS (ESI) 600.2 (M+H)。 | 實例278及279 |
| 341 |  <br>2-(4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯氧基)丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 6.75 (s, 4H), 4.54 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.48 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.42 (br d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.34 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1500。MS (ESI) 587.2 (M+H)。 | 實例276 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 342 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-8-甲氧基喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.32 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.91 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.52 (br s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 33。MS (ESI) 624.2 (M+H)。 | 實例104 |
| 343 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.14 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.02 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.93 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.71 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.11 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.56 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 75。MS (ESI) 594.0 (M+H)。 | 實例104 |
| 344 |  <br>4-環丁氧基-6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 8.03 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.10 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 3H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 6H), 1.48-1.32 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.9 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 17。MS (ESI) 664.3 (M+H)。 | 實例276 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 345 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.02 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.41 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 6H), 1.50 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 14。MS (ESI) 638.2 (M+H)。 | 實例 276 |
| 346 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(環丙基甲氧基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85 (s, 2H), 8.07 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.42 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.24 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.41-2.25 (m, 1H), 1.60 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.40 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.20 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.12 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H), 0.69 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 0.48 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS (ESI) 664.4 (M+H)。 | 實例 276 |
| 347 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-乙基喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.15-8.00 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.45 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.10 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.43-1.27 (m, 9H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 24。MS (ESI) 622.3 (M+H)。 | 實例 276 |

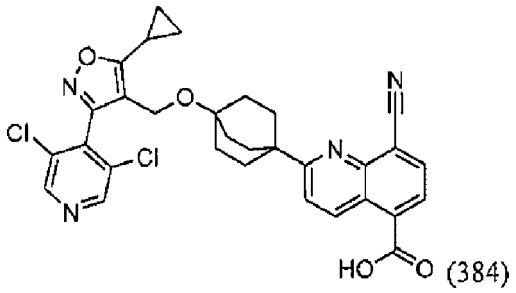
| | | | |
|---|---|---|---|
| 353 |  <br>4-(環丁基甲氧基)-6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.58-7.40 (m, 2H), 7.34 (br s, 1H), 4.30 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.98-2.78 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.14 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.92 (br s, 4H), 1.54 (br s, 6H), 1.33 (br s, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 11。MS (ESI) 678.4 (M+H)。 | 實例276 |
| 355 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-異丁氧基喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.07 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.20 (dt, *J*=13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.54 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.34 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS (ESI) 666.1 (M+H)。 | 實例276 |
| 356 |  <br>4-(3-氯-2-(羥甲基)丙氧基)-6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.02 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.39 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.55 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.42-1.28 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 110。MS (ESI) 716.2 (M+H)。 | 實例354 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 358 |  <br>4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 52。MS (ESI) 573.1 (M+H)。 | 實例276 |
| 360 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(氧雜環丁-3-基甲氧基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (br s, 2H), 8.04 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (br d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.38 (br d, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.20 (dt, *J*=11.6, 5.9 Hz, 1H), 1.58 (br d, *J*=3.4 Hz, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.16 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 140。MS (ESI) 680.1 (M+H)。 | 實例276 |
| 361 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(氧雜環丁-3-基氧基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.00 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.63 (quin, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.06 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.73 (dd, *J*=7.3, 4.6 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.56 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.23-1.12 (m, 2H), 1.12-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 71。MS (ESI) 666.3 (M+H)。 | 實例276 |

【1211】

實例384

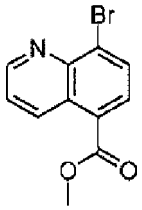
8-氰基-2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸



(384)

【1212】

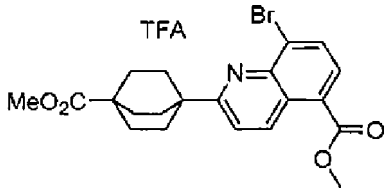
步驟A. 中間物384A. 8-溴喹啉-5-甲酸甲酯之製備



【1213】 將3-胺基-4-溴苯甲酸(3.6 g，17 mmol)、甘油(2.4 mL，33 mmol)及3-硝基苯磺酸鈉鹽(11 g，50 mmol)於75% $H_2SO_4$ (水溶液)(40 mL)中之溶液在100℃下攪拌2 h，且在140℃下攪拌1 h。使反應混合物冷卻至rt，且添加MeOH (40 mL)。在60℃下攪拌反應物。18 h後，使混合物冷卻至rt，且將其倒入冰水中，且用12 M $NH_4OH$ (水溶液)使其呈鹼性。添加EtOAc且過濾溶液。分離各層且用EtOAc (2×)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；30 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 80 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.8 g，14 mmol，85%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.48-9.35 (m, 1H), 9.10 (dd, *J*=3.9, 1.7 Hz, 1H), 8.17-8.05 (m, 2H), 7.60 (dd, *J*=8.8, 4.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。MS (ESI) 265.8, 267.8 (M+H)。

【1214】

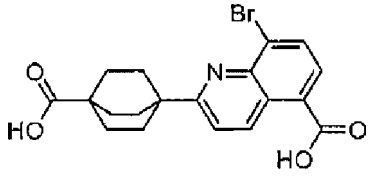
步驟B. 中間物384B. 8-溴-2-(4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸甲酯TFA之製備




【1215】 在75℃下向中間物384A (1.8 g，6.6 mmol)、硝酸銀(0.84 g，4.9 mmol)及4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(2.1 g，9.9 mmol)於10% $H_2SO_4$ (水溶液) (27 mL)中之溶液中逐滴添加過氧硫酸銨(2.3 g，9.9 mmol)於水(30 mL)中之溶液。在75℃下攪拌反應混合物10 min。將反應混合物倒至碎冰上，且用12 M $NH_4OH$ (水溶液)使其呈鹼性。用EtOAc (3×)萃取溶液，且用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2 × 100 mm；移動相B：90:10之MeOH:$H_2O$/0.1%TFA；移動相A = 10:90之MeOH:$H_2O$/0.1% TFA；梯度：40-100% B經10分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物，得到呈米色固體狀之標題化合物(1.7 g，3.9 mmol，59%產率)。MS (ESI) 432.0, 434.0 (M+H)。

【1216】

步驟C. 中間物384C. 8-溴-2-(4-羧基雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸之製備

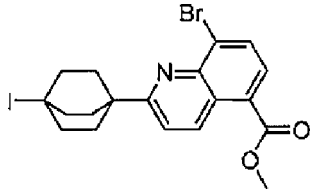



【1217】 向中間物384B (0.78 g，1.4 mmol)於THF (14 mL)及MeOH (14 mL)中之溶液中添加1 M NaOH (水溶液) (8.5 mL，8.5

mmol)。在70℃下攪拌反應物3 h。使混合物冷卻，濃縮，且用1 M HCl (水溶液)酸化。過濾沈澱且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.34 g，0.83 mmol，59%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, THF) δ 7.59 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 6.24-6.20 (m, 1H), 5.82 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 0.30-0.21 (m, 6H), 0.16-0.06 (m, 6H)。MS (ESI) 403.9, 405.9 (M+H)。

【1218】

步驟D. 中間物384D. 8-溴-2-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸甲酯之製備

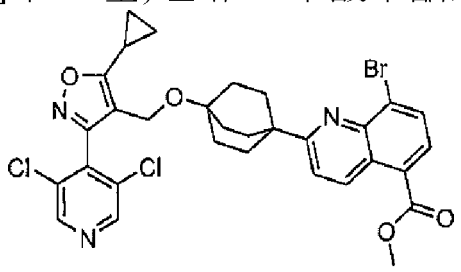



【1219】在85℃下攪拌中間物384C (0.34 g，0.83 mmol)、二乙酸碘苯(0.35 g，1.1 mmol)及碘(0.53 g，2.1 mmol)於氯苯(42 ml)中之溶液，且用藍色LED照射。2 h後，使反應混合物冷卻並濃縮。將粗物質溶解於DMF (9 mL)中，接著添加$K_2CO_3$ (0.35 g，2.5 mmol)及碘甲烷(0.10 mL，1.7 mmol)。攪拌18 h後，反應混合物用EtOAc稀釋，有機層用水(5×)、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至70% B；流動速率 = 80 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色粉末狀之標題化合物(0.24 g，0.48 mmol，58%產率)。MS (ESI) 499.9, 501.9 (M+H)。

【1220】

步驟E. 中間物384E. 8-溴-2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-

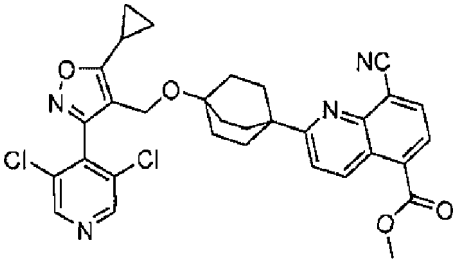
4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸甲酯之製備



【1221】 向(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲醇(0.10 g，0.36 mmol)及中間物384D (0.12 g，0.24 mmol)於DCE (0.47 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸銀(0.12 g，0.47 mmol)，接著添加2,6-二-第三丁基吡啶(0.21 mL，0.95 mmol)。在壓力小瓶中將反應混合物加熱至100℃後保持3 h，且使其冷卻至rt。藉由反相急驟管柱層析(24 g C-18反相矽膠濾筒；A =水/0.1% TFA，B = MeOH/0.1% TFA；15 min梯度；20% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色玻璃狀之標題化合物(0.061 g，0.092 mmol，39%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.23 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.64 (br s, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.53 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.21-2.01 (m, 7H), 1.68-1.52 (m, 6H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H)。MS (ESI) 656.0, 658.0 (M+H)。

【1222】

步驟F. 中間物384F. 8-氰基-2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸甲酯之製備



【1223】 用氮氣(3×)吹掃含有甲基中間物384E (0.015 g，0.023

mmol)、Xantphos (2.6 mg，4.6 μmol)、$Pd_2(dba)_3$ (4.2 mg，4.6 μmol)及氰化鋅(5.4 mg，0.046 mmol)之壓力小瓶，且添加無水DMF (0.23 mL)。將反應小瓶加蓋且在90℃下攪拌混合物。18 h後，使反應物冷卻至rt，用EtOAc稀釋且用水(3×)洗滌。用鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。粗產物不經進一步純化即使用。

【1224】

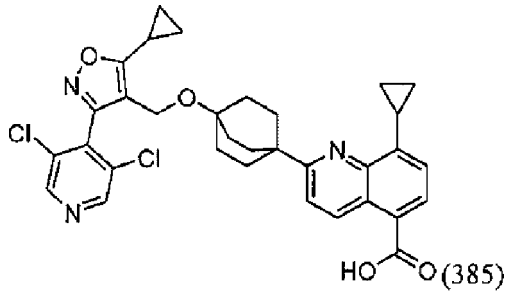
步驟G. 實例384

根據針對實例130之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物384F來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.15 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.35 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.17 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.81 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 820。MS (ESI) 589.1 (M+H)。

【1225】

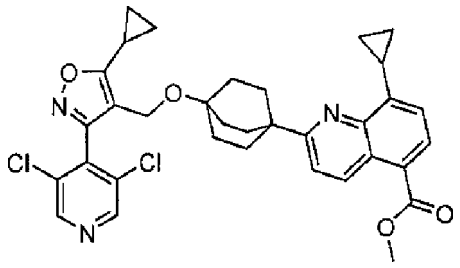
實例385

8-環丙基-2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸




【1226】

步驟A. 中間物385A. 8-環丙基-2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸甲酯之製備



【1227】向壓力小瓶中添加環丙基　酸(2.9 mg，0.034 mmol)、中間物384E (0.015 g，0.023 mmol)、$K_3PO_4$ (0.015 g，0.068 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$ (1.3 mg，1.1 μmol)。用氮氣(3×)吹掃小瓶，接著添加甲苯(0.28 mL)及經脫氣之水(0.028 mL)。將反應小瓶加蓋且在90℃下攪拌混合物。18 h後，將反應混合物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。分離各層，且有機層經乾燥($MgSO_4$)及濃縮。粗產物不經進一步純化即使用。

【1228】

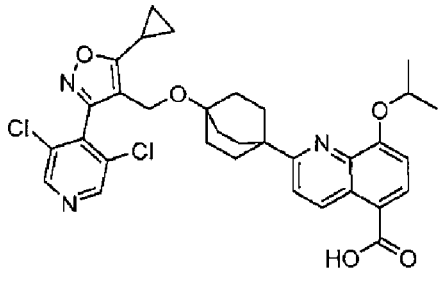
步驟B. 實例385

根據針對實例130之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物385A來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.54-9.04 (m, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.25-7.86 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.48 (br s, 1H), 2.33 (br s, 1H), 1.99 (br s, 6H), 1.48 (br s, 6H), 1.17 (br d, *J*=4.6 Hz, 4H), 1.10 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H), 0.91 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 13。MS (ESI) 604.3 (M+H)。

【1229】

實例391

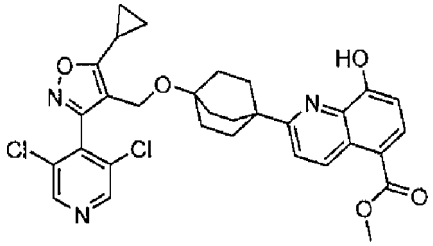
2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-異丙氧基喹啉-5-甲酸



(391)

【1230】

步驟A. 中間物391A. 2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-羥基喹啉-5-甲酸甲酯之製備



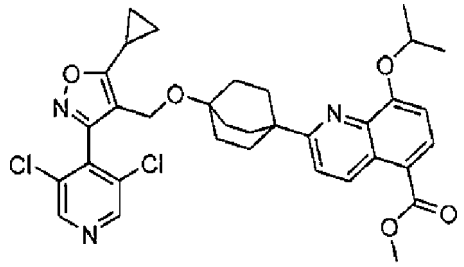
【1231】步驟1：向壓力小瓶中添加中間物384E (0.056 g，0.085 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.043 g，0.17 mmol)、乙酸鉀(0.033 g，0.34 mmol)及Pd(dppf)$Cl_2$·$CH_2Cl_2$加合物(3.5 mg，4.3 μmol)。用氮氣(3×)吹掃小瓶。添加DMF (0.6 mL)並將小瓶加蓋，且在95℃下攪拌反應物。4 h後，反應混合物用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。粗產物　酸酯產物不經進一步純化即用於下一步驟。

【1232】步驟2：在0℃下向上文步驟1之產物(0.060 g，0.085 mmol)於EtOAc (2 mL)中之溶液中逐滴添加30%過氧化氫(水溶液) (0.087 mL，0.85 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至rt且攪拌。18 h後，將反應混合物冷卻至0℃，且用飽和亞硫酸鈉溶液(水溶液)淬滅。用EtOAc (3×)萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且

在真空中乾燥，得到呈無色玻璃狀之標題化合物(0.032 g，0.053 mmol，63%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.37 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.28 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 6H), 1.69-1.56 (m, 6H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 2H)。MS (ESI) 594.1 (M+H)。

【1233】

步驟B. 中間物391B. 2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-異丙氧基喹啉-5-甲酸甲酯之製備



【1234】向中間物391A (0.016 g，0.027 mmol)於乙腈(0.27 mL)中之溶液中添加$K_2CO_3$ (0.011 g，0.081 mmol)及2-碘丙烷(8.1 μL，0.081 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物。18 h後，將反應混合物過濾並濃縮，且不經進一步純化即使用。MS (ESI) 636.2 (M+H)。

【1235】

步驟C. 實例391

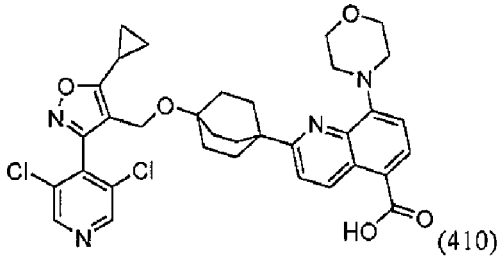
根據針對實例130之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物391B來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.26 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.16 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.21 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.93 (dt, *J*=11.9, 6.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.38

(d, $J$=6.1 Hz, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 14。MS (ESI) 622.2 (M+H)。

【1236】

實例410

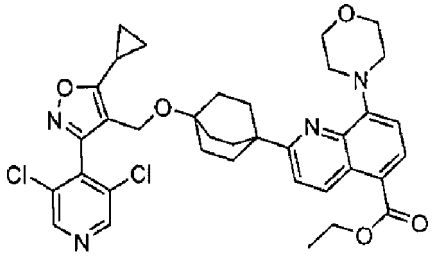
2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(N-嗎啉基)喹啉-5-甲酸



(410)

【1237】

步驟A. 中間物410A. 2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(N-嗎啉基)喹啉-5-甲酸乙酯之製備




【1238】 向壓力小瓶中添加中間物384E (0.020 g，0.030 mmol)、碳酸銫(0.019 g，0.060 mmol)及第2代RuPhos預催化劑(1.2 mg，1.5 μmol)。用氮氣(3×)吹掃小瓶，且添加1,4-二噁烷(0.30 mL)及嗎啉(0.013 mL，0.15 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物。18 h後，將反應混合物冷卻至rt，用EtOAc稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。粗物質不經進一步純化即使用。MS (ESI) 677.4 (M+H)。

【1239】

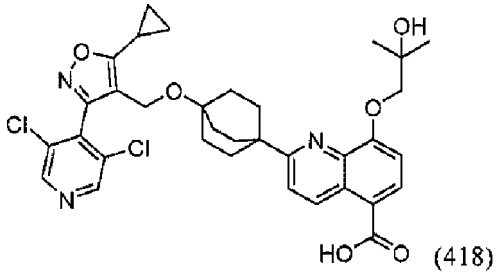
步驟B. 實例410

根據針對實例130之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物410A來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.30 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.11 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.07 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (br s, 4H), 3.63-3.40 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 36。MS (ESI) 649.1 (M+H)。

【1240】

實例418

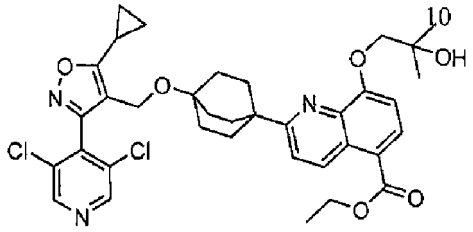
2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(2-羥基-2-甲基丙氧基)喹啉-5-甲酸



(418)

【1241】

步驟A. 中間物418A. 2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(2-羥基-2-甲基丙氧基)喹啉-5-甲酸乙酯之製備




【1242】 向2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-羥基喹啉-5-甲酸乙酯(21 mg，0.035 mmol)

及$K_2CO_3$ (19 mg，0.14 mmol)於乙腈(0.5 mL)及水(0.033 mL)中之溶液中添加2,2-二甲基環氧乙烷(9.2 μL，0.10 mmol)。在120℃ (微波)下照射反應混合物35 min。將反應混合物轉移至壓力小瓶中，且添加DMF (0.35 mL)，接著添加另外的2,2-二甲基環氧乙烷(9.2 μL，0.10 mmol)。在80℃ (習知加熱)下攪拌反應混合物18 h。添加另外的2,2-二甲基環氧乙烷(62 μL，0.70 mmol)，且在80℃下攪拌反應物。18 h後，反應混合物用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) 680.4 (M+H)。

【1243】

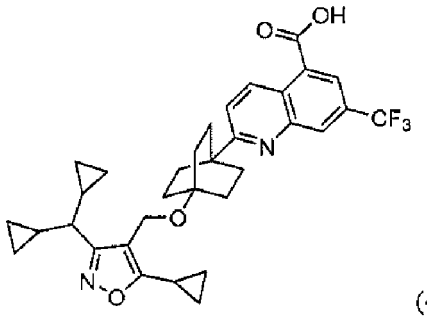
步驟B. 實例418

根據針對實例130之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物418A來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.24 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.80 (br s, 2H), 8.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 120。MS (ESI) 652.3 (M+H)。

【1244】

實例423

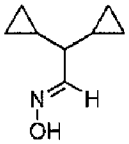
2-(4-((5-環丙基-3-(二環丙基甲基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸



(423)

【1245】

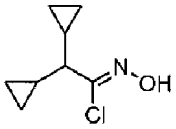
步驟A. 中間物423A. (*E*)-2,2-二環丙基乙醛肟之製備



【1246】 向2,2-二環丙基乙醛(2.0 g，16 mmol)於吡啶(8 mL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(1.7 g，24 mmol)。攪拌1 h後，反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.7 g，12 mmol，76%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.43 (dd, *J*=1.7, 0.8 Hz, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.32-0.11 (m, 4H), 0.09-0.13 (m, 4H)。

【1247】

步驟B. 中間物423B. (*Z*)-2,2-二環丙基-*N*-羥基乙醯亞醯胺氯之製備

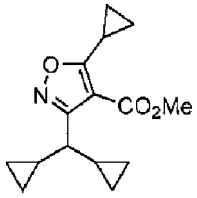


【1248】 向中間物423A (1.7 g，12 mmol)於DMF (16 mL)中之溶液中逐份添加NCS (2.0 g，15 mmol)。在40℃下攪拌反應物。1.5 h後，將混合物倒入至水中且用EtOAc (2×)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)

純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.5 g，8.9 mmol，73%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.46 (s, 1H), 0.93-0.80 (m, 2H), 0.76-0.60 (m, 1H), 0.43 (dddd, *J*=9.1, 8.0, 5.8, 4.5 Hz, 2H), 0.33-0.22 (m, 2H), 0.12 (dt, *J*=5.6, 4.7 Hz, 2H), 0.05--0.06 (m, 2H)。

【1249】

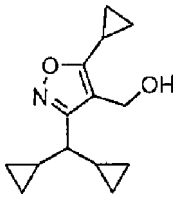
步驟C. 中間物423C. 5-環丙基-3-(二環丙基甲基)異噁唑-4-甲酸甲酯之製備




【1250】向含有3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯(0.75 g，5.3 mmol)之25 mL燒瓶中添加$Et_3N$ (1.4 mL，10 mmol)。在rt下攪拌混合物30 min，接著冷卻至0℃。在5 min之時間段內向此混合物中添加中間物423B於EtOH (3 mL)中之溶液。使反應物升溫至rt並攪拌。3 h後，將混合物倒入至水中且用EtOAc (2×)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.68 g，2.6 mmol，52%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.69 (s, 3H), 2.66-2.57 (m, 1H), 1.54 (dd, *J*=2.6, 2.0 Hz, 1H), 1.15-1.11 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 4H), 0.44-0.34 (m, 2H), 0.21 (br dd, *J*=8.4, 4.4 Hz, 2H), 0.12 (dd, *J*=9.5, 4.6 Hz, 2H), -0.01 (dd, *J*=9.6, 4.3 Hz, 2H)。MS (ESI) 262.1 (M+H)。

【1251】

步驟D. 中間物423D. (5-環丙基-3-(二環丙基甲基)異噁唑-4-基)甲醇之製備



【1252】 在-78℃下向中間物423C (1.2 g，4.6 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加DIBAL-H (13 mL，13 mmol) (於DCM中之1 M溶液)。在此溫度下攪拌反應物1 h。向此混合物中添加羅謝爾鹽溶液(水溶液) (約100 mL)，且使混合物升溫至rt並攪拌。4 h後，分離有機層，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率=20 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.82 g，3.5 mmol，76%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 4.62 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.65 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.43 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 1.31-1.22 (m, 2H), 1.18 (dd, *J*=4.8, 2.1 Hz, 2H), 1.08 (dd, *J*=8.3, 2.5 Hz, 2H), 0.68-0.61 (m, 2H), 0.48-0.42 (m, 2H), 0.34 (dd, *J*=9.5, 4.8 Hz, 2H), 0.20 (dd, *J*=9.5, 4.8 Hz, 2H)。MS (ESI) 234.0 (M+H)。

【1253】

步驟E. 實例423

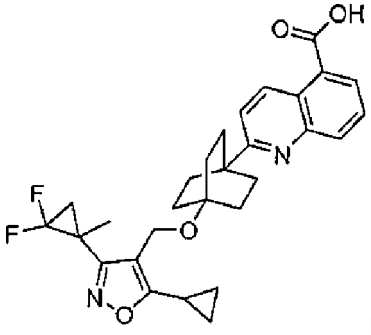
根據針對實例384之合成所描述之方法，適當時代入中間物423D及7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸甲酯來製備標題化合物：$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.18 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85

(br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 2.04 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.76 (br s, 6H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.13 (br dd, *J*=8.2, 4.4 Hz, 2H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.90 (br d, *J*=2.6 Hz, 2H), 0.53-0.41 (m, 2H), 0.28-0.20 (m, 4H), 0.02 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 67。MS (ESI) 581.4 (M+H)。

【1254】

實例425

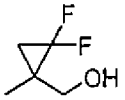
2-(4-((5-環丙基-3-(2,2-二氟-1-甲基環丙基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸



(425)

【1255】

步驟A. 中間物425A. (2,2-二氟-1-甲基環丙基)甲醇之製備

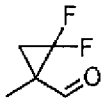


【1256】 在0℃下向LAH (0.17 g，4.5 mmol)於THF (8 mL)中之懸浮液中逐滴添加2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-甲酸(0.61 g，4.5 mmol)於THF (8 mL)中之溶液。使反應物升溫至rt並攪拌。4 h後，用水(0.17 mL)，接著用15% NaOH (水溶液) (0.17 mL)謹慎地淬滅反應物。攪拌15 min後，添加固體$MgSO_4$。攪拌另外15 min後，過濾且濃縮反應物，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.53 g，4.3 mmol，97%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.72-3.68 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 1.91-1.82 (m,

1H), 1.31 (dd, *J*=2.9, 1.5 Hz, 3H), 1.24 (ddd, *J*=13.8, 7.6, 4.1 Hz, 1H), 1.07 (ddd, *J*=12.1, 7.8, 4.1 Hz, 1H)。

【1257】

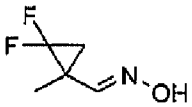
步驟B. 中間物425B. 2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-甲醛之製備



【1258】 向中間物425A (0.33 g，2.7 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加PCC (0.64 g，3.0 mmol)。攪拌2 h後，經由矽藻土過濾混合物，用DCM (10 mL)洗滌濾餅，且所得濾液不經額外處理或表徵即用於後續步驟。

【1259】

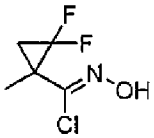
步驟C. 中間物425C. (*E*)-2,2-二氟-1-甲基環丙烷-1-甲醛肟之製備



【1260】 向中間物425B (0.32 g，2.7 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加吡啶(2.6 mL，32 mmol)。向此混合物中添加羥胺鹽酸鹽(0.28 g，4.1 mmol)。攪拌3.5 h後，將反應物用水稀釋且用DCM萃取。將有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈綠色半固體狀之標題化合物(0.29 g，2.1 mmol，79%產率)。MS (ESI) 136.0 (M+H)。

【1261】

步驟C. 中間物425C. (*Z*)-2,2-二氟-*N*-羥基-1-甲基環丙烷-1-甲醯亞胺醯氯之製備

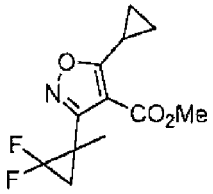


【1262】 向中間物425B (0.29 g，2.2 mmol)於DMF (3 mL)中之溶

液中逐份添加NCS (0.32 g，2.4 mmol)。在40℃下攪拌反應物。2.5 h後，將混合物倒入至水中且用EtOAc (2×)萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A=己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色油狀物之標題化合物(150 mg，0.885 mmol，41%產率)。MS (ESI) 169.9 (M+H)。

【1263】

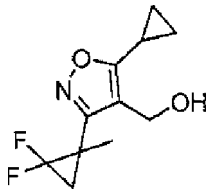
步驟D. 中間物425D. 5-環丙基-3-(2,2-二氟-1-甲基環丙基)異噁唑-4-甲酸甲酯之製備




【1264】向含有3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯(140 mg，0.97 mmol)之小瓶中添加$Et_3N$ (250 μL，1.8 mmol)。在rt下攪拌混合物。20 min後，添加中間物425C (150 mg，0.89 mmol)於EtOH (0.5 mL)中之溶液，此時澄清溶液變成懸浮液。攪拌1 h後，用EtOAc稀釋混合物。將有機層用水、鹽水洗，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色油之標題化合物(150 mg，0.58 mmol，66%產率)。$^1H$ NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.97-3.85 (m, 3H), 2.91-2.73 (m, 1H), 1.96 (ddd, *J*=13.0, 8.2, 4.3 Hz, 1H), 1.53 (d, *J*=1.5 Hz, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 4H)。MS (ESI) 258.1 (M+H)。

【1265】

步驟E. 中間物425E. (5-環丙基-3-(2,2-二氟-1-甲基環丙基)異噁唑-4-基)甲醇之製備



【1266】 在-78℃向中間物425D (150 mg，0.58 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加DIBAL-H (1.6 mL，1.6 mmol) (於DCM中之1 M溶液)。在此溫度攪拌反應物1 h。向此混合物中添加羅謝爾鹽溶液(水溶液) (約5 mL)，且使混合物升溫至rt並攪拌。2 h後，分離有機層，用鹽水洗，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(4 g矽膠筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 4 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(90 mg，0.39 mmol，67%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.60 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 2.15-1.99 (m, 3H), 1.56 (dd, *J*=3.0, 1.9 Hz, 3H), 1.47 (ddd, *J*=12.0, 8.0, 5.3 Hz, 1H), 1.14 (td, *J*=3.1, 1.3 Hz, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。MS (ESI) 230.1 (M+H)。

【1267】

步驟F. 實例425

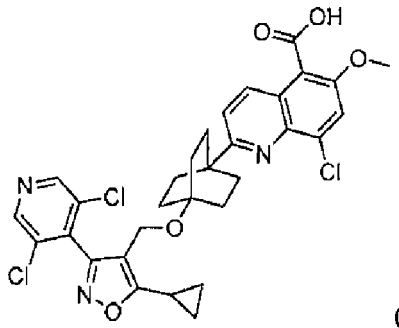
根據實例384之合成所述之方法，適當時代入中間物425E及喹啉-5-甲酸甲酯來製備標題化合物：(3.7 mg，0.0070 mmol，13%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.20 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.11 (br t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.80-7.58 (m, 2H), 4.45-4.24 (m, 2H), 2.23-2.05 (m, 7H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.88 (br d, *J*=8.9 Hz, 6H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.52

(br s, 3H), 1.09 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 0.99 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3400。MS (ESI) 509.3 (M+H)。

【1268】

實例426

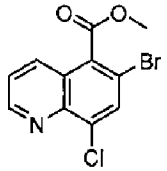
8-氯-2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6-甲氧基喹啉-5-甲酸



(426)

【1269】

步驟A. 中間物426A. 6-溴-8-氯喹啉-5-甲酸甲酯之製備

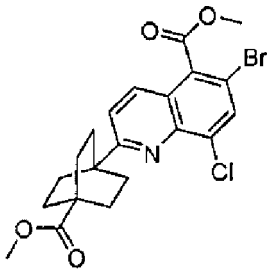


【1270】向6-溴-8-氯喹啉-5-甲酸(2.6 g，9.0 mmol)於DMF (18 mL)中之溶液中添加$K_2CO_3$ (3.7 g，27 mmol)及碘甲烷(6.7 mL，14 mmol) (於第三丁基甲醚中之2 M溶液)。攪拌3 h後，用水稀釋混合物且用EtOAc萃取水相。將有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(2.3 g，7.5 mmol，84%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.08 (dd, *J*=4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (dd, *J*=8.6, 4.2

Hz, 1H), 4.08 (s, 3H)。MS (ESI) 301.9 (M+H)。

【1271】

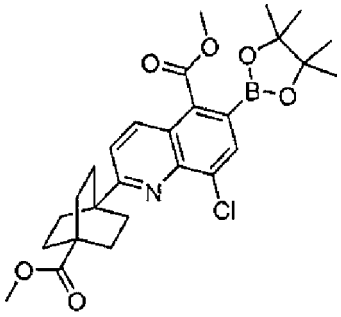
步驟B. 中間物426B. 6-溴-8-氯-2-(4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸甲酯之製備



【1272】 根據針對中間物384B之合成所描述之方法，適當時代入中間物426A來製備標題化合物：(0.79 g，1.7 mmol，39%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.06-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 6H), 2.01-1.93 (m, 6H)。MS (ESI) 468.1 (M+H)。

【1273】

步驟C. 中間物426C. 8-氯-2-(4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)喹啉-5-甲酸甲酯之製備

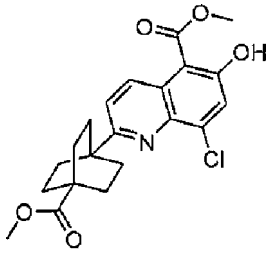


【1274】 向圓底燒瓶中添加中間物426B (0.79 g，1.7 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.65 g，2.5 mmol)、乙酸鉀(0.50 g，5.1 mmol)及Pd(dppf)$Cl_2$·$CH_2Cl_2$加合物(0.062 g，0.085 mmol)。用氮氣吹掃並沖洗容器。向此混合物中添加1,4-二噁烷(11 mL)，且在80℃下攪拌反應混合

物。16 h後，使混合物冷卻且用EtOAc稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈棕色泡沫狀之標題化合物(約1.2 g，粗產物)。MS (ESI) 514.3 (M+H)。

【1275】

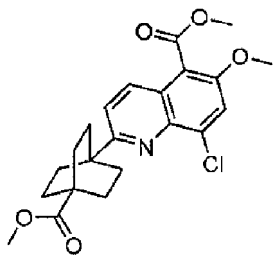
步驟D. 中間物426D. 8-氯-6-羥基-2-(4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸甲酯之製備



【1276】 在0℃下向中間物426C (0.87 g，1.7 mmol)溶解於EtOAc (34 mL)中之溶液中逐滴添加30%過氧化氫(水溶液) (1.7 mL，17 mmol)。使反應物升溫至rt並攪拌。2 h後，將混合物冷卻至0℃且用飽和亞硫酸氫鈉(水溶液)淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相。將有機相合併，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率=40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈棕色油狀物之標題化合物(0.68 g，1.7 mmol，100%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.03-8.91 (m, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.74-3.62 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 6H), 2.00-1.95 (m, 6H)。MS (ESI) 404.1 (M+H)。

【1277】

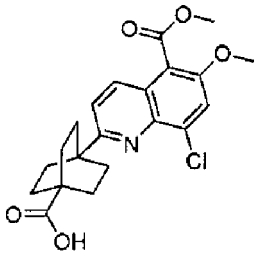
步驟E. 中間物426E. 8-氯-6-甲氧基-2-(4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸甲酯之製備



【1278】向中間物426D (250 mg，0.62 mmol)及$K_2CO_3$ (260 mg，1.9 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加碘甲烷(460 μL，0.93 mmol)(於第三丁基甲醚中之2 M溶液)。攪拌18 h後，將反應混合物用EtOAc稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A = DCM，B = MeOH；15 min梯度；100% A；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(200 mg，0.48 mmol，77%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 4.01 (d, *J*=1.3 Hz, 3H), 3.98-3.95 (m, 3H), 3.69 (d, *J*=1.3 Hz, 3H), 2.10-2.02 (m, 6H), 2.00-1.91 (m, 6H)。MS (ESI) 418.2 (M+H)。

【1279】

步驟F. 中間物426F. 4-(8-氯-6-甲氧基-5-(甲氧基羰基)喹啉-2-基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備

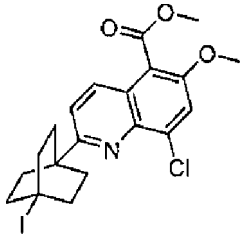


【1280】向中間物426E (200 mg，0.48 mmol)溶解於THF (4 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液中添加2 M NaOH (水溶液) (2.4 mL，4.8 mmol)。攪拌18 h後，濃縮揮發性溶劑。所得水相用1 M HCl (水溶液)

(pH約3)酸化且用EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。將產物在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(190 mg，0.47 mmol，98%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 6H), 2.04-1.97 (m, 7H)。MS (ESI) 418.2 (M+H)。MS (ESI) 404.2 (M+H)。

【1281】

步驟G. 中間物426G. 8-氯-2-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)-6-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯之製備



【1282】向中間物426F (190 mg，0.47 mmol)於氯苯(23 mL)中之溶液中添加二乙酸碘苯(170 mg，0.52 mmol)及碘(360 mg，1.4 mmol)。在85℃下攪拌反應物，且在藍色LED下照射。3 h後，使混合物冷卻並濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(130 mg，0.26 mmol，55%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 6H), 2.21-2.15 (m, 6H)。MS (ESI) 485.7 (M+H)。

【1283】

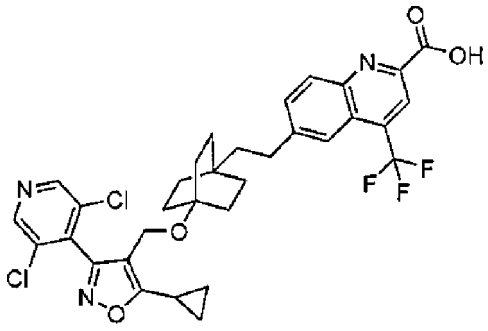
步驟H. 實例426

根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物426G與(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(3.7 mg，0.0070 mmol，13%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.06 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.97 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.49 (br d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 12。MS (ESI) 628.3 (M+H)。

【1284】

實例430

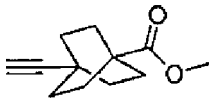
6-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



(430)

【1285】

步驟A. 中間物430A. 4-乙炔基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備

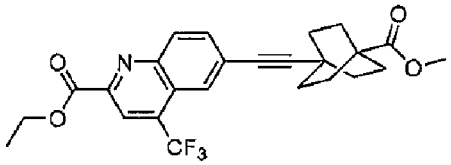


【1286】向烘箱乾燥之燒瓶中添加中間物159B (120 mg，0.61 mmol)及$K_2CO_3$ (170 mg，1.2 mmol)。添加無水MeOH (2.4 mL)，且在$N_2$下攪拌反應物。30 min後，添加(1-重氮-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(140 mg，0.73 mmol)。攪拌1 h後，將混合物用醚稀釋，用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，

B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(75 mg，0.39 mmol，64%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.64 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.80 (s, 12H)。

【1287】

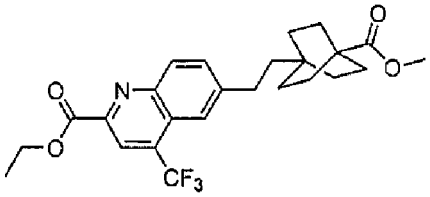
步驟B. 中間物430B. 4-乙炔基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【1288】 根據針對中間物130B之合成所描述之方法，適當時代入中間物430A來製備標題化合物：(100 mg，0.22 mmol，91%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (dd, *J*=8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.58 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 12H), 1.50 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 460.6 (M+H)。

【1289】

步驟C. 中間物430C. 6-(2-(4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯之製備

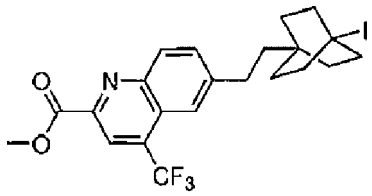


【1290】 用$N_2$吹掃並沖洗中間物430B (100 mg，0.22 mmol)於MeOH (7 mL)中之溶液。向此混合物中添加鈀/碳(23 mg，0.022 mmol) (10重量%負載，基質活性碳載體)，且再次用$N_2$吹掃並沖洗容器。在氫氣(1個大氣壓，球形瓶)下攪拌反應物。18 h後，用1,4-二噁烷(2 mL)稀釋混

合物，且添加DDQ (150 mg，0.65 mmol)。攪拌10 min後，將反應物用EtOAc稀釋。有機層用2 N NaOH (水溶液)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈棕色油狀物之標題化合物(30 mg，0.065 mmol，30%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.48-8.46 (m, 1H), 8.37-8.29 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.74 (dd, *J*=8.8, 1.4 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.83-2.75 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 6H), 1.58-1.52 (m, 9H)。MS (ESI) 464.4 (M+H)。

【1291】

步驟D. 中間物430D. 6-(2-(4-碘雙環[2.2.2]辛-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸甲酯之製備



【1292】 根據針對中間物426G之合成(步驟F及G)所描述之方法，適當時代入中間物430C來製備標題化合物：(19 mg，0.037 mmol，53%產率) (含有雜質)。MS (ESI) 518.2 (M+H)。

【1293】

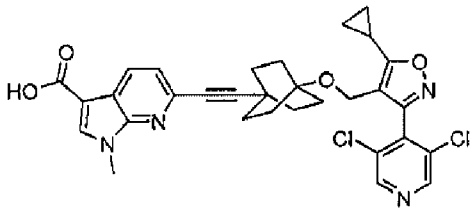
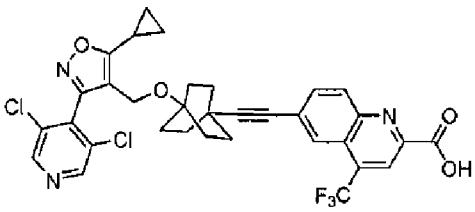
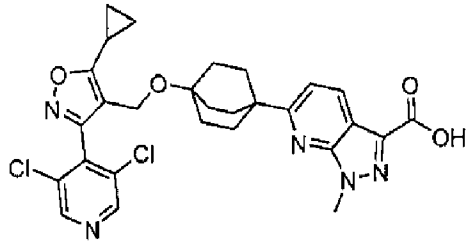
步驟F. 實例430

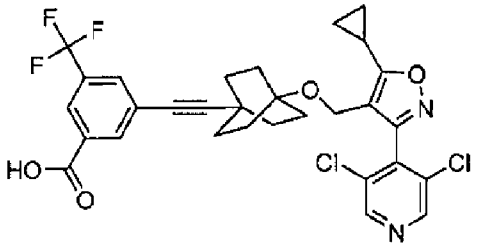
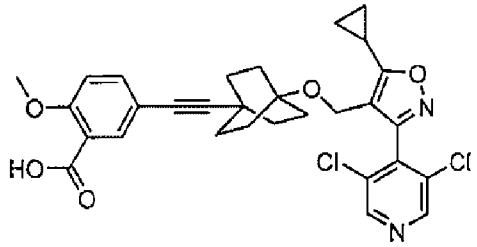
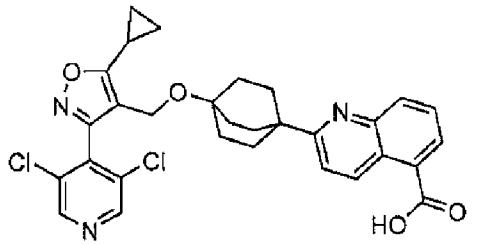
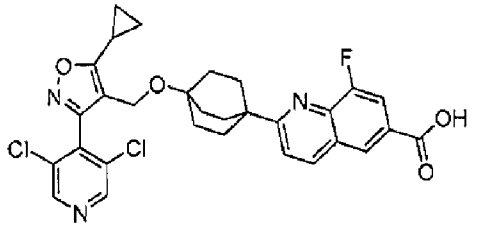
根據針對實例4之合成(步驟E)所描述之方法，藉由使中間物430D與(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲醇反應來製備標題化合物：(2.4 mg，0.0040 mmol，29%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$)

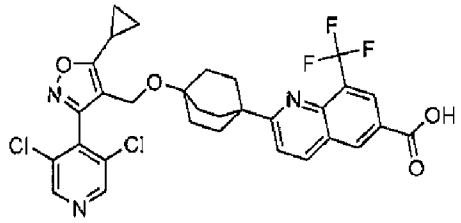
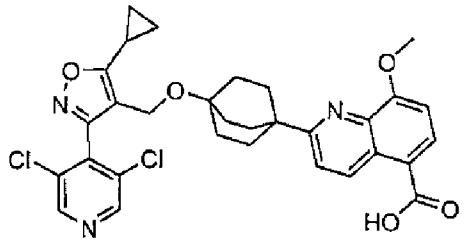
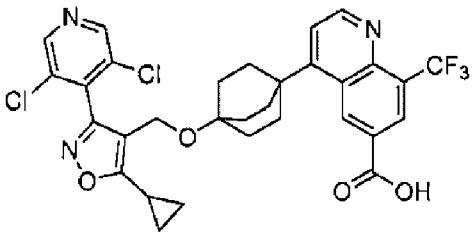
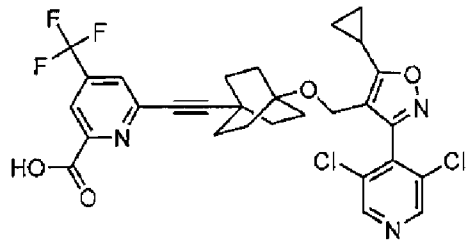
δ 8.87-8.68 (m, 2H), 8.40-8.07 (m, 2H), 7.85-7.63 (m, 2H), 4.33-4.09 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.37 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 1.31 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 24。MS (ESI) 660.3 (M+H)。

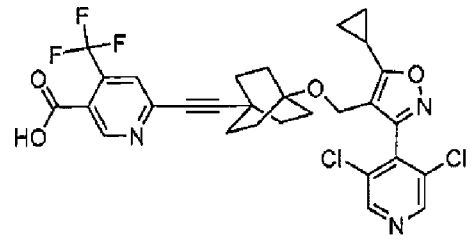
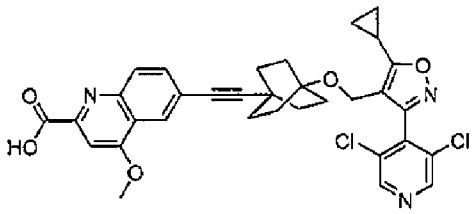
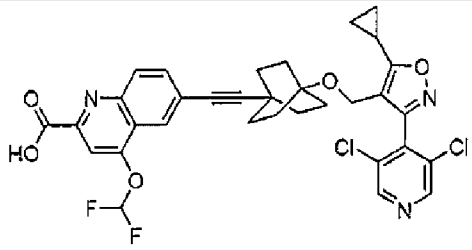
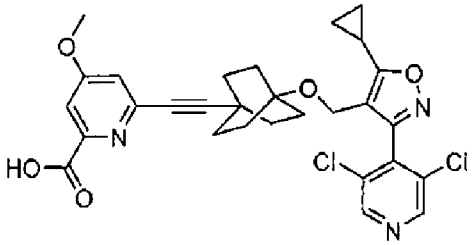
【1294】根據本文中其他處所描述之方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備(表7中之)以下實例。

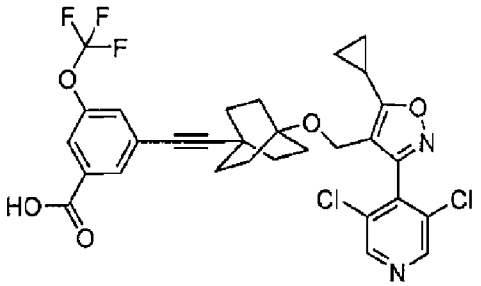
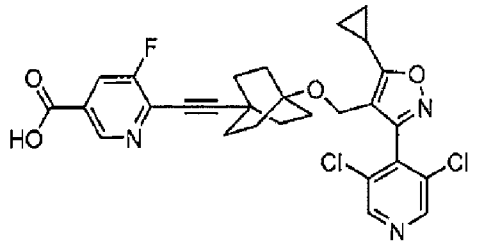
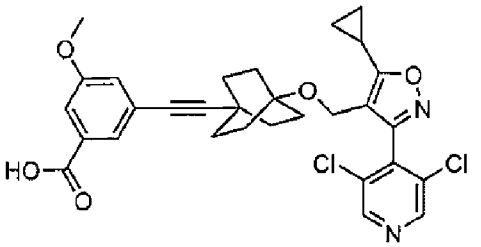
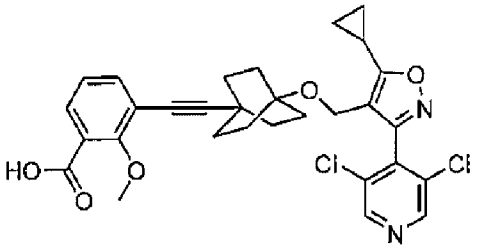
表7

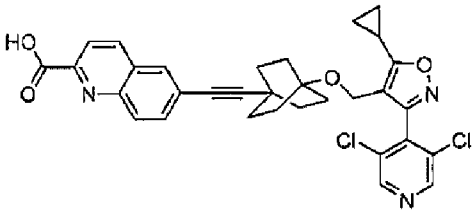
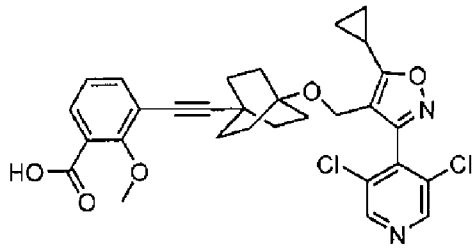
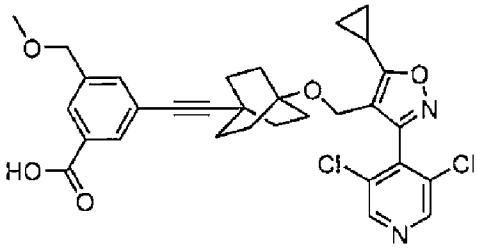
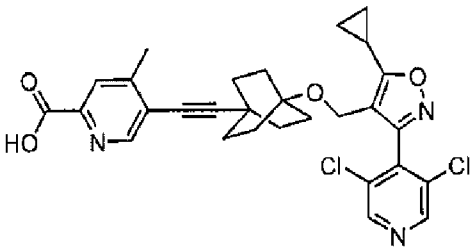
| 實例編號 | 結構及名稱 | $^1$H NMR、FXR $EC_{50}$及MS (ESI) | 方法 |
|---|---|---|---|
| 363 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85 (br s, 2H), 8.25 (br s, 2H), 7.26 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.81 (br s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 6H), 1.49-1.31 (m, 6H), 1.16 (br s, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 260。MS (ESI) 591.2 (M+H)。 | 實例130 |
| 364 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.36 (br s, 1H), 8.28 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.98 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.88 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 6H), 1.56-1.36 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 42。MS (ESI) 656 (M+H)。 | 實例130 |
| 365 |  | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 6H), 1.63-1.42 | 實例384 |

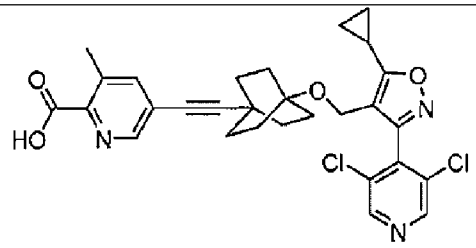
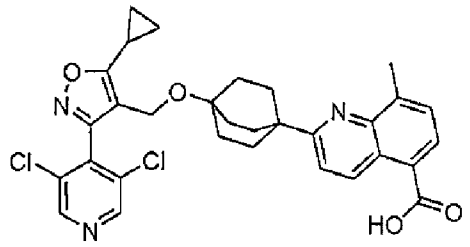
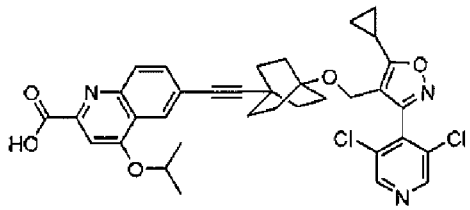
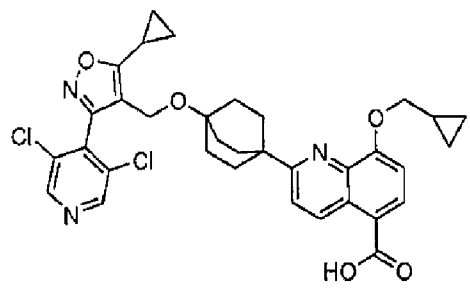
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 6-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酸 | (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10 (br d, *J*=3.0 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 49。MS (ESI) 568.3 (M+H)。 | |
| 366 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 3.53-3.27 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 6H), 1.56-1.35 (m, 6H), 1.15 (dt, *J*=8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 27。MS (ESI) 605.1 (M+H)。 | 實例 130 |
| 367 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 7.52 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.42 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 6H), 1.49-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 91。MS (ESI) 567.1 (M+H)。 | 實例 130 |
| 368 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.16 (br d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.15 (br s, 1H), 8.11 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 6H), 1.61-1.45 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 36。MS (ESI) 564.1 (M+H)。 | 實例 384 |
| 369 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1- | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85 (s, 2H), 8.41 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.21-1.14 | 實例 384 |

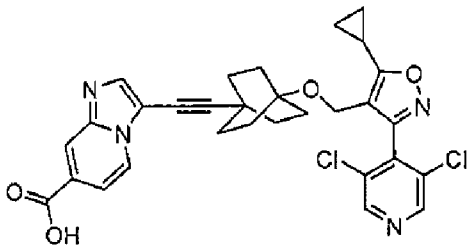
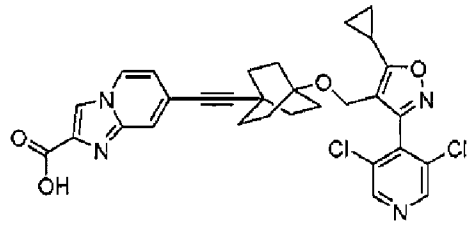
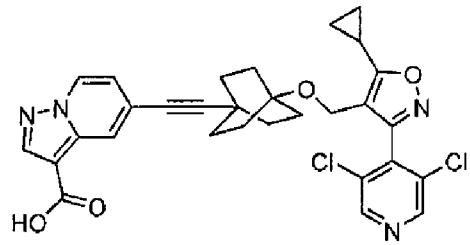
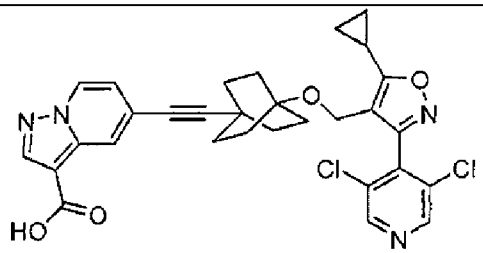
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)-8-氟喹啉-6-甲酸 | (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 41。MS (ESI) 582.2 (M+H)。 | |
| 370 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(三氟甲基)喹啉-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.87 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.59 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 6H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 56。MS (ESI) 632.2 (M+H)。 | 實例 384 |
| 371 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-甲氧基喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.27 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.21 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS (ESI) 594.1 (M+H)。 | 實例 384 |
| 372 |  <br>4-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(三氟甲基)喹啉-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.28 (s, 1H), 8.97 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.51 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.16 (br s, 6H), 1.63 (br s, 6H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.11 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 570。MS (ESI) 632.1 (M+H)。 | 實例 384 |
| 373 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4- | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.22-7.90 (m, 1H), 7.87-7.54 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=3.1 Hz, | 實例 130 |

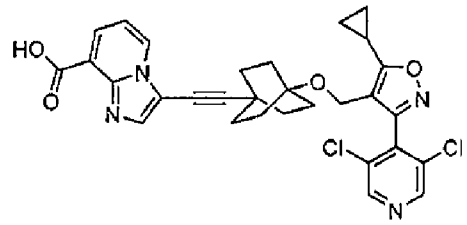
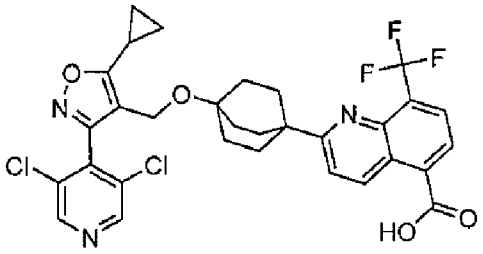
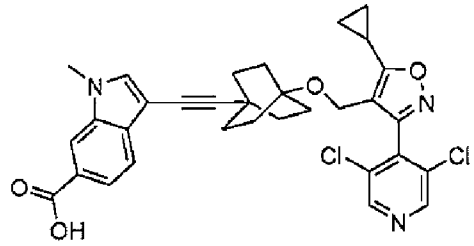
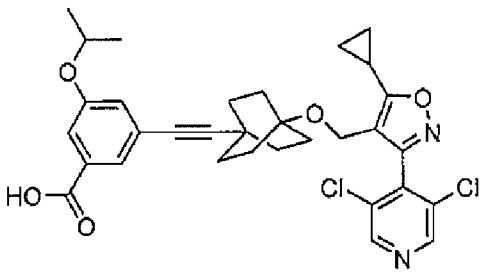
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-4-(三氟甲基)吡啶甲酸 | 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 460。MS (ESI) 606.2 (M+H)。 | |
| 374 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-4-(三氟甲基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 130。MS (ESI) 606.1 (M+H)。 | 實例 130 |
| 375 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.69 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.86 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.46-1.36 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 57。MS (ESI) 618.1 (M+H)。 | 實例 130 |
| 376 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87-7.73 (m, 2H), 7.69-7.49 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.05-1.79 (m, 6H), 1.58-1.34 (m, 6H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.14-0.98 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 27。MS (ESI) 654 (M+H)。 | 實例 130 |
| 377 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-4-甲氧基吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 7.45 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.44-1.35 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 390。MS (ESI) 568.3 (M+H)。 | 實例 130 |

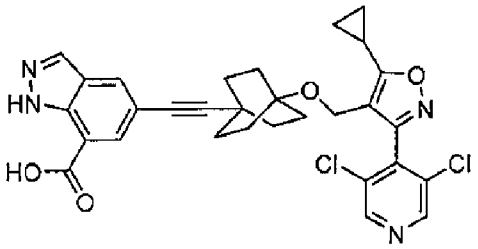
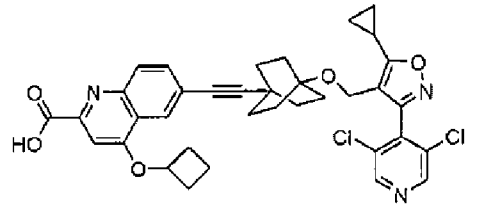
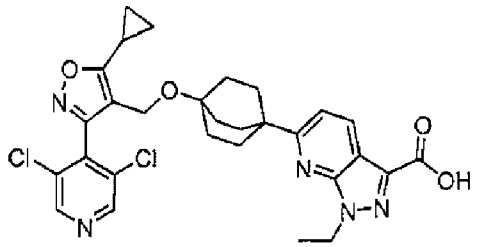
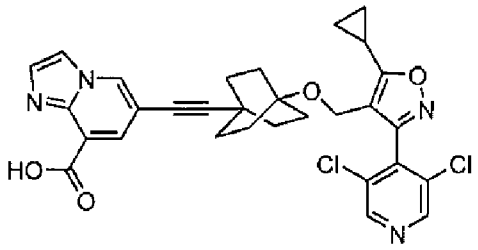
| | | | |
|---|---|---|---|
| 378 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 130。MS (ESI) 621.1 (M+H)。 | 實例 130 |
| 379 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-5-氟菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.78 (br s, 1H), 8.01 (br d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 6H), 1.50-1.38 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 240。MS (ESI) 556.2 (M+H)。 | 實例 130 |
| 380 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-5-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 24。MS (ESI) 567 (M+H)。 | 實例 130 |
| 381 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 7.54 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.41 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.11 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 220。MS (ESI) 567.1 (M+H)。 | 實例 130 |

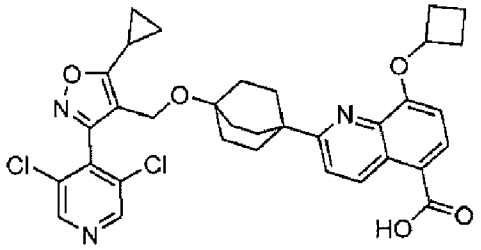
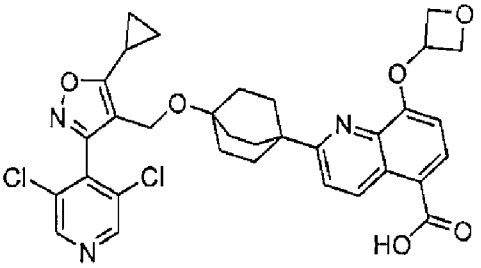
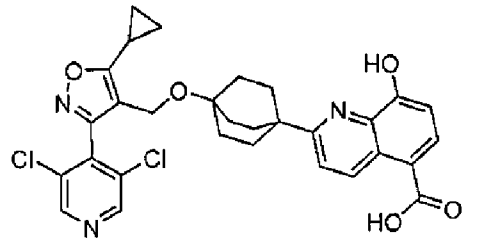
| | | | |
|---|---|---|---|
| 382 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.46 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.06 (br s, 3H), 7.69 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 62。MS (ESI) 588.2 (M+H)。 | 實例 130 |
| 383 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.36-1.23 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 820。MS (ESI) 567.1 (M+H)。 | 實例 130 |
| 386 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-5-(甲氧基甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 31。MS (ESI) 581.4 (M+H)。 | 實例 130 |
| 387 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-4-甲基吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.47 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35 (br s, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 57。MS (ESI) 552 (M+H)。 | 實例 130 |

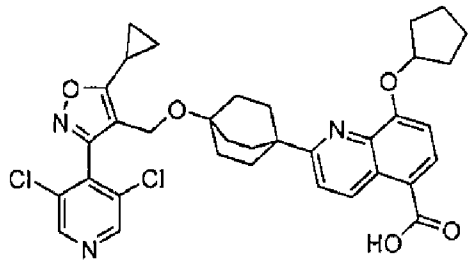
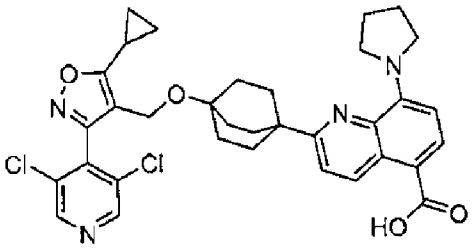
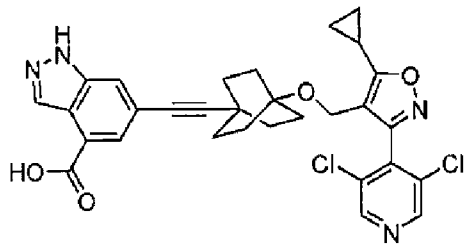
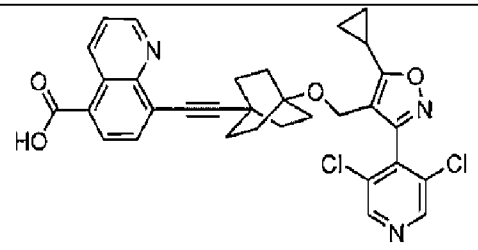
| | | | |
|---|---|---|---|
| 388 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-3-甲基吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.76 (br s, 2H), 7.40-7.06 (m, 2H), 4.13 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.64-1.19 (m, 12H), 1.13 (br s, 2H), 1.03 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 55。MS (ESI) 552.2 (M+H)。 | 實例130 |
| 389 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-甲基喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.21 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.09 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 6。MS (ESI) 578.1 (M+H)。 | 實例385 |
| 390 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.85 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.43 (br d, *J*=5.8 Hz, 6H), 1.40 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 20。MS (ESI) 646.3 (M+H)。 | 實例130 |
| 392 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(環丙基甲氧基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.29 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.11 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.59 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.16 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.30 (td, *J*=8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H), 0.67-0.56 (m, 2H), 0.52-0.39 | 實例391 |

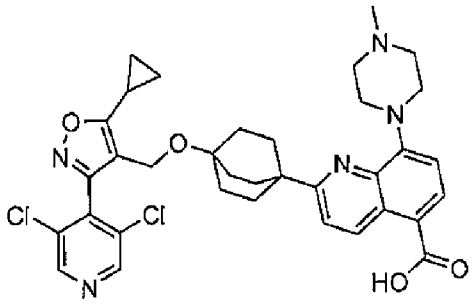
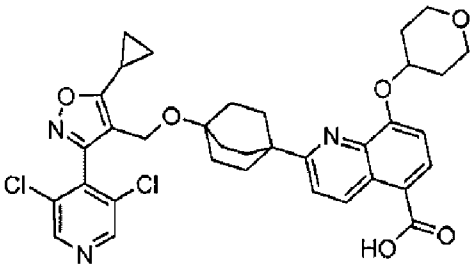
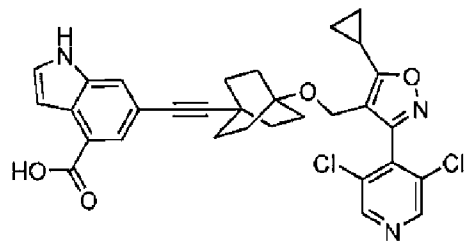
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 24。MS (ESI) 634.1 (M+H)。 | |
| 393 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.29 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 270。MS (ESI) 577 (M+H)。 | 實例 130 |
| 394 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 8.58-8.26 (m, 2H), 7.63-7.38 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 6H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 180。MS (ESI) 577.3 (M+H)。 | 實例 130 |
| 395 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.76 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 6.96 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30 (br s, 1H), 1.95-1.75 (m, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 120。MS (ESI) 577.2 (M+H)。 | 實例 130 |
| 396 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.76 (s, 2H), 8.55 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.30 (br s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1100。MS (ESI) 591.3 (M+H)。 | 實例 130 |

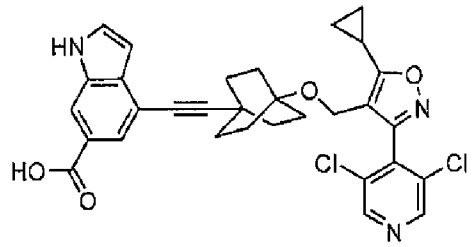
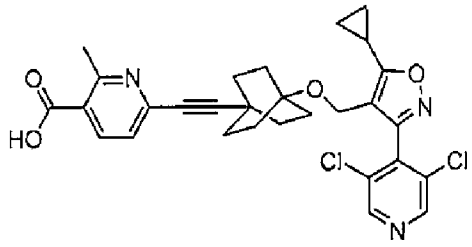
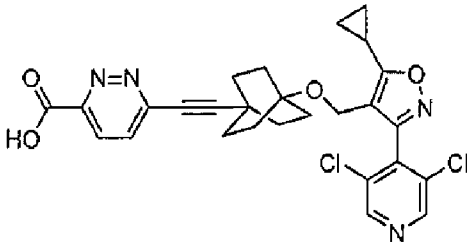
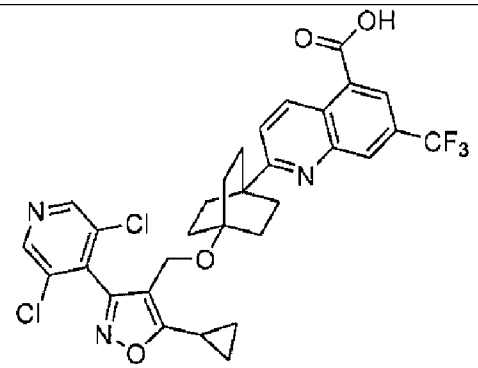
| | | | |
|---|---|---|---|
| 397 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.57 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 48。MS (ESI) 577 (M+H)。 | 實例 130 |
| 398 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.13 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.12 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.05 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.72 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 30。MS (ESI) 632.1 (M+H)。 | 實例 384 |
| 399 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (br s, 1H), 1.86 (br d, *J*=7.5 Hz, 6H), 1.42 (br s, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 83。MS (ESI) 590.1 (M+H)。 | 實例 130 |
| 400 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-5-異丙氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (br s, 2H), 7.41-7.27 (m, 2H), 7.01 (br s, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.19 (br s, 2H), 2.26 (br s, 1H), 1.81 (br s, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.25 (br d, *J*=5.6 Hz, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 29。MS (ESI) 595.3 (M+H)。 | 實例 130 |

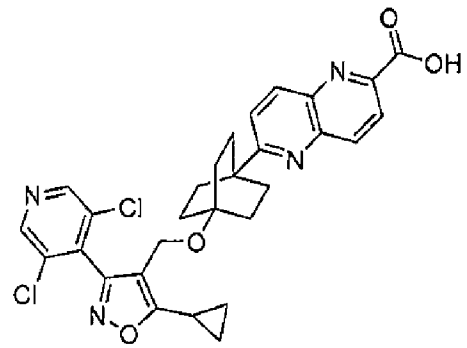
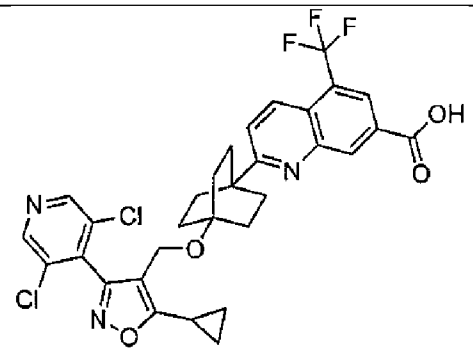
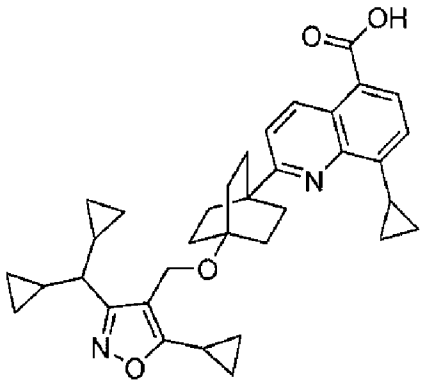
| | | | |
|---|---|---|---|
| 401 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1H-吲唑-7-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 2.28 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 1.91-1.72 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 74。MS (ESI) 577.2 (M+H)。 | 實例 130 |
| 402 |  <br>4-環丁氧基-6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.17-5.03 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 7H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 52。MS (ESI) 658.1 (M+H)。 | 實例 130 |
| 403 |  <br>6-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.36 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 6H), 1.54-1.38 (m, 9H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4。MS (ESI) 582.3 (M+H)。 | 實例 384 |
| 404 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 6H), 1.48-1.37 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 140。MS (ESI) 577 (M+H)。 | 實例 130 |

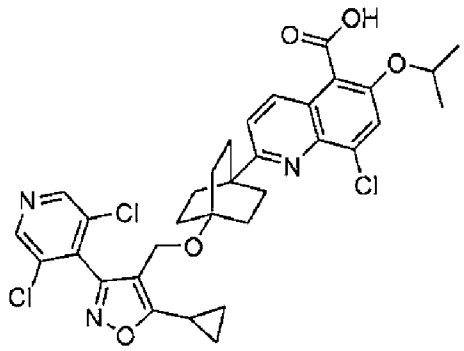
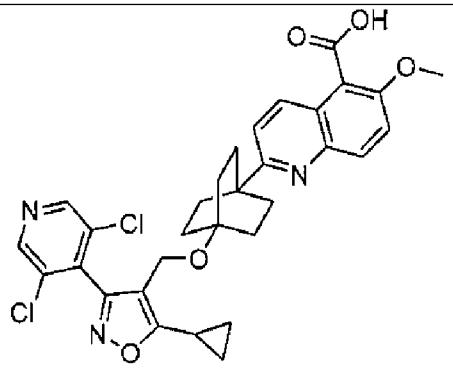
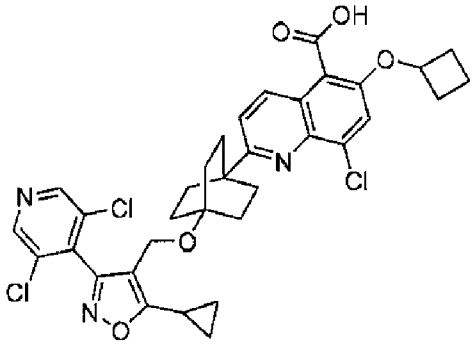
| | | | |
|---|---|---|---|
| 405 |  <br>8-環丁氧基-2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.25 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.03 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.05-4.88 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 28。MS (ESI) 634.3 (M+H)。 | 實例391 |
| 406 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(氧雜環丁-3-基氧基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.26 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.71 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.85 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.59-5.45 (m, 1H), 5.05 (br t, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.73-4.60 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 5H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 54。MS (ESI) 636.2 (M+H)。 | 實例391 |
| 407 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-羥基喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.34 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.67 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 6H), 1.57-1.41 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 19。MS (ESI) 580.3 (M+H)。 | 實例391 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 408 |  <br>8-(環戊氧基)-2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.25 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.17 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.18 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 8H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 10。MS (ESI) 648.3 (M+H)。 | 實例391 |
| 409 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(吡咯啶-1-基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.37 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.06 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 2.52-2.50 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.01-1.86 (m, 8H), 1.54-1.38 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 81。MS (ESI) 633.1 (M+H)。 | 實例410 |
| 411 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1*H*-吲唑-4-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.37 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 89。MS (ESI) 577 (M+H)。 | 實例130 |
| 412 |  <br>8-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.28 (dd, *J*=8.7, 1.1 Hz, 1H), 8.99 (br d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.16 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=8.7, 4.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, | 實例130 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 10。MS (ESI) 588.3 (M+H)。 | |
| 413 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.54 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.85 (br d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.42 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.95 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.64-2.53 (m, 6H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (br s, 6H), 1.83 (br s, 2H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1500。MS (ESI) 662.1 (M+H)。 | 實例 410 |
| 414 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.27 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.28 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.00-3.85 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.10-1.87 (m, 10H), 1.75 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.49 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 29。MS (ESI) 664.3 (M+H)。 | 實例 391 |
| 415 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1H-吲哚-4-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.44 (br s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 63。MS (ESI) 576.4 (M+H)。 | 實例 130 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 416 |  <br>4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1H-吲哚-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.61 (br s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 40。MS (ESI) 576.2 (M+H)。 | 實例 130 |
| 417 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-2-甲基菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (d, *J*=2.3 Hz, 2H), 8.08 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.84 (br d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.41 (br s, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 300。MS (ESI) 552.2 (M+H)。 | 實例 130 |
| 419 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)噠嗪-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.16-7.96 (m, 1H), 7.74 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2000。MS (ESI) 539.2 (M+H)。 | 實例 130 |
| 420 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.22 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.57-1.47 (m, 6H), 1.17 (br dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3。MS (ESI) 632.1(M+H)。 | 實例 384 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 421 |  <br>6-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,5-萘啶-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85 (s, 2H), 8.42 (br dd, *J*=15.6, 8.9 Hz, 2H), 8.28 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.89 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.34 (br t, *J*=4.7 Hz, 1H), 2.06-1.92 (m, 6H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.11 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 53。MS (ESI) 565.2 (M+H)。 | 實例384 |
| 422 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲基)喹啉-7-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.32 (br t, *J*=5.0 Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 360。MS (ESI) 632.1 (M+H)。 | 實例384 |
| 424 |  <br>8-環丙基-2-(4-((5-環丙基-3-(二環丙基甲基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.26-8.95 (m, 1H), 8.01 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.27 (br s, 1H), 2.12-1.98 (m, 7H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.43 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.15-1.07 (m, 4H), 0.98 (br dd, *J*=8.1, 2.6 Hz, 2H), 0.88 (br s, 4H), 0.52-0.40 (m, 2H), 0.28-0.13 (m, 4H), 0.01 (br d, *J*=5.2 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 500。MS (ESI) 553.2 (M+H)。 | 實例384 |

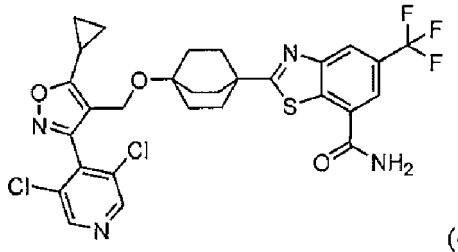
| | | | |
|---|---|---|---|
| 427 |  <br>8-氯-2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6-異丙氧基喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.06 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.28 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 5。MS (ESI) 656.1 (M+H)。 | 實例426 |
| 428 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6-甲氧基喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.00 (br dd, *J*=11.9, 9.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 6H), 1.48-1.42 (m, 6H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 120。MS (ESI) 594.1 (M+H)。 | 實例426 |
| 429 |  <br>8-氯-6-環丁氧基-2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)喹啉-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (br s, 2H), 8.08 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.91 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.42 (br d, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.98 (br s, 6H), 1.80 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 1.64 (br d, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.50 (br s, 6H), 1.17 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4。MS (ESI) 668.3 (M+H)。 | 實例426 |

【1295】

實例435

2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛

-1-基)-5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-7-甲醯胺



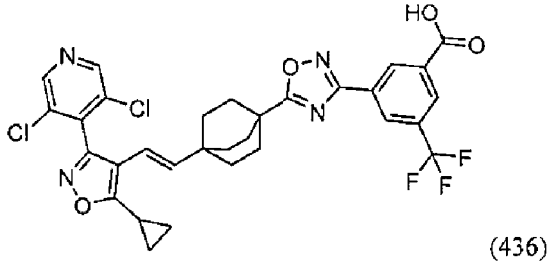
(435)

【1296】 在0℃下向實例434 (20 mg，0.031 mmol)及DMF (1 mL)之經攪拌溶液中添加BOP (17 mg，0.038 mmol)、氯化銨(17 mg，0.31 mmol)及$Et_3N$ (0.022 mL，0.16 mmol)。使反應物升溫至rt並攪拌。12 h後，濃縮溶劑，且經由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18，19 × 150 mm，5 μm粒子；移動相A：10 mM乙酸銨；移動相B：乙腈；梯度：10-40% B經20分鐘，接著在100% B下保持5分鐘；流速：15 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(4.2 mg，6.6 μmol，21%產率)。$^1H$ NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85 (s, 2H), 8.59 (br. s., 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.92 (br. s., 1H), 4.27 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 6H), 1.63-1.46 (m, 6H), 1.21-1.08 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 460。MS (ESI) 637 (M+H)。

【1297】

實例436

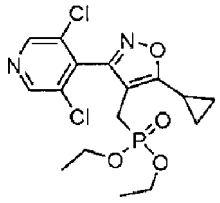
(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸



(436)

【1298】

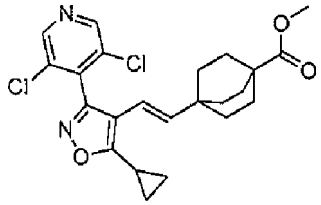
步驟A. 中間物436A. ((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲基)膦酸二乙酯之製備



【1299】 根據針對中間物194G之合成所描述之方法，適當時代入4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑來製備標題化合物：(800 mg，2.0 mmol，52%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 3.88-3.83 (m, 4H), 2.97 (d, *J* = 20.00 Hz, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 8H)。MS (ESI) 405 (M+H)。

【1300】

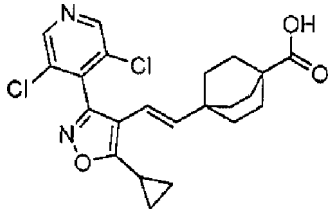
步驟B. 中間物436B. 4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(*E*)-甲酯之製備



【1301】 根據針對中間物194H之合成所描述之方法，藉由使中間物436A與中間物159B反應來製備標題化合物：(0.085 g，0.19 mmol，73%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.86 (s, 2H), 5.99 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.26-1.14 (m, 4H)。MS (ESI) 447 (M+H)。

【1302】

步驟C. 中間物436C. (E)-4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【1303】 根據針對中間物159E之合成所描述之方法，適當時代入中間物436B來製備標題化合物：(0.06 g，0.138 mmol，88%產率，白色固體)。MS (ESI) 433 (M+H)。

【1304】

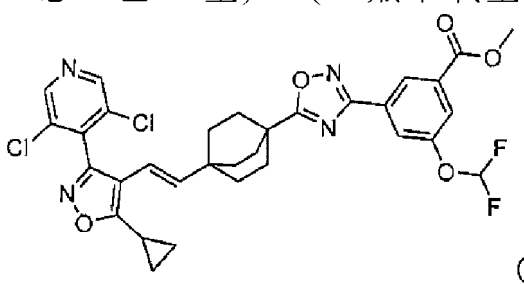
步驟D. 實例436

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物436C與中間物264B反應來製備標題化合物：(10 mg，0.016 μmol，53%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 6H), 1.23-1.16 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS (ESI) 645 (M+H)。

【1305】

實例443

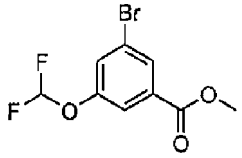
3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(二氟甲氧基)苯甲酸(*E*)-甲酯



(443)

【1306】

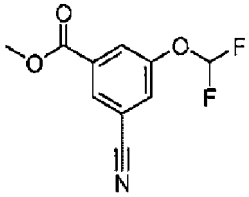
步驟A. 中間物443A. 3-溴-5-(二氟甲氧基)苯甲酸甲酯之製備



【1307】 向3-溴-5-羥基苯甲酸甲酯(900 mg，3.9 mmol) (Park, K.等人 WO 2014/112798)於DMF (18 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(540 mg，3.9 mmol)，接著添加氯二氟乙酸甲酯(560 mg，3.9 mmol)。在80℃下攪拌混合物。18 h後，使反應物冷卻，濃縮，用水稀釋且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈黏稠油狀物之標題化合物(350 mg，1.2 mmol，30%產率)。MS (ESI) 281 (M+H)。

【1308】

步驟B. 中間物443B. 3-氰基-5-(二氟甲氧基)苯甲酸甲酯之製備

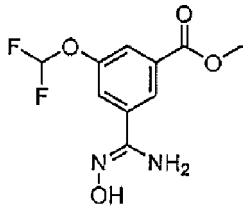


【1309】 向中間物443A (350 mg，1.3 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加氰化銅(I) (170 mg，1.9 mmol)。在150℃下攪拌混合物。12 h後，將反應物冷卻至rt，用EtOAc稀釋且經由矽藻土過濾。濾液用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物

(140 mg，0.62 mmol，50%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.22 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.64-7.26 (m, 1H), 3.90 (s, 3H)。

【1310】

步驟C. 中間物443C. (*Z*)-3-(二氟甲氧基)-5-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸甲酯之製備



【1311】根據針對中間物4C之合成所描述之方法，使用中間物443B作為起始物質來製備標題化合物：(60 mg，0.21 mmol，41%產率，白色固體)。MS (ESI) 261 (M+H)。

【1312】

步驟D. 實例443

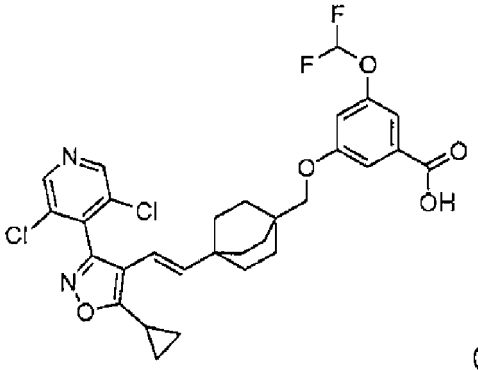
根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物436C與中間物443C反應來製備標題化合物：(20 mg，0.031 mmol，41%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 8.37 (t, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 73.2 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 6H), 1.61-1.41 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 49。MS (ESI) 643 (M+H)。

【1313】

實例444

(*E*)-3-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環

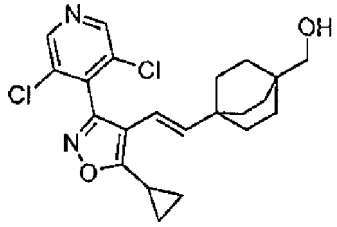
[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(二氟甲氧基)苯甲酸



(444)

【1314】

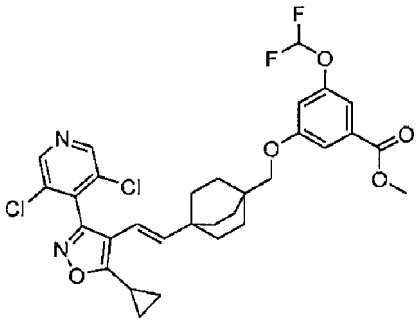
步驟A. 中間物444A. (*E*)-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇之製備



【1315】在Ar下將中間物436B (65 mg，0.15 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液冷卻至-78℃。向此混合物中逐滴添加DIBAL-H (0.36 mL，0.36 mmol) (於庚烷中之1 M溶液)。在相同溫度下攪拌0.5 h後，用飽和$NH_4Cl$ (水溶液) (20 mL)淬滅反應混合物，且用DCM (2×20 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(42 mg，0.098 mmol，68%產率)。$^1H$ NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.6 (s, 2H), 5.83 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.26-1.14 (m, 4H)。MS (ESI) 419 (M+H)。

【1316】

步驟B. 中間物444B. 3-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(二氟甲氧基)苯甲酸(*E*)-甲酯之製備



【1317】向中間物444A於甲苯(1 mL)中之經攪拌溶液中添加3-(二氟甲氧基)-5-羥基苯甲酸甲酯(13 mg，0.057 mmol)及氰基亞甲基三丁基磷烷(23 mg，0.095 mmol)。將反應混合物加熱至100℃並攪拌。2 h後，使反應混合物冷卻，將其倒入冰水中，且用EtOAc (2×50 mL)萃取水層。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至50% B；流動速率=12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(27 mg，0.031 mmol，64%產率)。MS (ESI) 619 (M+H)。

【1318】

步驟C. 實例444

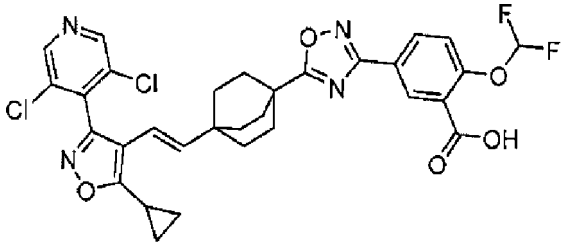
根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物444B來製備標題化合物：(14 mg，0.023 mmol，72%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s, 2H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.01 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.22-1.04

(m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 16。MS (ESI) 605 (M+H)。

【1319】

實例446

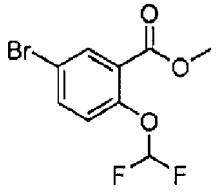
(*E*)-5-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(二氟甲氧基)苯甲酸



(446)

【1320】

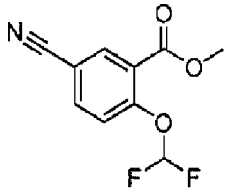
步驟A. 中間物446A. 5-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲酸甲酯之製備



【1321】 根據針對中間物443A之合成所描述之方法，適當時代入5-溴-2-羥基苯甲酸甲酯來製備標題化合物：(1.0 g，3.6 mmol，55%產率)。$^1$H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.02 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.74-6.36 (m, 1H), 3.93 (s, 3H)。

【1322】

步驟B. 中間物446B. 5-氰基-2-(二氟甲氧基)苯甲酸甲酯之製備

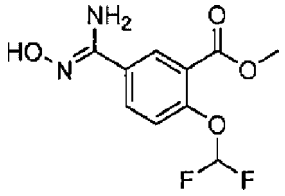


【1323】 根據針對中間物443B之合成所描述之方法，適當時代入中間物446A來製備標題化合物：(350 mg，1.5 mmol，67%產率)。$^1$H NMR

(400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.30 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.4 (t, *J* = 73 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。MS (ESI) 228 (M+H)。

【1324】

步驟C. 中間物446C. (*Z*)-2-(二氟甲氧基)-5-(*N*'-羥基甲脒基)苯甲酸甲酯之製備



【1325】 根據針對中間物4C之合成所描述之方法，適當時代入中間物446B來製備標題化合物：(120 mg，0.44 mmol，40%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.78 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.16-8.15 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.40-7.02 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。MS (ESI) 261 (M+H)。

【1326】

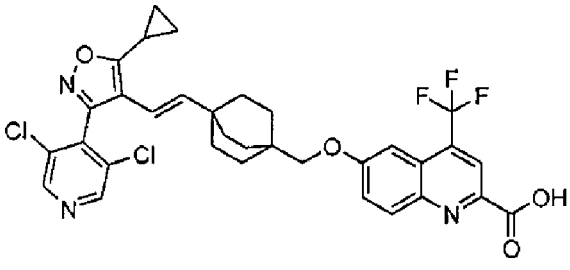
步驟D. 實例446

根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物436C與中間物446C反應來製備標題化合物：(15 mg，0.023 mmol，30%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.52 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.39 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 73.6 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.07-1.86 (m, 6H), 1.62-1.42 (m, 6H), 1.22-1.05 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 350。MS (ESI) 643 (M+H)。

【1327】

實例452

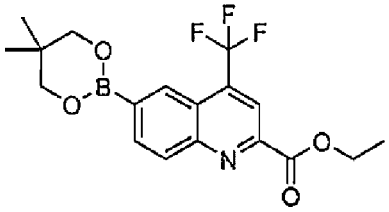
(*E*)-6-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



(452)

【1328】

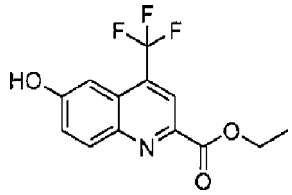
步驟A. 中間物452A. 6-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼咁-2-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯之製備



【1329】 向6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯(350 mg，1.2 mmol)於1,4-二噁烷(14 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸鉀(510 mg，5.2 mmol)及5,5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼咁) (520 mg，2.3 mmol)。用Ar吹掃反應混合物持續5 min。向此混合物中添加Pd(dppf)$Cl_2$ (42 mg，0.058 mmol)，且在110℃下攪拌反應物。4 h後，濃縮反應混合物，用水稀釋且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；20 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 60 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(230 mg，0.57 mmol，50%產率，黃色黏稠油狀物)。MS (ESI) 382 (M+H)。

【1330】

步驟B. 中間物452B. 6-羥基-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯之製備



【1331】 向中間物452A (230 mg，0.60 mmol)於$H_2O$ (2 mL)及THF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加四水合過硼酸鈉(370 mg，2.4 mmol)。在45℃下攪拌反應物。30 min後，濃縮反應混合物，用(20 mL)水稀釋且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至60% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(130 mg，0.43 mmol，72%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 4.44 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) 286 (M+H)。

【1332】

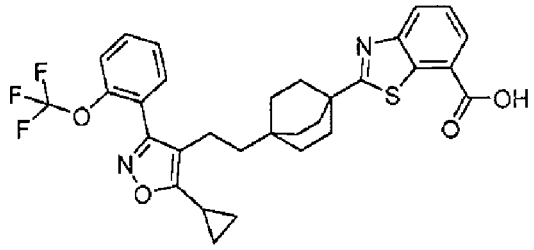
步驟C. 實例452

根據針對實例444之合成(步驟B及C)所描述之方法，適當時代入中間物452B來製備標題化合物：(4.0 mg，6.0 μmol，16%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 6.02 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.19 (dt, *J*=8.3, 3.1 Hz, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 14。MS (ESI) 658 (M+H)。

【1333】

實例456

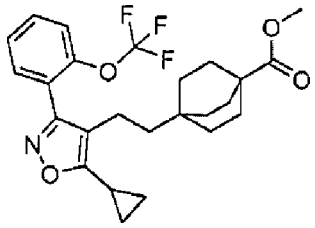
2-(4-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)乙基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-7-甲酸



(456)

【1334】

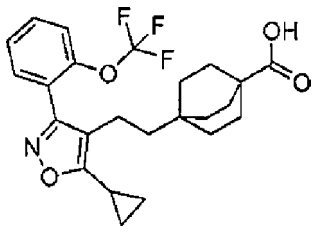
步驟A. 中間物456A. 4-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【1335】 用氮氣使中間物182B (140 mg，0.30 mmol)於乙醇(2 mL)中之經攪拌溶液脫氣。向此混合物中添加鈀/碳(52 mg，0.049 mmol) (10重量%負載，基質活性碳載體)。在$H_2$ (1個大氣壓，球形瓶)下攪拌反應物。2 h後，用甲醇(10 mL)稀釋混合物並過濾。濃縮濾液且在真空中乾燥，得到標題化合物(140 mg，0.29 mmol，96%產率)。MS (ESI) 464 (M+H)。

【1336】

步驟B. 中間物456B. 4-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)乙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【1337】 根據針對中間物159E之合成所描述之方法，適當時代入中間物456A來製備標題化合物：(110 mg，0.25 mmol，76%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.00 (br. s, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 6H), 1.17-1.25 (m, 6H), 1.06-1.10 (m, 4H), 0.97-1.04 (m, 2H)。MS (ESI) 450 (M+H)。

【1338】

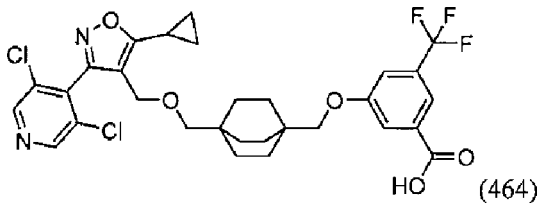
步驟C. 實例456

根據針對實例182之合成(步驟D、E及F)所描述之方法，適當時代入中間物456B來製備標題化合物：(8.5 mg，0.015 mmol，9%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 13.61 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 1H), 7.63-7.48 (m, 4H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 6H), 1.48-1.31 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H), 1.04-0.94 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 22。MS (ESI) 583 (M+H)。

【1339】

實例464

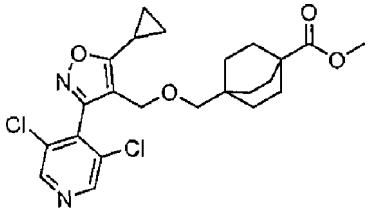
3-((4-(((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酸



(464)

【1340】

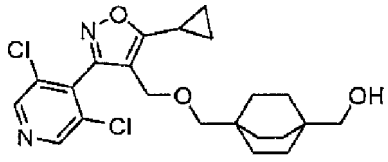
步驟A. 中間物464A. 4-(((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備



【1341】 根據針對中間物162A之合成所描述之方法，適當時代入4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑來製備呈白色固體狀之標題化合物：(400 mg，0.84 mmol，56%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.59-1.52 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 4H), 1.12-1.05 (m, 4H)。MS (ESI) 465 (M+H)。

【1342】

步驟B. 中間物464B. (4-(((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇之製備



【1343】 根據針對中間物444A之合成所描述之方法，適當時代入中間物464A來製備標題化合物：(100 mg，0.21 mmol，52%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 2.96 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.37-1.35

(m, 2H), 1.17-1.2 (m, 10H), 1.06-1.01 (m, 4H)。MS (ESI) 437 (M+H)。

【1344】

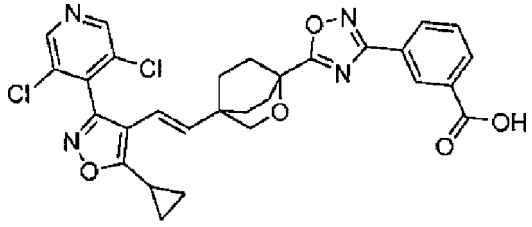
步驟C. 實例464

根據針對實例444之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物464B與3-羥基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯反應來製備標題化合物：(3.9 mg，6.2 μmol，13%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.30 (s,2H), 3.68 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.48-1.27 (m, 6H), 1.26-0.98 (m, 10H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 300。MS (ESI) 625 (M+H)。

【1345】

實例467

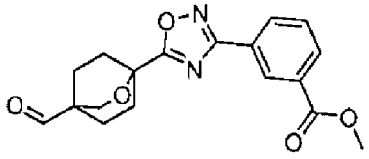
(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸



(467)

【1346】

步驟A. 中間物467A. 3-(5-(4-甲醯基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備

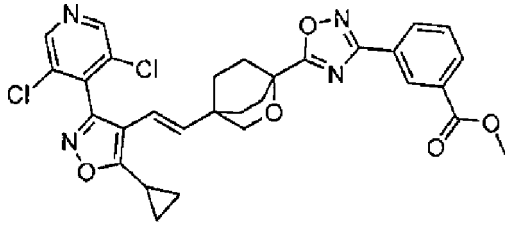


【1347】 向中間物210D (110 mg，0.32 mmol)於DCM (3 mL)中之經攪拌溶液中添加DMP (200 mg，0.48 mmol)。攪拌30 min後，將反應

混合物用DCM (15 mL)稀釋，且用10% $NaHCO_3$ (水溶液) (2×20 mL)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至50% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色固體狀之標題化合物(90 mg，0.26 mmol，82%產率)。MS (ESI) 343 (M+H)。

【1348】

步驟B. 中間物467B. (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備



【1349】 根據針對中間物194H之合成所描述之方法，藉由使中間物436A與中間物467A反應來製備標題化合物：(25 mg，0.042 mmol，48%產率，棕色固體)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 8.53 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 4H)。MS (ESI) 593 (M+H)。

【1350】

步驟C. 實例467

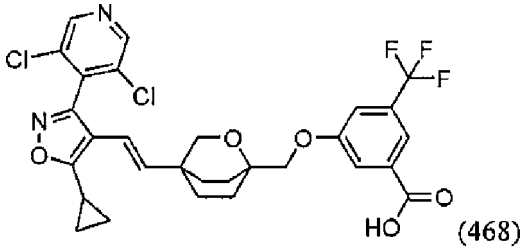
根據針對實例151之合成(步驟C)所描述之方法，適當時代入中間物467B來製備標題化合物：(5.0 mg，8.6 μmol，20%產率)。$^1$H NMR (400

MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.18 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 4H), 1.29-1.10 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 260。MS (ESI) 579 (M+H)。

【1351】

實例468

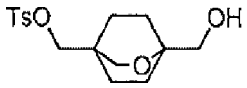
(*E*)-3-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酸



(468)

【1352】

步驟A. 中間物468A. 4-甲基苯磺酸(1-(羥甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲酯之製備

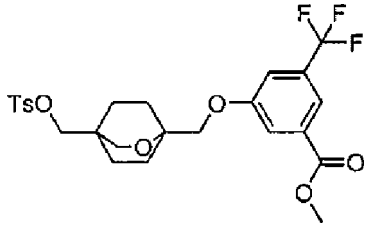



【1353】 在0℃下向中間物193D (6.0 g，18 mmol)於THF(15 mL)中之經攪拌溶液中添加甲硼烷二甲基硫醚複合物(5.0 mL，53 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至rt且攪拌。2 h後，使反應物冷卻至0℃，用MeOH淬滅且在rt下攪拌。2 h後，濃縮溶劑。藉由急驟管柱層析(12 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 12 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.7 g，11 mmol，60%產率)。$^1$H NMR (400

MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.00 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.40-1.63 (m, 8H)。MS (ESI) 344 ($M+NH_3$)。

【1354】

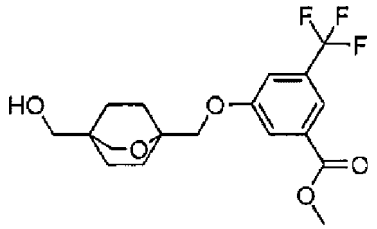
步驟B. 中間物468B. 3-((4-((甲苯磺醯基氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯之製備



【1355】向中間物468A (200 mg，0.61 mmol)於THF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加3-羥基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(160 mg，0.74 mmol)、三苯膦(400 mg，1.5 mmol)，接著添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.30 mL，1.5 mmol)。在回流下攪拌1.5 h後，使反應物冷卻且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。有機相用水(20 mL)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 40 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈粉紅色半固體狀之標題化合物(400 mg，0.55 mmol，90%產率)。MS (ESI) 546 ($M+NH_3$)。

【1356】

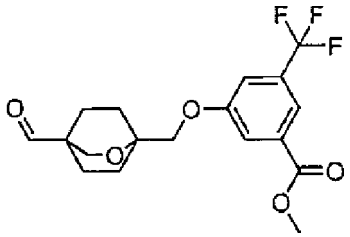
步驟C. 中間物468C. 3-((4-(羥甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯之製備



【1357】 根據針對中間物194E之合成(步驟D及E)所描述之方法，適當時代入中間物468B來製備標題化合物：(70 mg，0.19 mmol，97%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.76 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 1.86-1.89 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 6H)。MS (ESI) 392 (M+NH3)。

【1358】

步驟D. 中間物468D. 3-((4-甲醯基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯之製備



【1359】 根據針對中間物194F之合成所描述之方法，適當時代入中間物468C來製備標題化合物：(60 mg，0.16 mmol，80%產率，棕色固體)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.47 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 1.80-1.99 (m, 8H)。

【1360】

步驟E. 實例468

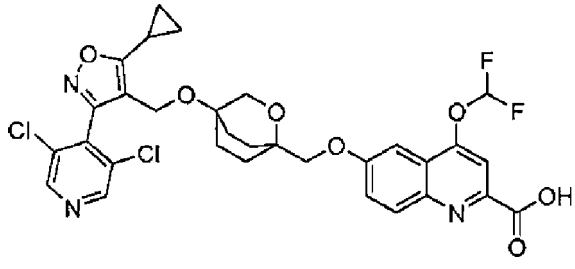
根據針對實例194之合成(步驟H及I)所描述之方法，藉由使中間物468D與中間物436A反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.75 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.10 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (s, 2H),

2.34-2.26 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.70 (d, *J*=9.0 Hz, 4H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 70。MS (ESI) 609 (M+H)。

【1361】

實例471

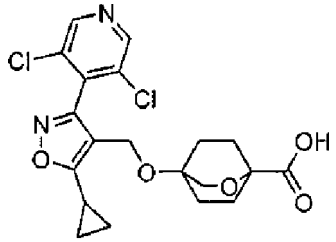
6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸



(471)

【1362】

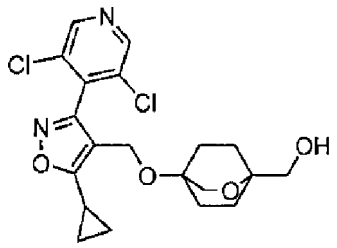
步驟A. 中間物471A. 4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【1363】 根據針對中間物219C之合成所描述之方法，適當時代入4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑來製備呈無色固體狀之標題化合物：(100 mg，0.18 mmol，56%產率)。MS (ESI) 439 (M+H)。

【1364】

步驟B. 中間物471B. (4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇之製備



【1365】 根據針對中間物468A之合成所描述之方法，適當時代入中間物471A來製備標題化合物：(50 mg，0.099 mmol，44%產率，無色油狀物)。MS (ESI) 425 (M+H)。

【1366】

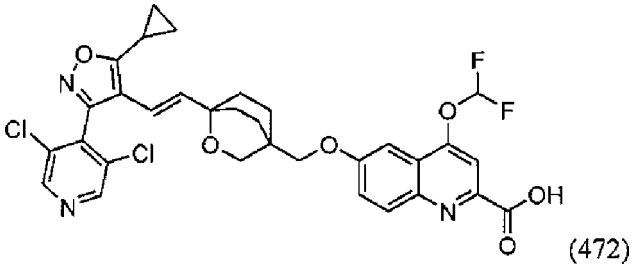
步驟C. 實例471

根據針對實例444之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物471B與中間物284B反應來製備標題化合物：(1.6 mg，2.4 μmol，4%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.86 (s, 2H), 8.08 (d, *J* = 9.60 Hz, 1H), 7.77-7.97 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 11.60 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.34-2.35 (m, 1H), 1.91-1.94 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 4H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.09-1.18 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 200。MS (ESI) 662 (M+H)。

【1367】

實例472

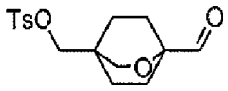
(*E*)-6-((1-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲氧基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸



(472)

【1368】

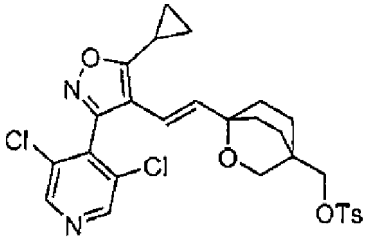
步驟A. 中間物472A. 4-甲基苯磺酸(1-甲醯基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲酯之製備



【1369】 在-78℃下向乙二醯氯(0.67 mL，7.7 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加含DMSO (0.54 mL，7.7 mmol)之DCM (5 mL)。在此溫度下攪拌15 min後，添加含中間物468A (1.0 g，3.1 mmol)之DCM (10 mL)，且在-78℃下攪拌反應物。在此溫度下攪拌3 h後，添加TEA (3.0 mL，22 mmol)，且使反應物升溫至rt並攪拌。2 h後，將混合物用DCM (35 mL)稀釋，且用10% $NaHCO_3$溶液(水溶液) (2×35 mL)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 60 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(800 mg，2.5 mmol，80%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.48 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.67-1.79 (m, 4H), 1.51-1.57 (m, 4H)。

【1370】

步驟B. 中間物472B. 4-甲基苯磺酸(*E*)-(1-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲酯之製備

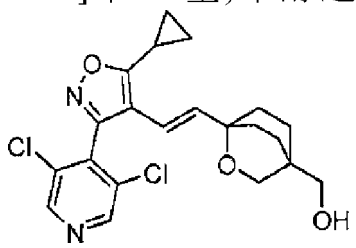


【1371】 根據針對中間物194H之合成所描述之方法，藉由使中間物

436A與中間物472A反應來製備呈棕色半固體狀之標題化合物：(600 mg，1.0 mmol，48%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.87 (s, 2H), 7.85-7.70 (m, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.55-7.38 (m, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.18 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39-2.26 (m, 1H), 1.65-1.35 (m, 8H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 2H)。MS (ESI) 575 (M+H)。

【1372】

步驟C. 中間物472C. (*E*)-(1-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲醇之製備




【1373】 根據針對中間物194E之合成(步驟D及E)所描述之方法，適當時代入中間物472D來製備標題化合物：(330 mg，0.78 mmol，72%產率，白色固體)。MS (ESI) 421 (M+H)。

【1374】

步驟D. 實例472

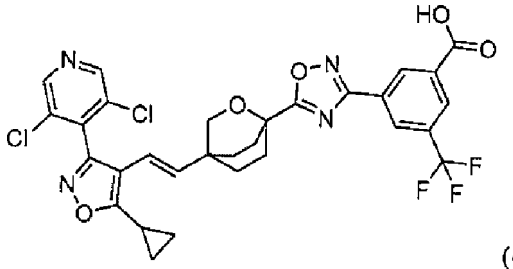
根據針對實例444之合成(步驟B及C)所描述之方法，藉由使中間物472C與中間物284B反應來製備標題化合物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 8.00 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.85-7.45 (m, 2H), 77.43 (dd, *J*=9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.40 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.41-2.37 (m, 1H), 1.76 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 1.67 (br s, 6H), 1.33-1.17 (m, 2H), 1.14-1.10

(m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 290。MS (ESI) 658 (M+H)。

【1375】

實例478

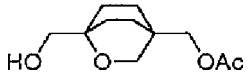
(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸



(478)

【1376】

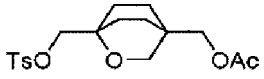
步驟A. 中間物478A. 乙酸(1-(羥甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲酯之製備



【1377】 根據針對中間物194D之合成所描述之方法，適當時代入中間物468A來製備標題化合物：(1.3 g，6.1 mmol，99%產率，棕色半固體)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 4.48 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.15 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.66-1.46 (m, 8H)。

【1378】

步驟B. 中間物478B. 乙酸(1-((甲苯磺醯基氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲酯之製備

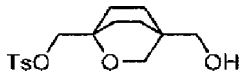


【1379】 在0℃下向中間物478A (1.3 g，6.1 mmol)於吡啶(15 mL)中之經攪拌溶液中添加對甲苯磺醯氯(1.4 g，7.3 mmol)。使反應物升溫至

rt並攪拌。18 h後，將反應混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併有機層，用1.5 N HCl (水溶液) (3×50 mL)、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至70% B；流動速率= 60 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(1.5 g，3.5 mmol，58%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.76 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.68-1.43 (m, 8H)。MS (ESI) 369 (M+H)。

【1380】

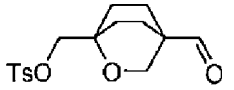
步驟C. 中間物478C. 4-甲基苯磺酸(4-(羥甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲酯之製備




【1381】 根據針對中間物194E之合成所描述之方法，適當時代入中間物478B來製備標題化合物：(1.2 g，3.6 mmol，67%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.47 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.07 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 6H)。MS (ESI) 327(M+H)。

【1382】

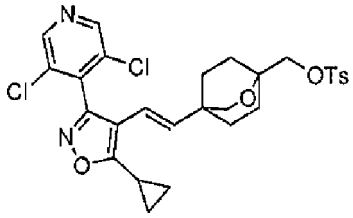
步驟D. 中間物478D. 4-甲基苯磺酸(4-甲醯基-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲酯之製備



【1383】 根據針對中間物472A之合成所描述之方法，適當時代入中間物478C來製備標題化合物：(60 mg，0.19 mmol，86%產率，白色固體)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 5H), 1.59-1.51 (m, 3H)。MS (ESI) 325 (M+H)。

【1384】

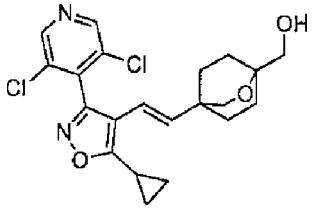
步驟E. 中間物478E. 4-甲基苯磺酸(*E*)-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲酯之製備



【1385】 根據針對中間物194H之合成所描述之方法，藉由使中間物478D與中間物436A反應來製備標題化合物：(70 mg，0.12 mmol，56%產率)。MS (ESI) 575 (M+H)。

【1386】

步驟F. 中間物478F. (*E*)-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇之製備

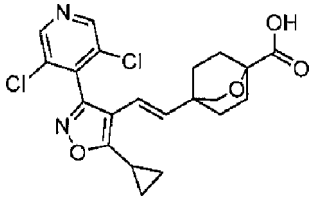


【1387】 根據針對中間物194E之合成(步驟D及E)所描述之方法，適當時代入中間物478E來製備標題化合物：(340 mg，0.80 mmol，67%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.87 (s, 2H), 6.05 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.12

(d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.33-2.31 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H)。MS (ESI) 421 (M+H)。

【1388】

步驟G. 中間物478G. (*E*)-4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備



【1389】 在0℃下向中間物478F (150 mg，0.36 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加PDC (400 mg，1.1 mmol)。使反應物升溫至40℃並攪拌。3 h後，將混合物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(5×30 mL)萃取。將有機層合併，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A = PE，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 24 mL/min)純化粗產物。將純溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物(60 mg，0.087 mmol，24%產率)。$^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.42 (bs, 1H), 8.88 (s, 2H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 6H), 1.22-1.08 (m, 4H)。MS (ESI) 435 (M+H)。

【1390】

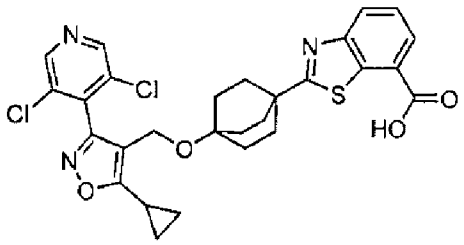
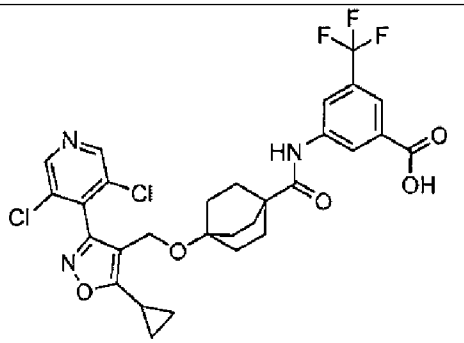
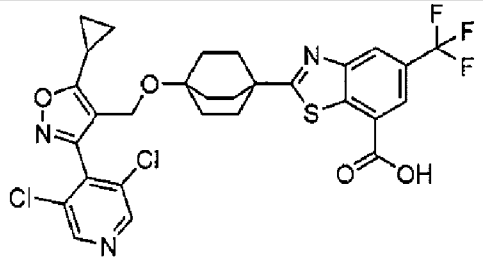
步驟H. 實例478

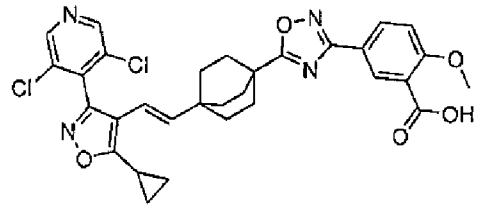
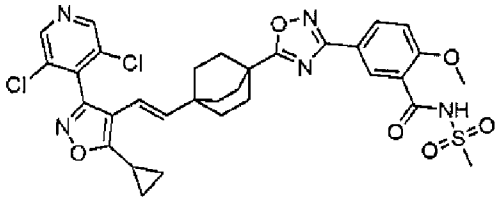
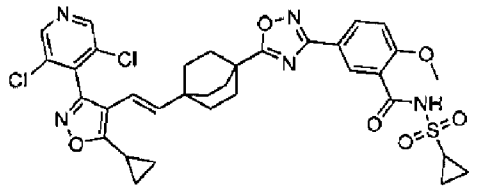
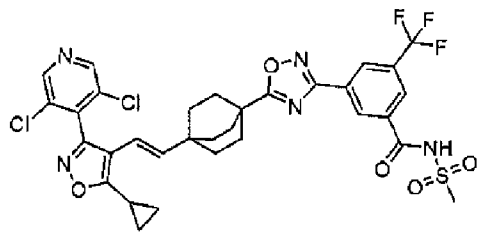
根據針對實例64之合成(步驟C)所描述之方法，藉由使中間物478G與中間物235A反應來製備標題化合物：(5.2 mg，7.9 μmol，21%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H),

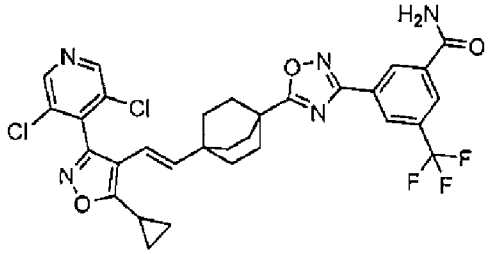
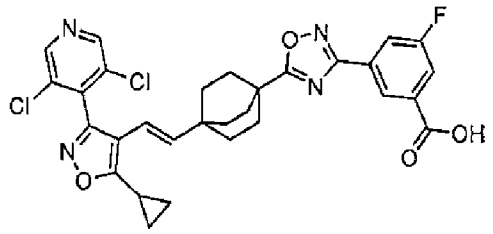
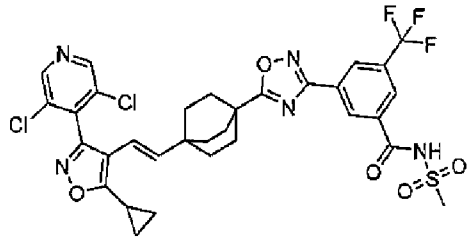
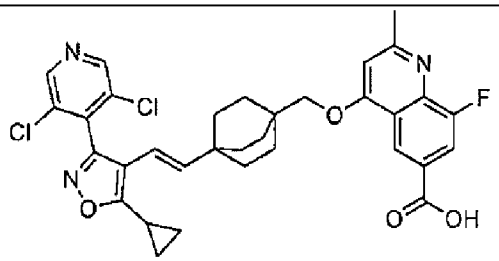
8.37 (s, 1H), 6.19 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.29 (br s, 2H), 2.18 (d, *J*=11.5 Hz, 2H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 120。MS (ESI) 647 (M+H)。

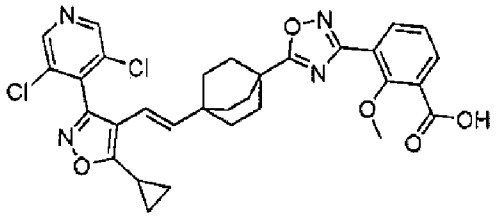
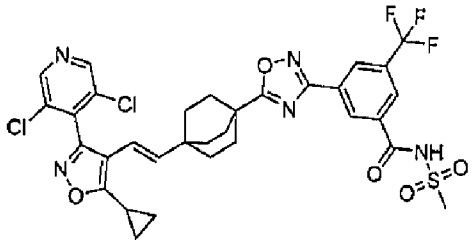
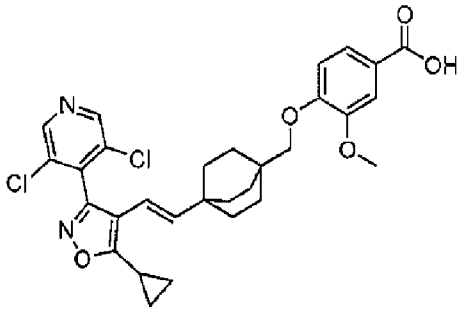
【1391】根據本文中其他處所描述之方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備表8中之以下實例。

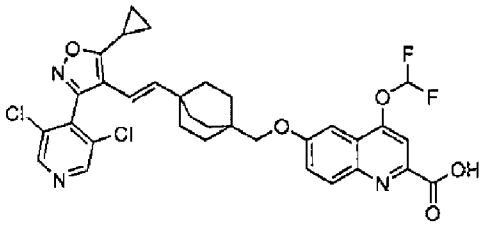
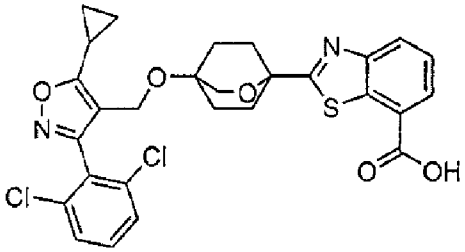
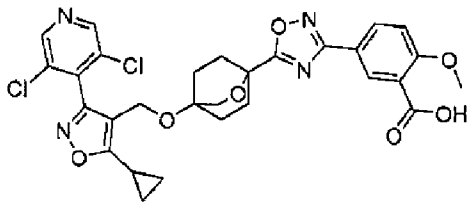
表8

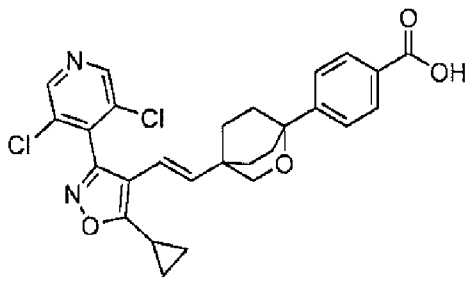
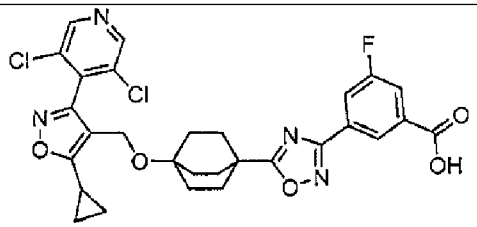
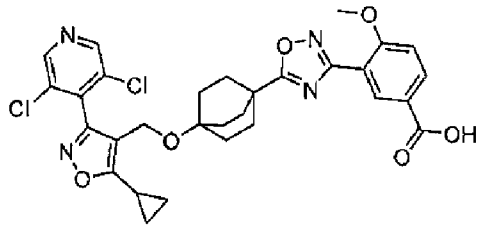
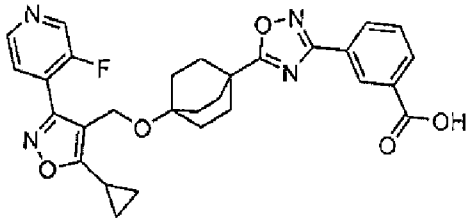
| 實例編號 | 結構及名稱 | $^1$H NMR、FXR $EC_{50}$及MS (ESI) | 方法 |
|---|---|---|---|
| 432 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-7-甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.64 (s, 2H), 8.17 (dd, *J*=15.6, 7.5 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.14 (d, *J*=8.0 Hz, 7H), 1.70-1.55 (m, 6H), 1.31-1.12 (m, 2H), 1.33-1.07 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 23。MS (ESI) 570 (M+H)。 | 實例168 |
| 433 |  <br>3-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醯胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1300。MS (ESI) 624 (M+H)。 | 實例170 |
| 434 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基) | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.06 (d, *J*=7.1 Hz, 6H), 1.54 (br. s., 6H), 1.21-1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS | 實例168 |

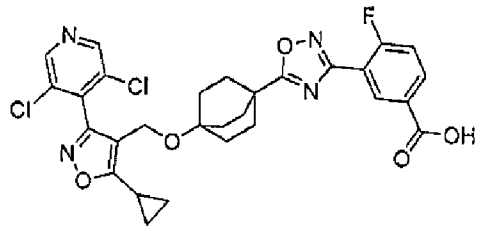
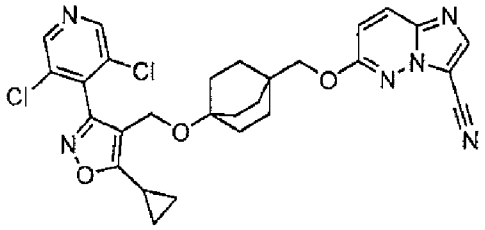
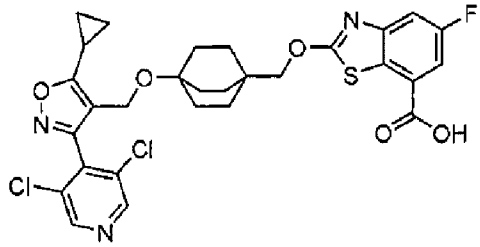
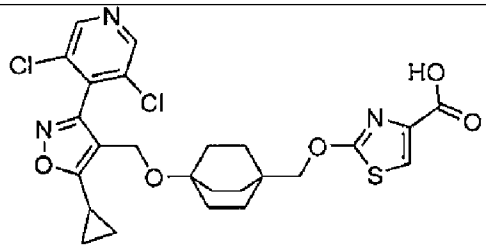
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-7-甲酸 | (ESI) 638 (M+H)。 | |
| 437 |  <br>(*E*)-5-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 2H), 8.07 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.59-1.39 (m, 6H), 1.23-1.05 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 23。MS (ESI) 607 (M+H)。 | 實例436 |
| 438 |  <br>(*E*)-5-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基-N-(甲磺醯基)苯甲醯胺 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.76 (br. s., 1H), 8.89 (s, 2H), 8.21-7.99 (m, 2H), 7.33 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.08-1.83 (m, 6H), 1.63-1.39 (m, 6H), 1.25-1.05 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 33。MS (ESI) 684 (M+H)。 | 實例3 |
| 439 |  <br>(*E*)-5-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(環丙磺醯基)-2-甲氧基苯甲醯胺 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.71 (br. s., 1H), 8.89 (s, 2H), 8.11 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.10 (br. s., 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 6H), 1.62-1.39 (m, 6H), 1.37-1.07 (m, 8H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 280。MS (ESI) 710 (M+H)。 | 實例3 |
| 440 |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.07 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 1H), | 實例3 |

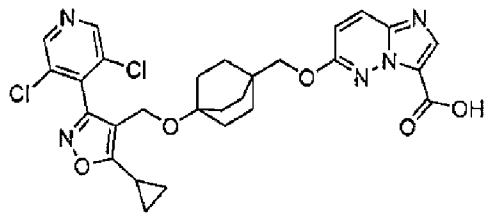
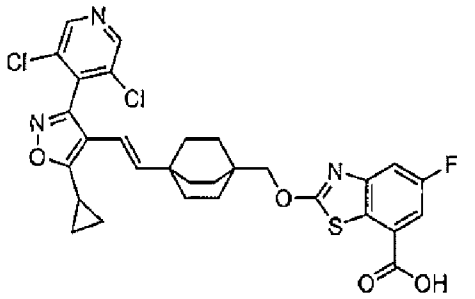
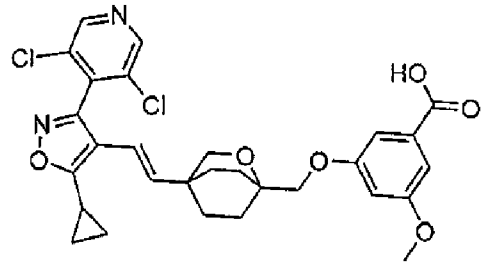
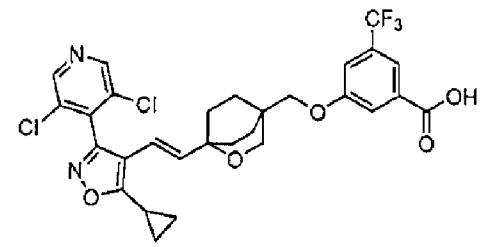
| | | | |
|---|---|---|---|
| | (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 2.06-1.92 (m, 6H), 1.59-1.41 (m, 6H), 1.35-1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 400。MS (ESI) 722 (M+H)。 | |
| 441 |  <br>(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (br. s., 2H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 6H), 1.23-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 150。MS (ESI) 644 (M+H)。 | 實例435 |
| 442 |  <br>(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 6.08 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.04 -1.94 (m, 6H), 1.51-1.44 (m, 6H), 1.21-1.18 (m, 2H), 1.13 -1.09 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 79。MS (ESI) 595 (M+H)。 | 實例436 |
| 445 |  <br>(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 (*t*, *J* = 73.2 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 6H), 1.61-1.43 (m, 6H), 1.25 (br s, 2H), 1.12 (d, *J*=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 220。MS (ESI) 720 (M+H)。 | 實例3 |
| 447 |  <br>(*E*)-4-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶- | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.38 (br. s., 1H), 8.88 (s, 2H), 8.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=11.4, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.04 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.64 | 實例444 |

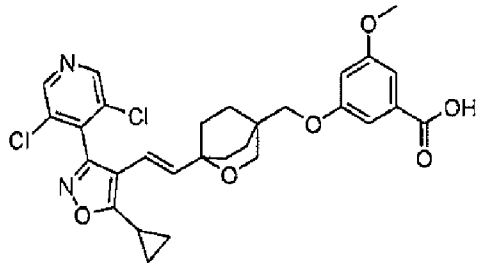
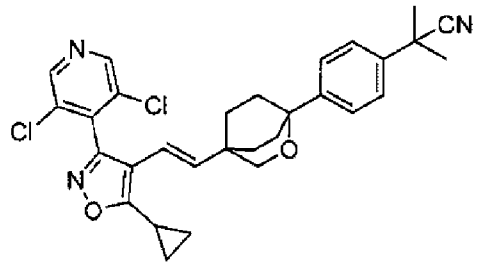
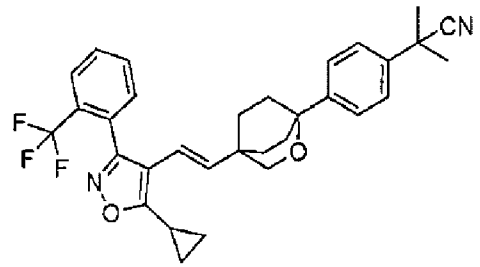
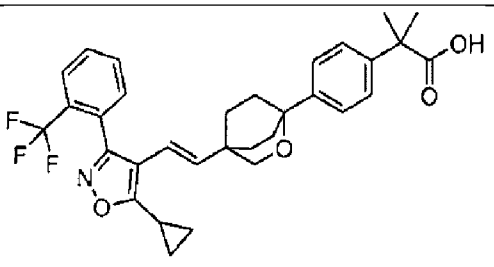
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-8-氟-2-甲基喹啉-6-甲酸 | (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 6H), 1.51-1.33 (m, 6H), 1.22-1.05 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2400。MS (ESI) 622 (M+H)。 | |
| 448 |  <br>(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 2H), 7.72 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.6 Hz, 1H),7.17 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 6H), 1.62-1.40 (m, 6H), 1.23-1.02 (m,4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 10。MS (ESI) 607 (M+H)。 | 實例436 |
| 449 |  <br>(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(甲磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.24 (br s, 1H), 8.94-8.84 (m, 2H), 7.97 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.28-1.15 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 16。MS (ESI) 684 (M+H)。 | 實例3 |
| 450 |  <br>(*E*)-4-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.61 (br. s., 1H), 8.88 (s, 2H), 7.54 (dd, *J*=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS (ESI) 569 (M+H)。 | 實例444 |

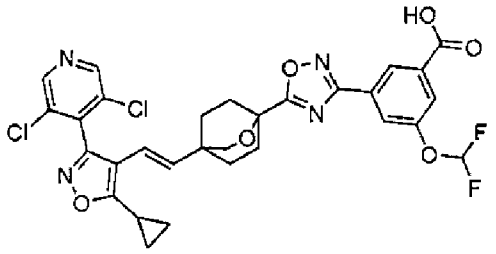
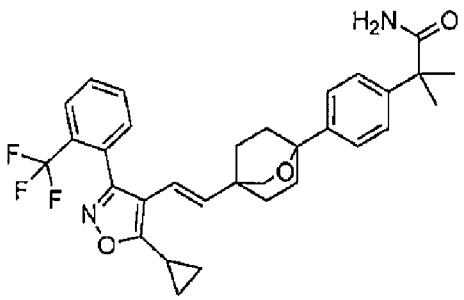
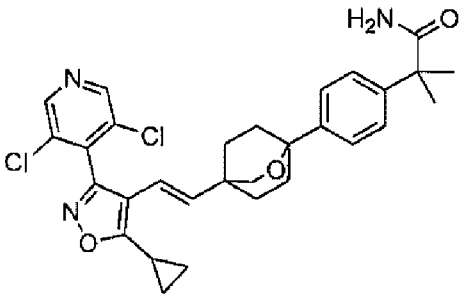
| | | | |
|---|---|---|---|
| 451 |  <br>(*E*)-6-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 2H), 8.09 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.88-7.69 (m, 1H), 7.76 (t, *J* = 72.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 35。MS (ESI) 656 (M+H)。 | 實例 444 |
| 454 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-7-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.88 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 7.76-7.55 (m, 3H), 7.44 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.05 (d, *J*=15.7 Hz, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.64-1.37 (m, 2H), 1.15 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 1.09 (d, *J*=2.9 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 680。MS (ESI) 571 (M+H)。 | 實例 168 |
| 455 |  <br>5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.26 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.16 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.10 (d, *J*=3.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 290。MS (ESI) 613 (M+H)。 | 實例 193 |

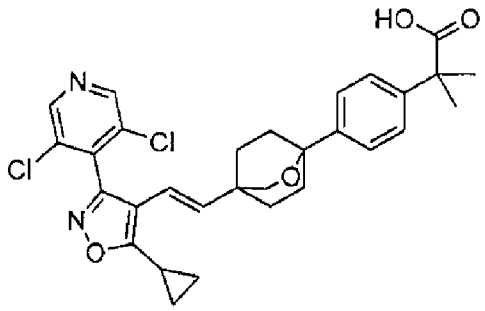
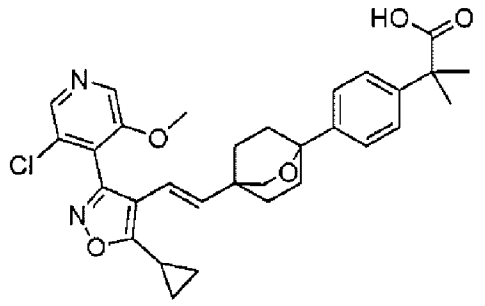
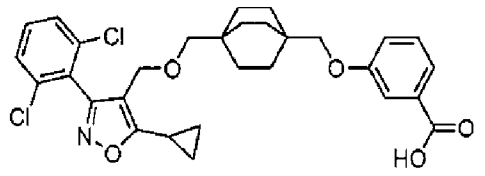
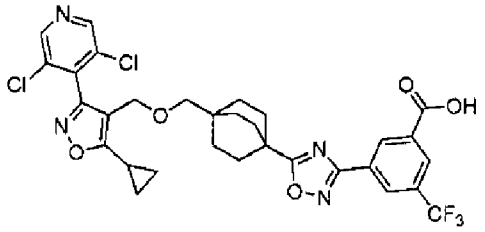
| | | | |
|---|---|---|---|
| 457 |  <br>(*E*)-4-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s, 2H), 7.83 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.14 (d, *J* = 16.40 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 16.80 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.12-1.10 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 87。MS (ESI) 511 (M+H)。 | 實例194 |
| 458 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.96-7.78 (m, 2H), 4.25 (s, 2H),2.36-2.27 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.57 -1.42 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 85。MS (ESI) 599 (M+H)。 | 實例64 |
| 459 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.15-1.08 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 630。MS (ESI) 611 (M+H)。 | 實例64 |
| 460 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3-氟吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 6H), 1.76-1.50 (m, 6H), 1.21-0.97 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4500。MS (ESI) 530 (M+H)。 | 實例1 |

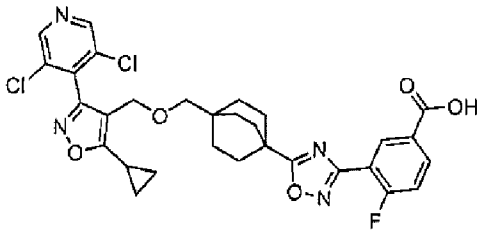
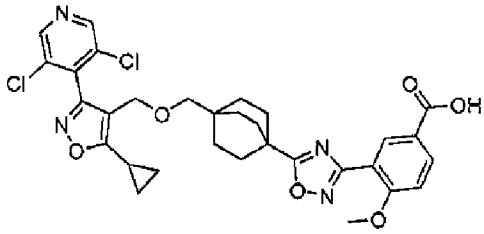
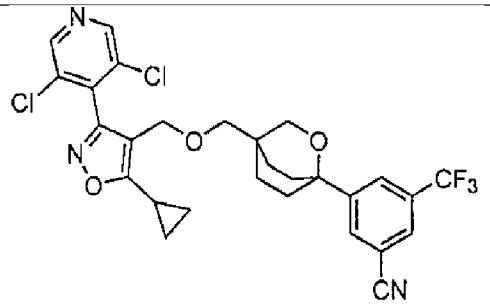
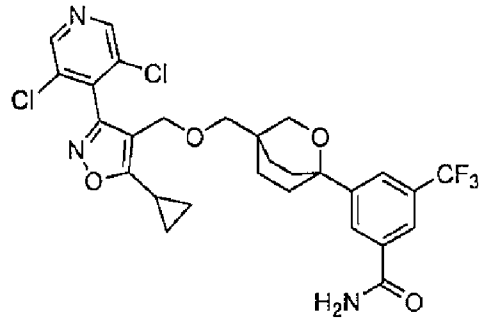
| | | | |
|---|---|---|---|
| 461 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.41 (br. s., 1H), 8.84 (s, 2H), 8.54 (dd, *J*=6.8, 2.2 Hz, 1H), 8.16 (ddd, *J*=8.6, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=10.1, 8.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.20-1.05 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 190。MS (ESI) 599 (M+H)。 | 實例64 |
| 462 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲腈 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.18 (d,*J*=9.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.42 -1.23 (m, 6H), 1.20-1.00 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 220。MS (ESI) 565 (M+H)。 | 實例104 |
| 463 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-7-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.76 (dd, *J*=9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=9.4, 2.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.62-1.43 (m, 6H), 1.42-1.24 (m, 6H), 1.19-1.04 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 41。MS (ESI) 618 (M+H)。 | 實例176 |
| 465 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)噻唑-4-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 7.44 (br. s., 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 6H), 1.19-1.05 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 180。MS (ESI) 550 (M+H)。 | 實例176 |

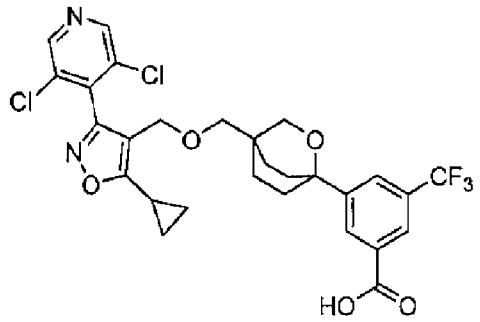
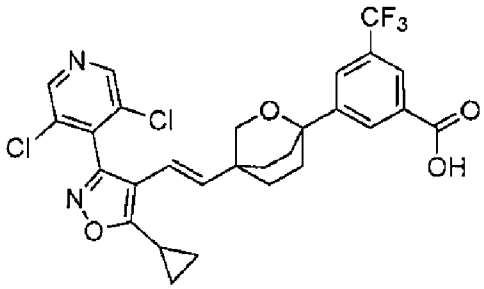
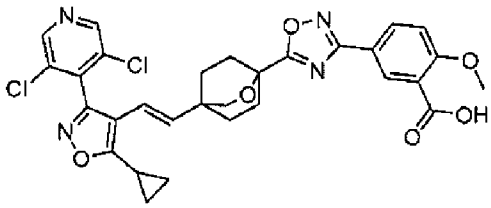
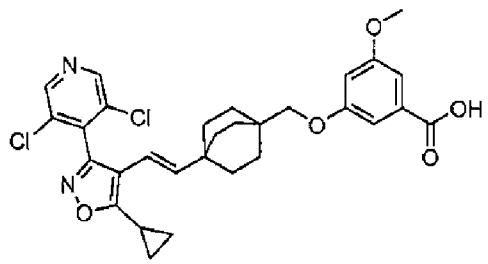
| | | | |
|---|---|---|---|
| 466 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.9 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.20-7.97 (m, 2H), 7.05 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.63-1.45 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 390。MS (ESI) 584 (M+H)。 | 實例 104 |
| 469 |  <br>(*E*)-2-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-7-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s, 2H), 7.73 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.37 (br s, 1H), 1.49 (d, *J*=9.0 Hz, 6H), 1.38 (d, *J*=8.6 Hz, 6H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.13-0.96 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 190。MS (ESI) 614 (M+H)。 | 實例 176 |
| 470 |  <br>(*E*)-3-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s, 2H), 7.01 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.10 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 5H), 3.51 (br s, 2H), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.72-1.44 (m, 6H), 1.32-1.07 (m, 2H), 1.05 (d, *J*=6.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 110。MS (ESI) 571 (M+H)。 | 實例 444 |
| 473 |  <br>(*E*)-3-((1-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.23 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.79-1.49 (m, 8H), 1.25-1.09 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 320。MS (ESI) 609 (M+H)。 | 實例 444 |

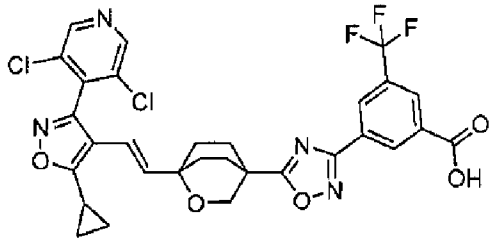
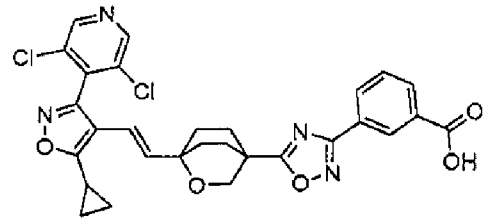
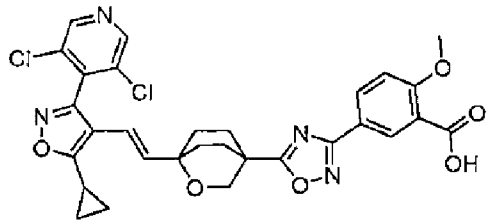
| | | | |
|---|---|---|---|
| 474 |  <br>(*E*)-3-((1-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.03 (br s, 1H) 8.90 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.23 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.38 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 8H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.12 (d, *J*=4.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 490。MS (ESI) 571 (M+H)。 | 實例 444 |
| 475 |  <br>(*E*)-2-(4-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯基)-2-甲基丙腈 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 2H), 7.45-7.39 (m, 4H), 6.15 (d, *J* = 16.80 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 16.80 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.66-1.61(m, 10H), 1.22-1.1 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1500。MS (ESI) 534 (M+H)。 | 實例 194 |
| 476 |  <br>(*E*)-2-(4-(4-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯基)-2-甲基丙腈 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.94-7.96 (m, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 4H), 6.03 (d, *J* = 16.40 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 16.40 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.56-1.61 (m, 4H), 1.15-1.18 (m, 2H), 1.07-1.10 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 690。MS (ESI) 532 (M+H)。 | 實例 194 |
| 477 |  <br>(*E*)-2-(4-(4-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.96 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.52 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 4H), 6.04 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.38- | 實例 194 |

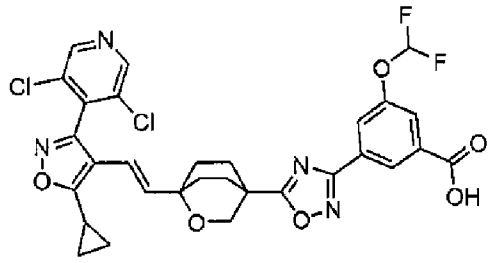
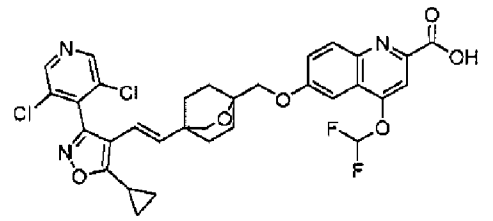
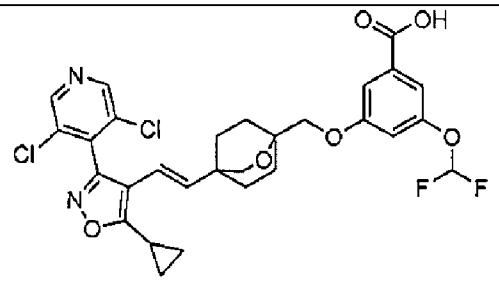
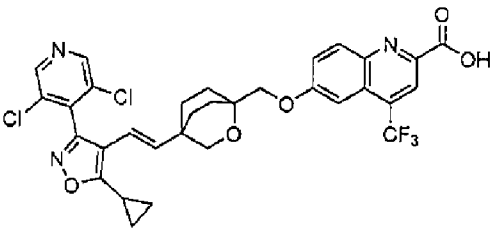
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯基)-2-甲基丙酸 | 2.32 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1500。MS (ESI) 552 (M+H)。 | |
| 479 |  <br>(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(二氟甲氧基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.71 (br s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 73.20 Hz, 1H), 6.19 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.29 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.33-1.17 (m, 2H), 1.17-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 360。MS (ESI) 645 (M+H)。 | 實例478 |
| 480 |  <br>(*E*)-2-(4-(4-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯基)-2-甲基丙醯胺 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.96 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.52 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 4H), 6.85 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 6.03 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1000。MS (ESI) 551 (M+H)。 | 實例194 |
| 481 |  <br>(*E*)-2-(4-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯基)-2-甲基丙醯胺 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 2H), 7.27 (q, *J*=8.7 Hz, 4H), 6.86 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 6.15 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ | 實例194 |

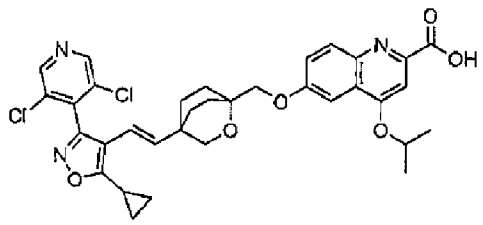
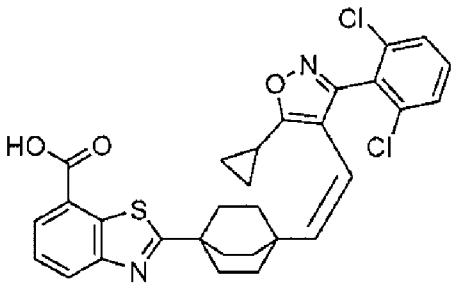
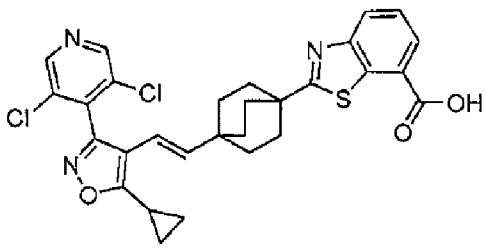
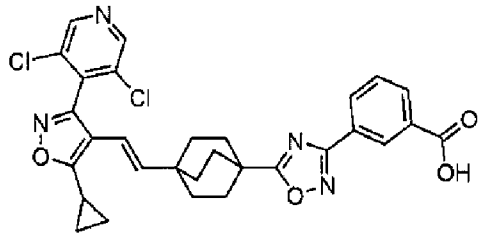
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | (nM) = 510。MS (ESI) 552 (M+H)。 | |
| 482 |  <br>(*E*)-2-(4-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 6.15 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.02 (dd, *J*=13.1, 5.3 Hz, 2H), 1.87 -1.74 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.28-1.16 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 950。MS (ESI) 553 (M+H)。 | 實例 194 |
| 483 |  <br>(*E*)-2-(4-(4-(2-(3-(3-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯基)-2-甲基丙酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.27 (q, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.07 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.63 (d, *J*=7.6 Hz, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.17 (dt, *J*=8.4, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4500。MS (ESI) 549 (M+H)。 | 實例 194 |
| 484 |  <br>3-((4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.68-7.60 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.48 (d, *J*=7.8 Hz,1H), 7.41-7.26 (m, 2H), 7.10 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.30 (s, 1H), 1.50 -1.29 (m, 6H), 1.21-0.98 (m, 10H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 200。MS (ESI) 556 (M+H)。 | 實例 464 |
| 485 |  <br>3-(5-(4-(((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4- | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.87 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.33 (s,2H), 2.99 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 6H), 1.21-1.05 (m,4H)。FXR $EC_{50}$ | 實例 151 |

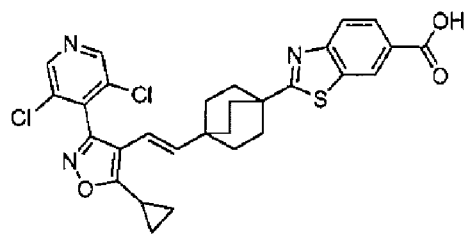
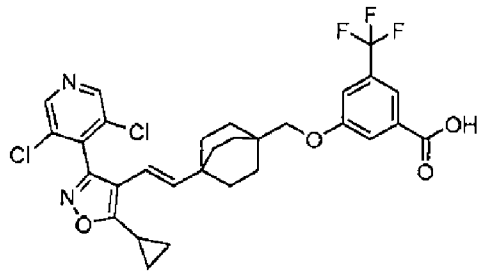
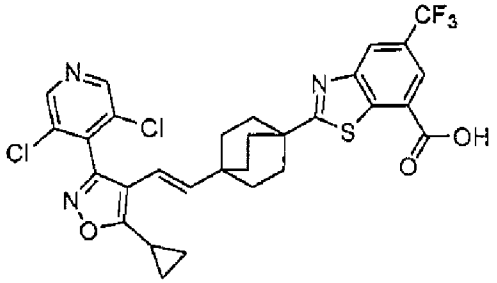
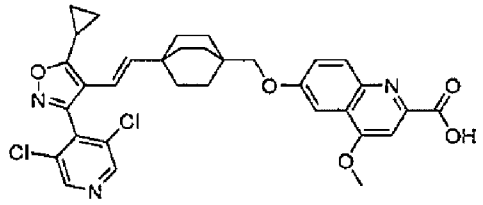
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 | (nM) = 380。MS (ESI) 663 (M+H)。 | |
| 486 |  <br>3-(5-(4-(((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-氟苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s, 2H), 8.54 (dd, *J*=7.1, 2.0 Hz, 1H), 8.21-8.02 (m, 1H),7.51-7.36 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.91-1.78 (m,6H), 1.32-1.21 (m, 6H), 1.20-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2700。MS (ESI) 613 (M+H)。 | 實例151 |
| 487 |  <br>3-(5-(4-(((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.94 (br s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.44 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.11(dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.37 -2.34 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.35-1.21 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 5400。MS (ESI) 625 (M+H)。 | 實例151 |
| 488 |  <br>3-(4-(((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲腈 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.87 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.32 (s,2H), 3.61 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 2H),1.48-1.32 (m, 4H), 1.22-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2400。MS (ESI) 578 (M+H)。 | 實例195 |
| 489 |  <br>3-(4-(((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基) | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.97-8.85 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H),7.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.50-1.32 (m,4H), 1.23-1.05 | 實例195 |

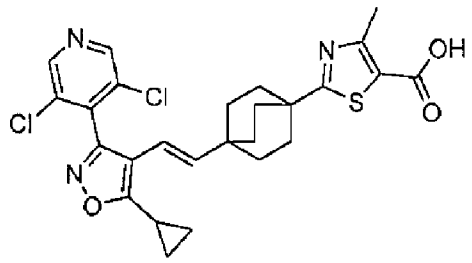
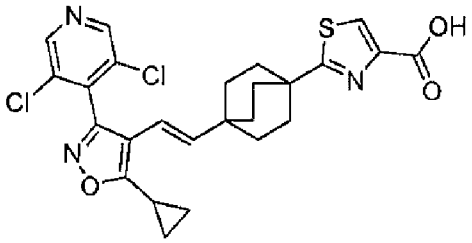
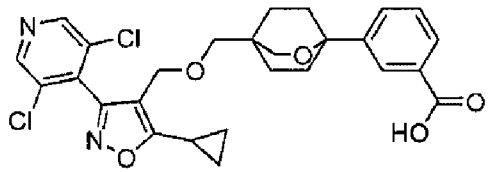
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺 | (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1400。MS (ESI) 596 (M+H)。 | |
| 490 |  <br>3-(4-(((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.87 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.33 (s,2H), 3.62 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.73 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.48-1.33 (m, 4H), 1.23-1.04 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 96。MS (ESI) 597 (M+H)。 | 實例 195 |
| 491 |  <br>(*E*)-3-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.86 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.16 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.68 (d, *J*=7.5 Hz, 4H), 1.30 -1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 26。MS (ESI) 579 (M+H)。 | 實例 194 |
| 492 |  <br>(*E*)-5-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz,1H), 7.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.28-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 250。MS (ESI) 609 (M+H)。 | 實例 478 |
| 493 |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 7.02 (d, *J*=2.2 Hz, 2H), 6.66 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz,1H), 6.00 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, | 實例 444 |

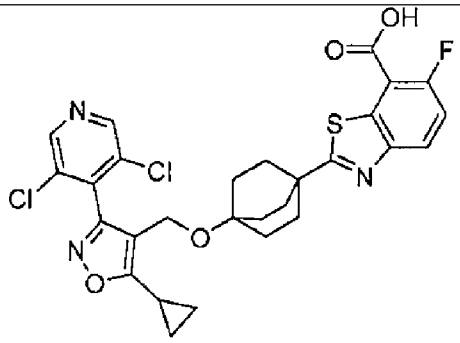
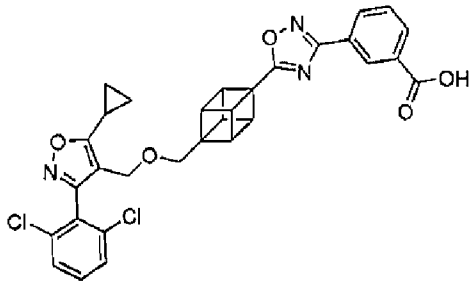
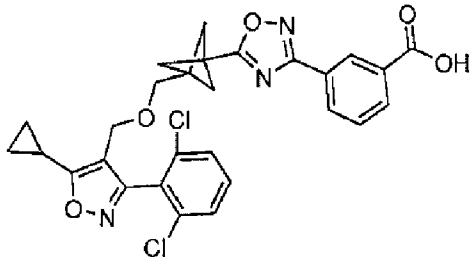
| | | | |
|---|---|---|---|
| | (*E*)-3-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲酸 | 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 6H), 1.28-1.07 (m, 6H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS (ESI) 569 (M+H)。 | |
| 494 |  <br>(*E*)-3-(5-(1-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.30 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.43 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 4H),1.89-1.71 (m, 4H), 1.29-1.09 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 130。MS (ESI) 647 (M+H)。 | 實例 478 |
| 495 |  <br>(*E*)-3-(5-(1-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.91 (s, 2H), 8.52 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=7.8 Hz, 1H),8.17-8.08 (m, 1H), 7.69 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J*=16.4 Hz, 1H),4.11 (s, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.25-2.04 (m, 4H), 1.91-1.67 (m, 4H), 1.31-1.01 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1700。MS (ESI) 579 (M+H)。 | 實例 478 |
| 496 |  <br>(*E*)-5-(5-(1-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz,1H), 7.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.89(s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.28-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1000。MS (ESI) 609 (M+H)。 | 實例 478 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 497 |  <br>(*E*)-3-(5-(1-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(二氟甲氧基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.91 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H),7.46 (t, *J*=73.1 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.42 (d,*J*=16.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.45-2.40(m, 1H), 2.23-2.06 (m, 4H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.27 -1.16 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 460。MS (ESI) 645 (M+H)。 | 實例 478 |
| 498 |  <br>(*E*)-6-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s, 2H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.99-7.52 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 16.00 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 6H), 1.12-1.05 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 250。MS (ESI) 658 (M+H)。 | 實例 444 |
| 499 |  <br>(*E*)-3-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(二氟甲氧基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s, 2H), 7.52-6.99 (m, 4H), 6.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 6H), 1.20-1.01 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 160。MS (ESI) 607 (M+H)。 | 實例 444 |
| 500 |  <br>(*E*)-6-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.60 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.74-1.54(m, 6H), 1.28-1.08 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) | 實例 444 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | = 160。MS (ESI) 660 (M+H)。 | |
| 501 |  <br>(*E*)-6-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.52-7.5 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 5.18-5.2 (m, 1H), 2.45-2.40 (s, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 6H), 1. 42-1.40 (m,6H), 1.16-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 54。MS (ESI) 650 (M+H)。 | 實例 444 |
| 502 |  <br>(*Z*)-2-(4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-7-甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.58 (br s, 1H), 7.82 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.38 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.80 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 2.51-2.49 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 6H), 1.60-1.51 (m, 6H), 1.23-1.10 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1500。MS (ESI) 565 (M+H)。 | 實例 182 |
| 503 |  <br>(*E*)-2-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-7-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (dd, *J*=8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.34 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 6H), 1.63-1.44 (m, 6H), 1.23-1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 31。MS (ESI) 566 (M+H)。 | 實例 182 |
| 504 |  | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.31 (br s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, | 實例 478 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | 1H), 5.32 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.60-1.42 (m, 6H), 1.23-1.07 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 33。MS (ESI) 577 (M+H)。 | |
| 505 |  <br>(*E*)-2-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.06 (br s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.68 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.08-7.92 (m, 2H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.07-1.86 (m, 6H), 1.60-1.43 (m, 6H), 1.24-1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 88。MS (ESI) 566 (M+H)。 | 實例 478 |
| 506 |  <br>(*E*)-3-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.01 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.21-1.09 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 6。MS (ESI) 607 (M+H)。 | 實例 444 |
| 507 |  <br>(*E*)-2-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-7-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.90 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.34 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 6H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.23-1.08 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 20。MS (ESI) 634 (M+H)。 | 實例 182 |
| 508 |  <br>(*E*)-6-((4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 2H), 8.00 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 4.12 (s, | 實例 444 |

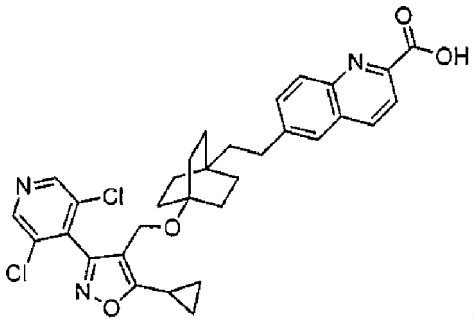
| | | | |
|---|---|---|---|
| | -1-基)甲氧基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸 | 3H), 3.75 (s, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.63-1.46 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 100。MS (ESI) 620 (M+H)。 | |
| 509 |  <br>(*E*)-2-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-4-甲基噻唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 2H), 6.04 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.35 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.36-1.21 (m, 6H), 1.20-1.16 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 40。MS (ESI) 530 (M+H)。 | 實例 162 |
| 510 |  <br>(*E*)-2-(4-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 6.05 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 410。MS (ESI) 516 (M+H)。 | 實例 162 |
| 511 |  <br>3-(4-(((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)-2-氧雜雙環[2.2.2]辛-1-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.87 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.36 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.39 (d, *J*=6.1 Hz, 4H), 1.21-0.97 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2900。MS (ESI) 529 (M+H)。 | 實例 195 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 512 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6-氟苯并[d]噻唑-7-甲酸 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 8.16 (dd, *J*=8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=11.1, 8.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 6H), 1.62-1.41 (m, 6H), 1.21-1.06 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 43。MS (ESI) 588 (M+H)。 | 實例16 |
| 513 |  <br>3-(5-(4-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)立方烷-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.58 (s, 1H), 8.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.73 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.46-3.42 (m, 3H), 3.16 (br s, 1H), 2.37 (br d, *J*=15.0 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.22-1.01 (m, 5H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 960。MS (ESI) 588 (M+H)。 | 實例151 |
| 514 |  <br>3-(5-(3-(((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 8.19 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。*2個質子由於水抑制而丟失*。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1700。MS (ESI) 552 (M+H)。 | 實例151 |

【1392】

實例515

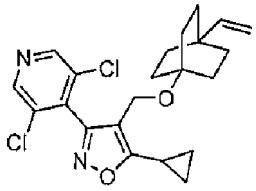
6-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙基)喹啉-2-甲酸



(515)

【1393】

步驟A. 中間物515A. 5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(((4-乙烯基雙環[2.2.2]辛-1-基)氧基)甲基)異噁唑之製備



【1394】向溴化甲基三苯基鏻(2.4 g，6.7 mmol)於甲苯(56 mL)中之0℃懸浮液中添加KHMDS溶液(0.5 N於THF中) (13 mL，6.7 mmol)。攪拌15 min後，添加中間物519D (1.2 g，2.8 mmol)於甲苯(6 mL)中之溶液。在0℃下攪拌反應混合物1 h。反應物用飽和$NH_4Cl$水溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 60 mL/min)純化粗產物，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.84 g，2.0 mmol，72%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.77-8.29 (m, 2H), 5.66 (dd, *J*=17.4, 11.0 Hz, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 6H), 1.45-1.41 (m, 6H), 1.24 (dd, *J*=5.0, 2.3 Hz, 2H), 1.11 (dd, *J*=8.3, 2.8 Hz, 2H)。MS (ESI) 419 (M+H)。

【1395】

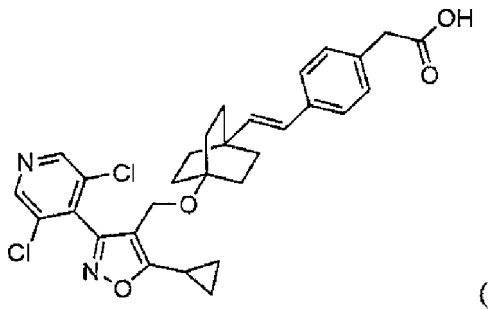
步驟B. 實例515

向中間物515A (66 mg，0.16 mmol)於THF (530 μL)中之0℃溶液中添加9-BBN溶液(0.5 N於THF中) (76 μL，0.38 mmol)。添加後，攪拌反應混合物1.5 h，且隨後使其冷卻至0℃。添加水(0.2 mL)。在rt下攪拌1 h後，將一半反應混合物添加至6-溴喹啉-2-甲酸甲酯(HCl鹽) (24 mg，0.079 mmol)、磷酸三鉀(117 mg，0.55 mmol)、氯化鋰(20 mg，0.47 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$ (20 mg，0.017 mmol)於EtOH (1.0 mL)中之溶液中。用$N_2$吹掃反應混合物，且加熱至80℃後保持隔夜。反應物用飽和$NH_4Cl$水溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：57-82% B經20分鐘，接著在100% B下保持2分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(3.2 mg，0.005 mmol，6.5%產率)。$^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.86-8.70 (m, 2H), 8.36 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.03 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 8H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.3 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 87。MS (ESI) 592 (M+H)。

【1396】

實例516

(E)-2-(4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯基)乙酸



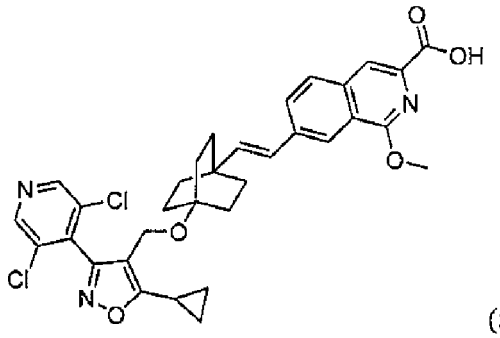
(516)

【1397】 向用$N_2$吹掃的中間物515A (43 mg，0.10 mmol)、2-(4-溴苯基)乙酸乙酯(62 mg，0.26 mmol)及$K_2CO_3$ (85 mg，0.62 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加$PdCl_2$(dppf) (6.6 mg，9.2 μmol)。在110℃下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋。有機層用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到深棕色油狀物。向深棕色油狀物中添加THF (1.0 mL)、MeOH (0.5 mL)及2 N NaOH (0.5 mL，1.0 mmol)。攪拌反應混合物1 h。濃縮反應混合物，將其再溶解於DMF中，用乙酸(0.05 mL)酸化並過濾。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：57-82% B經20分鐘，接著在100% B下保持2分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(4.1 mg，0.007 mmol，6.8%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.94-8.45 (m, 2H), 7.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.17 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 3.64-3.42 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 173。MS (ESI) 553 (M+H)。

【1398】

實例517

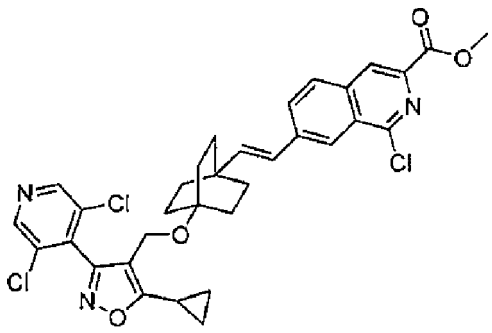
(E)-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-1-甲氧基異喹啉-3-甲酸



(517)

【1399】

步驟A. 中間物517A. (E)-1-氯-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)異喹啉-3-甲酸甲酯之製備



【1400】向用$N_2$吹掃的中間物515A (170 mg，0.40 mmol)、7-溴-1-氯異喹啉-3-甲酸甲酯(130 mg，0.42 mmol)及$K_2CO_3$ (220 mg，1.6 mmol)於DMF (4.0 mL)中之溶液中添加$PdCl_2$(dppf) (18 mg，0.024 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋。有機層用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由急驟管柱層析(24 g矽膠濾筒；A =己烷，B = EtOAc；15 min梯度；0% B至100% B；流動速率= 35 mL/min)純化粗產物，得到標題化合物(120 mg，0.188 mmol，46.9%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.69-8.57 (m, 2H), 8.46 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.75 (m, 2H), 6.42 (d, *J*=16.2 Hz, 1H),

6.34 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 6H), 1.54-1.49 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H)。MS (ESI) 638 (M+H)。

【1401】

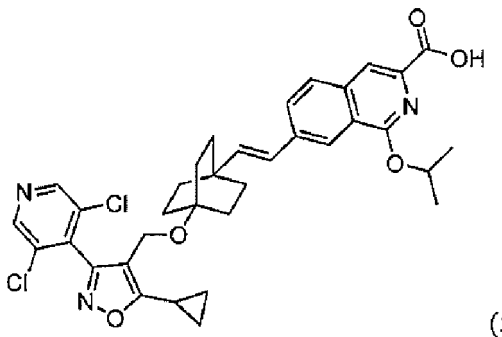
步驟B. 實例517

向中間物517A (17 mg，0.027 mmol)於MeOH (0.30 mL)及THF (0.30 mL)中之溶液中添加25%甲醇鈉於MeOH (0.030 mL，0.13 mmol)中之溶液。在rt下攪拌反應混合物隔夜。添加水(0.10 mL)，且攪拌反應混合物0.5 h。濃縮反應混合物，將其再溶解於DMF中，用乙酸(0.05 mL)酸化並過濾。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：57-82% B經20分鐘，接著在100% B下保持2分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(5.1 mg，0.008 mmol，30%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.91 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.44 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 6H), 1.42-1.34 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 42。MS (ESI) 620 (M+H)。

【1402】

實例518

(E)-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-1-異丙氧基異喹啉-3-甲酸



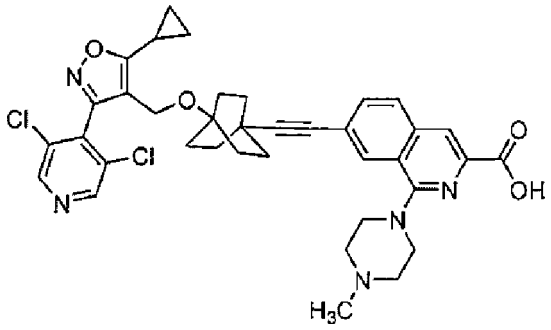
(518)

【1403】向含有*i*-PrOH (291 μL)之小瓶中添加60% NaH (7.3 mg，0.18 mmol)。10 min後，添加中間物517A (13 mg，0.020 mmol)。在rt下攪拌隔夜後，添加另外的60% NaH (7.3 mg，0.18 mmol)及THF (0.2 mL)。將反應混合物加熱至70℃後保持1 h。反應物用飽和$NH_4Cl$水溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：57-82% B經20分鐘，接著在100% B下保持2分鐘；流速：20 mL/min)純化粗產物。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到標題化合物(3.4 mg，0.005 mmol，24%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 8.10 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.05-7.86 (m, 3H), 6.55-6.27 (m, 2H), 5.64 (quin, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 6H), 1.47-1.31 (m, 12H), 1.16 (dt, *J*=8.4, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 62。MS (ESI) 648 (M+H)。

【1404】

實例519

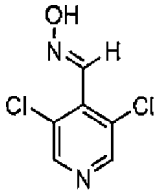
7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)異喹啉-3-甲酸



(519)

【1405】

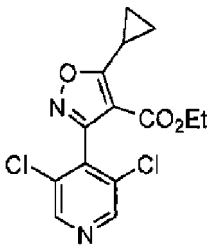
步驟A. 中間物519A. 3,5-二氯異菸鹼醛肟之製備



【1406】 在rt下向3,5-二氯異菸鹼醛(1.00 g，5.68 mmol)於吡啶(2.8 mL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(0.592 g，8.52 mmol)，產生輕度放熱。10 min後，在真空中移除多餘吡啶。用1 M $K_2HPO_4$水溶液使殘餘物鹼化，且用EtOAc萃取。藉由過濾收集所形成之白色固體。有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。合併經過濾之固體與經濃縮之物質，得到*E*:*Z*比率為2.5:1的呈白色固體狀之標題化合物(1.07 g，5.60 mmol，99%產率)，其不經進一步純化即使用。主要異構體：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.33 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.28 (s, 1H)。次要異構體：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.88 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.70 (s, 1H)。MS (ESI) 190.9 (M+H)。

【1407】

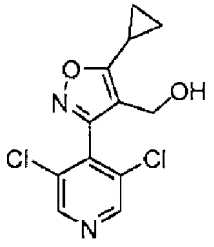
步驟B. 中間物519B. 5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-甲酸乙酯之製備



【1408】 向含有3-環丙基-3-側氧基丙酸乙酯(161 g，1030 mmol)之500 mL 3頸圓底燒瓶中添加TEA (470 mL)。在rt下攪拌反應混合物15 min且接著冷卻至5℃。經10 min添加中間物519A (233 g，1030 mmol)於EtOH (470 mL)中之溶液，使反應混合物升溫至rt且攪拌15 h。濃縮反應混合物且藉由矽膠層析來純化。將經分離固體懸浮於正戊烷中，攪拌10 min，過濾且用正戊烷洗滌，得到呈白色固體狀之標題化合物(300 g，917 mmol，89%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.15 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.94 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 2H), 1.06 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。MS (ESI) 327.1 (M+H)。

【1409】

步驟C. 中間物519C. (5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲醇之製備

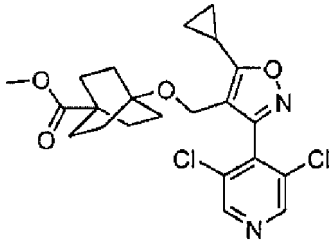


【1410】 在-78℃下經8 min向519B (50.0 g，153 mmol)於無水$CH_2Cl_2$ (2000 mL)中之溶液中添加DIBAL-H於$CH_2Cl_2$ (428 mL，428 mmol)中之1 M溶液。5 min後，用羅謝爾鹽水溶液(450 g於1 L水中)緩慢淬滅反應物。在rt下劇烈攪拌反應混合物隔夜。分離各層且用$CH_2Cl_2$ (2000 L)萃取水層。用鹽水(1000 L)洗滌合併之有機層，乾燥($Na_2SO_4$)且

濃縮。將粗物質溶解於$CH_2Cl_2$ (100 mL)中，且在攪拌的同時添加正戊烷(400 mL)。攪拌混合物30 min，且接著傾析溶液。用正戊烷(200 mL)洗滌傾析出的固體。將物質在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(41.0 g，138 mmol，90%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.64 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.19 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.33-1.26 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 2H)。MS (ESI) 285.2 (M+H)。

【1411】

步驟D. 中間物69A. 4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備

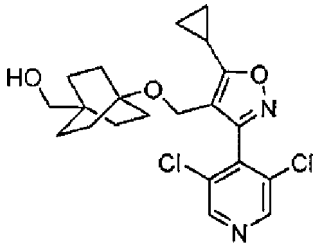


【1412】 向壓力小瓶中添加中間物519C (2.57 g，9.00 mmol)、中間物4A (3.97 g，13.5 mmol)及三氟甲基甲苯(18 mL)。攪拌反應混合物以確保材料充分混合。添加三氟甲烷磺酸銀(3.47 g，13.5 mmol)。在攪拌的同時添加2,6-二-第三丁基吡啶(3.96 mL，18.0 mmol)。將反應混合物加蓋，且加熱至100℃後保持隔夜。添加另外的中間物4A (2.0 g)，且將反應混合物加熱至100℃後保持2 h。反應混合物用EtOAc稀釋且用1 M HCl水溶液洗滌。用EtOAc (2×)萃取水層。合併之有機層用1 M HCl水溶液(2×)及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，且經由矽藻土過濾。藉由矽膠層析純化粗物質，得到呈無色玻璃狀之標題化合物(1.87 g，4.15 mmol，46%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.08 (tt, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.48-1.40 (m,

6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H)。MS (ESI) 451.4 (M+H)。

【1413】

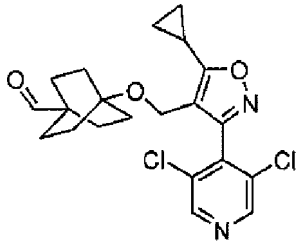
步驟E. 中間物276A. (4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲醇之製備



【1414】 在-78℃下向中間物69A (1.10 g，2.44 mmol)於THF (24 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加LAH於THF (1.03 mL，2.07 mmol)中之2 M溶液。使反應混合物緩慢升溫至0℃後保持30 min。依序用水(0.08 mL)、15% NaOH水溶液(0.08 mL)及水(0.24 mL)逐滴淬滅反應物。劇烈攪拌反應混合物1 h。添加$MgSO_4$，且過濾並濃縮混合物。藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(1.01 g，2.39 mmol，98%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.24 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 12H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 2H)。MS (ESI) 423.0 (M+H)。

【1415】

步驟F. 中間物519D. 4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲醛之製備

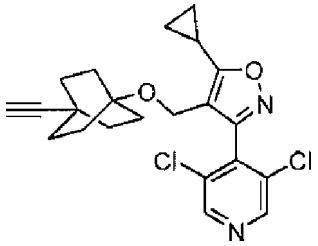


【1416】 在-78℃下向乙二醯氯(0.019 mL，0.21 mmol)於$CH_2Cl_2$

(1.1 mL)中之溶液中逐滴添加DMSO (0.035 mL，0.49 mmol)於$CH_2Cl_2$ (0.55 mL)中之溶液，且攪拌反應混合物10 min。接著，緩慢添加中間物276A (0.069 g，0.16 mmol)於$CH_2Cl_2$ (1 mL)中之溶液，用$CH_2Cl_2$ (0.5)沖洗燒瓶，且攪拌反應混合物30 min。添加TEA (0.11 mL，0.82 mmol)，且使反應混合物升溫至rt並攪拌30 min。將反應混合物用$CH_2Cl_2$稀釋，且用水、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，得到呈泡沫狀之標題化合物(0.070 g，0.16 mmol，100%產率)，其固化成灰白色固體。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.40 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.07 (tt, *J*=8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.73-1.63 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H)。MS (ESI) 421.0 (M+H)。

【1417】

步驟G. 中間物519E. 5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(((4-乙炔基雙環[2.2.2]辛-1-基)氧基)甲基)異噁唑之製備

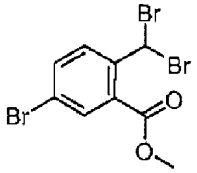


【1418】向中間物519D (1.80 g，4.26 mmol)及$K_2CO_3$ (1.18 g，8.52 mmol)之混合物中添加無水MeOH (17 mL)，且在rt下攪拌混合物30 min。添加(1-重氮-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(0.98 g，5.1 mmol)，且在rt下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物用$Et_2O$稀釋，用1 M $K_2HPO_4$水溶液洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈無色玻璃狀之標題化合物(1.40 g，3.36 mmol，79%產率)，其固化成白色固體。

$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.60 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H)。MS (ESI) 417.4 (M+H)。

【1419】

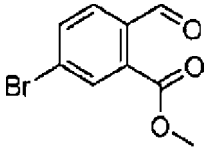
步驟H. 中間物519F. 5-溴-2-(二溴甲基)苯甲酸甲酯之製備



【1420】將5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(5.00 g，21.8 mmol)、NBS (3.88 g，21.8 mmol)及AIBN (0.179 g，1.09 mmol)之溶液加熱至回流後保持6 h，且隨後在rt下攪拌隔夜。添加另外的AIBN (0.179 g，1.091 mmol)及NBS (3.88 g，21.8 mmol)，且將反應混合物回流2天。添加另外的AIBN (0.179 g，1.09 mmol)及NBS (3.88 g，21.8 mmol)，且將反應混合物回流隔夜。過濾反應混合物，且用$CH_2Cl_2$稀釋。將有機層用1 M NaOH、$Na_2S_2O_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，且經由矽膠塞過濾，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(7.59 g，19.6 mmol，90%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.05 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【1421】

步驟I. 中間物519G. 5-溴-2-甲醯基苯甲酸甲酯之製備

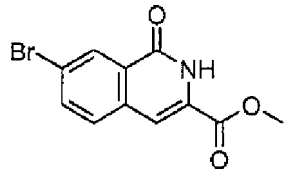


【1422】在避光燒瓶中，經20 min向中間物519F (7.31 g，18.9 mmol)於*i*-PrOH (132 mL)中之懸浮液中逐滴添加硝酸銀(6.58 g，38.7

mmol)於水(13 mL)中之溶液。將反應混合物加熱至回流後保持1 h。過濾且濃縮反應混合物以移除*i*-PrOH。用EtOAc (3×)萃取產物，且將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。分離標題化合物(3.28 g，13.5 mmol，71%產率)，且其不經進一步純化即使用。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 10.59 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 4.00 (s, 3H)。

【1423】

步驟J. 中間物519H. 7-溴-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-3-甲酸甲酯之製備



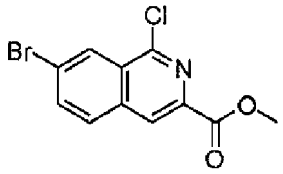

【1424】 步驟1. 將中間物519G (1.65 g，6.79 mmol)、苯甲醯甘胺酸(1.34 g，7.47 mmol)、乙酸鈉(0.613 g，7.47 mmol)及乙酸酐(3.2 mL，34 mmol)之溶液加熱至100℃後保持4 h。使反應混合物冷卻至rt。添加水以使產物沈澱，過濾且用水洗滌。將物質在真空下乾燥，得到呈暗黃色固體狀之粗產物5-溴-2-((5-側氧基-2-苯基噁唑-4(5H)-亞基)甲基)苯甲酸甲酯，其不經進一步純化即用於後續步驟。

【1425】 步驟2. 向前一步驟之物質(2.62 g，6.79 mmol)於MeOH (41 mL)中之溶液中添加KOH (0.762 g，13.6 mmol)。使反應混合物回流1 h。濃縮反應混合物且將其分配於水/EtOAc之間。分離各層且用EtOAc (2×)萃取水層。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。向粗物質中添加1:1之$CH_3CN$/水+ 0.1% TFA (200 mL)。將混合物加熱至75℃後保持1 h。將反應混合物冷卻至rt且隨後冷卻至0℃ 。過濾經沈澱之產物，用水洗滌，且在真空下乾燥，得到呈米色固體狀之標題化合物

(1.83 g，6.50 mmol，53%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.42 (br s, 1H), 8.32 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)。MS (ESI) 282.0, 284.0 (M+H)。

【1426】

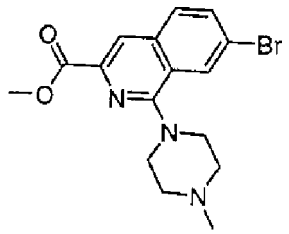
步驟K. 中間物519J. 7-溴-1-氯異喹啉-3-甲酸甲酯之製備




【1427】向中間物519H (0.7140 g，2.53 mmol)於無水甲苯(7.7 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.044 mL，0.25 mmol)及$POCl_3$ (0.28 mL，3.0 mmol)。將反應混合物加熱至回流後保持3.5 h。濃縮反應混合物。將粗物質再溶解於$CH_2Cl_2$中，且經由矽膠塞過濾，用$CH_2Cl_2$洗滌且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.750 g，2.50 mmol，99%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.62-8.58 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 4.06 (s, 3H)。MS (ESI) 300.1, 302.1 (M+H)。

【1428】

步驟L. 中間物519K. 7-溴-1-(4-甲基哌嗪-1-基)異喹啉-3-甲酸甲酯之製備




【1429】向中間物519J (0.750 g，2.50 mmol)於DMF (8.9 mL)中之溶液中添加1-甲基哌嗪 (0.83 mL，7.5 mmol)，接著添加DIPEA (1.3

mL，7.5 mmol)。反應混合物在120℃下微波處理20 min。將反應混合物用EtOAc稀釋，且用水(5×)及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，得到呈米色固體狀之標題化合物(0.865 g，2.38 mmol，95%產率)，其不經進一步純化即使用。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.25 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.61-3.49 (m, 4H), 2.72 (br t, *J*=4.7 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H)。MS (ESI) 364.2, 366.2 (M+H)。

【1430】

步驟M. 實例519.

步驟1. 用氮氣及真空(3×)吹掃含有CuI (0.18 mg，0.94 μmol)及$PdCl_2$(dppf) (0.68 mg，0.94 μmol)、中間物519K (0.015 g，0.061 mmol)及中間物519E (0.020 g，0.047 mmol)之壓力小瓶。添加無水THF (0.37 mL)及TEA (0.10 mL)，且在70℃下攪拌反應混合物1.5 h。過濾且濃縮反應混合物。

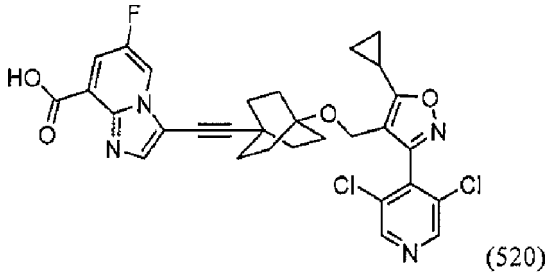
【1431】步驟2. 將粗物質溶解於THF (0.39 mL)中，且添加1 M NaOH水溶液(0.28 mL，0.28 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物2 h。濃縮反應混合物，用1 M HCl水溶液酸化，且用EtOAc (3×)萃取產物。將合併之有機層乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由RP製備型HPLC純化粗物質，得到標題化合物(11 mg，0.020 mmol，43%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.36 (br s, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 28。小鼠體內(3 mg/kg，6 h情況下)：*Cypa7a1* = -92%，

*Ffg15* = +1.4x。MS (ESI) 686.3 (M+H)。

【1432】

實例520

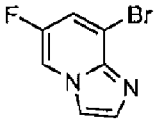
3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



(520)

【1433】

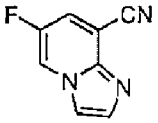
步驟A. 中間物520A. 8-溴-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶HCl之製備



【1434】 將含有3-溴-5-氟吡啶-2-胺(0.500 g，2.62 mmol)及50%氯乙醛水溶液(0.67 mL，5.2 mmol)之壓力小瓶加熱至80℃。濃縮反應混合物。將粗產物固體懸浮於$CH_2Cl_2$中，且傾析黃色溶液(3×)。分離呈淡棕色固體狀之標題化合物(0.674 g，2.62 mmol，100%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.15 (dd, *J*=3.7, 2.1 Hz, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 8.09 (s, 1H)。MS (ESI) 215.1 (M+H)。

【1435】

步驟B. 中間物520B. 6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈之製備

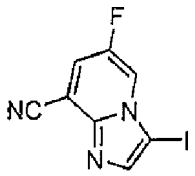


【1436】 用氮氣(3×)吹掃含有中間物520A (0.300 g，1.40 mmol)、Xantphos (0.040 g，0.070 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (0.032 g，0.035 mmol)及

氰化鋅(0.328 g，2.79 mmol)之微波小瓶，且隨後添加無水DMF (5 mL)。反應混合物在120℃下微波處理1 h。自試管底部之固體傾析出溶液，用少量DMF (2×)沖洗該等固體。向合併之溶液中逐滴添加水(20 mL)。形成棕色沈澱。過濾沈澱且用水洗滌。用EtOAc (3×)萃取水性濾液，且隨後將合併之有機層用水(3×)及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)並濃縮。分離呈米色固體狀之標題化合物(0.158 g，0.983 mmol，71%產率)，其不經進一步純化即使用。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.34 (dd, *J*=3.4, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=7.7, 2.2 Hz, 1H)。MS (ESI) 162.2 (M+H)。

【1437】

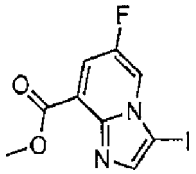
步驟C. 中間物520C. 6-氟-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈之製備




【1438】 在0℃下向中間物520B (0.144 g，0.892 mmol)於$CH_3CN$ (3.6 mL)中之溶液中一次性添加NIS。使反應混合物緩慢升溫至rt且在rt下攪拌隔夜。在rt下添加另外0.2當量的NIS。10 min後，濃縮反應混合物。將物質懸浮於$CH_2Cl_2$中，且用1 M NaOH (2×)、$Na_2S_2O_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)並濃縮，得到標題化合物(0.236 g，0.822 mmol，92%產率)，其不經進一步純化即使用。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.36 (dd, *J*=3.6, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.4, 2.2 Hz, 1H)。MS (ESI) 288.1 (M+H)。

【1439】

步驟D. 中間物520D. 6-氟-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸甲酯之製備



【1440】向中間物520C (0.100 g，0.348 mmol)於MeOH (3.5 mL)中之溶液中添加濃$H_2SO_4$ (0.50 mL，9.4 mmol)。使反應混合物回流2天。濃縮反應混合物。將溶液分配於EtOAc與1 M NaOH之間。分離各層且用EtOAc (2×)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈茶色固體狀之標題化合物(0.0635 g，0.198 mmol，57%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.30 (dd, *J*=3.6, 2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.06 (s, 3H)。MS (ESI) 321.0 (M+H)。

【1441】

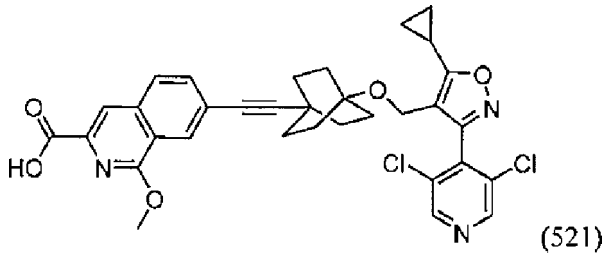
步驟E. 實例520

根據針對實例130之合成(步驟B及C)所描述之方法，由中間物520D及中間物519E製備標題化合物：(9.7 mg，0.016 mmol，28%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 8.67 (br s, 1H), 7.99 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 6H), 1.51-1.32 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.3 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4。MS (ESI) 595.0 (M+H)。

【1442】

實例521

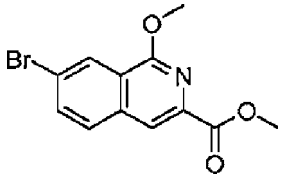
7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-甲氧基異喹啉-3-甲酸



(521)

【1443】

步驟A. 中間物521A. 7-溴-1-甲氧基異喹啉-3-甲酸甲酯之製備



【1444】向含有中間物519J (0.100 g，0.333 mmol)之壓力小瓶中添加含25%甲醇鈉(0.38 mL，1.7 mmol)之MeOH。將反應混合物加熱至70℃後保持2 h。

【1445】使反應混合物冷卻至rt且用水稀釋。過濾沈澱，用水洗滌，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.0758 g，0.256 mmol，77%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.50-8.44 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.01 (s, 3H)。MS (ESI) 296.0, 298.0 (M+H)。

【1446】

步驟B. 實例521.

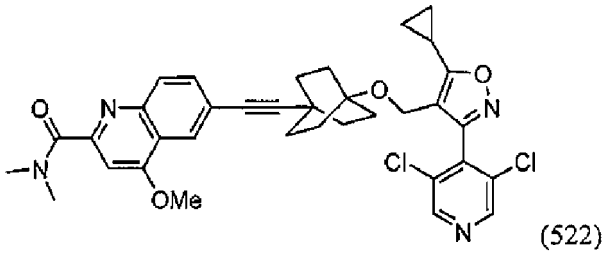
根據針對實例130之合成(步驟B及C)所描述之方法，由中間物521A及中間物519E製備標題化合物：(11.8 mg，0.019 mmol，58%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (d, *J*=1.4 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.66 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 40。MS (ESI)

618.2 (M+H)。

【1447】

實例522

6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基喹啉-2-甲醯胺



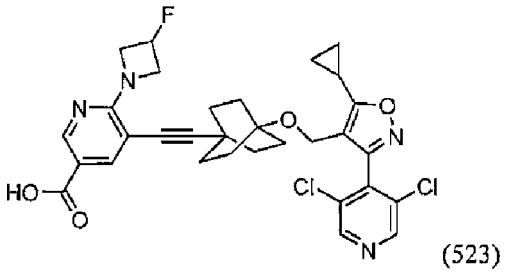

(522)

【1448】向實例375 (0.012 g，0.019 mmol)及HATU (8.1 mg，0.021 mmol)於DMF (0.19 ml)中之溶液中添加2 M二甲胺於MeOH (0.015 ml，0.029 mmol)中之溶液，接著添加TEA (8.1 μL，0.058 mmol)。在rt下攪拌反應混合物隔夜。過濾反應混合物，用DMF稀釋，且藉由RP製備型HPLC純化，得到標題化合物(10 mg，0.016 mmol，83%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 52。MS (ESI) 645.2 (M+H)。

【1449】

實例523

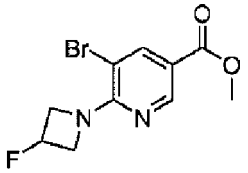
5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-6-(3-氟氮雜環丁-1-基)菸鹼酸



(523)

【1450】

步驟A. 中間物523A. 5-溴-6-(3-氟氮雜環丁-1-基)菸鹼酸甲酯之製備



【1451】向5-溴-6-氯菸鹼酸甲酯(0.130 g，0.519 mmol)於DMF (1.6 mL)中之溶液中添加3-氟氮雜環丁烷、HCl (0.174 g，1.56 mmol)，接著添加休尼格氏鹼(0.54 mL，3.1 mmol)。反應混合物在120℃下微波處理20 min。用水稀釋反應混合物，且形成深棕色沈澱，過濾沈澱且用水洗滌。將固體溶解於EtOAc/$CH_2Cl_2$中，且經由矽膠塞過濾，得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(0.135 g，0.468 mmol，90%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.70 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 5.46-5.25 (m, 1H), 4.69 (ddd, *J*=11.1, 6.0, 1.7 Hz, 1H), 4.65 (ddd, *J*=11.1, 5.9, 1.7 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.89 (s, 3H)。MS (ESI) 289.0, 291.0 (M+H)。

【1452】

步驟B. 實例523.

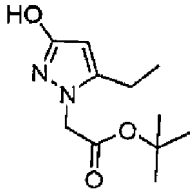
根據針對實例130之合成(步驟B及C)所描述之方法，由中間物523A及中間物519E製備標題化合物：(18.8 mg，0.031 mmol，64%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.55-5.28 (m, 1H), 4.57 (br dd, *J*=16.6, 5.3 Hz, 2H), 4.31-4.20

(m, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 24。MS (ESI) 611.3 (M+H)。

【1453】

中間物

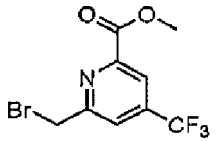
實例524之中間物之製備. 2-(5-乙基-3-羥基-1*H*-吡唑-1-基)乙酸第三丁酯



【1454】 在丙酮/DMF (8 mL/2 mL，4:1)中合併5-乙基-1H-吡唑-3-醇(200 mg，1.784 mmol)與2-溴乙酸第三丁酯(0.237 mL，1.605 mmol)及$K_2CO_3$ (247 mg，1.784 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物16小時。反應混合物中形成兩種異構體。濃縮反應物，接著用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(24 g 矽膠濾筒，用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到混合物形式之標題化合物，其經由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna Axia 5u 30 × 100 (10 min梯度)；移動相A：5:95之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5之乙腈:水+0.1%三氟乙酸；梯度：20-100% B經10分鐘，接著在100% B下保持2分鐘；流速：40 mL/min)進一步純化。將含有所要產物之溶離份合併、濃縮且在真空中乾燥，得到呈無色油狀物之標題化合物(78 mg，0.345 mmol，19.33%產率)。$^1$H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ = 5.48 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.47 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。MS (ESI) 227.2 $(M+H)^+$。

【1455】

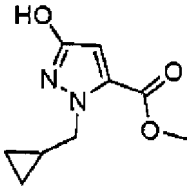
實例527之中間物之製備. 6-(溴甲基)-4-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯



【1456】將6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯(300 mg，1.369 mmol)、NBS (244 mg，1.369 mmol)及AIBN (22.48 mg，0.137 mmol)於CCl4 (7 ml)中之混合物在90℃下攪拌隔夜。在冷卻至RT之後，過濾固體且用CCl4洗滌。將合併之有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(24 g矽膠濾筒，用0-70% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物(16 mg，0.054 mmol，3.92%產率)。$^1$H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ = 8.27 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)。MS (ESI) 298.0 $(M+H)^+$。

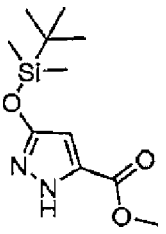
【1457】

實例528之中間物之製備. 1-(環丙基甲基)-3-羥基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯



【1458】

步驟A. 中間物528A. 3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯之製備

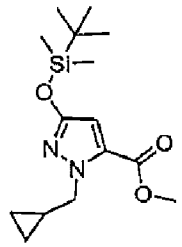


【1459】向3-羥基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(620 mg，4.36 mmol)於乙腈(14 mL)中之經攪拌懸浮液中添加TBDMS-Cl (986 mg，6.54 mmol)及

咪唑(475 mg，6.98 mmol)。在RT下攪拌反應混合物20 min，且隨後濃縮。殘餘物用$H_2O$稀釋且用EtOAc (2×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥($Na_2SO_4$)，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(24 g矽膠濾筒，用0-30% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(980 mg，3.82 mmol，88%產率)。$^1$H NMR (500MHz, 氯仿-d) 6.18 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.29 (s, 6H)。MS (ESI) 257.1 $(M+H)^+$。

【1460】

步驟B. 中間物528B. 3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯之製備



【1461】 將3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯(200 mg，0.780 mmol)、環丙基甲醇(113 mg，1.560 mmol)、$Ph_3P$ (368 mg，1.404 mmol)及(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(276 µl，1.404 mmol)溶解於無水THF (3901 µl)中，且在密封小瓶中在100℃下加熱16小時。在冷卻至RT之後，藉由管柱層析(24 g，用0-60% EtOAc/己烷溶離)直接純化反應混合物，得到呈無色油狀物之3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯(160 mg，0.515 mmol，66.1%產率)。$^1$H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 6.14 (s, 1H), 4.27 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.36-1.25 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.53-0.45 (m, 2H), 0.42-0.36 (m, 2H), 0.26 (s, 6H)。MS (ESI) 311.2 $(M+H)^+$。

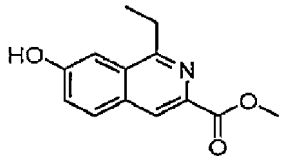
【1462】

步驟C. 中間物528. 1-(環丙基甲基)-3-羥基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯

向3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(160 mg，0.515 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加TBAF (0.773 mL，0.773 mmol)。在RT下攪拌反應物16小時。將反應物用水稀釋且用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。藉由過濾移除乾燥劑且在減壓下濃縮濾液。藉由管柱層析(24 g矽膠濾筒，用0-70% EtOAc/己烷溶離)純化所得殘餘物，得到呈白色粉末狀之標題化合物(69 mg，0.352 mmol，68.2%產率)。$^1$H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 11.46 (br s, 1H), 6.16 (br s, 1H), 4.53-3.61 (m, 5H), 1.49-1.16 (m, 1H), 0.78-0.23 (m, 4H)。MS (ESI) 197.1 $(M+H)^+$。

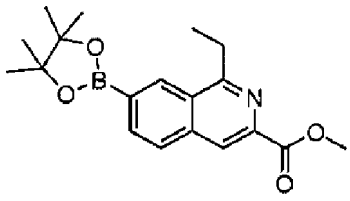
【1463】

實例529之中間物之製備. 1-乙基-7-羥基異喹啉-3-甲酸甲酯



【1464】

步驟A. 中間物529A. 1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)異喹啉-3-甲酸甲酯之製備



【1465】 用氮氣使7-氯-1-乙基異喹啉-3-甲酸甲酯(160 mg，0.641 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼啉) (212 mg，0.833 mmol)及乙酸鉀(189 mg，1.922 mmol)於二噁烷(3.2 mL)中之混合

物鼓泡，同時攪拌2 min。隨後添加$PdCl_2$(dppf) (94 mg，0.128 mmol)，且在100℃下攪拌反應物2小時。冷卻至室溫後，將反應物用水稀釋且用乙酸乙酯(2×)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。藉由過濾移除乾燥劑且在減壓下濃縮濾液。藉由管柱層析(12 g矽膠濾筒，用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化所得殘餘物，得到呈油狀物之1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)異喹啉-3-甲酸甲酯(219 mg，0.645 mmol，100%產率)。MS (ESI) 342.2 $(M+H)^+$。

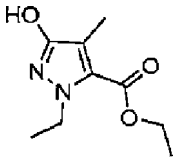
【1466】

步驟B. 中間物529. 1-乙基-7-羥基異喹啉-3-甲酸甲酯之製備

向1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)異喹啉-3-甲酸甲酯(219 mg，0.645 mmol)於THF (3 mL)中之0℃溶液中添加NaOH (1.290 mL，1.290 mmol)，接著添加$H_2O_2$ (0.198 mL，1.934 mmol)。將反應物保持在0℃，且5分鐘後，將反應物用EtOAc稀釋且用$Na_2SO_3$水溶液淬滅，並且用水及鹽水洗滌。合併之水層用EtOAc反萃取，且合併之有機物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由管柱層析(24 g矽膠濾筒，用0-60% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-乙基-7-羥基異喹啉-3-甲酸甲酯(72 mg，0.311 mmol，48.3%產率)。$^1H$ NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.41 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.66-7.40 (m, 2H), 4.00 (br s, 3H), 3.21 (br s, 2H), 1.28 (br s, 3H)。MS (ESI) 232.1$(M+H)^+$。

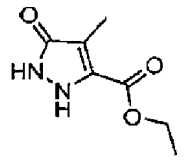
【1467】

實例530之中間物之製備. 1-乙基-3-羥基-4-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



【1468】

步驟A. 中間物530A. 4-甲基-5-側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡唑-3-甲酸乙酯之製備



【1469】 根據Organic Letters, 16(23), 6120-6123; 2014中所描述之方法製備標題化合物。

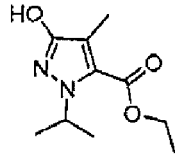
【1470】

步驟B. 中間物530B. 1-乙基-3-羥基-4-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯之製備

根據針對中間物528之合成所描述之方法，以中間物530A及乙醇作為起始物質來製備標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 11.00 (s, 1H), 4.40-4.00 (m, 4H), 2.14 (br s, 3H), 1.64-0.90 (m, 6H)。MS (ESI) 199.1$(M+H)^+$。

【1471】

實例531之中間物之製備. 3-羥基-1-異丙基-4-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯

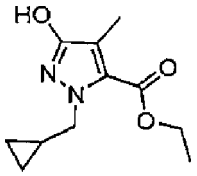


【1472】 根據針對中間物528之合成所描述之方法，以中間物530A及異丙醇作為起始物質來製備標題化合物。$^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.88 (br s, 1H), 5.28-5.10 (m, 1H), 4.27 (q, *J*=6.3 Hz, 2H), 1.99 (br s, 3H), 1.45-1.1 (m, 9H)。MS (ESI) 213.1$(M+H)^+$。

【1473】

實例532之中間物之製備. 1-(環丙基甲基)-3-羥基-4-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸

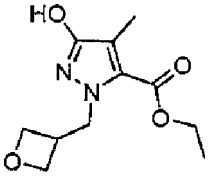
乙酯



【1474】根據針對中間物528之合成所描述之方法，使用中間物530A及環丙基甲醇作為起始物質來製備標題化合物。$^1$H (500MHz, 氯仿-d) δ = 11.44 (brs, 1H), 4.37 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.23 (br d, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.40 (br t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.35-1.22 (m, 1H), 0.55-0.46 (m, 2H), 0.45-0.36 (m, 2H)。MS (ESI) 225.0 $(M+H)^+$。

【1475】

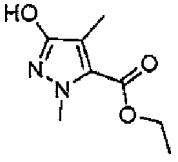
實例533之中間物之製備. 3-羥基-4-甲基-1-(氧雜環丁-3-基甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



【1476】根據針對中間物528之合成所描述之方法，以中間物530A及氧雜環丁-3-基甲醇作為起始物質來製備標題化合物。$^1$H (500MHz, 氯仿-d) δ 11.2 (br s, 1H), 4.74 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.66 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.55 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 4.36 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.46 (td, *J*=6.9, 14.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) 241.1 $(M+H)^+$。

【1477】

實例534之中間物之製備. 3-羥基-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯

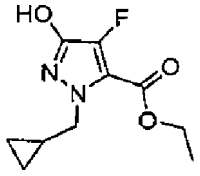


【1478】根據針對中間物528之合成所描述之方法，以中間物530A

及甲醇作為起始物質來製備標題化合物。$^1$H (500MHz, 氯仿-d) δ 11.3 (br s, 1H), 4.37 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.40 (br t, *J*=7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) 185.1 $(M+H)^+$。

【1479】

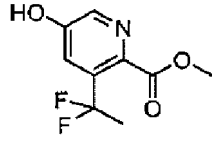
實例535之中間物之製備. 1-(環丙基甲基)-4-氟-3-羥基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



【1480】 在密封小瓶中，將3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(中間物528B) (200 mg，0.616 mmol)及選擇性氟試劑(Selectfluor) (262 mg，0.740 mmol)於乙腈(3 mL)之溶液在90℃下加熱30 min。冷卻後，將溶液與1 M鹽酸混合，且用乙酸乙酯萃取兩次。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且藉由在真空中蒸發而濃縮。在矽膠上層析純化(24 g矽膠濾筒，用0-100% EtOAc/己烷溶離)，得到呈白色固體狀之標題化合物(71 mg，0.311 mmol，50.5%產率)。$^1$H (500MHz, 氯仿-d) δ 9.50 (br s, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.27 (br d, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.46-1.35 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 2H), 0.47-0.36 (m, 2H)。MS (ESI) 229.1 $(M+H)^+$。

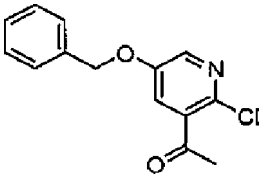
【1481】

實例536之中間物之製備. 3-(1,1-二氟乙基)-5-羥基吡啶甲酸甲酯



【1482】

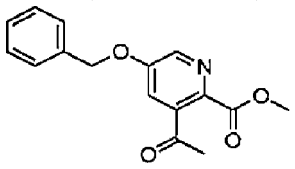
步驟A. 中間物536A. 1-(5-(苯甲氧基)-2-氯吡啶-3-基)乙-1-酮之製備



【1483】根據Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(2), 679-683; 2010中所描述之方法製備標題化合物。

【1484】

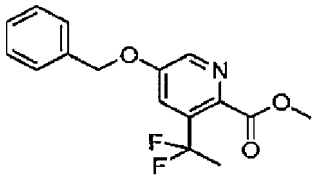
步驟B. 中間物536B. 3-乙醯基-5-(苯甲氧基)吡啶甲酸甲酯之製備



【1485】向1-(5-(苯甲氧基)-2-氯吡啶-3-基)乙-1-酮(261 mg，0.997 mmol)於MeOH (12 mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (73.0 mg，0.100 mmol)，接著添加$Et_3N$ (0.278 mL，1.995 mmol)。將反應物在一氧化碳氛圍(40-50 psi)下在85℃下加熱16小時。使反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且在減壓下蒸發。藉由管柱層析(24 g矽膠濾筒，用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之3-乙醯基-5-(苯甲氧基)吡啶甲酸甲酯(131 mg，0.459 mmol，46.0%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.53-8.40 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 5H), 7.19 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。MS (ESI) 286.1$(M+H)^+$。

【1486】

步驟C. 中間物536C. 5-(苯甲氧基)-3-(1,1-二氟乙基)吡啶甲酸甲酯之製備



【1487】 在$N_2$下，將3-乙醯基-5-(苯甲氧基)吡啶甲酸甲酯(56 mg，0.196 mmol)及50%脫氧加氟物(Deoxofluor)於甲苯(1 mL，2.71 mmol)中之混合物在80℃下加熱2 h。使混合物冷卻至室溫且用DCM稀釋。有機層用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析(用0-60% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之5-(苯甲氧基)-3-(1,1-二氟乙基)吡啶甲酸甲酯(42 mg，0.137 mmol，69.6%產率)。MS (ESI) 308.1$(M+H)^+$。

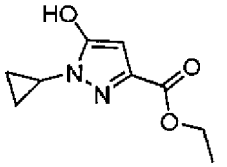
【1488】

步驟D. 中間物536.

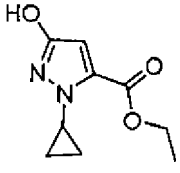
向5-(苯甲氧基)-3-(1,1-二氟乙基)吡啶甲酸甲酯(37 mg，0.120 mmol)於MeOH (3 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd-C (30 mg，0.028 mmol)，接著添加2滴乙酸。將反應物在$H_2$球形瓶下放置16小時。過濾且濃縮反應混合物。藉由管柱層析(用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(21 mg，0.097 mmol，80%產率)。$^1$H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.30 (br s, 1H), 8.22 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.09 (t, *J*=18.4 Hz, 3H)；MS (ESI) 218.0 $(M+H)^+$。

【1489】

實例539及實例541之中間物之製備. 1-環丙基-5-羥基-1*H*-吡唑-3-甲酸乙酯及1-環丙基-3-羥基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯




及




【1490】 向環丙基肼二鹽酸鹽(0.515 g，3.55 mmol)於THF (3.55

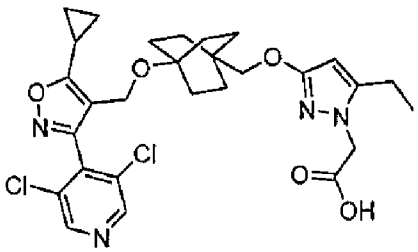
mL)中之懸浮液中添加$Et_3N$ (1.089 ml，7.81 mmol)，且在室溫下攪拌混合物30 min。接著添加丁-2-炔二酸二乙酯(0.570 ml，3.55 mmol)，且在80℃下攪拌反應物16小時。在冷卻至RT之後，濾出鹽且濃縮濾液。藉由管柱層析(用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化粗產物，得到1-環丙基-5-羥基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物539) (150 mg，0.765 mmol，21.53%產率)及1-環丙基-3-羥基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(中間物541) (85 mg，0.433 mmol，12.20%產率)。

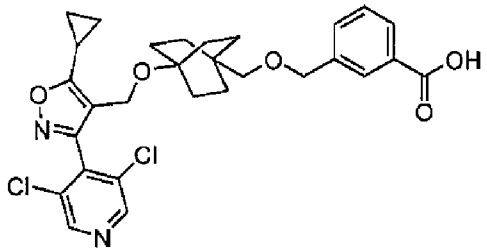
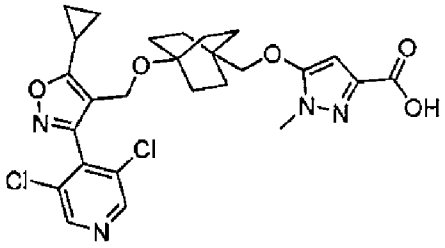
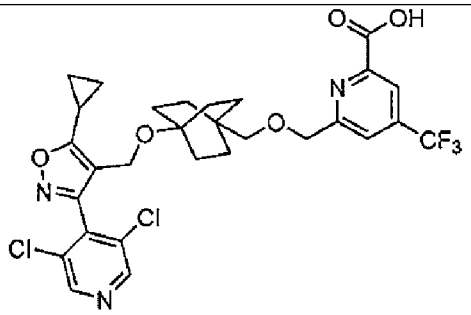
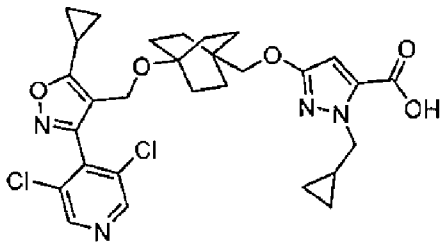
【1491】 中間物539：$^1$H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 11.01 (s, 1H),), 6.16 (s, 1H), 4.35 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 1.37 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.13-0.97 (m, 4H)。MS (ESI) 197.0 $(M+H)^+$。

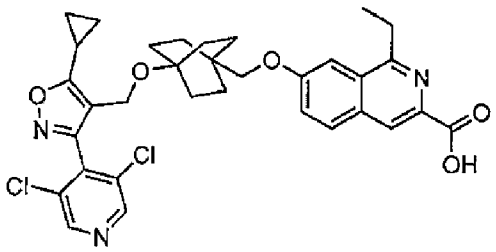
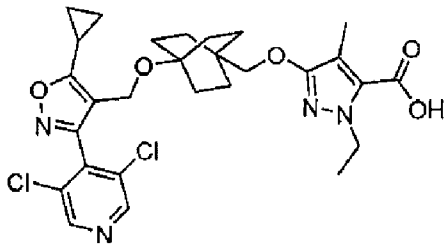
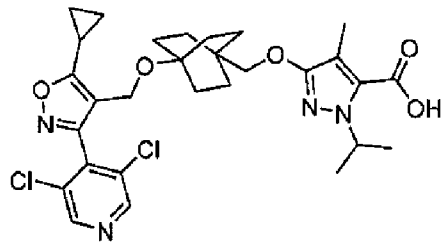
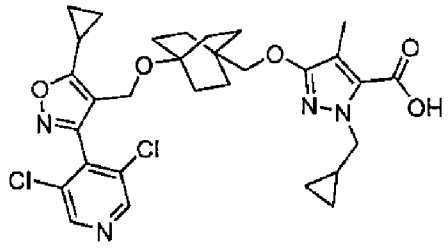
【1492】 中間物541：$^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11.44 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.20 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.52-3.40 (m, 1H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.03-0.85 (m, 4H)。MS (ESI) 197.0 $(M+H)^+$。

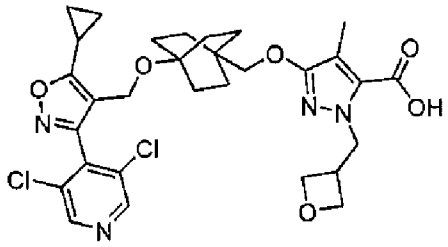
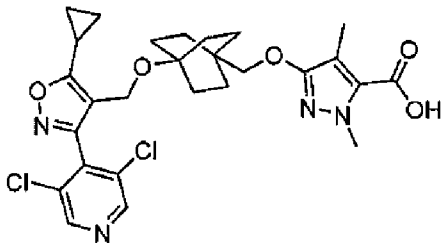
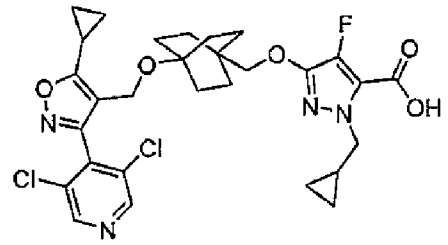
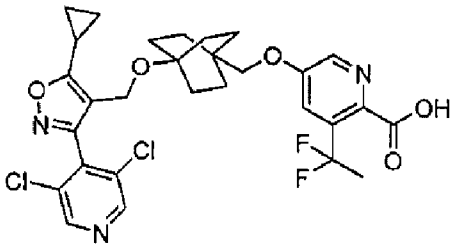
【1493】 根據本文中其他處所描述之方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備表9中之以下實例。

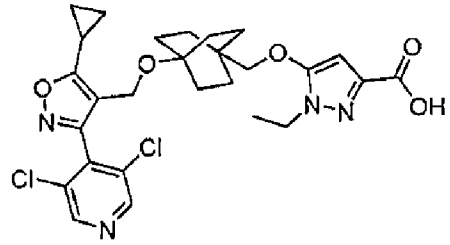
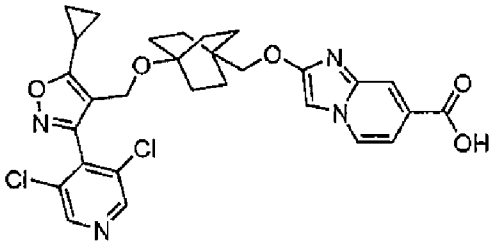
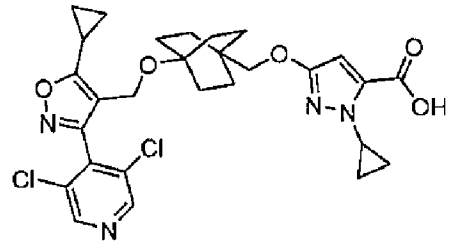
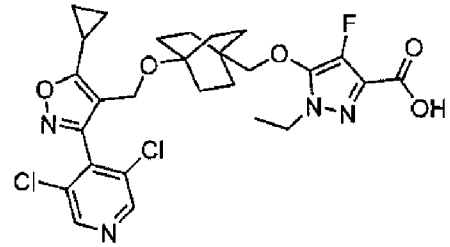
表9

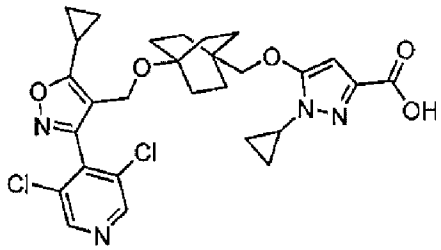
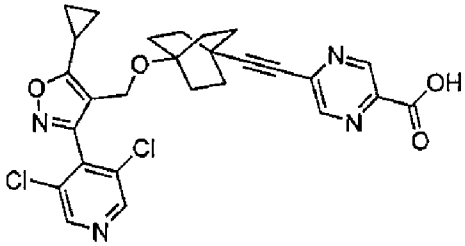
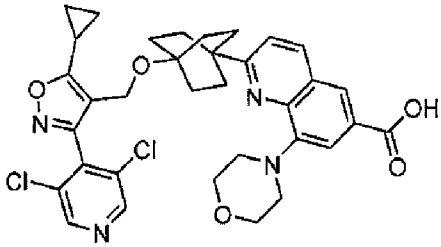
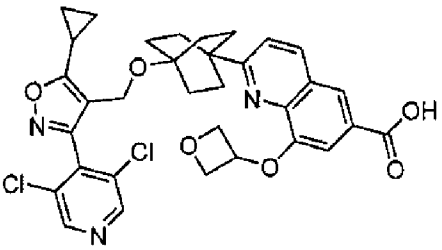
| 實例編號 | 結構 | $^1$H NMR、FXR $EC_{50}$及MS (ESI) | 方法 |
|---|---|---|---|
| 524 |  <br>2-(3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-5-乙基-1H-吡唑-1-基)乙酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.78 (brs, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.19 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.89 (q, J=6.7 Hz, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.42 (brs, 6H),1.28 (brs, 6H), 1.19-1.09 (m, 5H), 1.07-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1497。MS (ESI) 575 (M+H)。 | 實例276 |

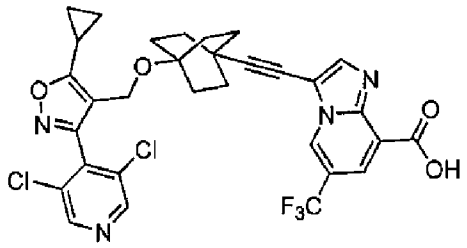
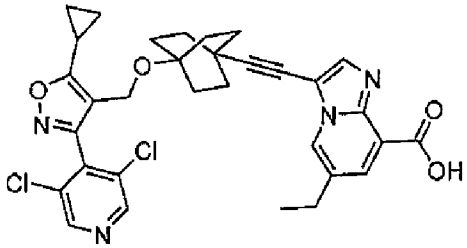
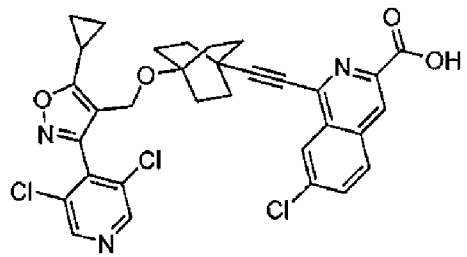
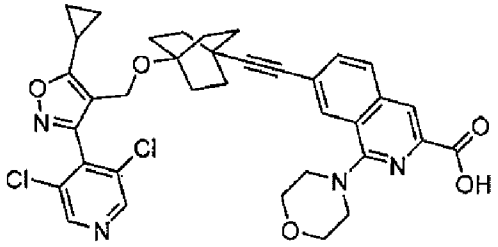
| | | | |
|---|---|---|---|
| 525 |  <br>3-(((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)甲基)苯甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.73 (s, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.27-1.18 (m, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.05-0.96 (m, 2H).)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 167。MS (ESI) 557 (M+H)。 | 實例104 |
| 526 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.72(s, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.58(s, 1H), 2.54(s, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.38-1.26 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 296。MS (ESI) 547 (M+H)。 | 實例276 |
| 527 |  <br>6-(((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)甲基)-4-(三氟甲基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.82 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.35-1.27 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 86。MS (ESI) 626 (M+H)。 | 實例104 |
| 528 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.78 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.33-4.09 (m, 4H), 3.55 (brs, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 3H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.44-0.33 (m, 2H), 0.31-0.22 (m, 2H).)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 16。MS (ESI) 587 (M+H)。 | 實例276 |

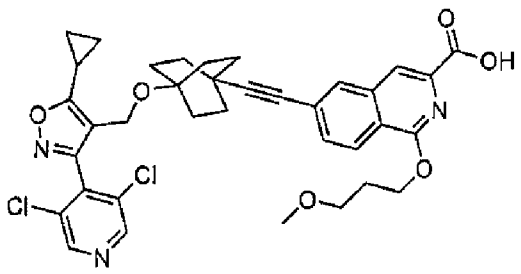
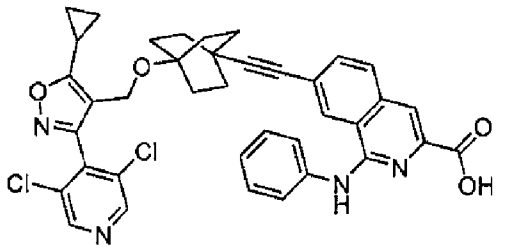
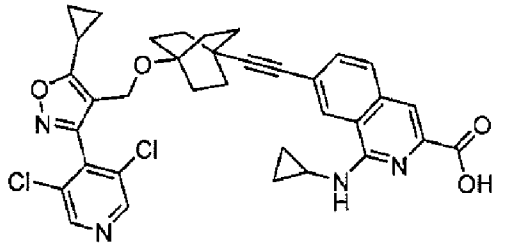
| | | | |
|---|---|---|---|
| 529 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-乙基異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.83(s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.59-7.29 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.35-3.18 (m, 2H), 2.41-2.23 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.45-1.27 (m,9H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 9.0。MS (ESI) 622 (M+H)。 | 實例276 |
| 530 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-乙基-4-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.77 (s, 2H), 4.24 (q, J=6.8 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.51-1.39 (m, 6H), 1.35-1.26 (m, 6H), 1.22-1.10 (m, 5H), 1.08-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 219。MS (ESI) 575 (M+H)。 | 實例276 |
| 531 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-異丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.81 (s, 2H), 5.51-5.07 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.36-1.29 (m, 6H), 1.27 (d, J=6.7 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 138。MS (ESI) 589 (M+H)。 | 實例276 |
| 532 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.78 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.53-1.44 (m, 6H), 1.40-1.30(m, 6H), 1.20-1.11 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.45-0.35 (m, 2H), 0.30-0.20 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 148。MS (ESI) 601 (M+H)。 | 實例276 |

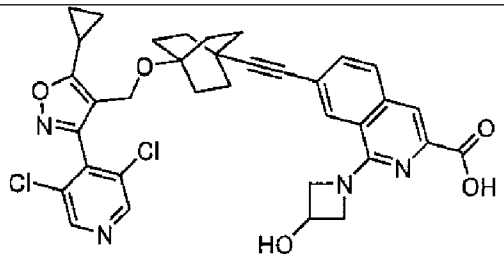
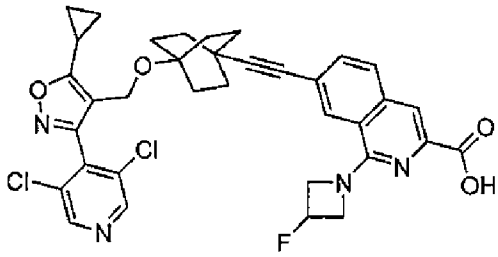
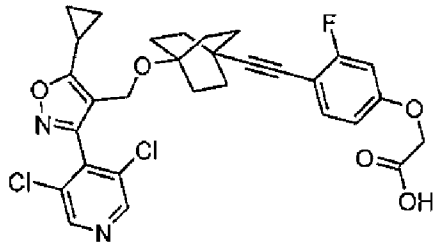
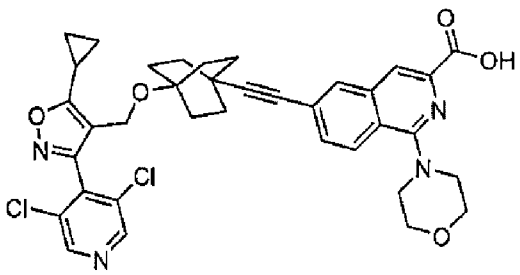
| | | | |
|---|---|---|---|
| 533 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-4-甲基-1-(氧雜環丁-3-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.81 (s, 2H), 4.63-4.50 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.57-1.41 (m, 6H), 1.39-1.27 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02(m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1911。MS (ESI) 617 (M+H)。 | 實例276 |
| 534 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.75 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.34-1.21 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 248。MS (ESI) 561 (M+H)。 | 實例276 |
| 535 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-(環丙基甲基)-4-氟-1H-吡唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.80 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 3H), 1.14-1.05 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 2H), 0.28-0.20 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 50。MS (ESI) 605 (M+H)。 | 實例276 |
| 536 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-3-(1,1-二氟乙基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.78 (s, 2H), 8.20 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.04 (br t, J=19.0 Hz, 3H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.41-1.33 (m, 6H), 1.22-1.10 (m, 2H), 1.18-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 55。MS (ESI) 608 (M+H)。 | 實例276 |

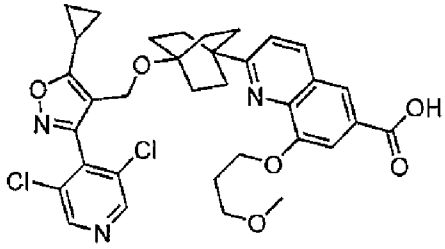
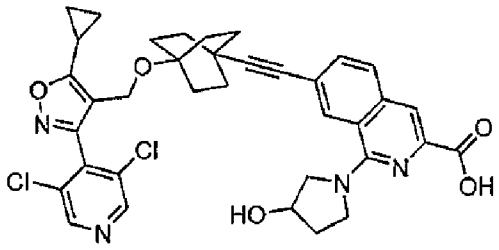
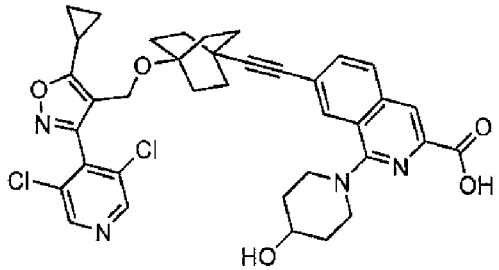
| | | | |
|---|---|---|---|
| 537 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-乙基-1H-吡唑-3-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.74 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.93 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.38-1.29 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 79。MS (ESI) 561 (M+H)。 | 實例276 |
| 538 |  <br>2-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.79 (s, 2H), 8.38 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 90。MS (ESI) 583 (M+H)。 | 實例276 |
| 539 |  <br>1-環丙基-3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1H-吡唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.77 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.45-4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.37-1.29 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 25。MS (ESI) 573 (M+H)。 | 實例276 |
| 540 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.78 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 345。MS (ESI) 579 | 實例276 |

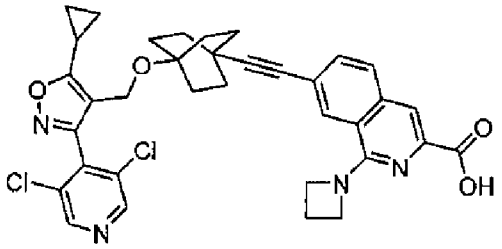
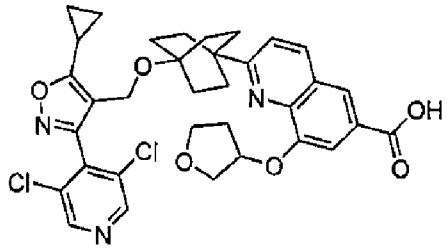
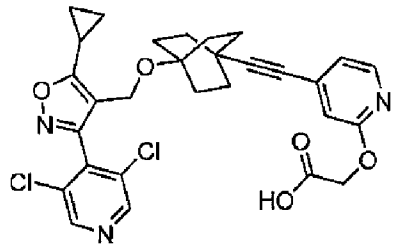
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | (M+H)。 | |
| 541 |  <br>1-環丙基-5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酸 | $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.78 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.52-3.36 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.43-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 59。MS (ESI) 573 (M+H)。 | 實例276 |
| 542 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)吡嗪-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.92 (br s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.54 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 4880。MS (ESI) 539.1 (M+H)。 | 實例130 |
| 543 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(N-嗎啉基)喹啉-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 8.30 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 469。MS (ESI) 649.3 (M+H)。 | 實例410 |
| 544 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(氧雜環丁-3-基氧基)喹啉-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.33 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.49 (quin, *J*=5.3 Hz, 1H), 5.00 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.68 (dd, *J*=6.9, 5.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.14 (m, | 實例391 |

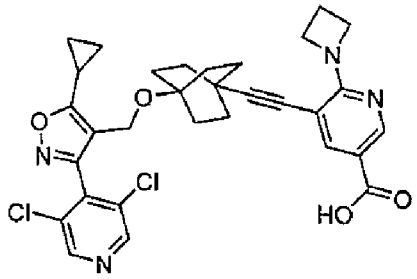
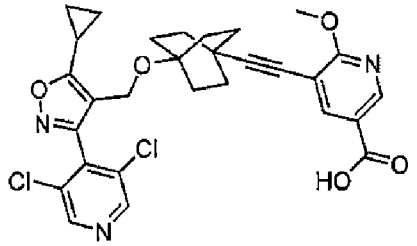
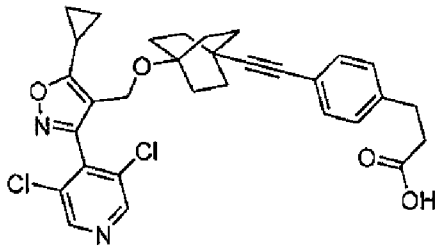
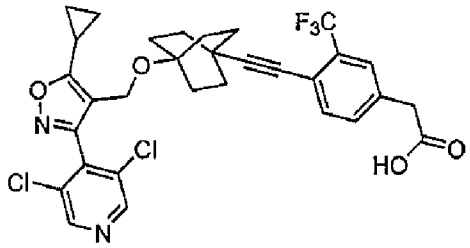
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 2H), 1.10-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 118。MS (ESI) 636.3 (M+H)。 | |
| 545 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83-8.67 (m, 3H), 7.99 (br d, *J*=19.7 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 5。MS (ESI) 645.3 (M+H) | 實例130 |
| 546 |  <br>3-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-6-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.75 (s, 2H), 8.31 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.77 (br d, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.24 (br s, 1H), 1.90 (br s, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.23 (br t, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.14 (br d, *J*=5.8 Hz, 2H), 1.04 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 7。MS (ESI) 605.1 (M+H)。 | 實例520 |
| 547 |  <br>7-氯-1-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 251。MS (ESI) 622.4 (M+H)。 | 實例130 |
| 548 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(N-嗎啉基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.62 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.84 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.48-1.35 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR | 實例519 |

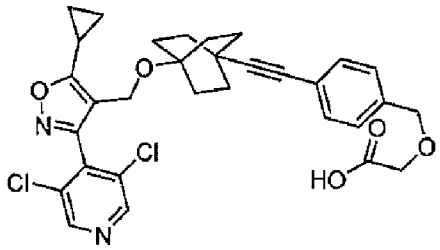
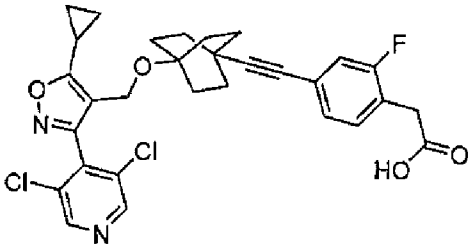
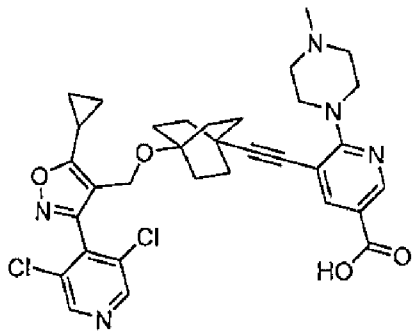
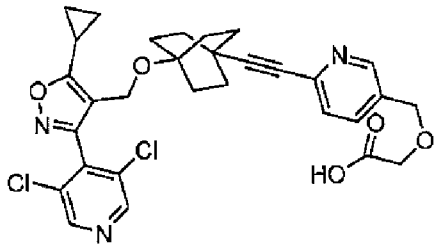
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | $EC_{50}$ (nM) = 13。MS (ESI) 673.0 (M+H)。 | |
| 549 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(3-甲氧基丙氧基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 8.14 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.57 (br t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.54 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.07 (quin, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.92-1.81 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.15 (br dd, *J*=8.2, 2.5 Hz, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 126。MS (ESI) 676.3 (M+H)。 | 實例519 |
| 550 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(苯基胺基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.01 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 6H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 186。 | 實例519 |
| 551 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(環丙胺基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.83 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H), 0.77 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H), 0.61 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 406。MS (ESI) 643.1 (M+H)。 | 實例519 |
| 552 | | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.88 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), | 實例519 |

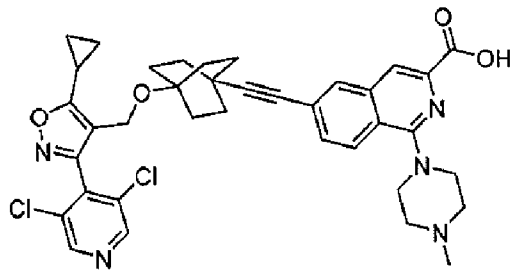
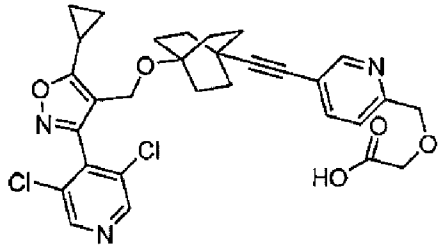
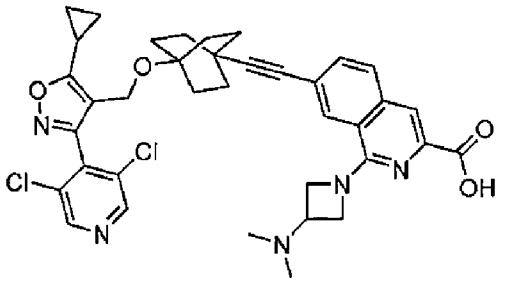
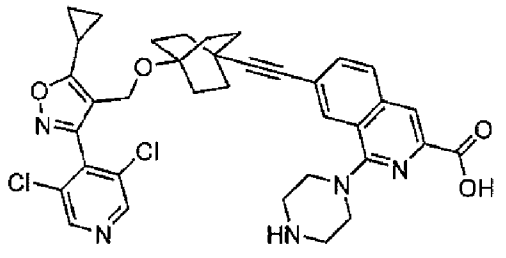
| | | | |
|---|---|---|---|
| |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(3-羥基氮雜環丁-1-基)異喹啉-3-甲酸 | 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.59 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (br d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.64 (br s, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 6H), 1.43-1.28 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.05 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 100。MS (ESI) 659.3 (M+H)。 | |
| 553 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(3-氟氮雜環丁-1-基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.91 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.57 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.65-5.36 (m, 1H), 4.71 (br d, *J*=17.6 Hz, 2H), 4.53-4.35 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=4.5 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 12。MS (ESI) 660.9 (M+H)。 | 實例519 |
| 554 |  <br>2-(4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-3-氟苯氧基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.22 (br t, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.71 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 6.63 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.39 (br s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3164。MS (ESI) 585.3 (M+H)。 | 實例130 |
| 555 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 8.10-7.99 (m, 3H), 7.54 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.83 (br d, *J*=4.0 Hz, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, | 實例519 |

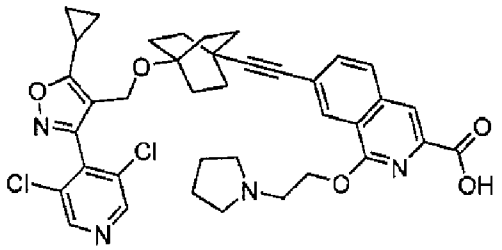
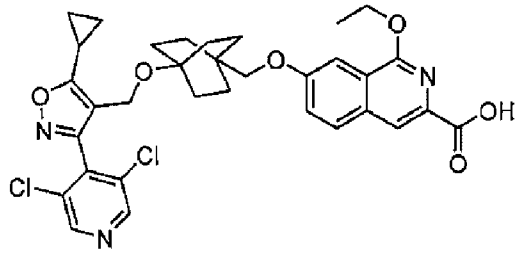
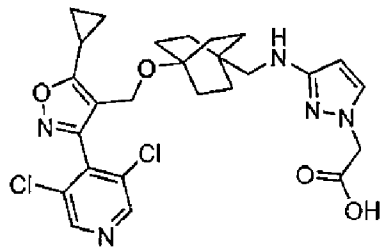
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(N-嗎啉基)異喹啉-3-甲酸 | 2H), 1.10-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 87。MS (ESI) 673.0 (M+H)。 | |
| 556 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-(3-甲氧基丙氧基)喹啉-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.26 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.16 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.62 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.08 (quin, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 30。MS (ESI) 652.1 (M+H)。 | 實例391 |
| 557 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(3-羥基吡咯啶-1-基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 6H), 1.49-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 188。MS (ESI) 673.2 (M+H)。 | 實例519 |
| 558 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(4-羥基哌啶-1-基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.80-3.56 (m, 2H), 3.54-3.39 (m, 1H), 3.06 (br t, *J*=10.8 Hz, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 6H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.19- | 實例519 |

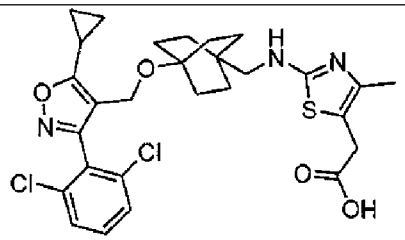
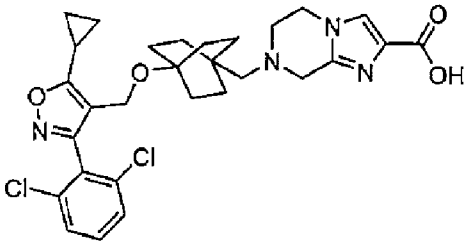
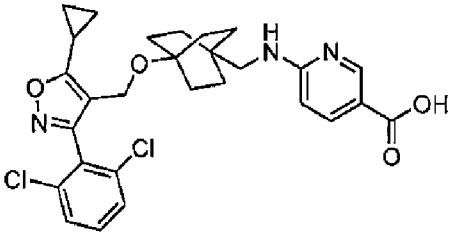
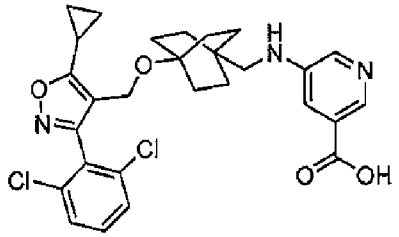
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 1.11 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 20。MS (ESI) 687.3 (M+H)。 | |
| 559 |  <br>1-(吖丁啶-1-基)-7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.54 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.40 (br s, 4H), 4.20 (s, 2H), 2.39 (br s, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 20。MS (ESI) 643.3 (M+H)。 | 實例519 |
| 560 |  <br>2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-8-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹啉-6-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.24 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J*=1.1 Hz, 2H), 8.15 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.81 (td, *J*=8.1, 4.8 Hz, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 6H), 1.58-1.40 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.9 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 286。MS (ESI) 650.1 (M+H)。 | 實例391 |
| 561 |  <br>2-((4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)吡啶-2-基)氧基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (d, *J*=1.4 Hz, 2H), 8.03 (br d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.85 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.27 (br dd, *J*=7.5, 4.1 Hz, 1H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 779。MS (ESI) 568.2 (M+H)。 | 實例130 |

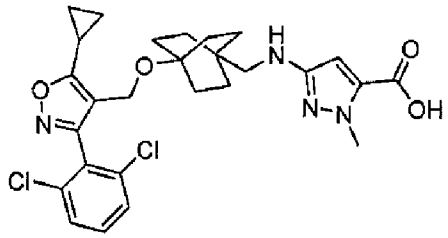
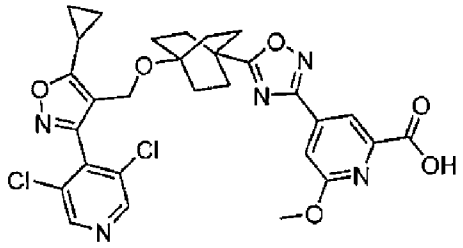
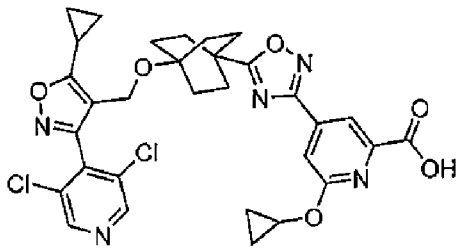
| | | | |
|---|---|---|---|
| 562 |  <br>6-(吖丁啶-1-基)-5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 8.45 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.25 (br t, *J*=7.4 Hz, 4H), 4.19 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 3H), 1.86-1.74 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 21。MS (ESI) 593.4 (M+H)。 | 實例130 |
| 563 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-6-甲氧基菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 8.59 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 6H), 1.42-1.28 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 16。MS (ESI) 568.2 (M+H)。 | 實例130 |
| 564 |  <br>3-(4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)苯基)丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.77 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.47 (br s, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.41-1.28 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 175. | 實例130 |
| 565 |  <br>2-(4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-3-(三氟甲基)苯基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (br s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.42-1.25 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 115。MS (ESI) 619.3 (M+H)。 | 實例130 |

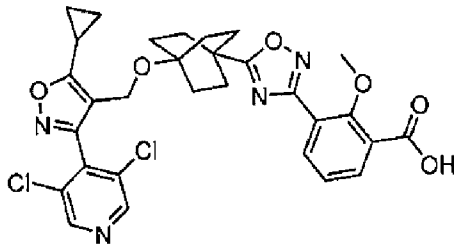
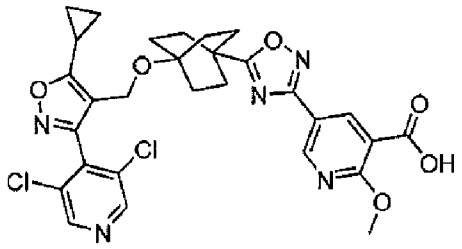
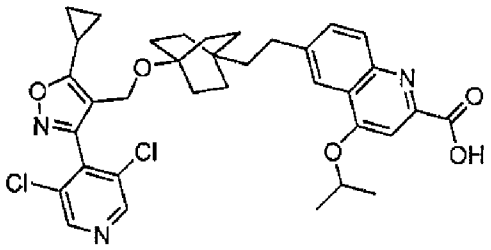
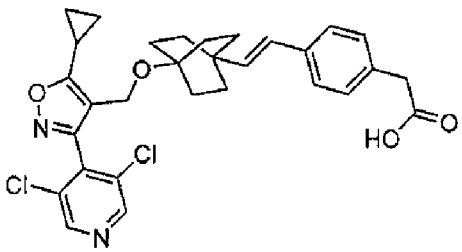
| | | | |
|---|---|---|---|
| 566 |  <br>2-((4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)苯甲基)氧基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.27 (s, 4H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 6H), 1.45-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 194。MS (ESI) 581 (M+H)。 | 實例130 |
| 567 |  <br>2-(4-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-2-氟苯基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.19 (br t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.00 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.38 (br s, 2H), 2.25 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 1.75 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.40-1.26 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 121。MS (ESI) 569.2 (M+H)。 | 實例130 |
| 568 |  <br>5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.83-3.60 (m, 2H), 3.51-3.24 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.92-2.69 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.80 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 524。MS (ESI) 636.1 (M+H)。 | 實例523 |
| 569 |  <br>2-((6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)吡啶-3-基)甲氧基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.44 (br s, 1H), 7.70 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.35 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.80 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1365。MS (ESI) 582.1 (M+H)。 | 實例130 |

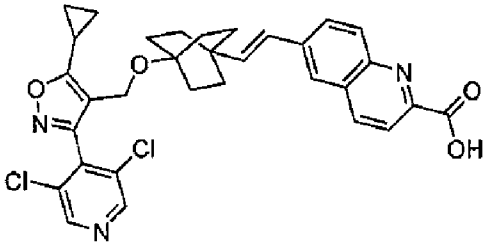
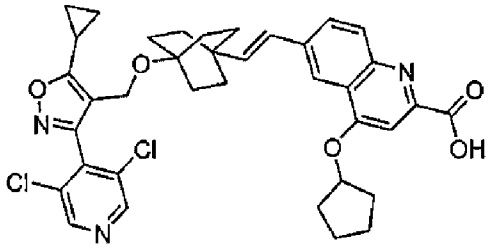
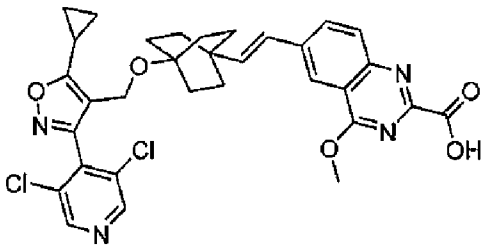
| | | | |
|---|---|---|---|
| 570 |  <br>6-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.58 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.06 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 201。MS (ESI) 686.1 (M+H)。 | 實例519 |
| 571 |  <br>2-((5-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲氧基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 8.40 (br s, 1H), 7.73 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.78 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.34 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.05 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 272。MS (ESI) 582.2 (M+H)。 | 實例130 |
| 572 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(3-(二甲基胺基)吖丁啶-1-基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.96 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.70 (br s, 6H), 2.29 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 1.84 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 3H), 1.07 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 61。MS (ESI) 686.2 (M+H)。 | 實例519 |
| 573 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.63-3.34 (m, 8H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.85 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.44-1.32 (m, | 實例519 |

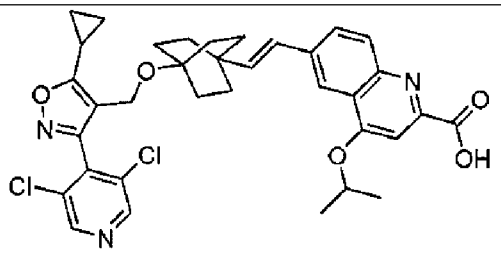
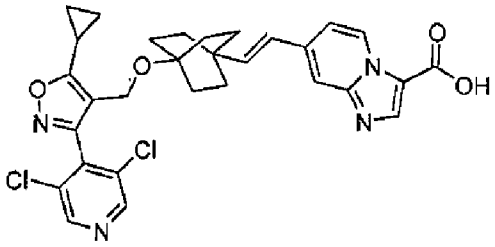
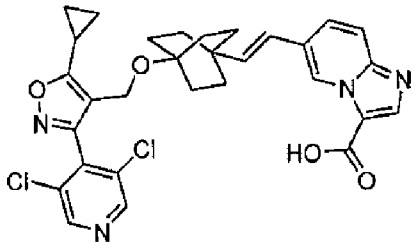
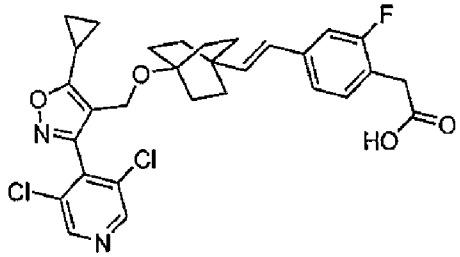
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(哌嗪-1-基)異喹啉-3-甲酸 | 6H), 1.16-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1627。MS (ESI) 672.2 (M+H)。 | |
| 574 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙炔基)-1-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.64 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.97 (br s, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.84 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1373。MS (ESI) 701.5 (M+H)。 | 實例521 |
| 575 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲氧基)-1-乙氧基異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.52-7.35 (m, 2H), 4.59 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.34-2.19 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.43 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS (ESI) 638.1 (M+H)。 | 實例357 |
| 576 |  <br>2-(3-(((4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.34-2.18 (m, 1H), 1.38 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.30 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.12 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2737。MS (ESI) 545.4 (M+H)。 | 實例362 |
| 577 | | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.17 (br s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.86 | 實例362 |

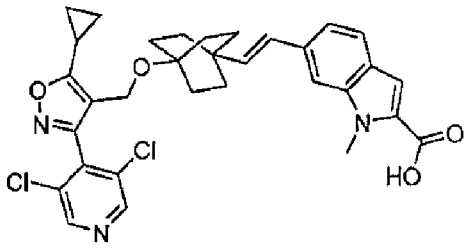
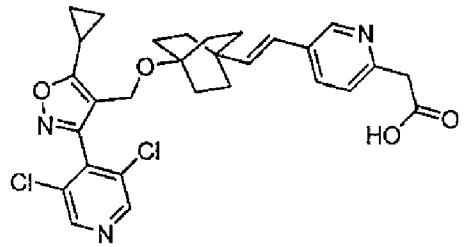
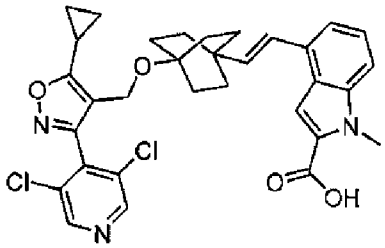
| | | | |
|---|---|---|---|
| |  <br>2-(2-(((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)胺基)-4-甲基噻唑-5-基)乙酸 | (br s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 1.46-1.34 (m, 6H), 1.29 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.12 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.05 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 860。MS (ESI) 576.4 (M+H)。 | |
| 578 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.67 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.73-3.50 (m, 4H), 2.80 (br s, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.37 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.28 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.04 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 903。MS (ESI) 571.4 (M+H)。 | 實例362 |
| 579 |  <br>7-((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.45 (s, 1H), 7.73 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.50 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.37 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.28 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.03 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 70。MS (ESI) 542.1 (M+H)。 | 實例362 |
| 580 |  <br>5-(((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)胺基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.19 (s, 1H), 8.11 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.31 (br s, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.73 (br d, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.33-2.17 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.32 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.12 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H)。FXR | 實例362 |

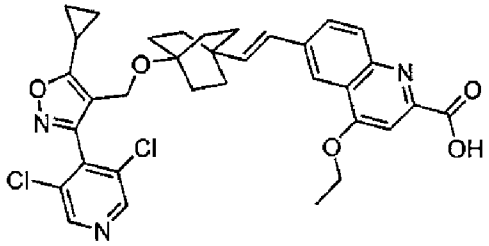
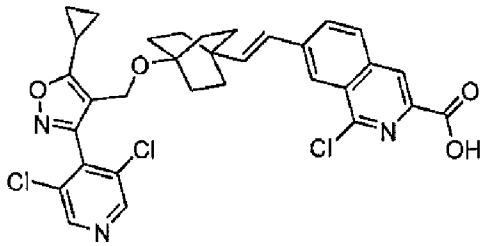
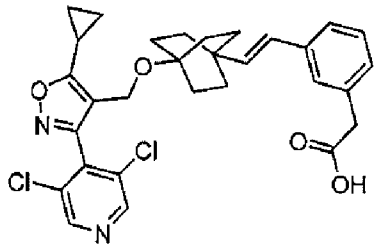
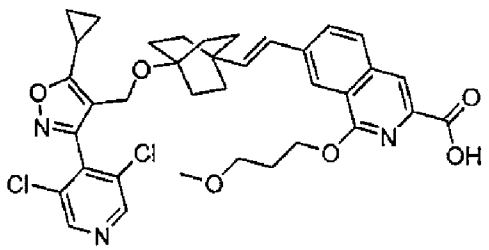
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | $EC_{50}$ (nM) = 543。MS (ESI) 542.3 (M+H)。 | |
| 581 |  <br>3-(((4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲基)胺基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.37 (br d, *J*=8.5 Hz, 6H), 1.29 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.05 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 265。MS (ESI) 545.3 (M+H)。 | 實例362 |
| 582 |  <br>4-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.74 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 6H), 1.57-1.46 (m, 6H), 1.13-1.09 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2024。MS (ESI) 611 (M+H)。 | 實例258 |
| 583 |  <br>6-環丙氧基-4-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.54 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.31-2.17 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.81 (br d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 0.72 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 955。MS (ESI) 637 (M+H)。 | 實例258 |

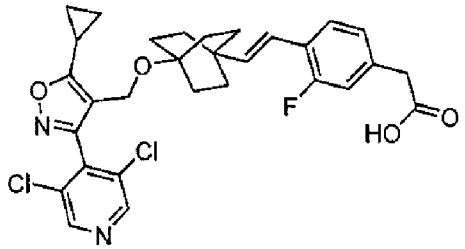
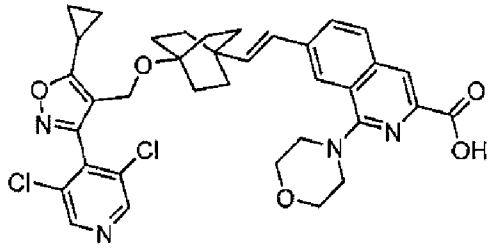
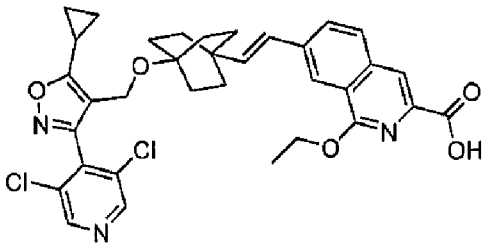
| | | | |
|---|---|---|---|
| 584 |  <br>3-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.89 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.85-7.64 (m, 4H), 7.53 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 296。MS (ESI) 610 (M+H)。 | 實例69 |
| 585 |  <br>5-(5-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲氧基菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83-8.75 (m, 3H), 8.44 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 114。MS (ESI) 612 (M+H) | 實例253 |
| 586 |  <br>6-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙基)-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.97-8.53 (m, 2H), 8.07 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.14-4.99 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 12H), 1.37-1.24 (m, 8H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.06 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 30。MS (ESI) 650 (M+H) | 實例430 |
| 587 |  <br>(E)-2-(4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.94-8.45 (m, 2H), 7.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.17 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 3.64-3.42 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), | 實例516 |

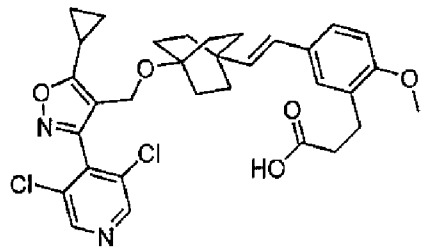
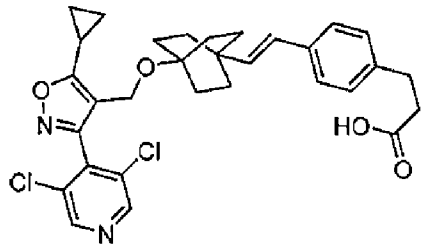
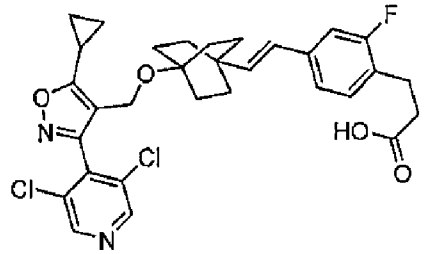
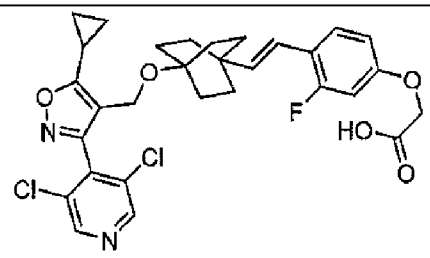
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 1.09-1.00 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 173。MS (ESI) 553 (M+H)。 | |
| 588 |  <br>(E)-6-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.91-8.70 (m, 2H), 8.50-8.33 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.97-7.84 (m, 2H), 6.56-6.27 (m, 2H), 4.34-4.11 (m, 2H), 2.38-2.19 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 88。MS (ESI) 590 (M+H)。 | 實例516 |
| 589 |  <br>(E)-4-(環戊氧基)-6-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.00-8.68 (m, 2H), 8.17-7.84 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 6.47 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 6H), 1.44-1.32 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 17。MS (ESI) 674 (M+H)。 | 實例516 |
| 590 |  <br>(E)-6-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-4-甲氧基喹唑啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.03-8.69 (m, 2H), 8.09-7.89 (m, 1H), 7.76 (dd, *J*=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.23 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 6H), 1.45-1.37 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 944。MS (ESI) 621 (M+H)。 | 實例516 |
| 591 | | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85-8.81 | 實例516 |

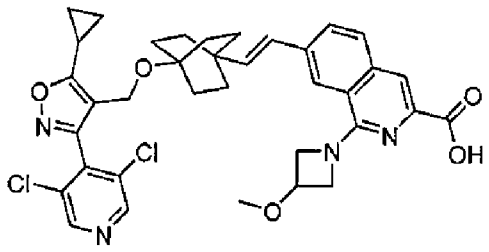
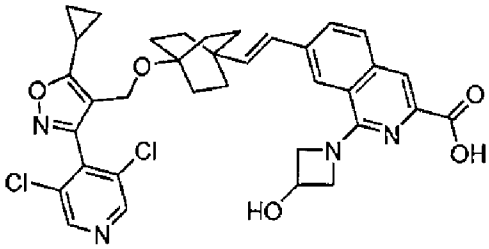
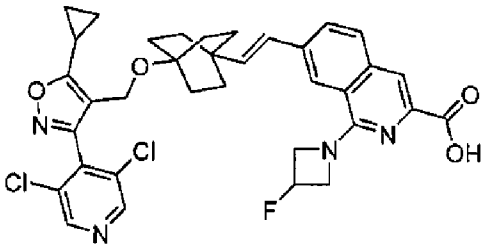
| | | | |
|---|---|---|---|
| |  <br>(E)-6-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸 | (m, 2H), 8.04-7.88 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 6.44 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 7H), 1.47-1.42 (m, 6H), 1.40 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR EC50 (nM) = 16。MS (ESI) 648 (M+H)。 | |
| 592 |  <br>(E)-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.31 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.32 (br t, *J*=4.3 Hz, 1H), 1.64-1.56 (m, 6H), 1.43-1.37 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 194。MS (ESI) 579 (M+H)。 | 實例516 |
| 593 |  <br>(E)-6-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.19-9.07 (m, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.79-7.62 (m, 2H), 6.33 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.26 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.42-1.33 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1129。MS (ESI) 579 (M+H)。 | 實例516 |
| 594 |  <br>(E)-2-(4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶- | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.11 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.18 (br s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 6H), 1.36 | 實例516 |

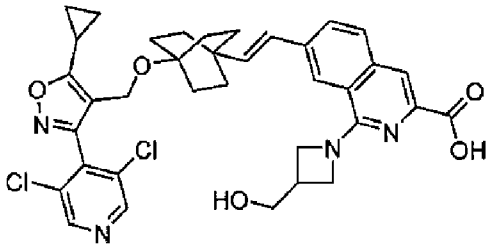
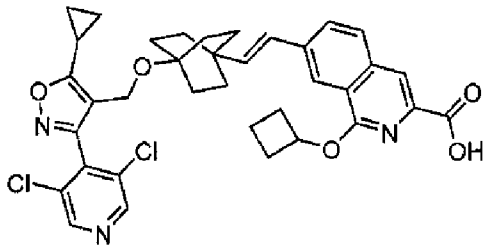
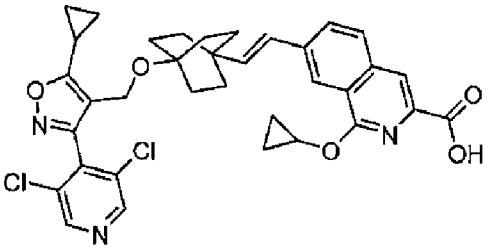
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-2-氟苯基)乙酸 | (br s, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 153。MS (ESI) 571 (M+H)。 | |
| 595 |  <br>(E)-6-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.32 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.20 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 49。MS (ESI) 592 (M+H)。 | 實例516 |
| 596 |  <br>(E)-2-(5-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)吡啶-2-基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.85-8.78 (m, 2H), 8.43-8.12 (m, 1H), 7.73-7.46 (m, 2H), 7.27-7.08 (m, 1H), 6.30-6.02 (m, 2H), 4.36-4.05 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.56 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1350。MS (ESI) 554 (M+H)。 | 實例516 |
| 597 |  <br>(E)-4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.76 (s, 2H), 7.35 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.12 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.51 (br d, *J*=16.2 Hz, 1H), 6.24 (br d, *J*=16.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 208。MS (ESI) 592 (M+H)。 | 實例516 |

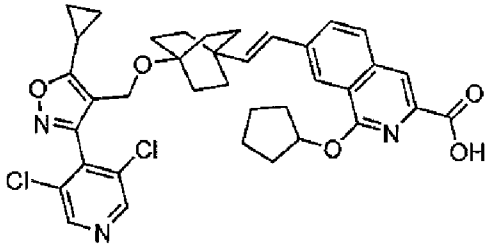
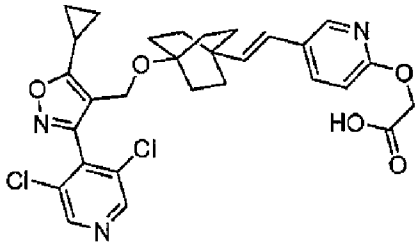
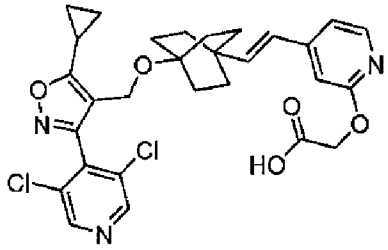
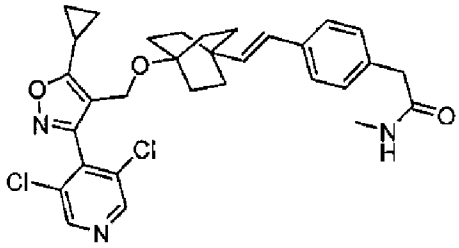
| | | | |
|---|---|---|---|
| 598 |  <br>(E)-6-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.15-7.81 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 6.46 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.40 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 6H), 1.50 (br t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.43-1.34 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 11。MS (ESI) 634 (M+H)。 | 實例516 |
| 599 |  <br>(E)-1-氯-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 8.53 (br d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.20-8.11 (m, 2H), 8.05 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.60-6.45 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 6H), 1.42 (br s, 6H), 1.20-1.13 (m, 3H), 1.07 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 15。MS (ESI) 624 (M+H)。 | 實例516 |
| 600 |  <br>(E)-2-(3-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.06 (br d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.24-6.06 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.56 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 2038。MS (ESI) 553 (M+H)。 | 實例516 |
| 601 |  | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.10-7.99 (m, 2H), 7.99-7.84 (m, 2H), 6.45 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.56 (br t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.64-3.47 (m, 2H), | 實例518 |

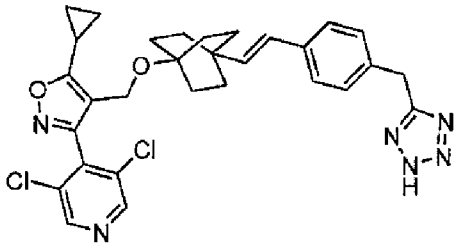
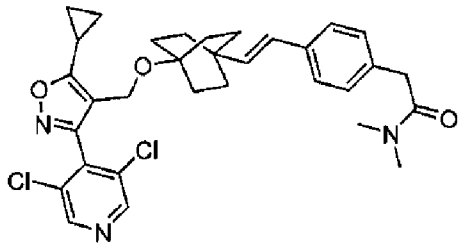
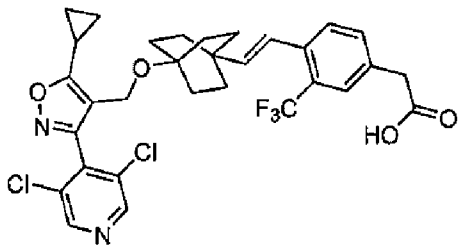
| | | | |
|---|---|---|---|
| | (E)-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-1-(3-甲氧基丙氧基)異喹啉-3-甲酸 | 3.17 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS (ESI) 678 (M+H)。 | |
| 602 |  <br>(E)-2-(4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-3-氟苯基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.50-7.32 (m, 1H), 7.13-6.87 (m, 2H), 6.36-5.95 (m, 2H), 4.29-4.08 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 81。MS (ESI) 571 (M+H)。 | 實例516 |
| 603 |  <br>(E)-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-1-(N-嗎啉基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.99-7.83 (m, 3H), 6.51 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.44-3.28 (m, 4H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 6H), 1.49-1.37 (m, 6H), 1.16 (dt, *J*=8.1, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 18。MS (ESI) 675 (M+H)。 | 實例516 |
| 604 |  <br>(E)-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-1-乙氧基異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.96-7.85 (m, 2H), 6.41 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.56 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.26 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.42 (br t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.34 (br s, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.05 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 44.1。MS (ESI) 634.1 (M+H)。 | 實例518 |

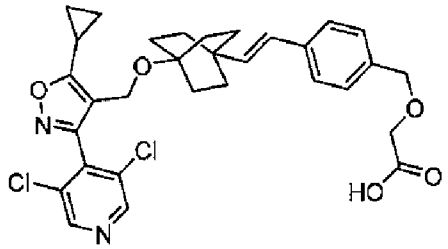
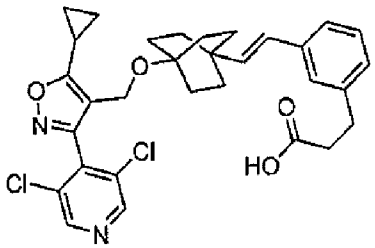
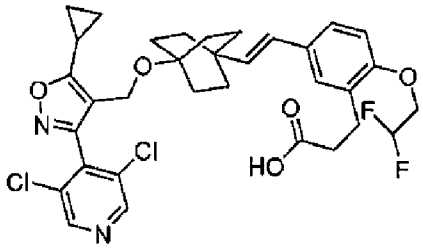
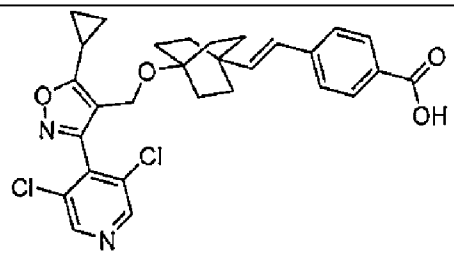
| | | | |
|---|---|---|---|
| 605 |  <br>(E)-3-(5-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-2-甲氧基苯基)丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.03-8.65 (m, 2H), 7.25-7.05 (m, 2H), 6.85 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.09 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.93 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.75 (br s, 2H), 2.39 (br s, 2H), 2.29 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.7 Hz, 6H), 1.41 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 432。MS (ESI) 597 (M+H)。 | 實例516 |
| 606 |  <br>(E)-3-(4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯基)丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (d, *J*=1.3 Hz, 2H), 7.32-6.83 (m, 4H), 6.15 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.04 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.78 (br t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.9 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 160。MS (ESI) 567 (M+H)。 | 實例516 |
| 607 |  <br>(E)-3-(4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-2-氟苯基)丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 7.39-6.70 (m, 3H), 6.16 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.77 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.42-1.29 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 269。MS (ESI) 585 (M+H)。 | 實例516 |
| 608 |  <br>(E)-2-(4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶- | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.36 (br t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.71-6.57 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.54 (br d, *J*=8.2 Hz, | 實例516 |

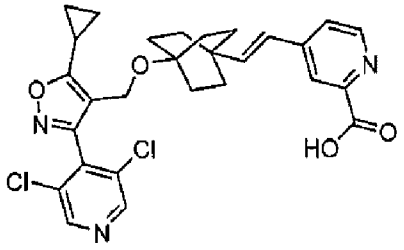
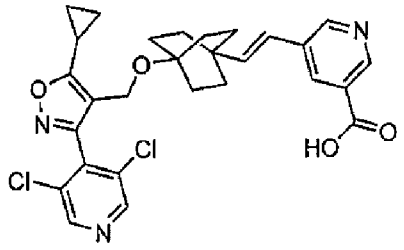
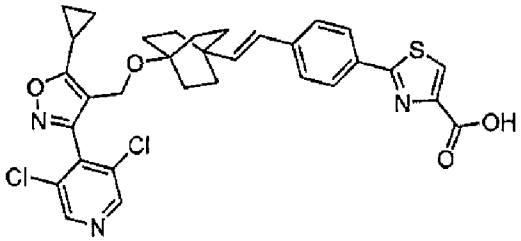
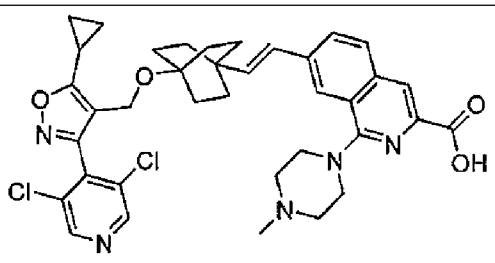
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-3-氟苯氧基)乙酸 | 6H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1033。MS (ESI) 587 (M+H)。 | |
| 609 |  <br>(E)-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-1-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.97-7.68 (m, 4H), 6.48 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.35 (br s, 1H), 4.23 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.61 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.39 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 67。MS (ESI) 675 (M+H)。 | 實例516 |
| 610 |  <br>(E)-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-1-(3-羥基氮雜環丁-1-基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.96-7.65 (m, 4H), 6.48 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.16 (br d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.16 (dt, *J*=8.2, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 77。MS (ESI) 661 (M+H)。 | 實例516 |
| 611 |  <br>(E)-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-1-(3-氟氮雜環丁-1-基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 8.01-7.66 (m, 4H), 6.49 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.61-5.45 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 2H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 6H), 1.44-1.34 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 22。MS (ESI) 663 | 實例516 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | (M+H)。 | |
| 612 |  <br>(E)-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-1-(3-(羥甲基)吖丁啶-1-基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.88-7.63 (m, 4H), 6.46 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.18 (dd, *J*=8.5, 5.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.65 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 6H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.18-1.14 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 108。MS (ESI) 675 (M+H)。 | 實例516 |
| 613 |  <br>(E)-1-環丁氧基-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 7.96 (br s, 1H), 7.79 (br s, 3H), 6.49-6.23 (m, 2H), 5.57-5.32 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.14 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.81 (br s, 4H), 1.63 (br s, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 298。MS (ESI) 660 (M+H)。 | 實例518 |
| 614 |  <br>(E)-1-環丙氧基-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.01-7.86 (m, 3H), 6.54-6.29 (m, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.61 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.43-1.37 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=3.4 Hz, 2H), 0.83 (br s, 4H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 51。MS (ESI) 646 (M+H)。 | 實例518 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 615 |  <br>(E)-1-(環戊氧基)-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)異喹啉-3-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.92-8.56 (m, 2H), 8.04-7.78 (m, 4H), 6.57-6.24 (m, 2H), 5.75 (br s, 1H), 4.37-4.06 (m, 2H), 2.32 (br t, *J*=4.4 Hz, 1H), 2.05 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 1.82 (br s, 4H), 1.67-1.58 (m, 8H), 1.43-1.35 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 52。MS (ESI) 674 (M+H)。 | 實例518 |
| 616 |  <br>(E)-2-((5-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)吡啶-2-基)氧基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.81 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.24-5.92 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 3037。MS (ESI) 570 (M+H)。 | 實例516 |
| 617 |  <br>(E)-2-((4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)吡啶-2-基)氧基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.03-8.62 (m, 2H), 7.96 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.16 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.43-1.36 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 1465。MS (ESI) 570 (M+H)。 | 實例516 |
| 618 |  | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 7.85-7.68 (m, 1H), 7.36-6.98 (m, 4H), 6.31-5.73 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.57 (d, *J*=4.6 Hz, 3H), 2.32-2.20 | 實例516 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | (E)-2-(4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯基)-N-甲基乙醯胺 | (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.47-1.36 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 393。MS (ESI) 566 (M+H)。 | |
| 619 |  <br>(E)-4-(((4-(4-((2H-四唑-5-基)甲基)苯乙烯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)氧基)甲基)-5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.52-7.11 (m, 4H), 6.26-5.84 (m, 2H), 4.22 (br d, *J*=9.2 Hz, 4H), 2.30 (br t, *J*=4.9 Hz, 1H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 213。MS (ESI) 577 (M+H)。 | 實例516 |
| 620 |  <br>(E)-2-(4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯基)-N,N-二甲基乙醯胺 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.26 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.11 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.14 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 6H), 1.39-1.34 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 382。MS (ESI) 580 (M+H)。 | 實例516 |
| 621 |  <br>(E)-2-(4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-3-(三氟甲基)苯基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 7.60 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.42 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 6.18 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 6H), 1.41-1.33 (m, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 43。MS (ESI) 621 (M+H)。 | 實例516 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 622 |  <br>(E)-2-((4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯甲基)氧基)乙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.31 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.23 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.17 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 6.13 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.29 (br dd, *J*=8.4, 4.1 Hz, 1H), 1.55 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 176。MS (ESI) 583 (M+H)。 | 實例516 |
| 623 |  <br>(E)-3-(3-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯基)丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.23-7.11 (m, 3H), 7.03 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.13 (br d, *J*=3.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.77 (br t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.55 (br d, *J*=8.2 Hz, 7H), 1.43-1.30 (m, 7H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 843。MS (ESI) 567 (M+H)。 | 實例516 |
| 624 |  <br>(E)-3-(5-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-2-(2,2-二氟乙氧基)苯基)丙酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.23-7.08 (m, 2H), 6.89 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.51-6.23 (m, 1H), 6.14-5.86 (m, 2H), 4.39-4.04 (m, 4H), 2.76-2.62 (m, 3H), 2.37-2.26 (m, 3H), 1.54 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.36 (br d, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 438。MS (ESI) 647 (M+H)。 | 實例516 |
| 625 |  <br>(E)-4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4- | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 7.84 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.45 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.59-5.74 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.15 | 實例516 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯甲酸 | (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H) ◦ FXR $EC_{50}$ (nM) = 350 ◦ MS (ESI) 539 (M+H) ◦ | |
| 626 |  <br>(E)-4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)吡啶甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.56 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.59 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.39 (br d, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H) ◦ FXR $EC_{50}$ (nM) = 879 ◦ MS (ESI) 540 (M+H) ◦ | 實例516 |
| 627 |  <br>(E)-5-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)菸鹼酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.89-8.66 (m, 4H), 8.21 (br s, 1H), 6.41 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30 (br s, 1H), 1.58 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H) ◦ FXR $EC_{50}$ (nM) = 1153 ◦ MS (ESI) 540 (M+H) ◦ | 實例516 |
| 628 |  <br>(E)-2-(4-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)苯基)噻唑-4-甲酸 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.50 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.46-6.15 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.59 (br d, *J*=7.9 Hz, 6H), 1.38 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H) ◦ FXR $EC_{50}$ (nM) = 72 ◦ MS (ESI) 622 (M+H) ◦ | 實例516 |
| 629 |  | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.93 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.52 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), | 實例516 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | (E)-7-(2-(4-((5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)甲氧基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙烯基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)異喹啉-3-甲酸 | 4.23 (s, 2H), 3.51-3.36 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.67 (br s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 1.61 (br d, *J*=7.6 Hz, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.15 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H)。FXR $EC_{50}$ (nM) = 35。小鼠體內(3 mg/kg，6 h情況下)：*Cypa7a1* = -97%，*Ffg15* = +7.1x。MS (ESI) 688 (M+H)。 | |

【1494】

生物評估

在瞬時人類FXR/Gal4-螢光素酶報導子分析法中測試本發明之例示化合物，且分析結果描述於上文實例部分中。

【1495】 使用Gal4-hFXR融合構築體報導子系統作為主要分析法以表徵化合物活性。包括螢火蟲螢光素酶報導子cDNA上游之Gal4啟動子反應元件之5個複本的構築體在HEK293細胞中穩定表現。將此報導子細胞株在潮濕的5% $CO_2$氛圍中，在37℃下維持於補充有1%青黴素-鏈黴素(P/S)溶液、500 μg/ml之吉歐黴素(Zeocin)及經10%炭/聚葡萄糖處理之胎牛血清(cs-FBS)之杜貝克改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle's medium；DMEM；Gibco)中。構築另一質體，其中pcDNA3.1載體中之人類巨細胞病毒啟動子導引編碼融合蛋白之cDNA之表現，該融合蛋白包含來自Gal4轉錄因子之DNA結合域，該轉錄因子與來自人類FXR之配位體結合域融合。

【1496】 在轉染前一天，用胰蛋白酶自盤剝離培養物中之報導子細胞且以足以在第二天上午實現約90%匯合之密度塗佈於T75燒瓶中。藉由以下步驟製備轉染試劑：分別在1.87 mL Opti-MEM (Thermo-Fisher)中

稀釋25 μg pcDNA3.1-Gal4-FXR質體及在1.87 mL Opti-MEM中稀釋40 μL Lipofectamine 2000 (Thermo-Fisher)，且接著將經稀釋之DNA溶液添加至經稀釋之Lipofectamine 2000溶液中且在室溫下培育15-20分鐘。在即將轉移至細胞中之前，混合物用10 mL包含DMEM、10% cs-FBS及1% P/S之溶液進一步稀釋。自細胞抽吸維持培養基且添加最終轉染混合物，隨後細胞在潮濕的5% $CO_2$氛圍中，在37℃下培育隔夜。此方案可按比例擴大，且經短暫轉染之細胞可以分析法備用形式低溫保藏。

【1497】 對於化合物測試，用Echo聲學分配器(Labcyte)將100 nL化合物(於DMSO中之連續稀釋物)分配至Corning/Costar透明底部384孔白色盤之孔中。收集經轉染之細胞，計數且稀釋，使得10-25,000個細胞(25 μL)塗佈至384孔化合物分析盤之各孔中。經化合物處理之細胞在潮濕的5% $CO_2$氛圍中，在37℃下培育隔夜。第二天上午，向盤之各孔中添加25 μL Steady-Glo (Promega)，混合物在振盪下培育15分鐘且用Envision (Perkin Elmer)盤讀取器量測螢光。來自僅用DMSO處理之細胞之背景計數減去所有未經處理之計數，且將校正值轉化成用8 μM GW-4064實現的對照反應之百分比。針對4參數對數促效劑反應方程式擬合此等資料以計算$EC_{50}$值。

【1498】

活體內測試實例：急性小鼠PK/PD

自Taconic Labs (Hudson, NY)購得體重為25-28 g之雄性C57BL6/NTac小鼠且保持Teklad Global 18% Protein Rodent Diet (Harlan Laboratories)。在1週環境適應之後，基於體重將小鼠分配至各組中。向小鼠投與單次口服劑量之媒劑或實驗化合物。在來源於血液之血漿

中評估全身性化合物暴露，該血液係在給藥後1小時及在研究終止時(6 h)經由頜下靜脈收集。在研究終止時，處死動物且快速解剖。分割肝臟之內側葉，其中一半經均質化且用於分析化合物暴露，且另一半保存於RNAlater (Thermo-Fisher Scientific)中。亦解剖回腸且保藏於RNAlater中。RNAlater中之組織樣品用MP Biomedicals之珠粒均質化。使用MagMax-96 Total RNA Isolation套組(Thermo-Fisher Scientific)根據製造商方案提取RNA。用Nano-Drop 8000分光光度計(Thermo Fisher)測定RNA濃度。用Invitrogen之SuperScript® VILO cDNA合成套組根據製造商方案進行逆轉錄。用Applied Biosystems之Taqman PCR主要混合物根據製造商方案進行即時PCR。所有引子皆購自Thermo-Fisher Scientific。所分析之小鼠基因包括肝臟中之Nr0b2 (其編碼小型雜二聚體搭配物，SHP)、Abcb11 (其編碼膽汁鹽分泌泵，BSEP)、Cyp7a1及Cyp8b1以及回腸中之Fgf15、Fabp6 (其編碼回腸膽酸結合蛋白，I-BABP)、Slc51a (其編碼有機溶質轉運子α子單元，OSTA)及Slc51b (其編碼有機溶質轉運子β子單元，OSTB)。相對於媒劑對照物，FGF15基因表現中之統計顯著變化表示為增加倍數且$CYP_{7A1}$表現中之統計顯著變化表示為降低百分比。

表A. 小鼠PD

| 實例編號 | 劑量 (mg/kg) | *Cyp7a1* (6 h時相對於媒劑之倍數改變) | *Fgf15* (6 h時相對於媒劑之倍數改變) |
|---|---|---|---|
| 27 | 30 | 0.10 | 2.8 |
| 101 | 3 | 0.06 | 21 |

【1499】本發明之其他特徵在例示性實施例之以上描述中應變得顯而易見，提供該等例示性實施例以用於說明本發明且不意欲對其進行限制。本發明可在不背離其精神或基本特質之情況下以其他特定形式來實

施。本發明包含本文所提及之較佳態樣之所有組合。應理解，本發明之任何及所有實施例可與任何其他實施例結合以描述額外實施例。亦應理解，實施例中之各個別要素為其自身的獨立實施例。此外，一實施例之任何要素意欲與任何實施例之任何及所有其他要素組合以描述另一實施例。

201922722
專利案號：107138558

201922722

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

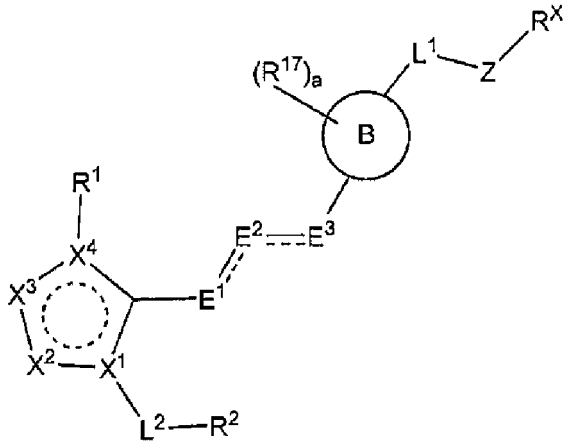
作為法尼醇X受體調節劑之橋聯雙環化合物

【英文發明名稱】

BRIDGED BICYCLIC COMPOUNDS AS FARNESOID X RECEPTOR MODULATORS

【中文】

本發明提供式(I)化合物：

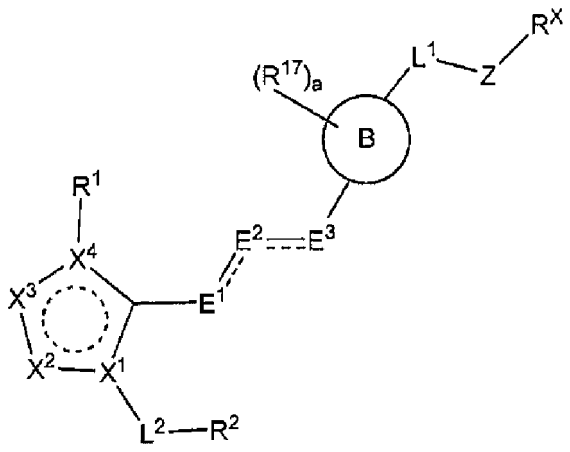


(I)，

或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中所有變數係如本文中所定義。此等化合物調節法尼醇X受體(FXR)之活性，例如作為促效劑。本發明亦關於包含此等化合物之醫藥組合物，及使用該等化合物及醫藥組合物治療與FXR調節異常相關之疾病、病症或病狀，諸如病理性纖維化、移植排斥、癌症、骨質疏鬆及發炎病症之方法。

【英文】

The present invention provides compounds of Formula (I):



(I),

or stereoisomers, tautomers, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, wherein all the variables are as defined herein. These compounds modulate the activity of farnesoid X receptor (FXR), for example, as agonists. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods of treating a disease, disorder, or condition associated with FXR dysregulation, such as pathological fibrosis, transplant rejection, cancer, osteoporosis, and inflammatory disorders, by using the compounds and pharmaceutical compositions.

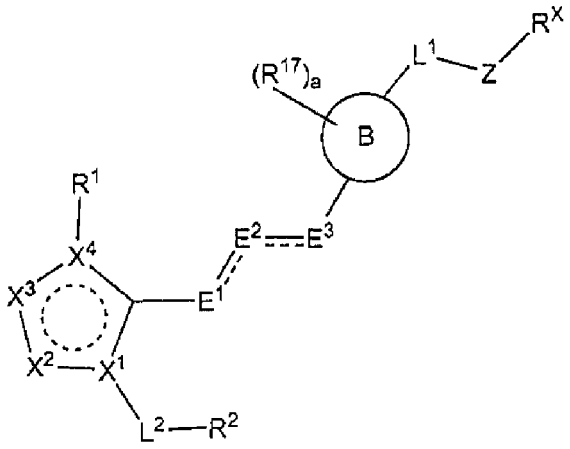
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

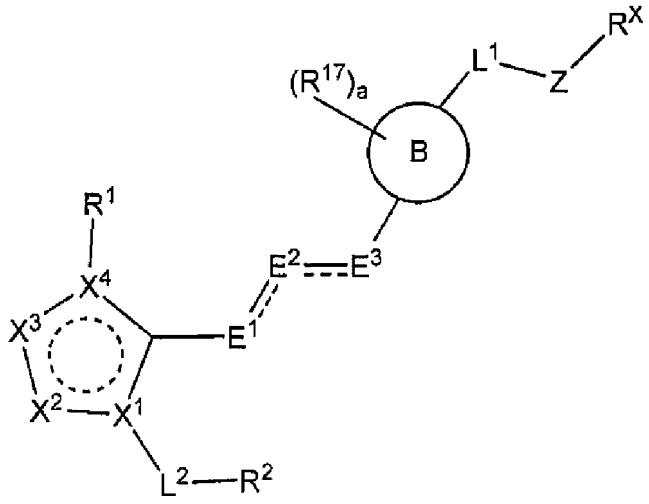



(I)

# 【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物：



(I)，

或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

B環為5員至8員橋聯環烷基或環雜烷基；且與$L^1$或Z之連接點為碳原子；

$X^1$及$X^4$各自獨立地為C或N；

$X^2$及$X^3$各自獨立地為$CR^3$、N、$NR^4$、O或S；

$E^1$及$E^3$各自獨立地為共價鍵、O、S、N、$NR^6$、$CR^5$或$CR^{5a}R^{5b}$；

$E^2$為O、S、N、$NR^8$、$CR^7$或$CR^{7a}R^{7b}$；其中($E^1$與$E^2$)或($E^3$與$E^2$)形成單鍵或雙鍵；限制條件為：(1) ($E^1$與$E^2$)及($E^3$與$E^2$)之間的鍵不都為雙鍵；及(2) $E^1$、$E^2$及$E^3$中至多一者為O、S、N或$NR^8$；

$L^1$為共價鍵、O、S、$NR^{16}$、-C(S)NH-、$C_{1-3}$伸烷基、$C_{1-3}$伸雜烷基、$C_{2-4}$伸烯基、$C_{2-4}$伸炔基、芳基，或含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子的5員至6員雜芳基；其中該伸烷基、伸雜烷基、芳基及雜芳基各自獨立地經0至3個$R^9$取代；

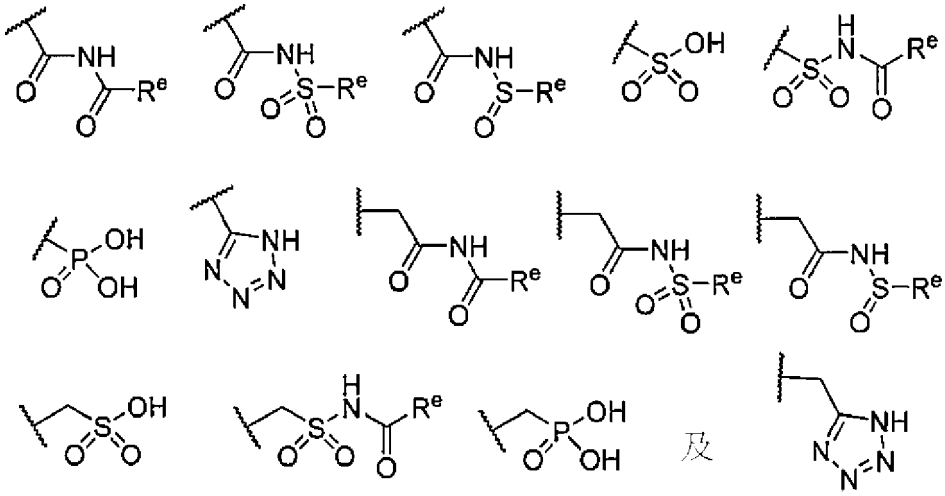
Z為6員至10員芳基、5員至10員雜芳基、3員至10員碳環基或4員至10員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基獨立地經0至5個$R^{10}$取代；

$L^2$各自獨立地為共價鍵、O、S、$NR^{17}$、$C_{1-3}$伸烷基或$C_{1-3}$伸雜烷基，其中該伸烷基及伸雜烷基獨立地經0至3個$R^{11}$取代；

$R^X$為$-(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z$或$-O(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z$；

e為0或1；

$R^Z$係選自-CN、-OH、$-C(O)OR^{13}$、$-C(O)NR^{14a}R^{14b}$、



及



；

$R^e$為$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$環烷基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基或苯基；

$R^1$為$C_{1-6}$烷基、$C_{3-5}$環烷基或$C_{4-6}$雜環基，其中該烷基、環烷基及雜環基各自獨立地經0至3個$R^{15}$取代；

$R^2$為6員至10員芳基、5員至10員雜芳基、3員至10員碳環基或4員至10員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基獨立地經0至5個$R^{16}$取代；

$R^3$及$R^7$各自獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、$C_{1-6}$烷基、烷基胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷

基、烷氧基或鹵烷氧基；

$R^4$、$R^6$、$R^8$、$R^{16}$及$R^{17}$各自獨立地為氫、$C_{1-6}$烷基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基；

$R^5$為氫、$C_{1-6}$烷基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基；

$R^{5a}$、$R^{5b}$、$R^{7a}$及$R^{7b}$各自獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、$C_{1-6}$烷基、烷基胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；

$R^9$及$R^{11}$各自獨立地為鹵基、側氧基(oxo)、氰基、羥基、胺基、$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{4-6}$雜環基、烷基胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；

a為整數0、1、2或3；

$R^{10}$及$R^{16}$各自獨立地為鹵基、氰基、羥基、胺基、側氧基、-$OR^a$、-$SR^a$、=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、$C_{1-6}$鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、碳環基或雜環基；其中單獨或作為另一基團之一部分的該烷基、芳基、雜芳基、碳環基及雜環基各自獨立地經0至5個$R^d$取代；

$R^a$係選自$C_{1-6}$烷基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵

烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、碳環基、碳環基烷基、雜環基及雜環基烷基；

$R^b$各自獨立地為氫或$R^a$；

$R^c$各自獨立地為$R^b$，或替代地，兩個$R^c$與其所鍵結之氮原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環基；

$R^d$各自獨立地選自$R^a$、烷氧基、鹵烷氧基、烷基胺基、環烷基胺基、雜環胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、環烷氧基、雜環基氧基、鹵烷氧基、烷氧基烷氧基、鹵烷胺基、烷氧基烷胺基、鹵烷氧基烷胺基、芳基胺基、芳烷基胺基、芳基氧基、芳烷氧基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、烷基硫基、鹵基、氰基、羥基、胺基、側氧基 、$-OR_a$、$-SR_a$、=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$-NR_bC(NR_b)N\ R_cR_c$；

$R^{12a}$及$R^{12b}$各自獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、$C_{1-6}$烷基、烷基胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；或替代地，$R^{12a}$及$R^{12b}$與其所連接之原子一起形成3員或4員碳環或雜環；

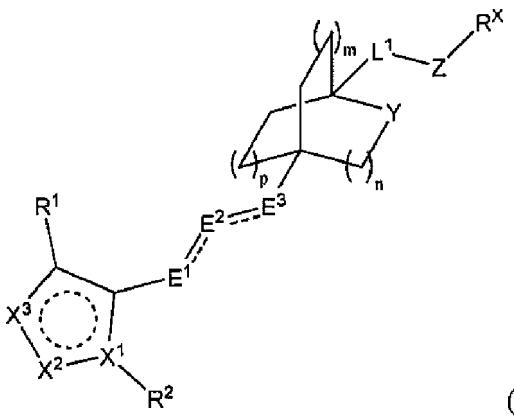
$R^{13}$為氫、$C_{1-10}$烷基或糖基；

$R^{14a}$及$R^{14b}$各自獨立地為氫、$C_{1-6}$烷基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；及

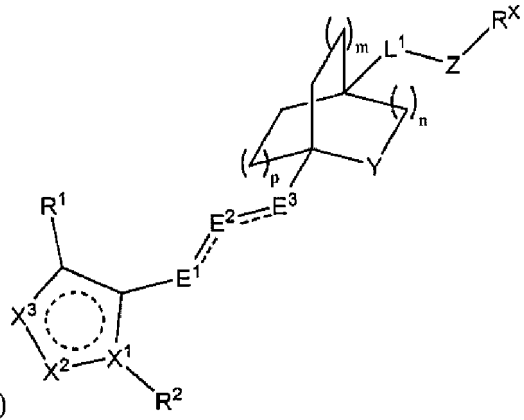
$R^{15}$為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、$C_{1-6}$烷基、烷基胺基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基。

【第2項】

如請求項1之化合物，其具有式(IIa)結構或式(IIb)結構，或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；



(IIa)



(IIb)

其中

$X^1$為C或N；

$X^2$及$X^3$各自獨立地為CH、N、O或S；

$E^1$及$E^3$各自獨立地為共價鍵、O、S、N、NH、CH或$CH_2$；

$E^2$為O、S、N、NH、CH或$CH_2$；其中($E^1$與$E^2$)或($E^3$與$E^2$)形成單鍵或雙鍵；限制條件為：(1) ($E^1$與$E^2$)及($E^3$與$E^2$)之間的鍵不都為雙鍵；及(2) $E^1$、$E^2$及$E^3$中之至少一者不為O、S、N或NH；

Y為O、S、NH或$CH_2$；

m、n及p各自獨立地為0或1；

$L^1$為共價鍵、$C_{1-3}$伸烷基、$C_{1-3}$伸雜烷基、$C_{2-4}$伸烯基、$C_{2-4}$伸炔基，或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子的5員至6員雜芳基；其中該伸烷基、伸雜烷基及雜芳基獨立地經0至3個$R^9$取代；

Z為苯基或5員至10員雜芳基，其中該苯基及雜芳基獨立地經0至3個$R^{10}$取代；

$R^X$為$-(CH_2)_e-C(O)OH$；

$R^1$為$C_{1-6}$烷基或$C_{3-5}$環烷基，其中該烷基或環烷基經0至3個$R^{15}$取代；及

$R^2$為苯基或6員雜芳基，其中該苯基或雜芳基經0至3個$R^{16}$取代。

【第3項】

如請求項2之化合物，或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

Y為$CH_2$；且

$L^1$為：

(i) 含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子的5員至6員雜芳基；且Z為苯基或6員雜芳基；

(ii) 共價鍵；且Z為5員至10員雜芳基；或

(iii) $C_{1-3}$伸烷基、$C_{1-3}$伸雜烷基或$C_{2-4}$伸炔基；且Z為苯基或5員至10員雜芳基；

其中該苯基及雜芳基各自獨立地經0至3個$R^9$取代。

【第4項】

如請求項2之化合物，或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

Y為O；且

$L^1$為：

(i) 含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子的5員至6員雜芳基；

且Z為苯基或6員雜芳基；

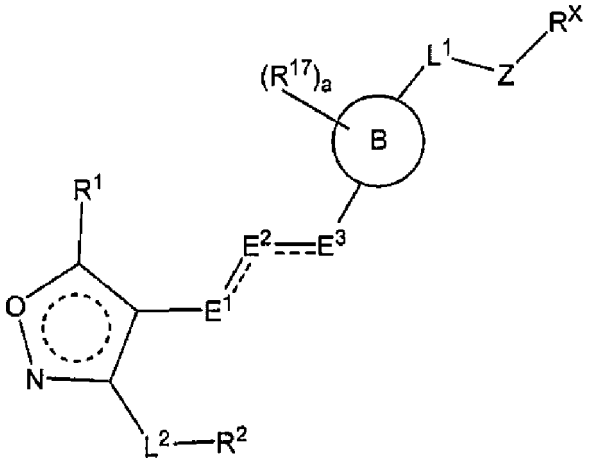
(ii) 共價鍵；且Z為5員至10員雜芳基；或

(iii) $C_{1-3}$伸雜烷基或$C_{2-4}$伸炔基；且Z為苯基或5員至10員雜芳基；

其中該苯基及雜芳基各自獨立地經0至3個$R^9$取代。

【第5項】

如請求項1之化合物，其具有以下結構：

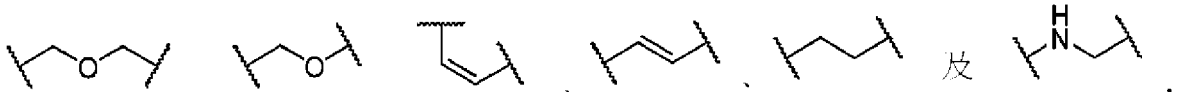


或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；

其中：

$R^1$為$-CH(CH_3)_2$或環丙基；

$E^1$、$E^2$及$E^3$一起形成選自以下之部分



；

B為  ；

a為零；

$L^1$為共價鍵、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、-CH=CH-、-C≡C-、-CH(OH)-、$-CH(OH)CH_2-$、$-CH_2O-$、$-CH_2OCH_2-$、$-CH_2NH-$、-C(O)-、-C(O)NH-、-

C(O)NHCH$_2$-、-C(O)N(CH$_3$)CH$_2$-、-C(S)NH-、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基或三唑基；

Z為1,5-萘啶基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]噻唑基、環丙基、環己基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]噠嗪基、吲唑基、吲哚基、異喹啉基、萘基、噁二唑基、噁唑基、苯基、哌啶基、吡嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、四氫咪唑并[1,2-a]吡嗪基、四氫異喹啉基或噻唑基，各自經零至3個R$^{10}$取代；

R$^x$為-CN、-CH$_2$OH、-C(O)OH、-C(CH$_3$)$_2$C(O)CN、-C(CH$_3$)$_2$C(O)NH$_2$、-C(CH$_3$)$_2$C(O)OH、-C(CH$_3$)$_2$CN、-C(O)N(CH$_3$)$_2$、-C(O)NH$_2$、-C(O)NHS(O)$_2$(環丙基)、-C(O)NHS(O)$_2$(苯基)、-C(O)NHS(O)$_2$CH$_3$、-CH$_2$(四唑基)、-CH$_2$C(O)N(CH$_3$)$_2$、-CH$_2$C(O)NH(CH$_3$)、-CH$_2$C(O)OH、-CH$_2$CH$_2$COOH、-CH$_2$OCH$_2$COOH、-C(O)OCH$_3$、-羧基環丙基、OCH(CH$_3$)C(O)OH、-OCH$_2$COOH、四唑基或羧基噻唑基；

各R$^{10}$獨立地為F、Cl、-OH、-CN、-CH$_3$、-CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH(CH$_3$)$_2$、C$_{1-3}$烷基、-CHF$_2$、-CF$_3$、-CF$_2$CH$_3$、-CH$_2$OCH$_3$、-OCH$_3$、-OCH$_2$CH$_3$、-OCH(CH$_3$)$_2$、-OCHF$_2$、-OCF$_3$、-OCH$_2$CHF$_2$、-OCH$_2$CF$_3$、-OCH$_2$C(CH$_3$)$_2$OH、-OCH$_2$CH$_2$OCH$_3$、-OCH$_2$CH$_2$CH$_2$OCH$_3$、-OCH(CH$_2$Cl)(CH$_2$OH)、-OCH$_2$CH(CH$_2$Cl)(CH$_2$OH)、-O(C$_{3-5}$環烷基)、-N(CH$_3$)$_2$、-S(O)$_2$CH$_3$、-CH$_2$(環丙基)、-CH$_2$(氧雜環丁烷基)、-OCH$_2$(環丙基)、-NH(環丙基)、-NH(苯基)、-O(氧雜環丁烷基)、-O(四氫呋喃基)、-O(四氫哌喃基)、-

$OCH_2$(環丙基)、-$OCH_2$(環丁基)、-$OCH_2$(氧雜環丁烷基)、-$OCH_2CH_2$(吡咯啶基)、環丙基、氮雜環丁烷基、(羥甲基)氮雜環丁烷基、氟氮雜環丁烷基、(二甲基胺基)氮雜環丁烷基、甲氧基氮雜環丁烷基、羥基氮雜環丁烷基、嗎啉基、哌嗪基、甲基哌嗪基、羥基哌啶基、吡咯啶基或羥基吡咯啶基；

$L^2$為共價鍵或-CH(環丙基)-；

$R^2$為環丙基、苯基、吡啶基或吡唑基，各自獨立地經0至3個$R^{16}$取代；及

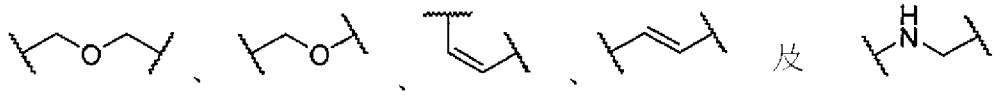
各$R^{16}$獨立地為F、Cl、-$CH_3$、-$CF_3$、-$OCH_3$或-$OCF_3$。

【第6項】

如請求項1之化合物：

$R^1$為環丙基；

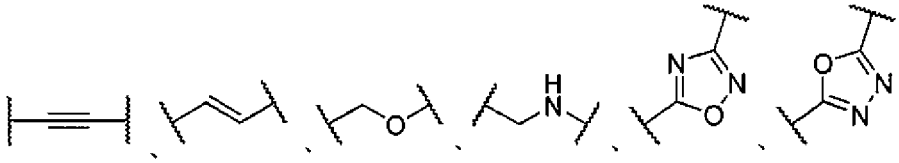
$E^1$、$E^2$及$E^3$一起形成選自以下之部分

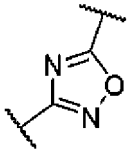



；

B為 


；

$L^1$為共價鍵、 


或 


；

Z為苯并[d]噻唑基、異喹啉基、苯基、吡唑基、吡啶基或喹啉基，各自經零至3個$R^{10}$取代；

$R^X$為-C(O)OH、-C(O)$NH_2$、-C(O)NHS(O)$_2CH_3$、-$CH_2$C(O)OH或-C(O)$OCH_3$；

各$R^{10}$獨立地為F、Cl、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CF_3$、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-O($C_{3-5}$環烷基)或環丙基；

$L^2$為共價鍵；

$R^2$為苯基或吡啶基，各自獨立地經0至3個$R^{16}$取代；及

各$R^{16}$獨立地為F、Cl、-$CH_3$、-$CF_3$、-$OCH_3$或-$OCF_3$。

【第7項】

如請求項1至4中任一項之化合物，或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

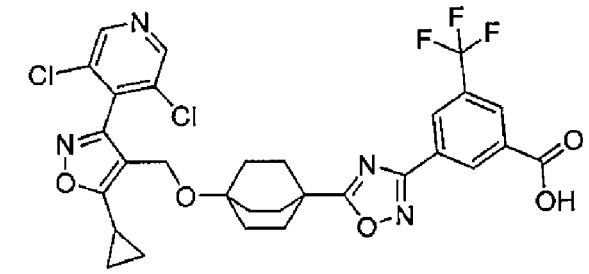
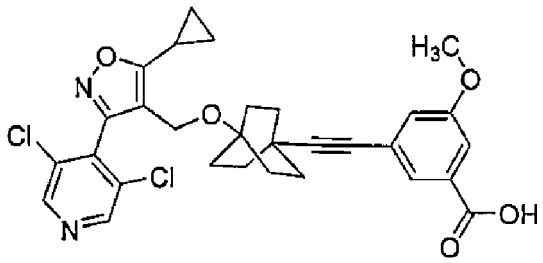
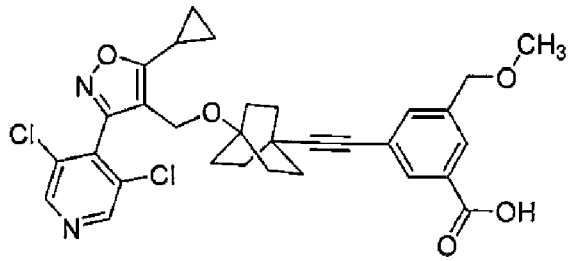
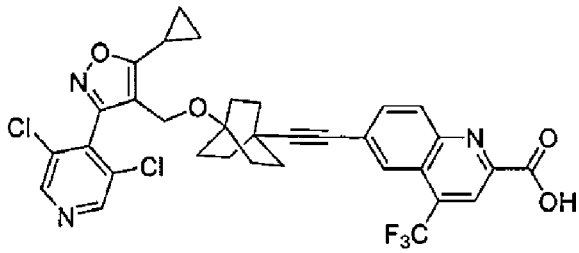
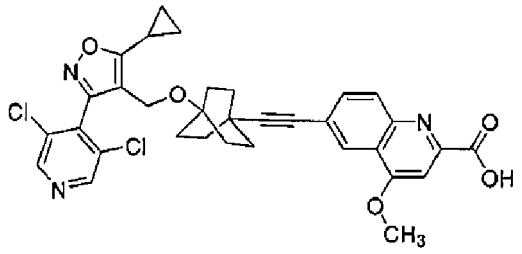
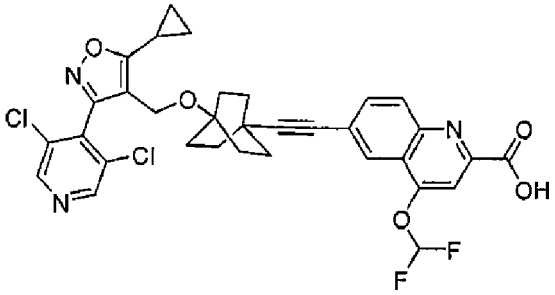
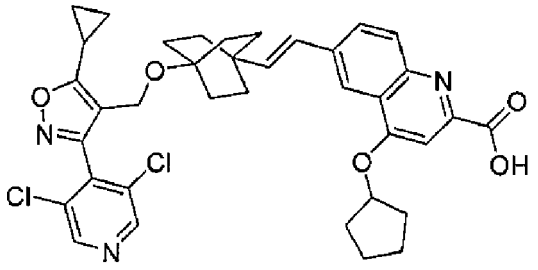
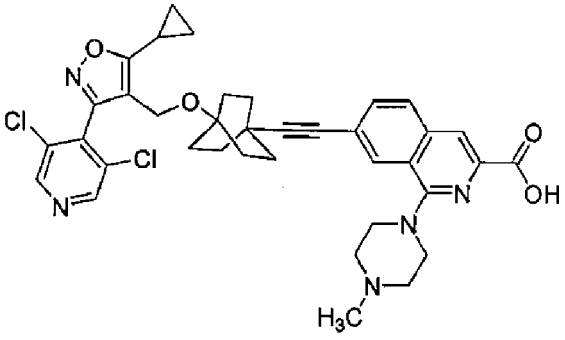
$L^2$為共價鍵；

$R^2$為苯基或6員雜芳基，其中該苯基及雜芳基獨立地經0至3個$R^{10}$取代；及

$R^X$為-C(O)OH、-$CH_2$C(O)OH、-C(O)$OCH_3$、-$CH_2$C(O)$OCH_3$、-C(O)NHS(O)$_2CH_3$或四唑基。

【第8項】

如請求項1之化合物，或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中該化合物係選自：








及

。

【第9項】

一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及如請求項1至8中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【第10項】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項9之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療病理性纖維化、癌症、發炎病症、代謝或膽汁鬱積性

(cholestatic)病症之藥劑。

【第11項】

如請求項10之用途，其中該病理性纖維化為肝纖維化、腎纖維化、膽纖維化或胰纖維化。

【第12項】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項9之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、慢性腎病、糖尿病性腎病、原發性硬化性膽管炎(PSC)或原發性膽汁性肝硬化(biliary cirrhosis)(PBC)之藥劑。

【第13項】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項9之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療特發性肺纖維化(IPF)之藥劑。