

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017 年 8 月 3 日 (03.08.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/129125 A1

(51) 国际专利分类号:

C07J 43/00 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
C07J 31/00 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
C07J 33/00 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) A61P 13/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/072567

(22) 国际申请日: 2017 年 1 月 25 日 (25.01.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610061293.3 2016 年 1 月 28 日 (28.01.2016) CN
201610331759.7 2016 年 5 月 18 日 (18.05.2016) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。南京明德新药研发股份有限公司 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京高新开发区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 272004 (CN)。

(72) 发明人: 贺海鹰 (HE, Haiying); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。肖华玲 (XIAO, Hualing); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。李鹏 (LI, Peng); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131

(CN)。杜春艳 (DU, Chunyan); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。罗志 (LUO, Zhi); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BE-SHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

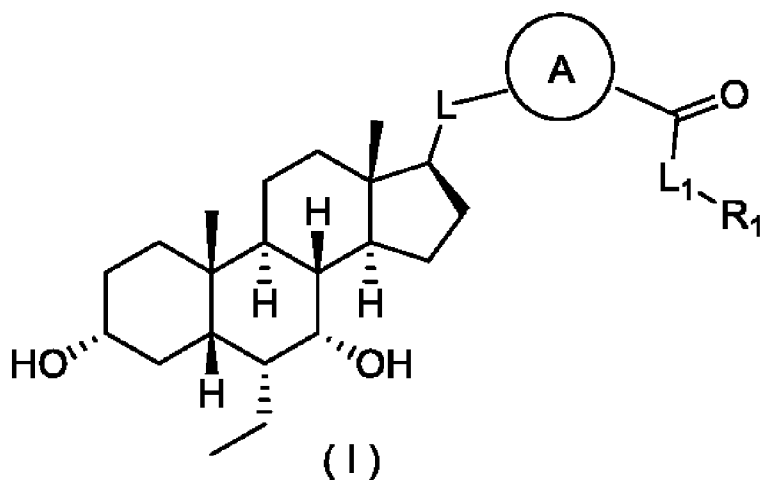
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

[见续页]

(54) Title: STEROID DERIVATIVE FXR AGONIST

(54) 发明名称: 甾体类衍生物 FXR 激动剂



(57) Abstract: The present invention relates to a compound represented by formula (I), a tautomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and relates to applications thereof in the preparation of drugs for treating FXR related diseases.

(57) 摘要: 本发明涉及式(I)所示化合物、其互变异构体或其药学上可接受的盐, 并涉及其在制备治疗 FXR 相关疾病药物中的应用。



WO 2017/129125 A1

根据细则 4.17 的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

甾体类衍生物FXR激动剂

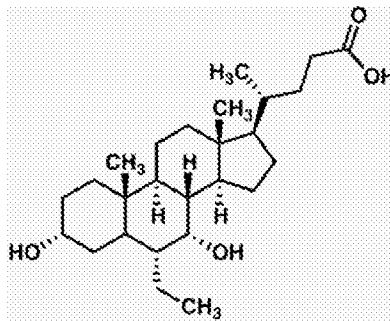
技术领域

本发明涉及式(I)所示化合物、其互变异构体或其药学上可接受的盐,并涉及其在制备治疗 FXR 相关疾病药物中的应用。

背景技术

法尼酯 X 受体(FXR)是一种最初从大鼠肝 cDNA 文库中鉴定的孤儿核受体(BM.Forman, et al., Cell 81: 687-693(1995)), 其与昆虫蜕皮激素受体密切相关。FXR 是包括类固醇, 类维生素 A, 和甲状腺激素受体的配基-激活转录因子核受体家族的成员(DJ.Mangelsdorf, et al., Cell 83: 841-850(1995))。Northern和原位分析显示FXR在肝, 肠, 肾, 和肾上腺中大量表达(BM.Forman et al., Cell 81: 687-693(1995) 和 W. Seol et al., Mol.Endocrinol. 9: 72-85(1995))。FXR 与 9-顺式维生素 A 酸受体(RXR)形成异源二聚体与 DNA 结合。FXR/RXR 异源二聚体优先与由共有 AG(G/T)TCA 的双核受体半位点组成的成分结合, 其形成反向重复并被单一核苷分离(IR-1 模体)(BM.Forman, et al., Cell 81: 687-693(1995))。然而, 这些化合物无法激活小鼠和人类 FXR, 使得内源性 FXR 配基的自然性还不确定。一些自然发生的胆酸在生理浓度下结合并激活 FXR(PCTWO 00/37077, 2000 年 6 月 29 日出版))。如此所述, 作为 FXR 配基的胆酸包括鹅脱氧胆酸(CDCA), 脱氧胆酸(DCA), 石胆酸(LCA), 和这些胆酸的牛磺酸及氨基乙酸共轭物。

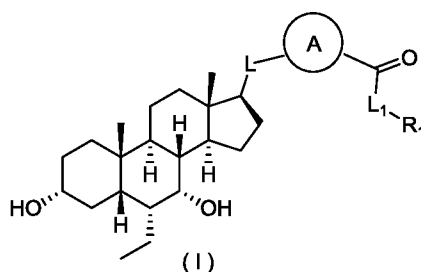
WO-2005082925 公开了 INT747 在制备治疗 FXR 相关疾病中的应用。



INT-747

发明内容

本发明的目的在于提供式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 选自 5~12 元芳基、含有 1~2 个杂原子的 5~12 元杂芳基、含有 1~2 个杂原子的 5~6 元非芳香杂环基或 5~6 元环烷基, 所述环 A 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代或任选发生 1、2 或 3 个氧代, 所述杂原子选自 N、O 或 S;

L 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基或 C_{2-8} 链烯基, 所述 L 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代或任选发生 1、2 或 3 个氧代;

L_1 选自 O、 $N(R_d)$ 、 $N(R_d)S(=O)_2$ 或 $N(R_d)S(=O)$;

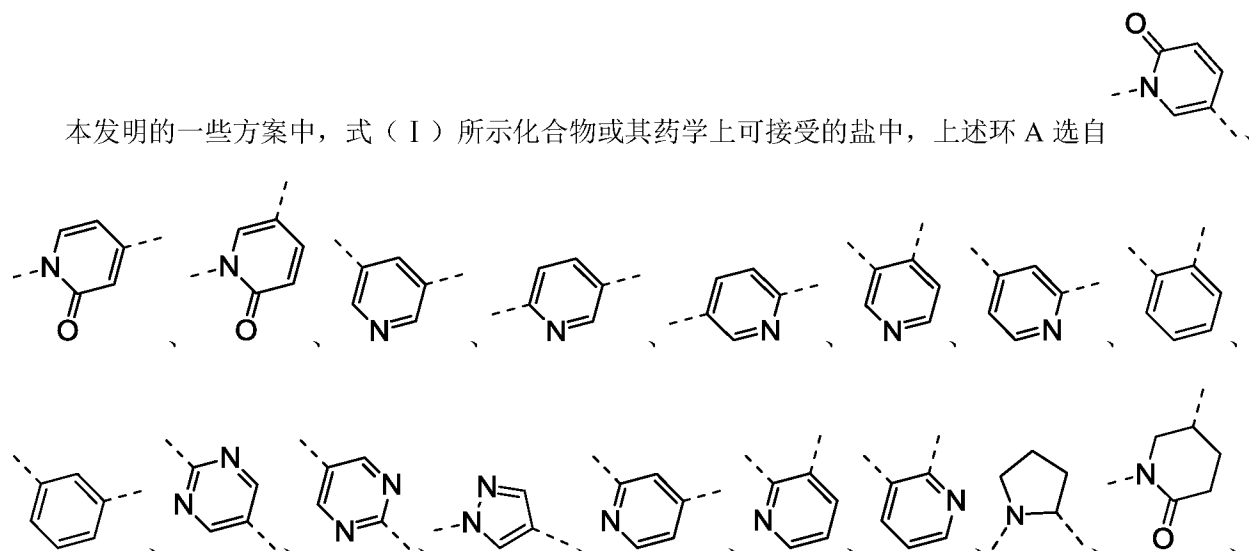
R_1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、5~6 元芳基、4~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、5~6 元芳基、4~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代或任选发生 1、2 或 3 个氧代;

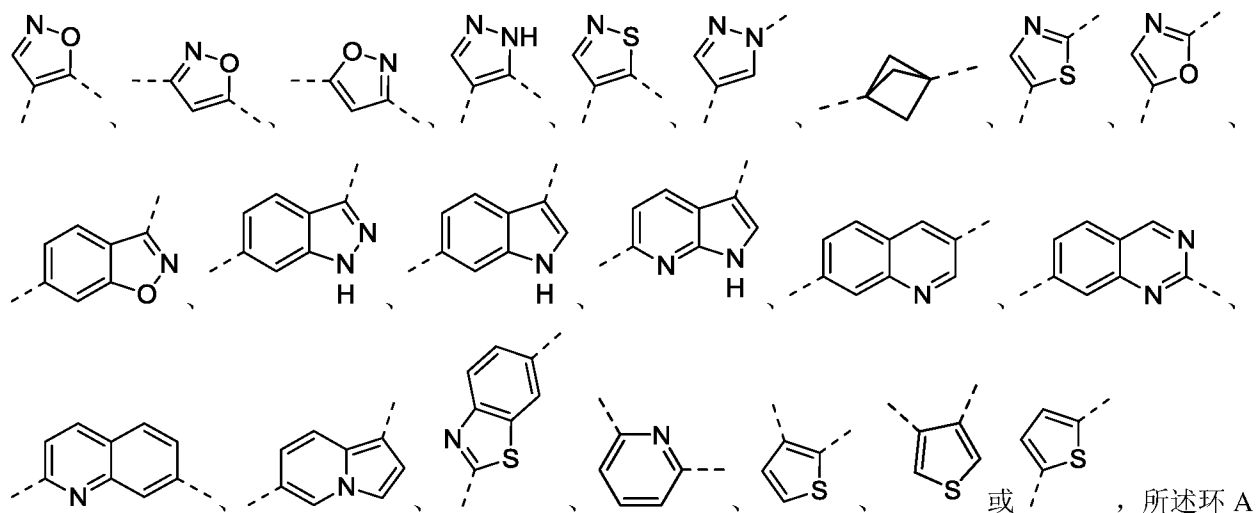
R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH、 $S(=O)_2OH$ 、 C_{1-3} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基氧基或 C_{1-3} 烷基硫基, 所述 C_{1-3} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基氧基或 C_{1-3} 烷基硫基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、CN、COOH、Me、Et、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3O 、 CH_3S 、 $NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$ 。

本发明的一些方案中, 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐中, 上述 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、COOH、 $S(=O)_2OH$ 、Me、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、Et、OMe、 $NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$ 。

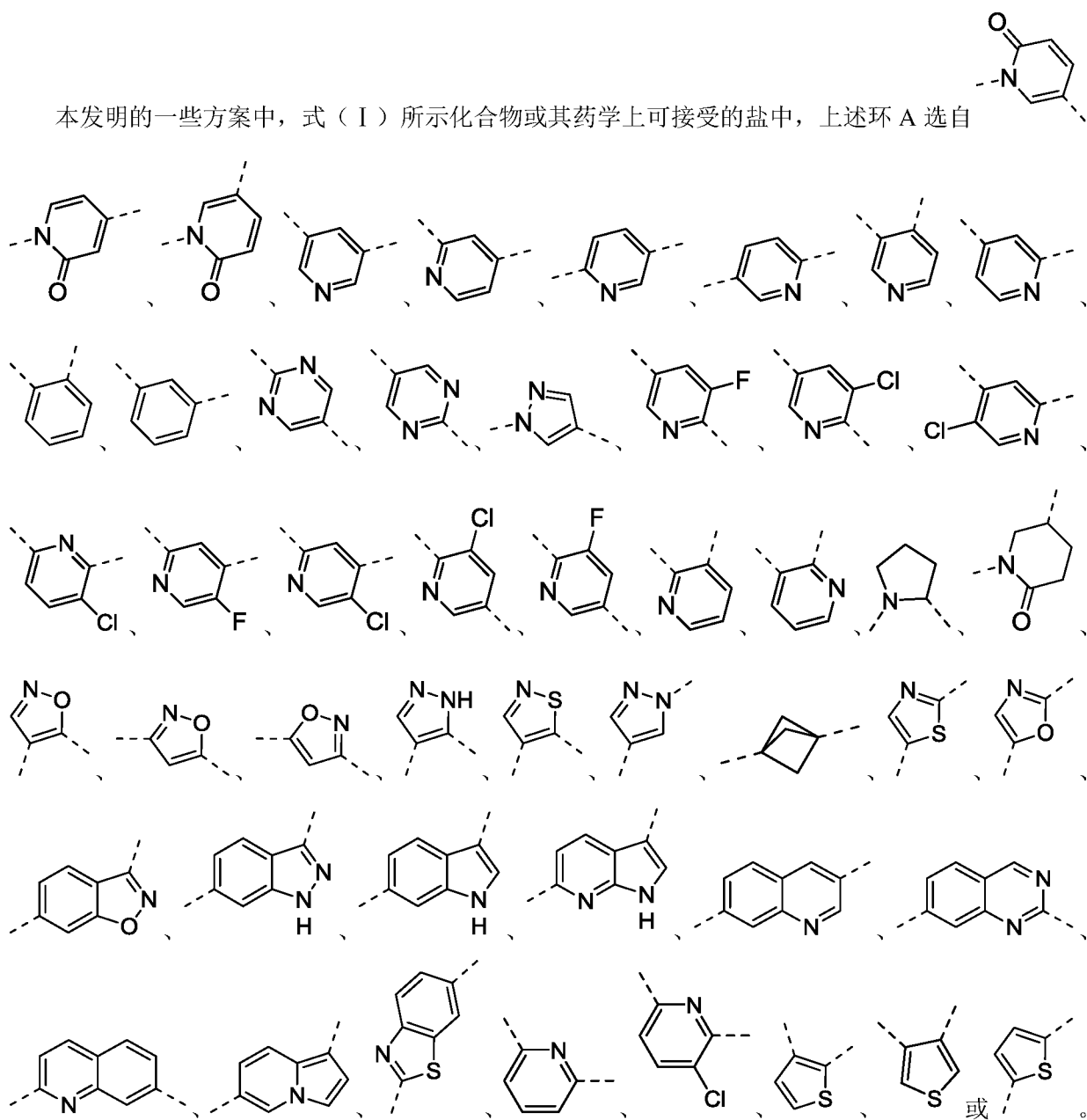
本发明的一些方案中, 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐中, 上述环 A 选自苯基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、异噁唑基、异噻唑基、双环[1.1.1]戊烷基、苯并噁唑基、苯并[d]异噁唑基、呋唑基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、1H-吡咯并[2,3-B]吡啶基、中氮茛基、苯并噻唑基或苯并噻吩基, 所述环 A 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。





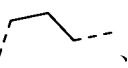
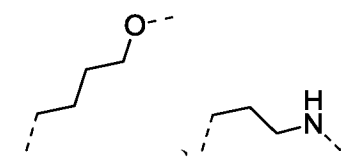
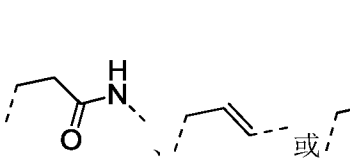
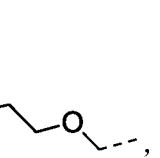
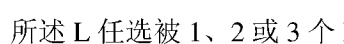
任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。

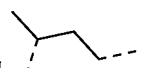
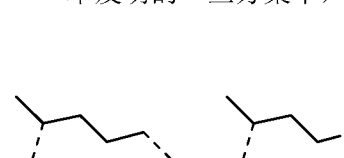
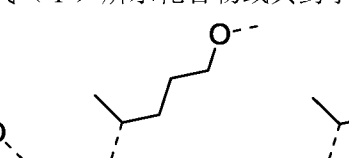
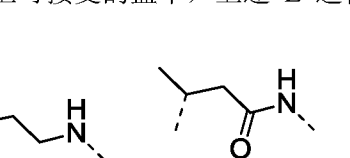
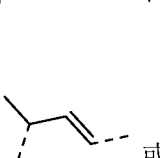
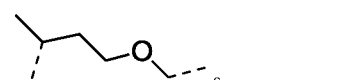
本发明的一些方案中，式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐中，上述环A选自

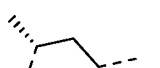
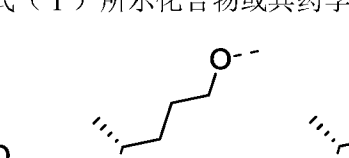
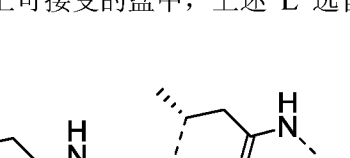
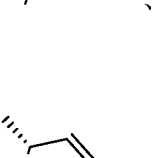
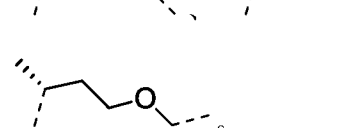


本发明的一些方案中，式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐中，上述L选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄

烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基-C(=O)NH-、 C_{2-4} 烷烯基或 C_{1-3} 烷基-O- C_{1-3} 烷基，所述 L 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代。

本发明的一些方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐中，上述 L 选自 、
、
、
、
、
 或 ，
 所述 L 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代。

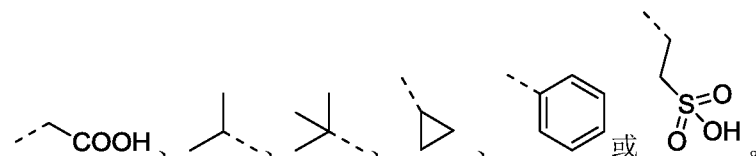
本发明的一些方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐中，上述 L 选自 、
、
、
、
 或 。

本发明的一些方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐中，上述 L 选自 、
、
、
、
 或 。

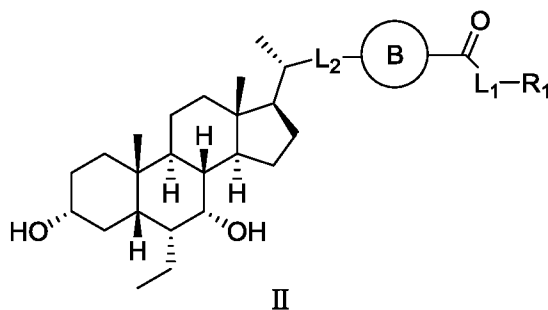
本发明的一些方案中，上述 L_1 选自 O、NH、 $NHS(=O)_2$ 和 $NHS(=O)$ 。

本发明的一些方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐中，上述 R_1 选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基或噻吩基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基或噻吩基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代，所述 R_c 如前所定义。

本发明的一些方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐中，上述 R_1 选自 H、Me、



作为式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的优选方式，选自下述式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐：



其中,

L_2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基或 C_{2-6} 链烯基;

环 B 选自苯环, 或含有 1~2 个杂原子的 5~6 元杂芳环, 所述杂原子选自 N、O 或 S;

所述环 B 任选被 1、2 或 3 个 R_2 取代或任选发生 1 个氧代; 所述 R_2 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH、 $S(=O)_2OH$ 、 C_{1-3} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基氧基或 C_{1-3} 烷基硫基;

L_1 选自 O、NH、 $NHS(=O)_2$ 或 $NHS(=O)$;

R_1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、5~6 元芳基、4~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、5~6 元芳基、4~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代或任选发生 1、2 或 3 个氧代, 所述 R_c 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH 或 $S(=O)_2OH$ 。

本发明的一些方案中, 式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐中, L_2 选自 $-(CH_2)_{1-6}-$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-X-(CH_2)_{0-4}-$ 或 $-(CH_2)_{0-4}-Y-(CH_2)_{0-4}-$, 所述 X 选自 NH、O 或 S, 所述 Y 选自 $-CH=CH-$, 条件是 L_2 链长度选自 1~6, 优选自 2~4。

本发明的一些方案中, 式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐中, L_2 选自 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2S-$; 优选自 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 或 $-CH_2CH_2NH-$ 。

本发明的一些方案中, 式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐中, 环 B 选自苯环、含有 1~2 个选自 N、O 或 S 原子的 5 元杂芳环或含有 1~2 个选自 N 原子的 6 元杂芳环, 所述环 B 任选被 1、2 或 3 个 R_2 取代或任选发生 1 个氧代, 所述 R_2 如前所定义。

本发明的一些方案中, 式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐中, 环 B 选自苯环、吡唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶或吡嗪, 所述环 B 任选被 1、2 或 3 个 R_2 取代或任选发生 1 个氧代, 所述 R_2 如前所定义。

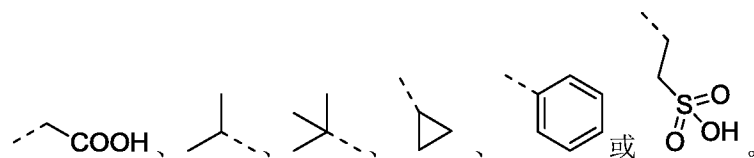
本发明的一些方案中, 式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐中, 所述环 B 任选被 1 个 R_2 取代或任选发生 1 个氧代, 所述 R_2 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH 或 $S(=O)_2OH$, 优

选 F、Cl 或 Br。

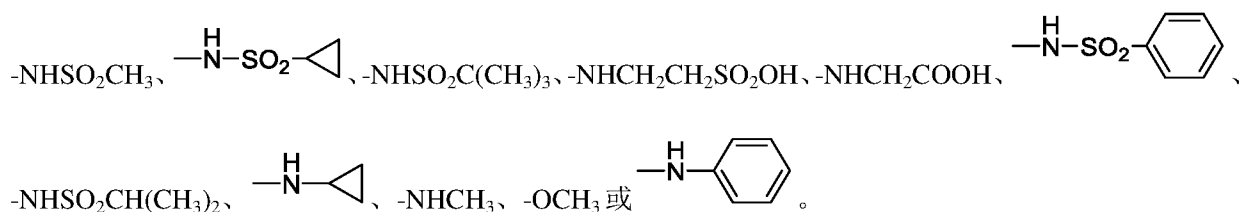
本发明的一些方案中，式（II）所示化合物或其药学上可接受的盐中，所述 R_2 取代或氧代的位置处于环 B 上相对 L_2 的邻位（ α 位）。

本发明的一些方案中，式（II）所示化合物或其药学上可接受的盐中，所述 R_1 选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基或噻吩基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基或噻吩基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代，所述 R_c 如前所定义。

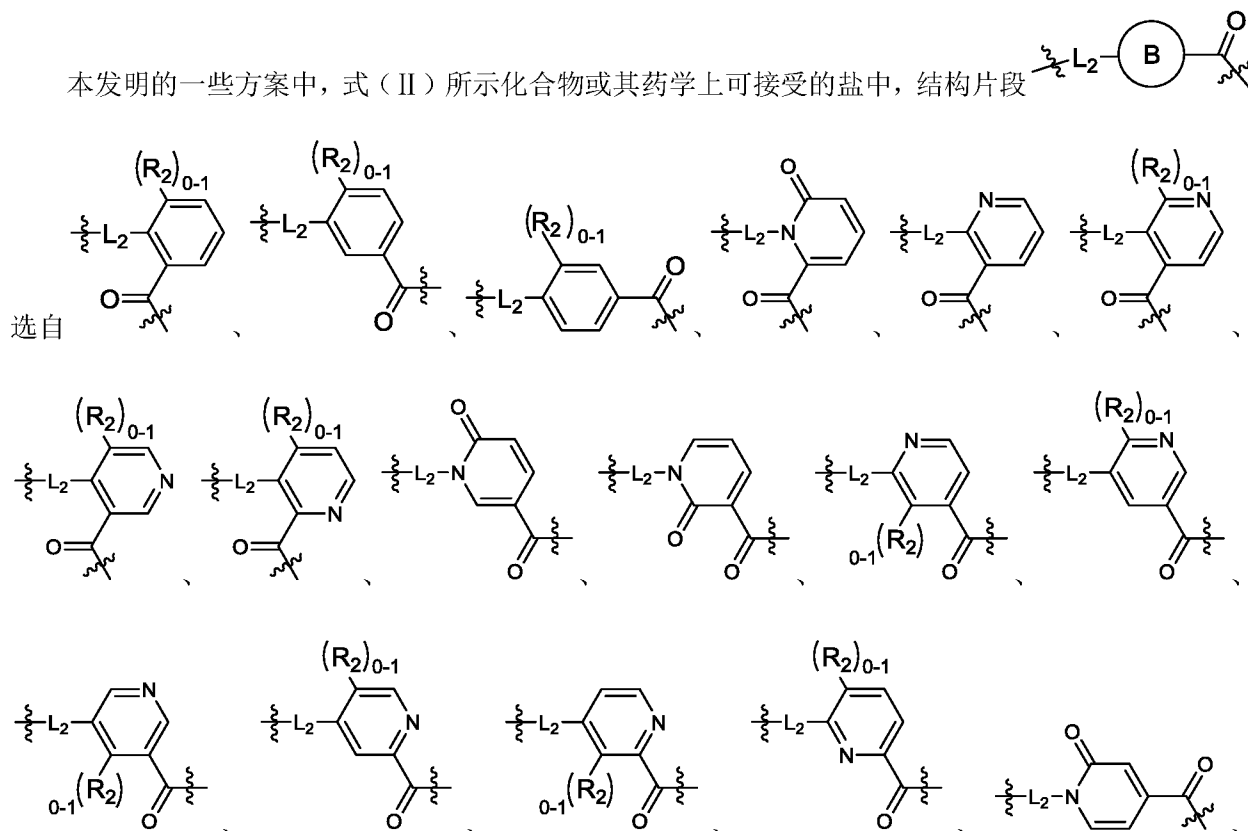
本发明的一些方案中，式（II）所示化合物或其药学上可接受的盐中，所述 R_1 选自 H、Me、

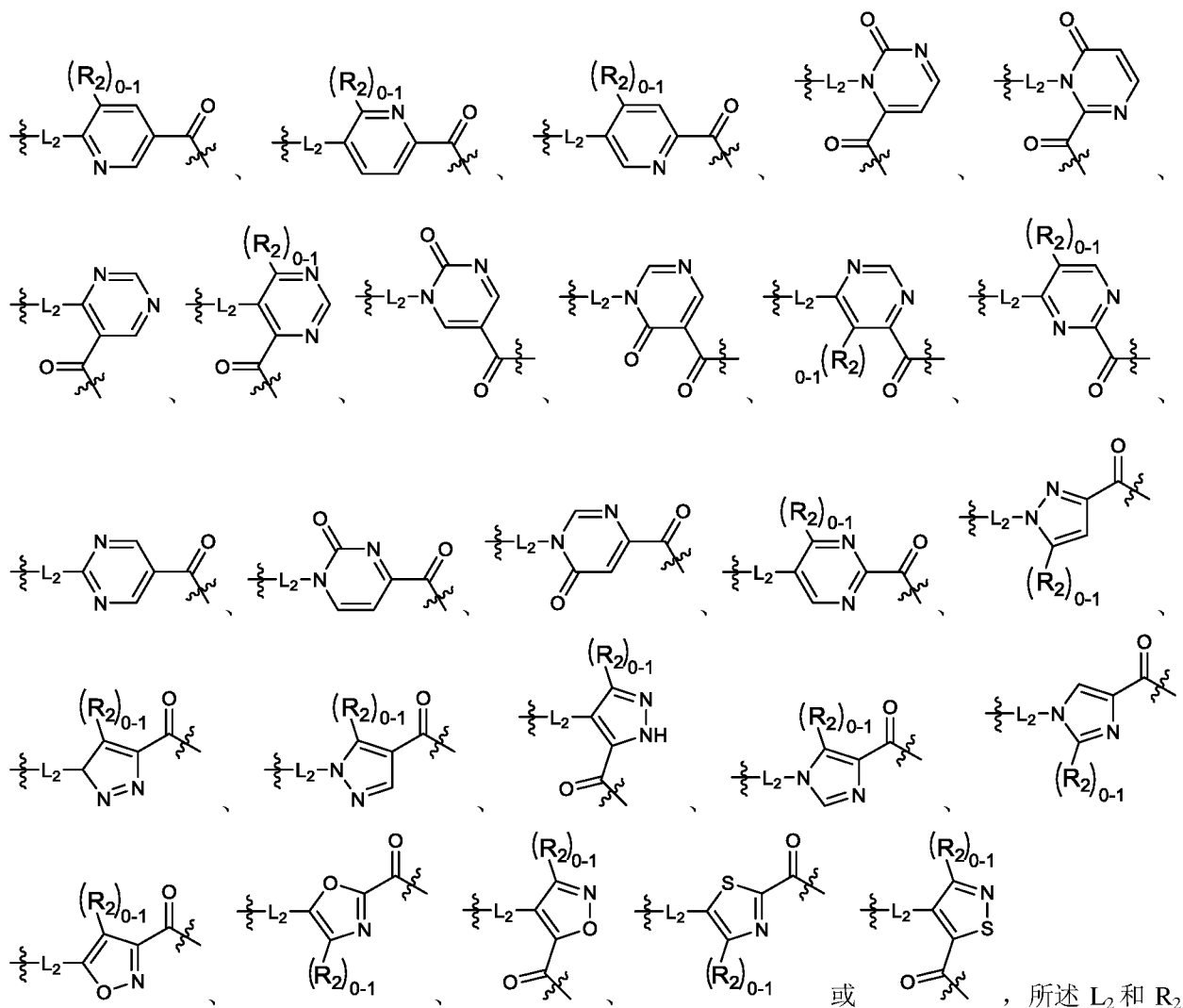


本发明的一些方案中，式（II）所示化合物或其药学上可接受的盐中，结构片段 L_1-R_1 选自 -OH、

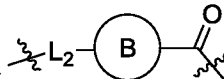


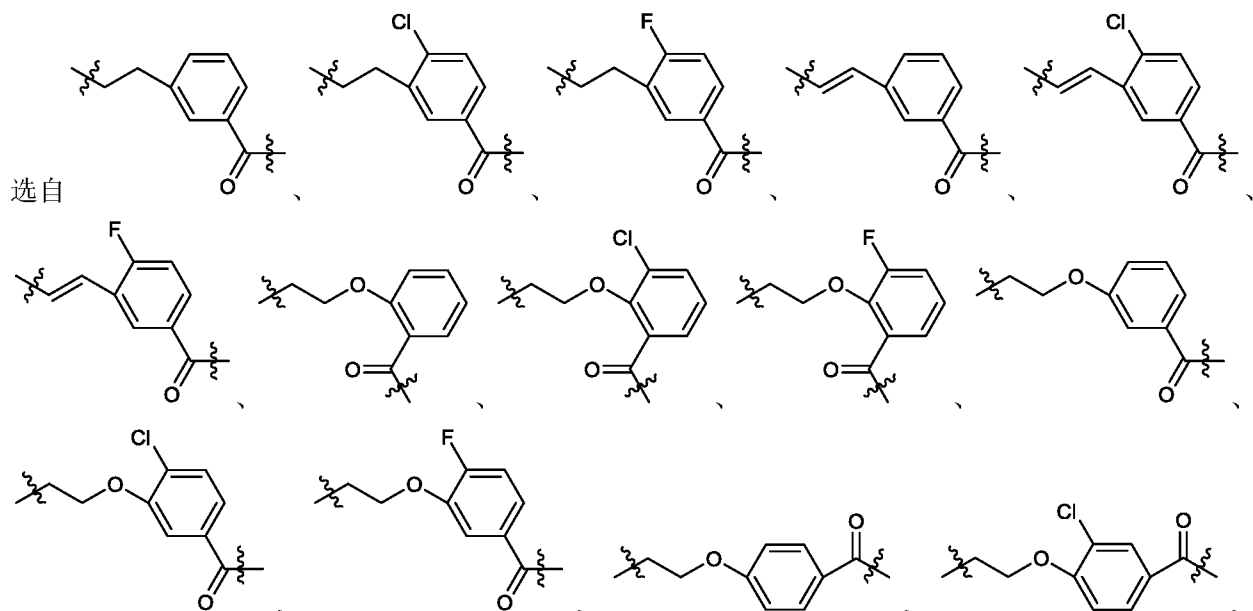
本发明的一些方案中，式（II）所示化合物或其药学上可接受的盐中，结构片段

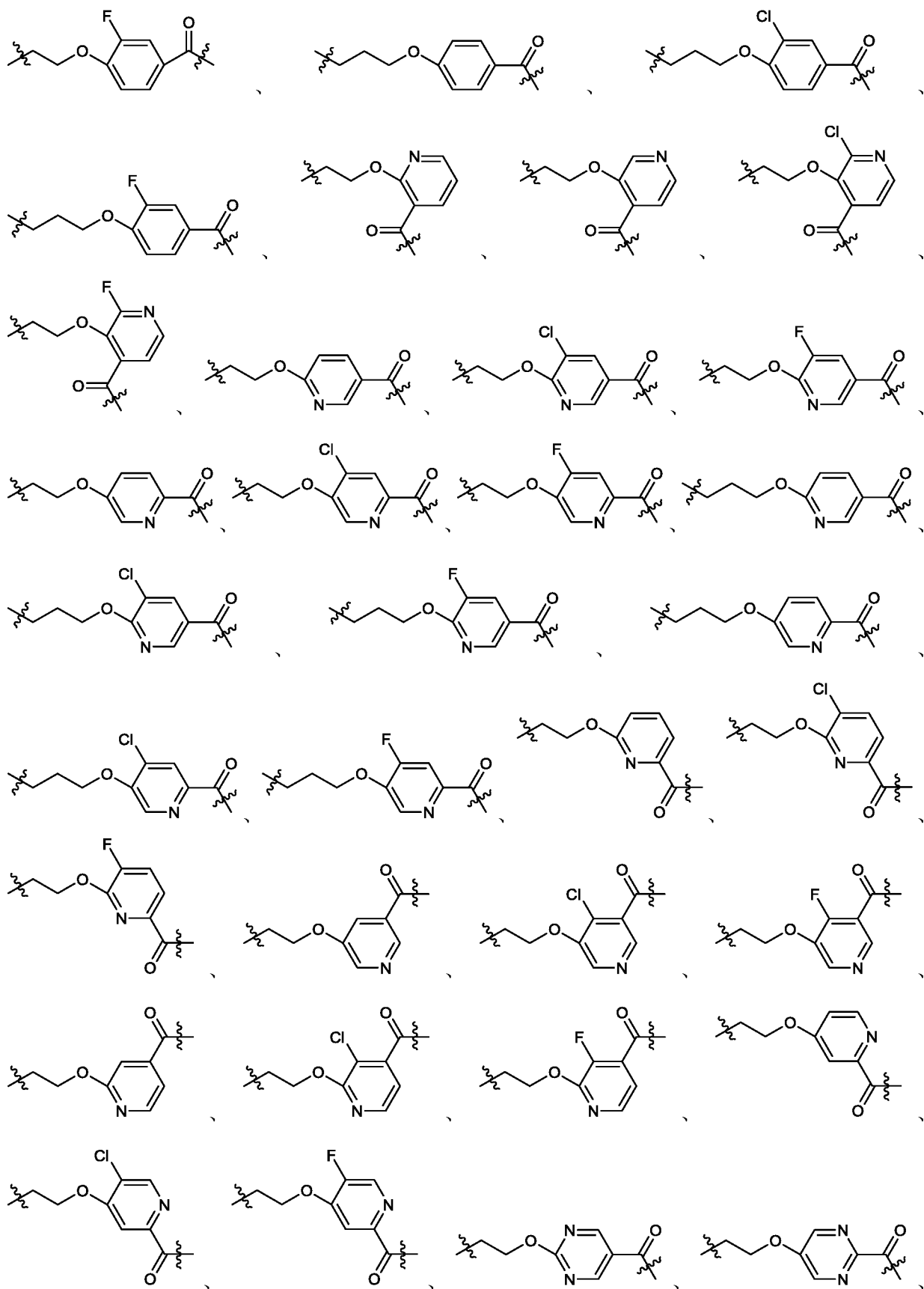


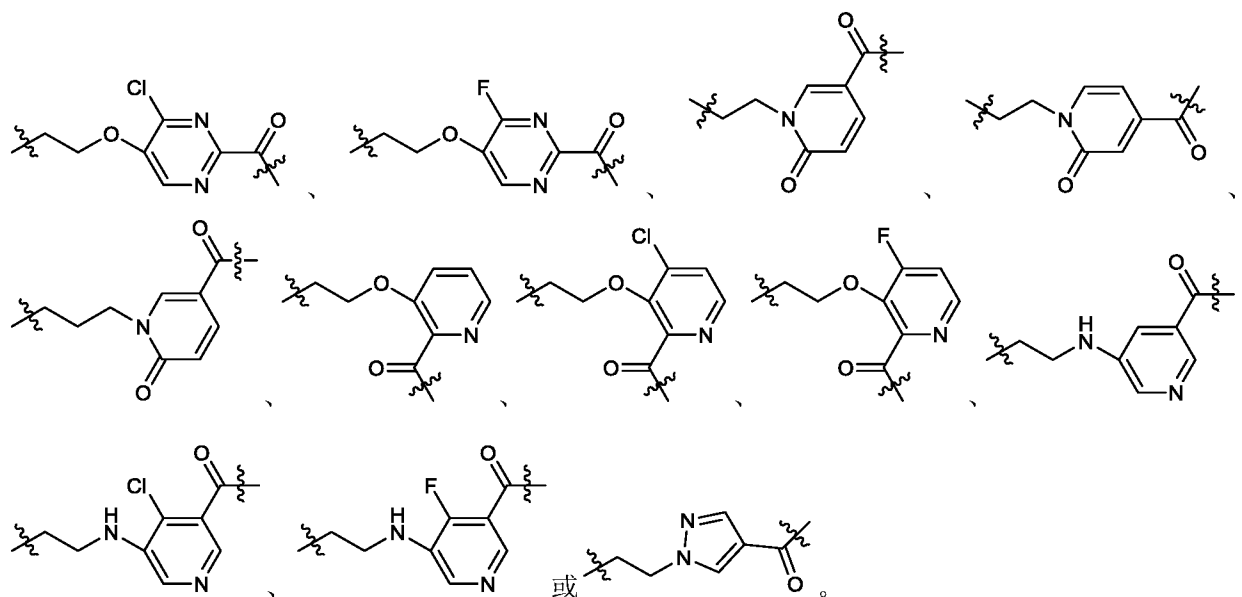


如前所定义。

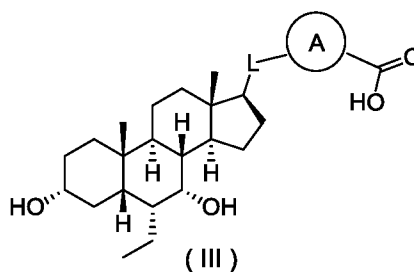
本发明的一些方案中，式(II)所示化合物或其药学上可接受的盐中，结构片段 







本发明还提供了式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐:



其中,

环 A 为任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 5~12 元芳基、5~12 元杂芳基、或 5~6 元非芳香杂环基、5~6 元环烷基;

L 为任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 链烯基;

R 为 F、Cl、Br、I、OH、CN、NO₂、NH₂, 或者 R 选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的 C_{1-3} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基氧基、 C_{1-3} 烷基硫基;

R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、NO₂、CN、COOH、Me、Et、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₃O、CH₃S、NH(CH₃)、N(CH₃)₂;

所述“杂”代表杂原子或杂原子团, 选自 -C(=O)NH-、N-、-NH-、-C(=NH)-、-S(=O)₂NH-、-S(=O)NH-、-O-、-S-、N、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、和 -NHC(=O)NH-;

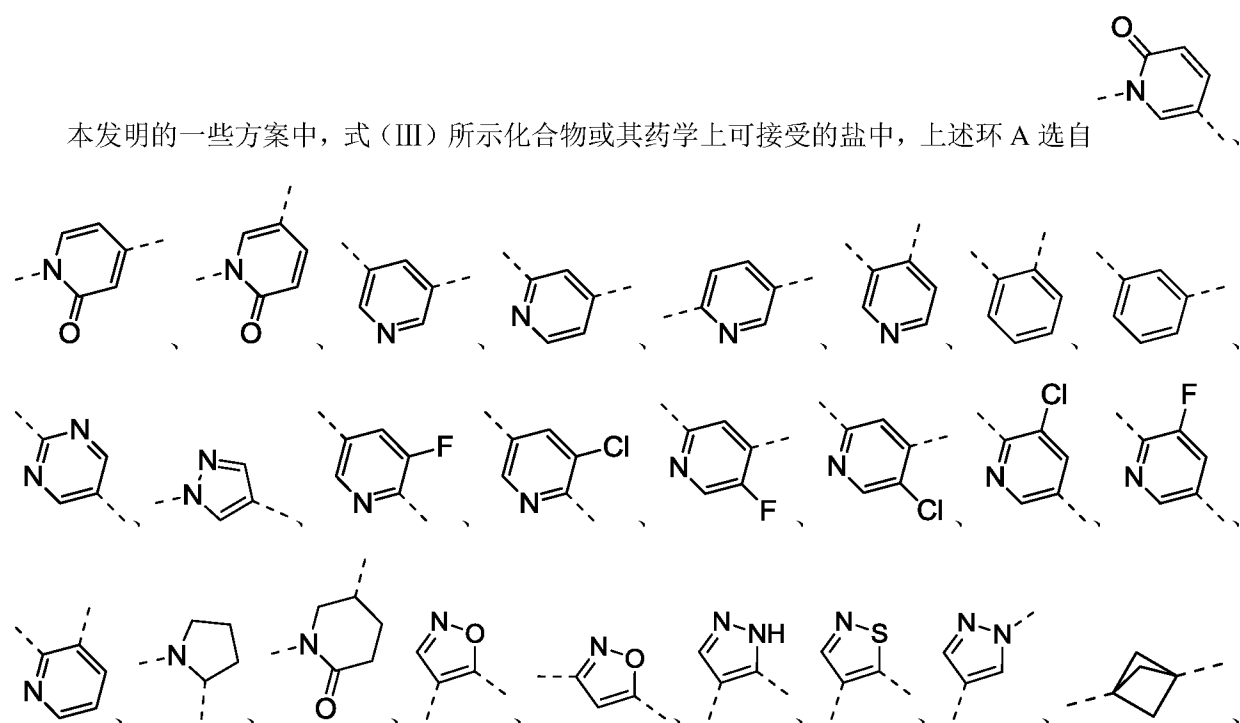
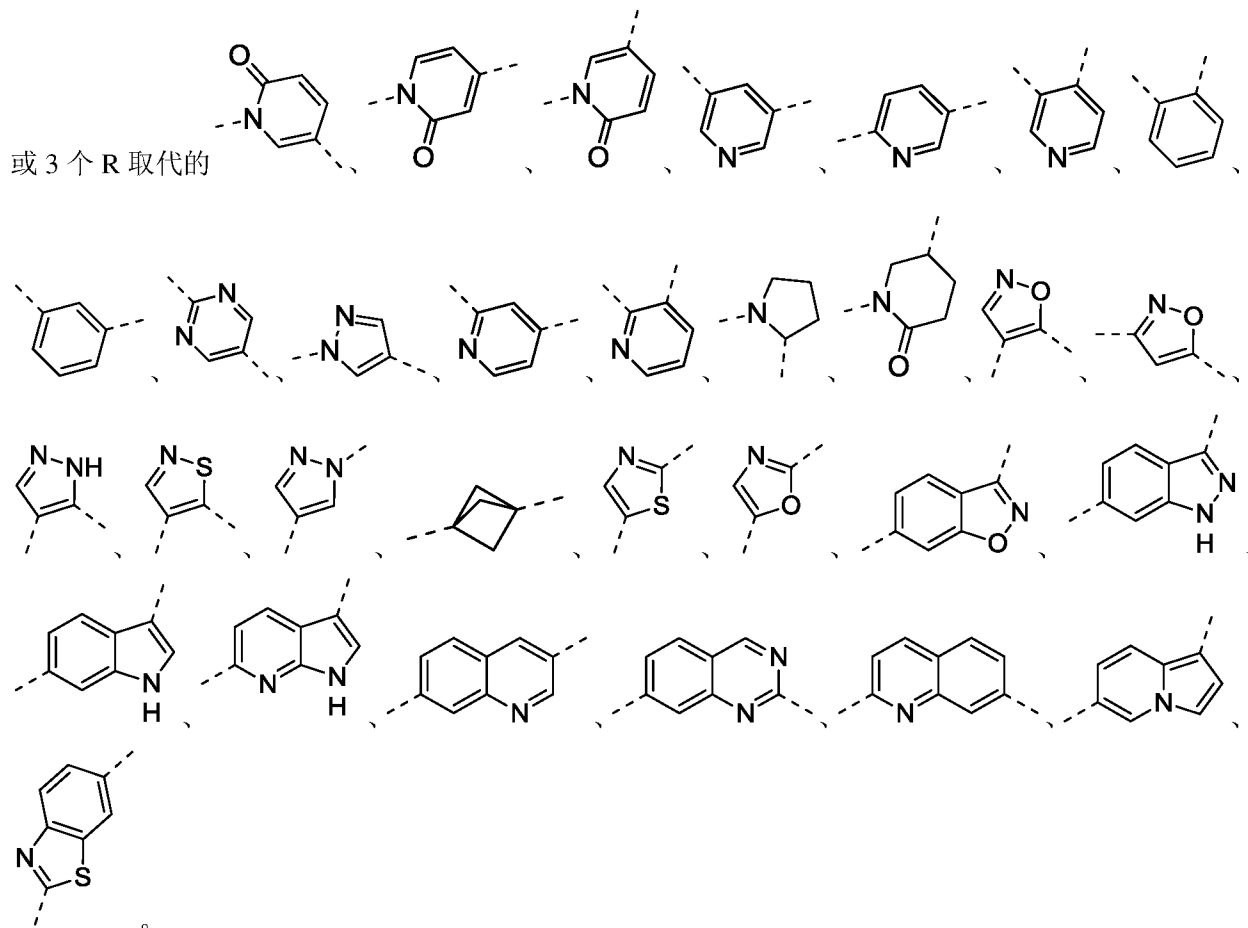
上述任何一种情况下, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

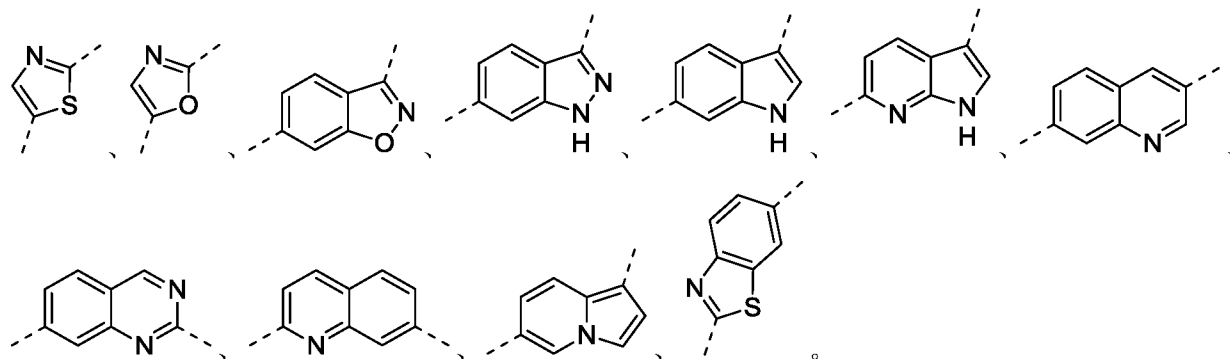
本发明的一些方案中, 式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐中, 上述 R 选自 F、Cl、Br、I、Me、CF₃、CHF₂、CH₂F、Et、OMe、NH(CH₃)、N(CH₃)₂。

本发明的一些方案中, 式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐中, 上述环 A 为任选被 1、2 或 3 个 R 取代的苯基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、

吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、异噁唑基、异噻唑基、双环[1.1.1]戊烷基、苯并噁唑基、苯并[d]异噁唑基、吲唑基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、1H-吡咯并[2,3-B]吡啶基、中氮茛基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、。

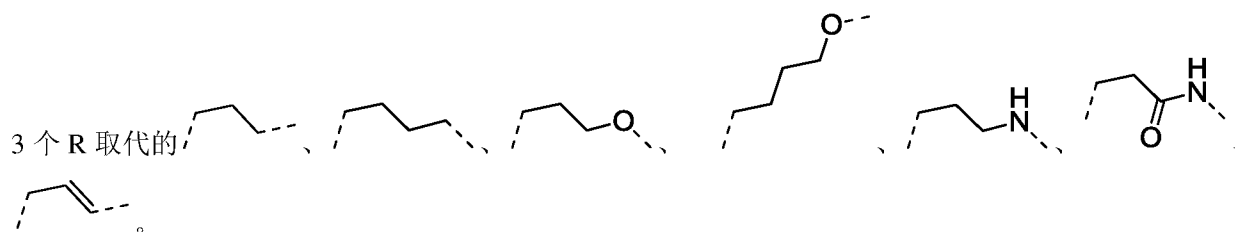
本发明的一些方案中，式（III）所示化合物或其药学上可接受的盐中，上述环 A 选自任选被 1、2



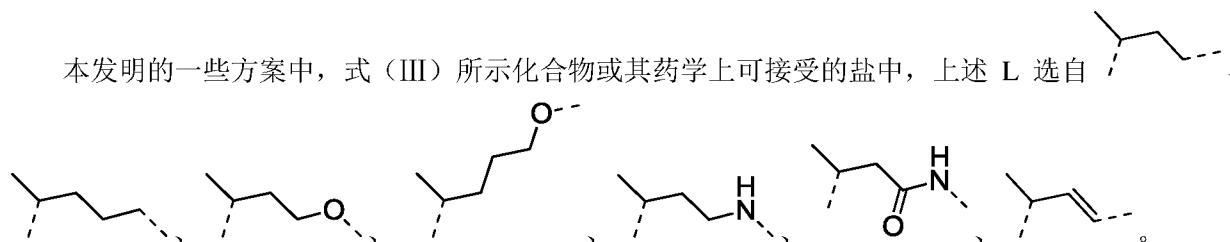


本发明的一些方案中，式（III）所示化合物或其药学上可接受的盐中，上述 L 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基-C(=O)NH-、C₂₋₄ 烷烯基。

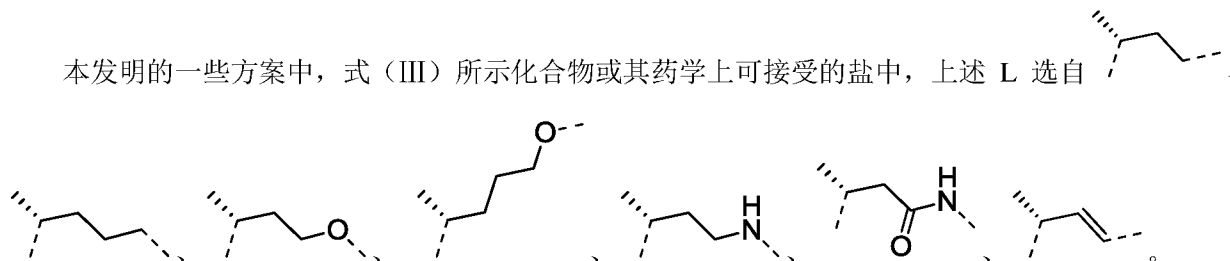
本发明的一些方案中，式（III）所示化合物或其药学上可接受的盐中，上述 L 选自任选被 1、2 或



本发明的一些方案中，式（III）所示化合物或其药学上可接受的盐中，上述 L 选自

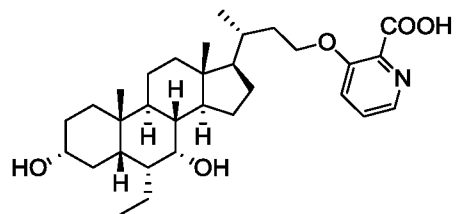
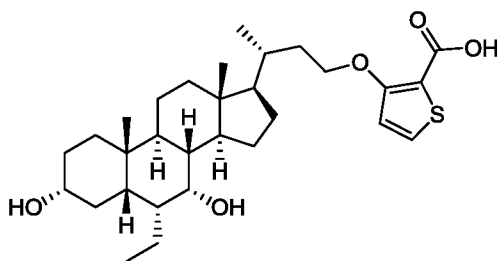
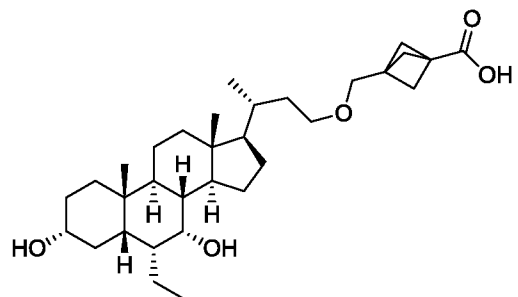
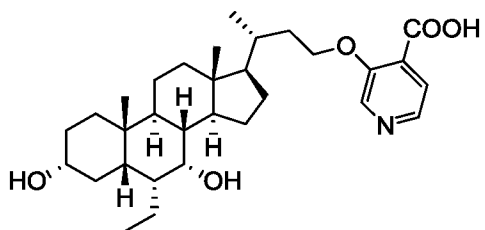
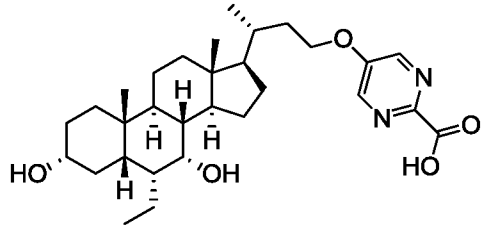
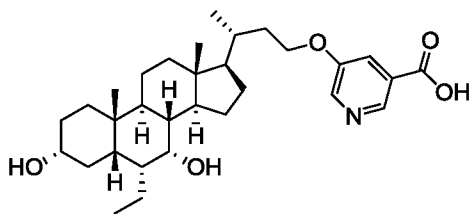
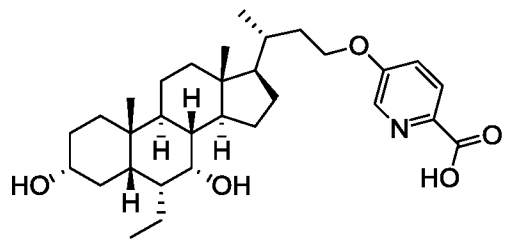
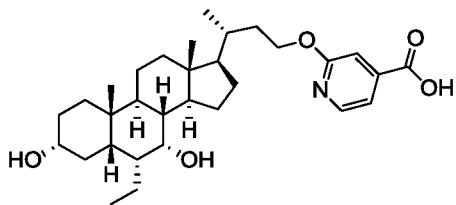
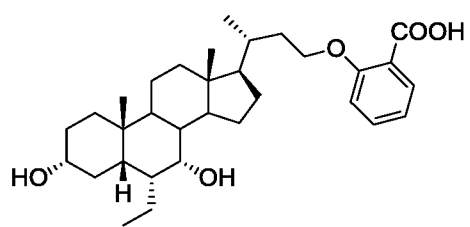
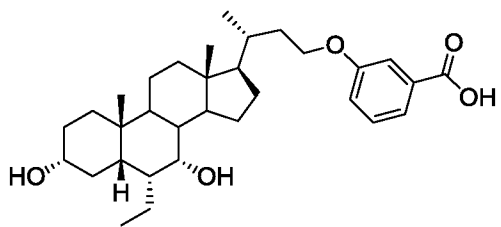
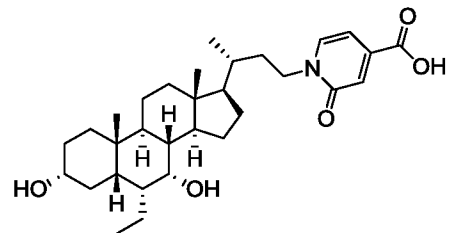
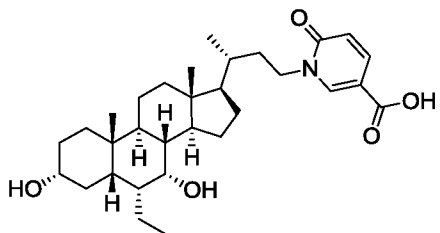
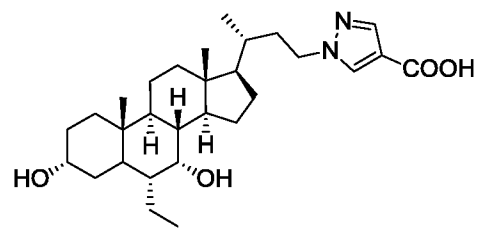
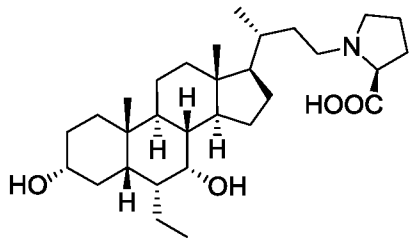


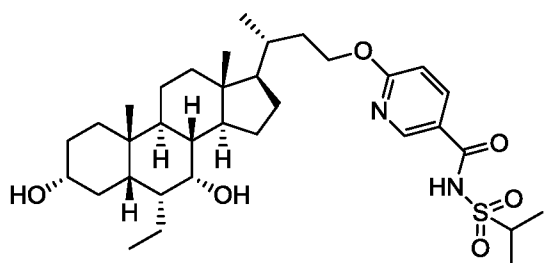
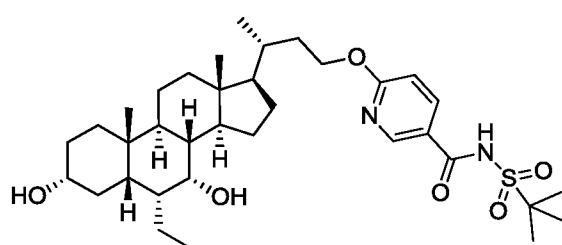
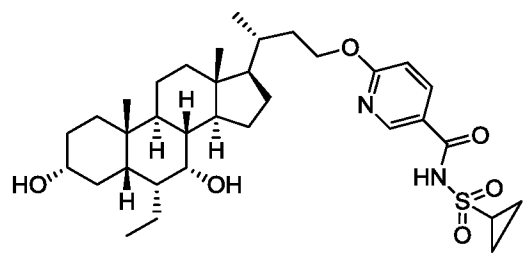
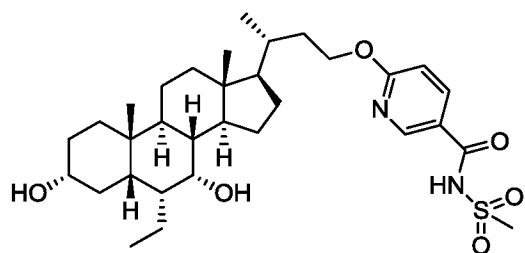
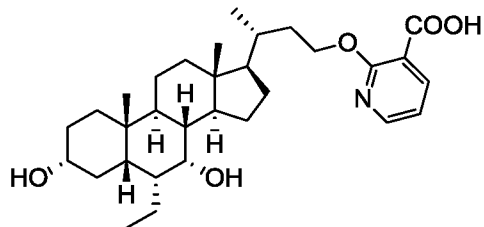
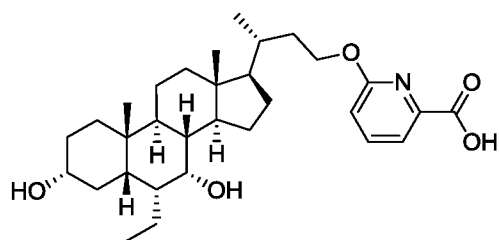
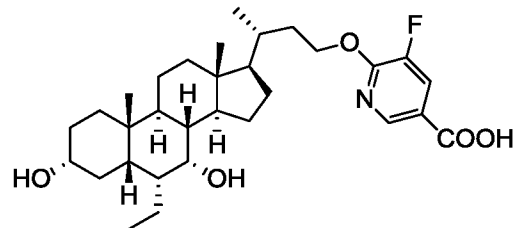
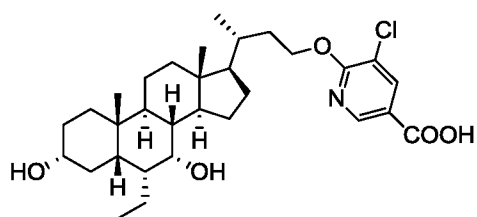
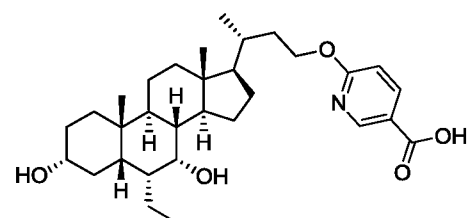
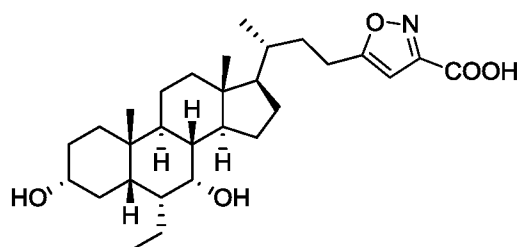
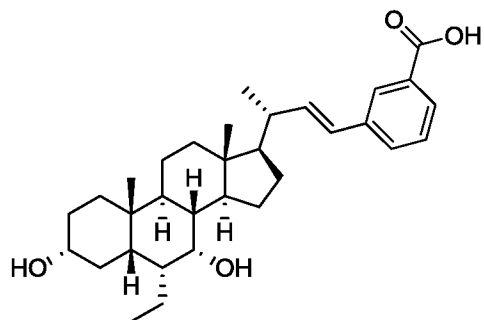
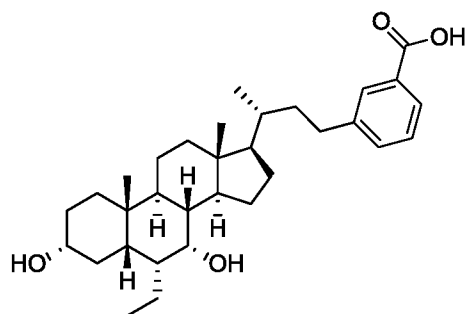
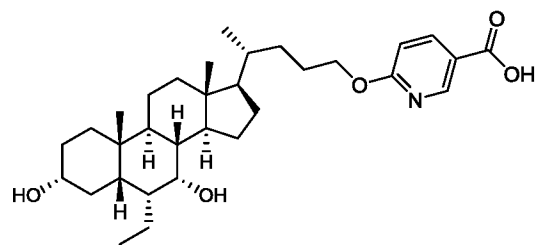
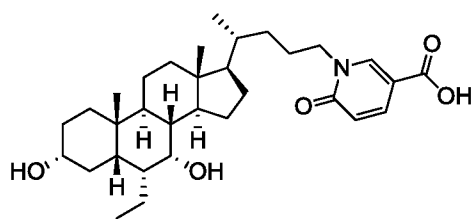
本发明的一些方案中，式（III）所示化合物或其药学上可接受的盐中，上述 L 选自

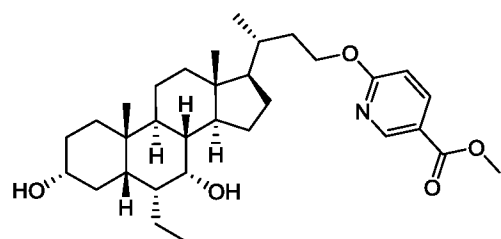
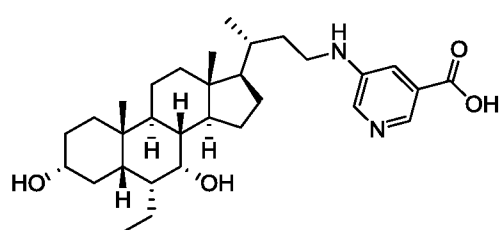
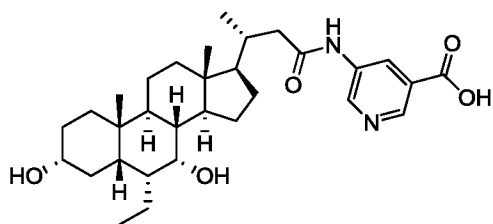
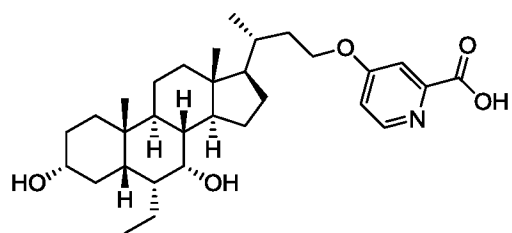
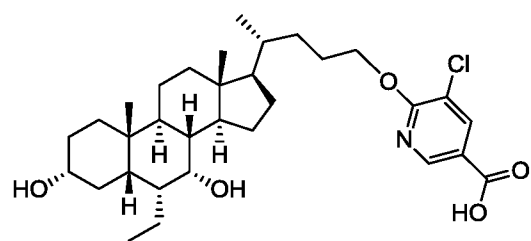
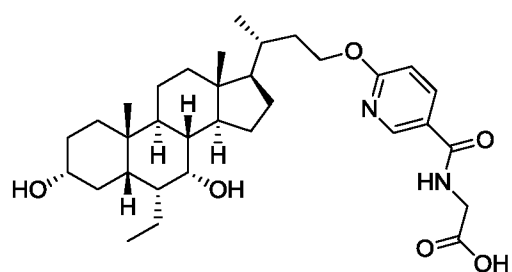
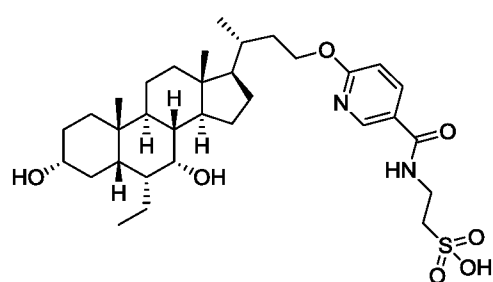
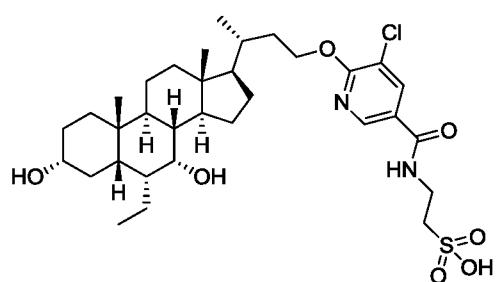
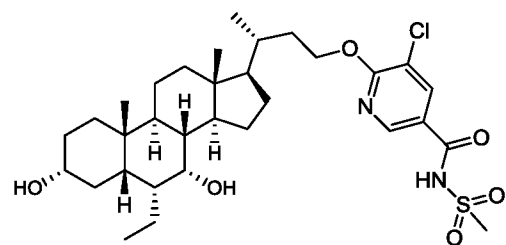
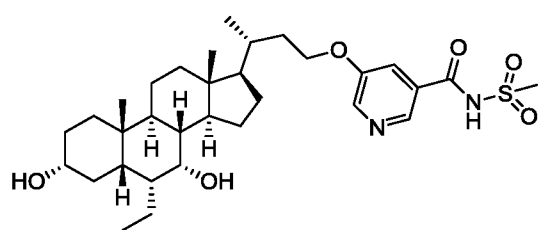
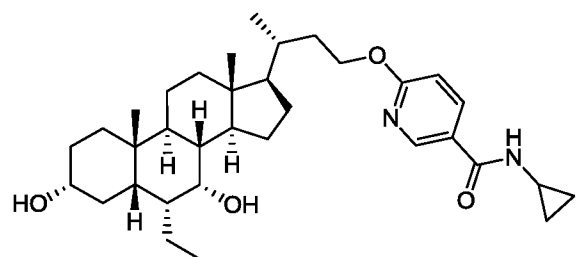
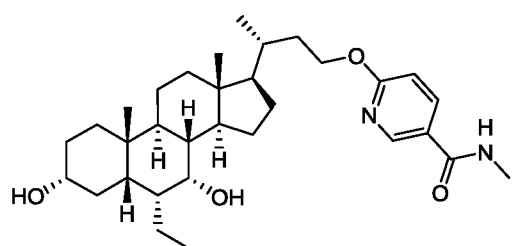
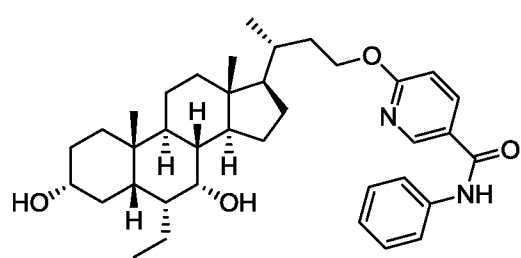
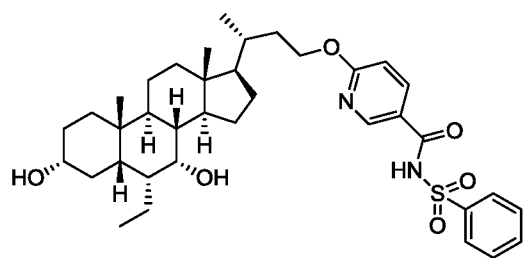


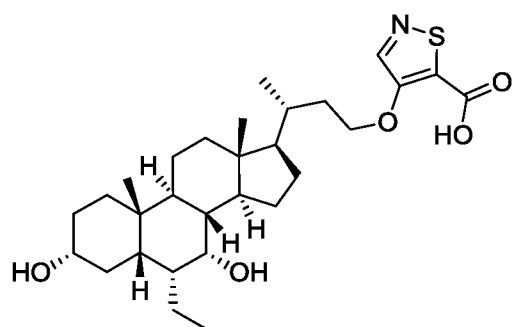
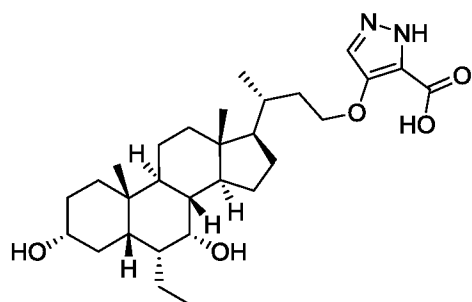
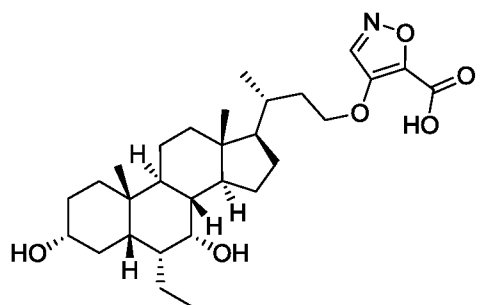
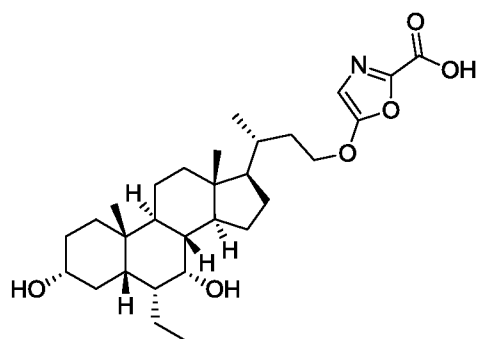
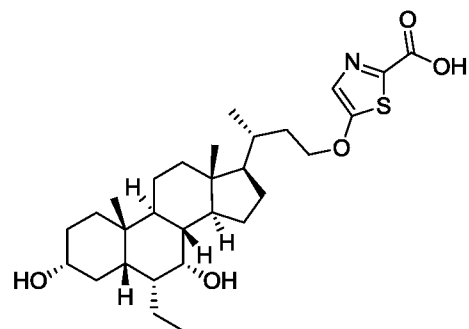
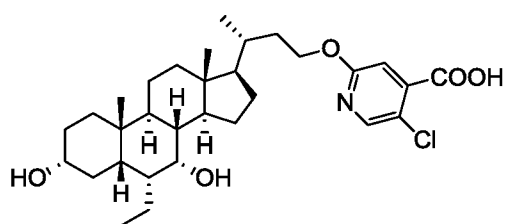
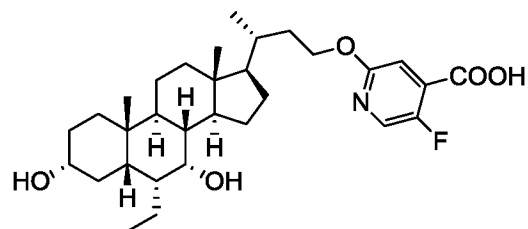
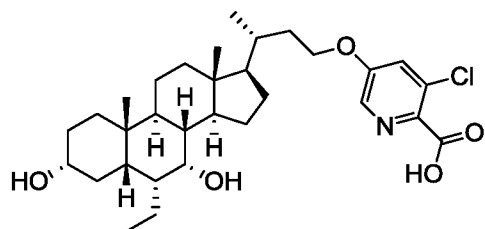
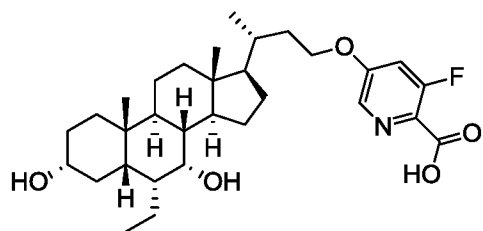
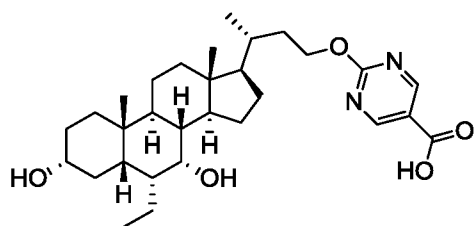
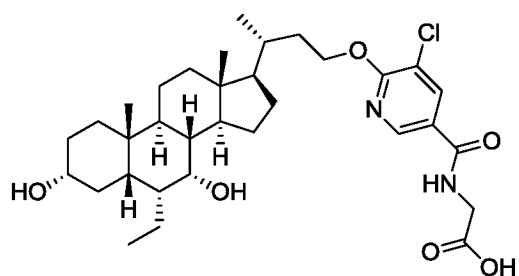
本发明的化合物，其选自：

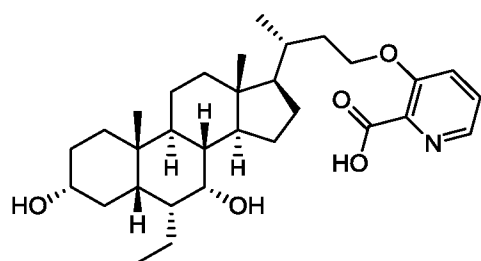
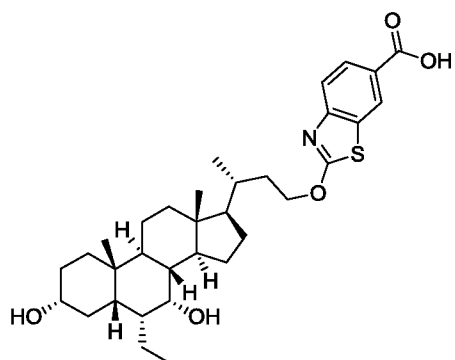
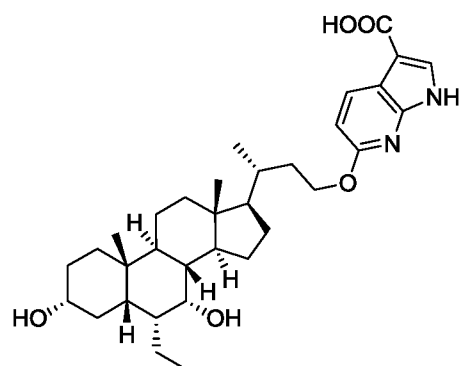
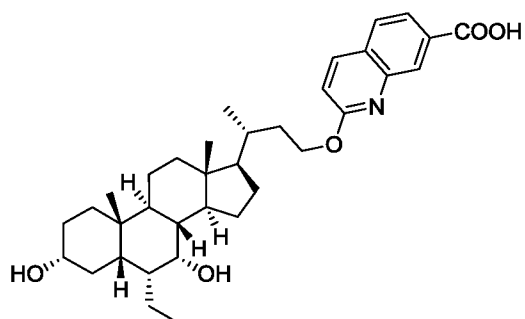
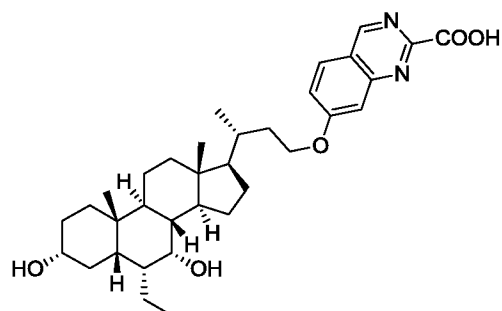
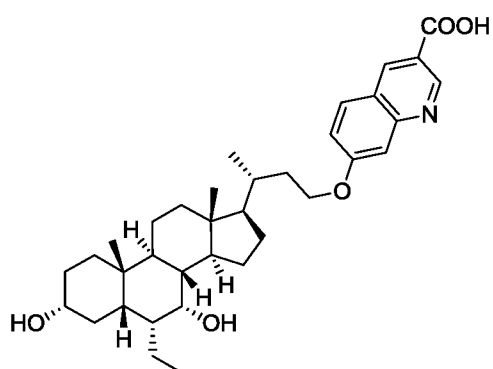
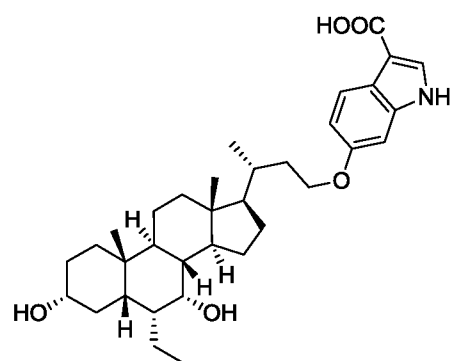
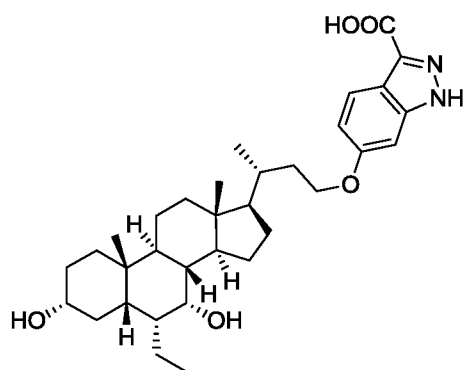
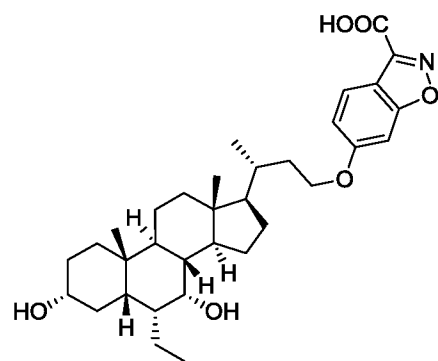
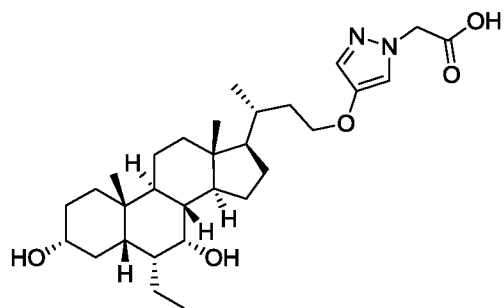


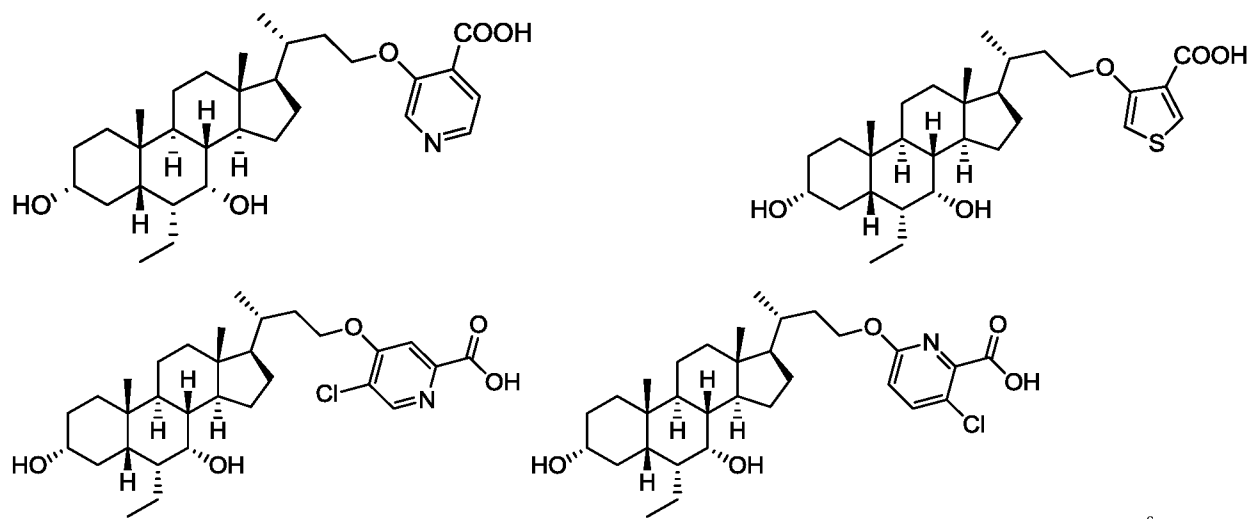












本发明还提供了一种药物组合物,其含有治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗法尼酯 X 受体相关各种病症、胆汁淤积性肝疾病、纤维变性疾病、高胆固醇疾病、高甘油三酯疾病及心血管疾病的药物中的应用。

本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、胆汁淤积性肝病、慢性肝病、C 型肝炎感染、酒精性肝病、肝纤维变性、原发性硬化性胆管炎 (PSC)、胆结石、胆管闭锁、下尿路症状与良性前列腺增生(BPH)、输尿管结石、肥胖、二型糖尿病、动脉粥样硬化、动脉硬化症、高胆固醇血症和高血脂症导致的肝功能损害的药物中的应用。

本发明的化合物是 **FXR** 激动剂。本发明的化合物可用于预防或治疗血脂代谢紊乱或与血脂代谢紊乱相关的疾病的方法,该方法包括对需要该治疗的患者施用治疗有效量的本发明的化合物。

本发明的化合物可用于降低总胆固醇水平,降低 **LDL** 胆固醇水平,降低 **VLDL** 胆固醇水平、提高 **HDL** 胆固醇水平,和/或降低甘油三酯水平。本发明所述的降低甘油三酯水平是指将需要治疗的对象中的甘油三酯降低到低于该预防或治疗对象在服用本申请化合物之前的最初的甘油三酯水平。例如,本发明化合物可以通过减少脂肪吸收,减少肝的甘油三酯产生或者减少肝的甘油三酯分泌。本发明化合物还可以降低血清甘油三酯和肝甘油三酯。

本发明的化合物可以用于预防或治疗受治疗者(例如哺乳动物,特别是人)中与高甘油三酯血和/或高胆固醇血有关的心血管疾病,例如但不限于动脉粥样硬化、动脉硬化症、高胆固醇血症、高血脂症、血栓形成、冠状动脉病、中风或高血压疾病。

本发明的化合物可以用于预防或治疗受治疗者(例如哺乳动物,特别是人)的肝/胆系统疾病,例

如但不仅限于胆汁淤积性肝疾病、高胆固醇疾病、高甘油三酯疾病或纤维变性疾病，具体例如但不限于非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、原发性胆汁性肝硬化（PBC）、原发性硬化性胆管炎（PSC）、胆结石、非酒精性肝硬化、胆管闭锁、胆汁淤积性肝病、慢性肝病、肝炎感染（B型或C型）、酒精性肝病或肝纤维变性。

本发明的化合物可以用于预防或治疗受治疗者（例如哺乳动物，特别是人）的肥胖症。

本发明的化合物可以用于预防或治疗受治疗者（例如哺乳动物，特别是人）的糖尿病，或胰岛素抗性、葡萄糖不耐受相关的疾病。

本发明的化合物可以用于预防或治疗受治疗者（例如哺乳动物，特别是人）的下尿路症状（附近地区）与良性前列腺增生（BPH）或输尿管结石。

本发明另一方面提供如式 I、式 II 或式 III 所示的化合物、其药学上可接受的盐或者上述药物组合物在制备预防或治疗受益于 FXR 激动的疾病的用途，所述受益于 FXR 激动的疾病，包括心血管疾病、肝/胆系统疾病、肥胖症、糖尿病、下尿路症状（附近地区）与良性前列腺增生（BPH）或输尿管结石。

本发明的另一方面提供用于预防或治疗受益于 FXR 激动的疾病的方法，包括给予患者治疗有效量的如式 I、式 II 或式 III、其药学上可接受的盐或者上述药物组合物，所述受益于 FXR 激动的疾病，包括心血管疾病、肝/胆系统疾病、肥胖症、糖尿病、下尿路症状（附近地区）与良性前列腺增生（BPH）或输尿管结石。

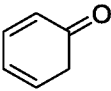
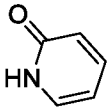
所述心血管疾病包括与高甘油三酯血和/或高胆固醇血有关的心血管疾病。所述心血管疾病进一步包括动脉粥样硬化、动脉硬化症、高胆固醇血症、高血脂症、血栓形成、冠状动脉病、中风或高血压。所述肝/胆系统疾病包括胆汁淤积性肝疾病、高胆固醇疾病、高甘油三酯疾病或纤维变性疾病。所述肝/胆系统疾病进一步包括非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、原发性胆汁性肝硬化（PBC）、原发性硬化性胆管炎（PSC）、胆结石、非酒精性肝硬化、胆管闭锁、胆汁淤积性肝病、慢性肝病、肝炎感染（B型或C型）、酒精性肝病或肝纤维变性。

定义与说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。

术语“氧代”指特定原子上的两个氢原子被=O取代。当具有芳香性的环发生氧代时，氧代后的环可能保持芳香性也可能丧失芳香性，可以理解的是，发生氧代后的基团是稳定的。例如，当苯环发生氧

代时, 可以选自 ; 当吡啶发生氧代时, 可以选自 .

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生, 该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如, 乙基“任选”被卤素取代, 指乙基可以是未被取代的(CH_2CH_3)、单取代的(如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的(如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等)或完全被取代的(CF_2CF_3); 又例如, “任选地, 所述环 B 被 1、2 或 3 个 R_2 取代或发生 1 个氧代”指, 环 B 被 1、2 或 3 个 R_2 取代或发生 1 个氧代, 或者环 B 不被 R_2 取代或不发生氧代。本领域技术人员可理解, 对于包含一个或多个取代基的任何基团, 不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

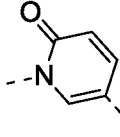
本文中的 C_{m-n} , 是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“ C_{1-6} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。

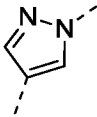
本文中的数字范围, 是指给定范围中的各个整数。例如“ C_{1-3} 烷基”指该基团可选自 C_1 、 C_2 和 C_3 的烷基; “ C_{3-10} 环烷基”指该基团可选自 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 和 C_{10} 的环烷基; “5~6 元环烷基”指该基团可选自 5 元和 6 元的杂环烷基。

当任何变量(例如 R) 在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。因此, 例如, 如果一个基团被 0-2 个 R 所取代, 则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代, 并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外, 取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

本文中, 当部分基团可以发生被取代或氧代时, 取代或氧代是相互独立的, 包括只有取代无氧代、只有氧代无取代或者取代或氧代同时发生。例如, 当环 A 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代或发生 1、2 或 3 个氧代时, 包括 1) 环 A 上无取代基和无氧代, 2) 环 A 上只被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 3) 环 A 上只发生 1、2 或 3 个氧代, 4) 环 A 上同时有 R_a 取代和氧代。

在本申请的部分优选方式中, 部分片段结构可以左端与其他结构连接, 并且同时可以右端与其他结构连接。当虚线或实线表示连接键时, 本领域的技术人员通过阅读本申请可以理解得到, 该虚线或实线

方向性地表明了片段结构与其他结构的连接状态。例如, 如果环 A 选自 , 左向性虚线表明 N 原子与式(I)所示化合物的 L 基团相连, 右向性虚线表明 C 原子与式(I)所示化合物的羰基部分相连;

又例如, 如果环 A 选自 , 左向性虚线表明 C 原子与式(I)所示化合物的 L 基团相连, 右向性虚线表明 N 原子与式(I)所示化合物的羰基部分相连。所述左向性虚线或实线指从片段结构本身出发, 向左上、左或左下方向伸出; 所述右向性虚线或实线指从片段结构本身出发, 向右上、右或右下方向伸出。

在本申请的部分优选方式中,所述链长度指形成所述开链式基团所用原子个数,所述原子包括不同价态的 C 原子、N 原子、O 原子或 S 原子,例如, L_2 选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 时,链长度为 3;当 L_2 选自 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ 时,链长度为 5;当 L_2 选自 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$ 时,链长度为 6。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”指 $-\text{OH}$ 基团。

术语“氰基”指 $-\text{CN}$ 基团。

术语“巯基”指 $-\text{SH}$ 基团。

术语“氨基”指 $-\text{NH}_2$ 基团。

术语“硝基”指 $-\text{NO}_2$ 基团。

术语“烷氧基”指 $-\text{O}-$ 烷基。

术语“烷基氨基”指 $-\text{NH}-$ 烷基。

术语“二烷基氨基”指 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 。

术语“烷基磺酰基”指 $-\text{SO}_2-$ 烷基。

术语“烷硫基”指 $-\text{S}-$ 烷基。

术语“烷基”是指通式为 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如,术语“ C_{1-6} 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等)。类似地,烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分(即烷基)具有上述相同定义。

术语“杂烷基”指含有杂原子的烷基结构。除非另有指示,该杂烷基通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子(优选 1 或 2 个杂原子)的烷基。

术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基等。术语“链烯基”指直链烯基。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如,芳基可以具有 6-20 个碳原子,6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和 1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系,其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子,其余环原子为 C,并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个 4 至 8 元环,尤其是 5 至 8 元环,或包含 6 至 14 个,尤其是 6 至 10 个环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示，该碳环通常为 3 至 10 元环。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基（双环[2.2.1]庚基）、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“非芳香杂环基”是指完全饱和的或部分不饱和的（但不是完全不饱和的杂芳族）并且可以以单环、双环或螺环存在的非芳族环。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 6 元环。杂环基的非限制性实例包括但不限于环氧乙烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡啶烷基、4H-吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻吩基等。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的盐可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式的不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

本文中消旋体、ambiscalemic and scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。1985 年, 62: 114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括 *E*、*Z* 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(*R*)- 和 (*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(*R*)-和(*S*)-异构体以及 *D* 和 *L* 异

构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（ ^3H ），碘-125（ ^{125}I ）或 C-14（ ^{14}C ）。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息，可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，该文献的内容通过引用的方式并入本文。

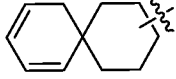
术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型，组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(\text{CRR})_0-$ ，表示该连接基团为单键。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时，这种取代基可以通过其任何原子相键合。取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生

稳定的化合物的情况下才是被允许的。例如，结构单元  或  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外，术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基”意在包括

但不仅限于三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。

卤代烷基的实例包括但不限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基。C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 *S*-戊氧基。“环烷基”包括饱和环基，如环丙基、环丁基或环戊基。3-7 环烷基包括 C₃、C₄、C₅、C₆ 和 C₇ 环烷基。“链烯基”包括直链或支链构型的烃链，其中该链上任何的稳定位点上存在一个或多个碳-碳双键，例如乙烯基和丙烯基。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基 (Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基) 甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基 (Bn)，对甲氧基苄基 (PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。本领域任何合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本申请中的氨基）选择合适的保护基。对于经过训练的从业者来说，Greene and Wuts 的 (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991) 是这方面的权威。本申请引用的所有参考文献整体上并入本申请。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

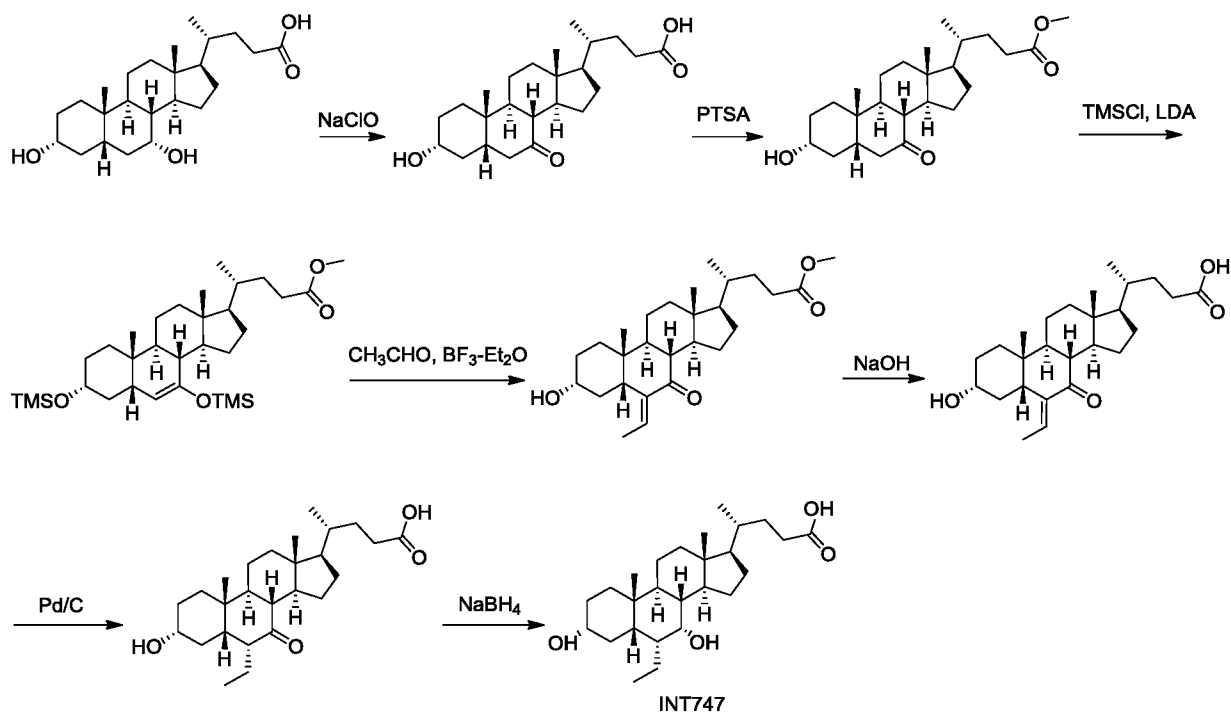
本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；r.t.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；*n*-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH

代表 2-丙醇; mp 代表熔点; LDA 代表二异丙基胺基锂。

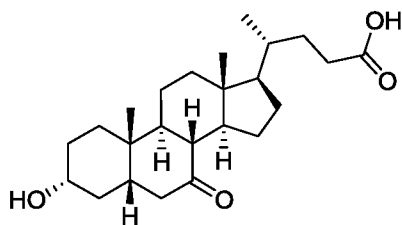
具体实施方式

为了更详细地说明本发明, 给出下列实例, 但本发明的范围并非限于于此。

参考例 1 INT-747 的制备

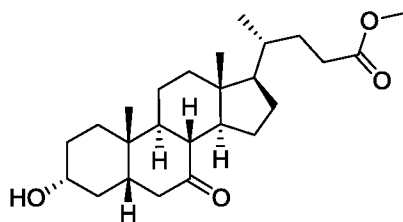


参考例 1A



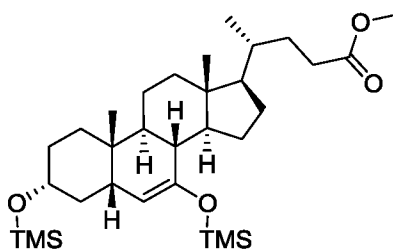
向鹅去氧胆酸 (60.0 克, 152.8 毫摩尔) 的甲醇/醋酸/水/乙酸乙酯 (360/120/30/780 毫升) 溶液中分批加入四丁基溴化铵 (81.0 克, 251.3 毫摩尔) 和溴化钠 (9.0 克, 87.5 毫摩尔), 再在 0 摄氏度下于 30 分钟内滴加次氯酸钠 (210 毫升, 3.4 摩尔), 在 28 摄氏度下搅拌 16 小时后, 加入饱和的亚硫酸氢钠溶液 (500 毫升) 淬灭, 水层用乙酸乙酯 (1000 毫升×2) 萃取, 将合并的有机层再用水 (1000 毫升×5) 洗涤, 将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 残余物通过重结晶 (二氯甲烷, 200 毫升) 得到参考例 1A (黄色固体, 41 克, 69%产率)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 3.44-3.60 (m, 1H), 2.99 (dd, *J*=5.77, 12.30 Hz, 1H), 2.54 (t, *J*=11.29 Hz, 1H), 2.08-2.41 (m, 3H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.75-1.96 (m, 6H), 1.28-1.69 (m, 9H), 1.09-1.27 (m, 8H), 0.97 (d, *J*=6.53 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。

参考例 1B



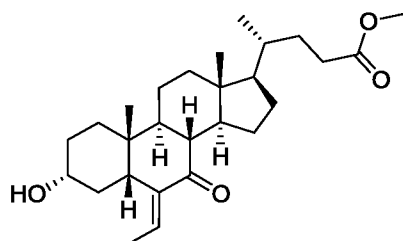
向参考例 1A (246.0 克, 629.9 毫摩尔) 的甲醇 (2 升) 溶液中一次性加入对甲苯磺酸 (10.9 克, 63.0 毫摩尔), 在 80 摄氏度反应 4 小时。冷却至室温后, 蒸干, 用饱和碳酸氢钠溶液 (1500 毫升) 淬灭后, 水层用乙酸乙酯 (1500 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (1000 毫升×3) 洗涤后, 经硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 残余物通过重结晶 (乙酸乙酯, 500 毫升) 得到参考例 1B (白色固体, 202 克, 79%产率)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.66 (s, 3H), 3.55-3.62 (m, 1H), 2.85 (dd, $J=6.02, 12.55$ Hz, 1H), 2.28-2.43 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 2H), 1.64-2.04 (m, 10H), 1.19-1.51 (m, 11H), 1.00-1.17 (m, 3H), 0.86-0.97 (m, 3H), 0.65 (s, 3H).

参考例 1C



零下 78 摄氏度, 氮气保护下, 向三甲基氯硅烷 (107.5 克, 989.5 毫摩尔) 的四氢呋喃 (500 毫升) 溶液中滴加二异丙基氨基锂 (87.4 克, 815.6 毫摩尔), 搅拌 40 分钟后, 再滴加参考例 1B (50 克, 123.6 毫摩尔) 的四氢呋喃 (300 毫升) 溶液。滴加完毕后在零下 78 摄氏度下继续搅拌 40 分钟, 再加入三乙胺 (182.5 克, 1.8 摩尔), 1 小时后, 用饱和碳酸氢钠 (1000 毫升) 淬灭, 水层用乙酸乙酯 (1000 毫升×3) 萃取。将合并的有机层再用水 (100 毫升×6) 和饱和食盐水 (1000 毫升×2) 洗, 将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 得到参考例 1C (棕黄色油状物, 68 克, 收率 100%) 可直接用于下一步而无需进一步纯化。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.75 (dd, $J=1.38, 5.90$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.48-3.59 (m, 1H), 2.13-2.42 (m, 2H), 1.52-2.04 (m, 10H), 1.29-1.48 (m, 7H), 0.99-1.23 (m, 5H), 0.95 (d, $J=6.53$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.17-0.20 (m, 9H), 0.13 (s, 9H).

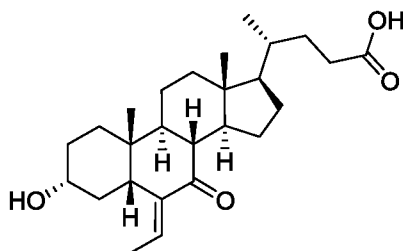
参考例 1D



向参考例 1C (68.0 克, 123.9 毫摩尔) 的二氯甲烷 (500 毫升) 溶液中加入无水乙醛 (10.1 克, 229.2

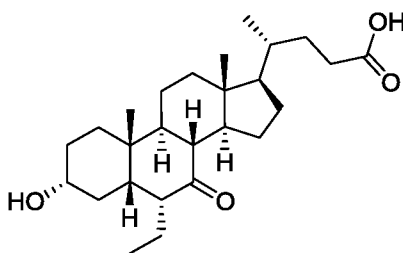
毫摩尔)。零下 78 摄氏度氮气保护下逐滴加入三氟化硼-乙醚 (64.4 克, 453.4 毫摩尔) 的二氯甲烷 (300 毫升) 溶液。滴加速度需保持内温为零下 78 摄氏度, 搅拌 1 小时后, 升温至 30 摄氏度继续搅拌 2 小时, 将上述溶液用饱和碳酸氢钠 (1000 毫升) 淬灭, 水层用二氯甲烷 (1000 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用饱和食盐水 (1000 毫升×2) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 残余物通过柱色谱纯化得到参考例 1D (黄色固体, 43 克, 收率 81%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.12 (q, $J=7.03$ Hz, 1H), 3.52-3.66 (m, 4H), 2.54 (dd, $J=4.02, 13.05$ Hz, 1H), 2.13-2.40 (m, 5H), 1.68-1.98 (m, 7H), 1.65 (d, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.00-1.52 (m, 11H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (d, $J=6.53$ Hz, 3H), 0.61 (s, 3H).

参考例 1E



向参考例 1D (212.0 克, 492.3 毫摩尔) 的甲醇 (500 毫升) 溶液中加入 NaOH (39.4 克, 984.6 毫摩尔) 的水 (50 毫升) 溶液, 50 摄氏度下搅拌 2 小时。旋干溶剂后, 加水 (500 毫升), 用乙酸乙酯 (500 毫升×2) 萃取, 水相用稀 HCl 调至 pH 至 3, 再用二氯甲烷 (600 毫升×2) 萃取, 将合并的有机层浓缩, 残余物通过重结晶 (乙醇, 200 毫升) 纯化得到参考例 1E (黄色固体, 147 克, 收率 72%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.19 (q, $J=7.36$ Hz, 1H), 3.60-3.74 (m, 1H), 2.58 (dd, $J=4.02, 13.05$ Hz, 1H), 2.40 (tt, $J=5.02, 10.29$ Hz, 3H), 2.19-2.32 (m, 2H), 1.61-2.06 (m, 10H), 1.04-1.54 (m, 14H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.53$ Hz, 3H), 0.65 (s, 3H).

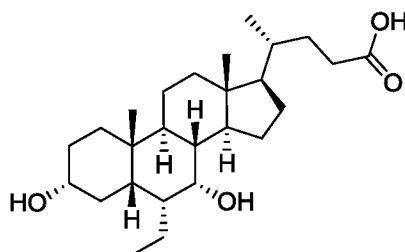
参考例 1F



向参考例 1E (140.0 克, 336.1 毫摩尔) 的 NaOH (0.5 摩尔) 水溶液 (600 毫升) 中一次性加入 10% Pd-C (19.9 克, 134.4 毫摩尔), 通入 15 psi 的氢气, 在 100 摄氏度下反应 16 小时。抽滤, 滤液用稀盐酸调 pH 至 3, 水层用二氯甲烷 (1500 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (1000 毫升×3) 洗涤后, 经硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 得到参考例 1F (白色固体, 101 克, 收率 72%) 可直接用于下一步而无需进一步纯化。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.49-3.60 (m, 1H), 2.70 (q, $J=6.02$ Hz, 1H), 2.12-2.45 (m, 4H), 1.65-2.02 (m, 9H), 1.29-1.52 (m, 6H), 1.05-1.24 (m, 8H), 0.93 (d, $J=6.53$ Hz, 5H), 0.81 (t, $J=7.53$ Hz,

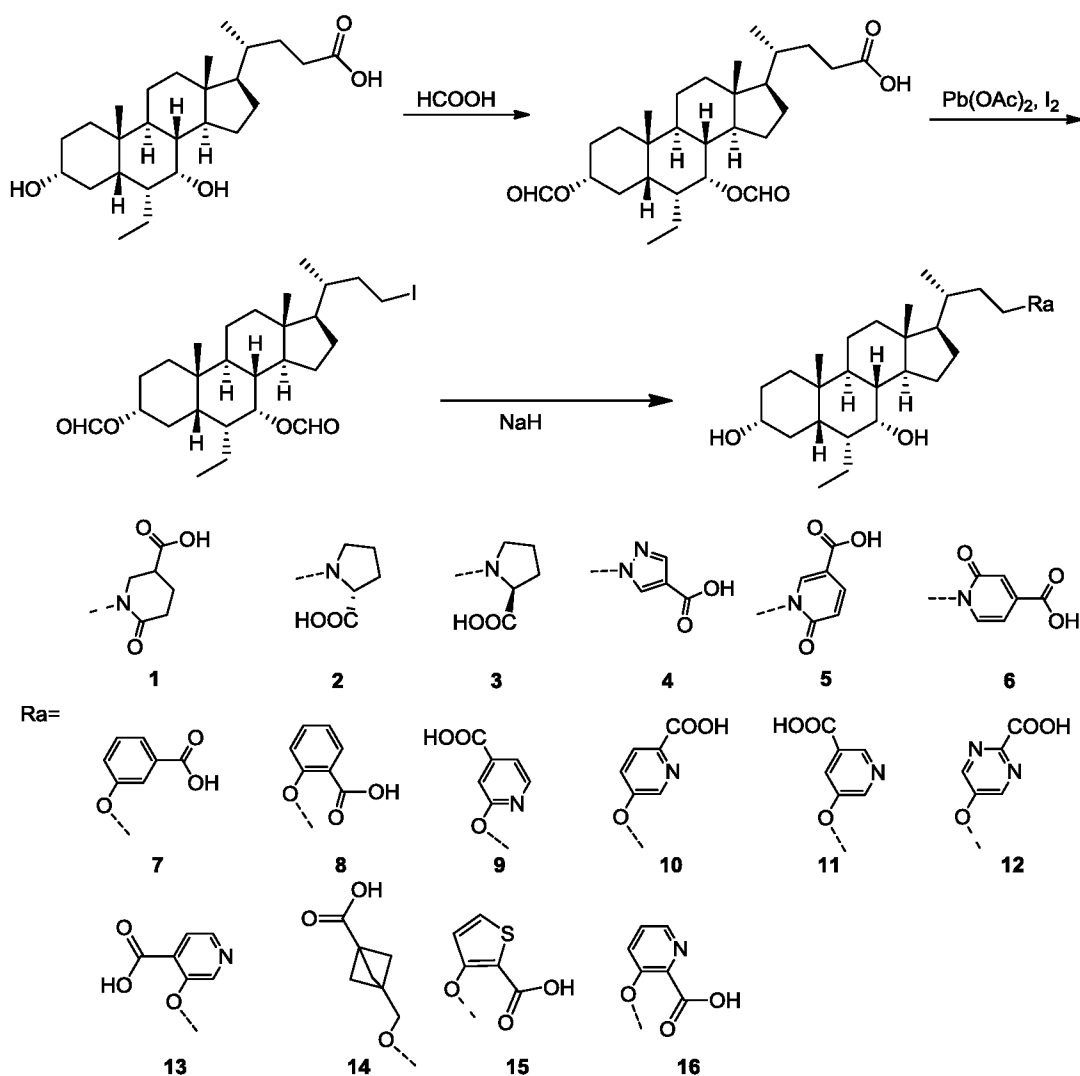
3H), 0.66 (s, 3H).

参考化合物 INT-747

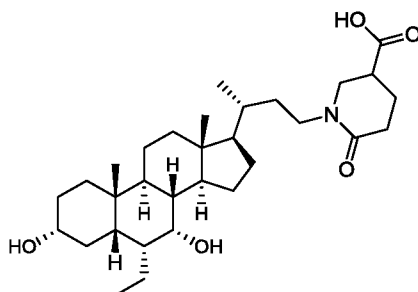


向参考例 1F (16.0 克, 38.2 毫摩尔) 的氢氧化钠 (2 摩尔, 100 毫升) 溶液中分批加入硼氢化钠 (8.7 克, 229.3 毫摩尔), 在 100 摄氏度搅拌 2 小时。冷却至室温后加入饱和氯化铵水溶液 (150 毫升), 用稀盐酸调 pH 至 3, 水层用二氯甲烷 (300 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (200 毫升×3) 洗涤后, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到参考化合物 INT-747 (白色固体, 14.5 克, 收率 90%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.71 (br. s, 1H), 3.36-3.48 (m, 1H), 2.18-2.47 (m, 2H), 1.56-2.01 (m, 10H), 1.06-1.54 (m, 15H), 0.86-0.97 (m, 9H), 0.66 (s, 3H).

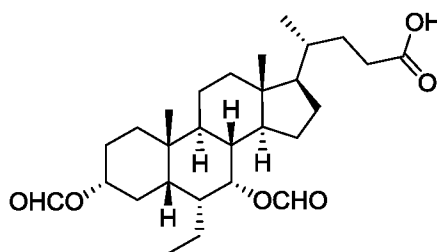
路线 1



实施例 1

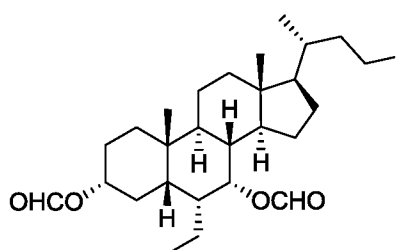


实施例 1A



氮气保护下，向参考化合物 INT-747 (2.7 克, 6.4 毫摩尔) 和甲酸 (0.3 克, 6.4 毫摩尔) 的四氢呋喃 (40 毫升) 溶液中加入高氯酸 (6.0 克, 60.0 毫摩尔)。55 摄氏度下搅拌 6 小时，将上述溶液减压浓缩后用水 (100 毫升) 稀释，水层用乙酸乙酯 (100 毫升×2) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，残余物通过柱色谱纯化得到实施例 1A，为白色固体 (2.8 克, 收率 92%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.20 (br. s., 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.01 - 1.58 (m, 11H), 1.55 - 1.30 (m, 8H), 1.22 - 1.05 (m, 6H), 0.97 - 0.88 (m, 9H), 0.66 (s, 3H).

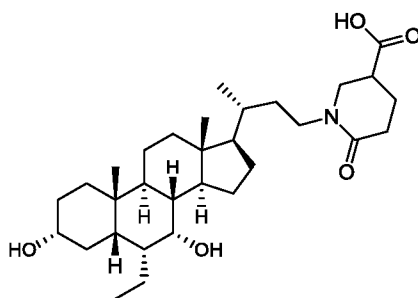
实施例 1B



向实施例 1A (100.0 毫克, 0.2 毫摩尔) 和醋酸铅 (186.0 毫克, 0.4 毫摩尔) 的四氯化碳 (2 毫升) 溶液中加入单质碘 (106.0 毫克, 0.4 毫摩尔)，反应体系光照下反应 12 小时。将上述溶液加入硫代硫酸钠溶液 (1 毫升) 淬灭反应，水层用二氯甲烷 (10 毫升×3) 萃取，经无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，残余物通过制备薄层板纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 得到实施例 1B (无色固体, 50.0 毫克, 产率 38%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.19 (br. s., 1H), 4.62-4.77 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 1H), 3.00-3.12 (m, 1H), 1.96-2.02 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 7H), 1.66-1.72 (m, 2H),

1.39-1.45 (m, 2H), 1.23-1.32 (m, 5H), 1.09-1.19 (m, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.90-0.93 (m, 6H), 0.67 (s, 3H).

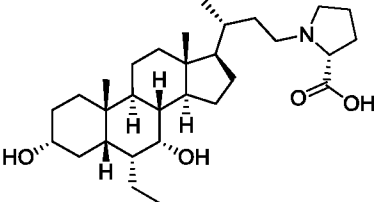
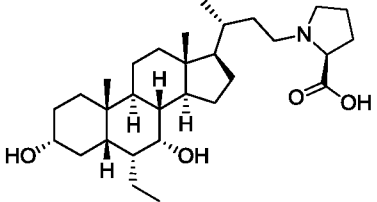
实施例 1

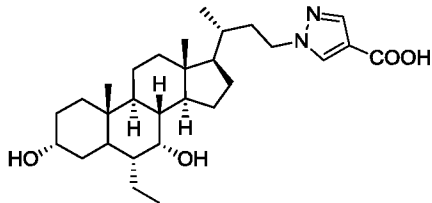
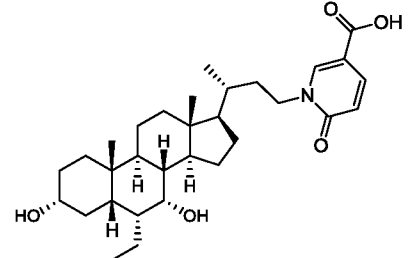
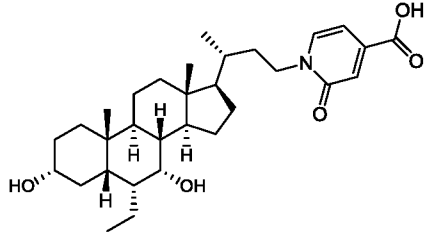
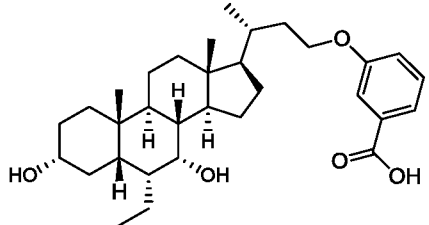
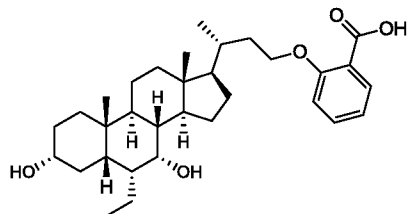


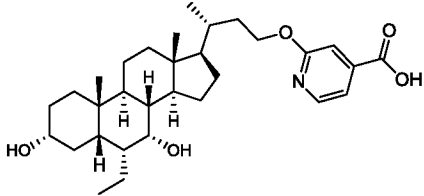
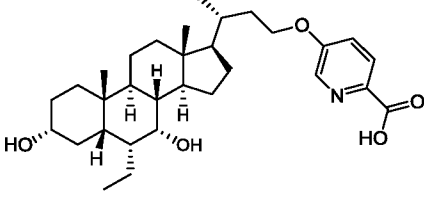
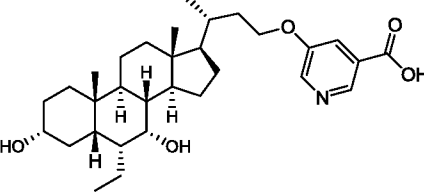
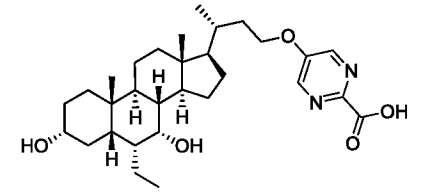
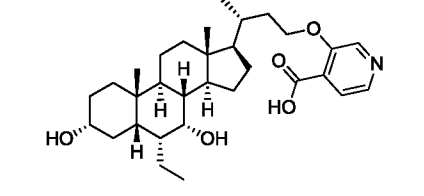
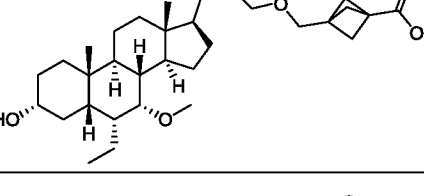
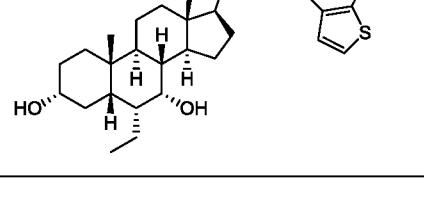
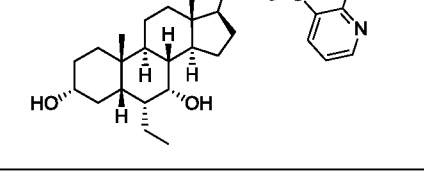
零度下向 6-酮哌啶-3-羧酸甲酯 (21.0 毫克, 134 微摩尔) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 毫升) 溶液中加入钠氢 (7.0 毫克, 179 微摩尔, 60%)。半小时后, 零度下缓慢滴加实施例 1B (50.0 毫克, 89.5 微摩尔) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 毫升) 溶液。滴加完毕, 反应体系缓慢升至室温反应 12 小时。水 (3 毫升) 和一水合氢氧化锂 (4 毫克, 89.5 毫摩尔) 加入反应体系, 继续搅拌 3 小时。加入水 (10 毫升), 反应体系用盐酸 (1M) 调至 pH=6, 二氯甲烷: 甲醇=10:1 (10 毫升×3) 萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干。残余物通过制备薄层板纯化 (二氯甲烷: 甲醇= 10: 1) 得到实施例 1 (15 毫克, 32.4%产率)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, METHANOL- d_4) δ 3.67 (br. s., 1H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 2.87 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 2.49 - 2.29 (m, 2H), 2.11 (br. s., 2H), 2.00 - 1.35 (m, 19H), 1.30 - 1.10 (m, 6H), 1.04 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.95 - 0.90 (m, 6H), 0.72 (s, 3H).

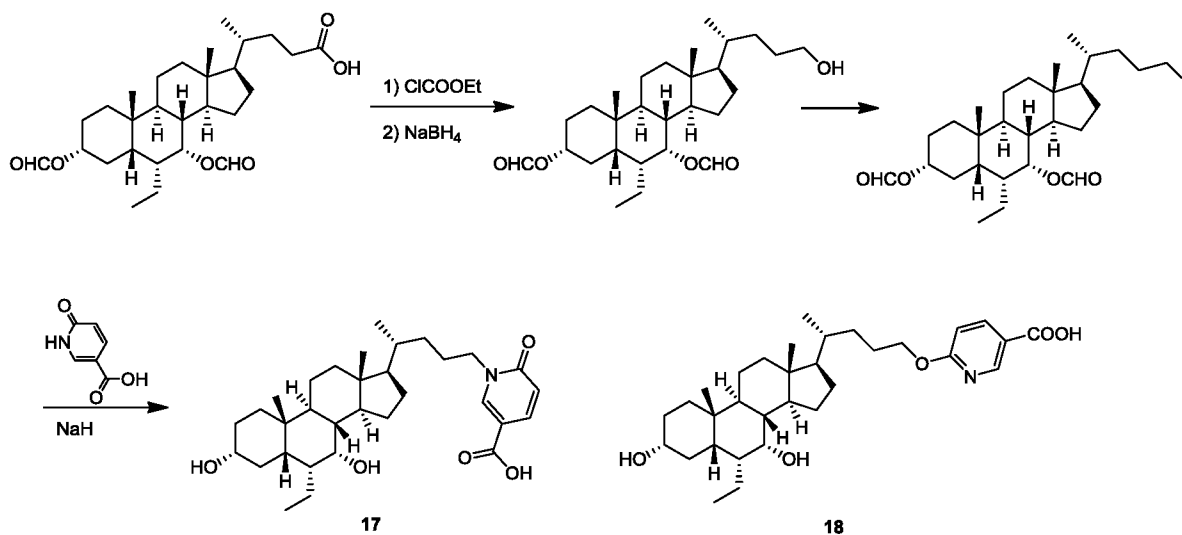
操作如同实施例 1, 合成了实施例化合物 2-16, 如下:

化合物编号	收率%	化合物结构	$^1\text{HNMR}$
实施例 2	6%		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.83 (q, $J=9.1$ Hz, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.08 (d, $J=12.8$ Hz, 7H), 1.93 - 1.79 (m, 4H), 1.69 - 1.45 (m, 7H), 1.23 - 1.11 (m, 4H), 1.00 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 0.92 - 0.90 (m, 8H), 0.88 (d, $J=2.0$ Hz, 4H), 0.68 (s, 3H)
实施例 3	6%		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.73 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.41 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.05 (br. s., 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 6H), 1.77 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 4H),

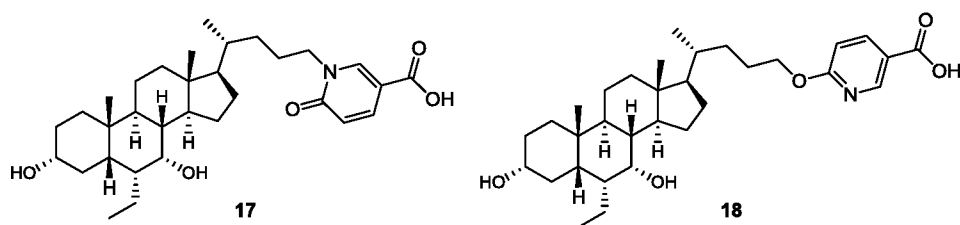
			1.50 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J=12.3$ Hz, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 4H), 1.06 - 1.00 (m, 1H), 0.96 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 0.91 - 0.89 (m, 1H), 0.90 (br. s., 3H), 0.88 (br. s., 2H), 0.86 (d, $J=2.5$ Hz, 4H), 0.84 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 0.68 - 0.62 (m, 3H)
实施例 4	52.7%		^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.70 (br. s., 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 3H), 1.71 - 1.56 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 5H), 1.34 - 1.30 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.22 - 1.17 (m, 3H), 1.02 (d, $J=6.5$ Hz, 4H), 0.92 (s, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.88 - 0.85 (m, 2H), 0.64 (s, 3H)
实施例 5	57%		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=2.0, 9.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.20 - 3.98 (m, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 2.05 - 1.73 (m, 8H), 1.63 - 1.21 (m, 16H), 1.12 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 6H), 0.71 (s, 3H).
实施例 6	10.9%		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 7.66 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.15 - 6.97 (m, 1H), 6.82 (br. s., 1H), 4.17 - 3.92 (m, 2H), 3.66 (br. s., 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 2.04 - 1.25 (m, 25H), 1.26 - 1.25 (m, 1H), 1.11 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 6H), 0.70 (s, 3H).
实施例 7	53%		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ 0.75 (s, 3 H) 0.87 - 0.97 (m, 6 H) 1.07 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 1.12 - 2.11 (m, 25 H) 3.27 - 3.32 (m, 1 H) 3.69 (br. s., 1 H) 4.01 - 4.17 (m, 2 H) 7.16 (dd, $J=8.16, 2.13$ Hz, 1 H) 7.38 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.61 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H).
实施例 8	16%		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ 0.74 (s, 3 H) 0.90 - 0.96 (m, 6 H) 1.06 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 1.21 - 2.13 (m, 25 H) 3.31 (br. s., 1 H) 3.68 (br. s., 1 H) 4.07 - 4.27 (m, 2 H) 7.03 (t, $J=7.53$ Hz, 1 H) 7.15 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.46 - 7.66 (m, 1 H) 7.82 (dd, $J=7.78, 1.25$ Hz, 1 H).

实施例 9	10.9%		^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.71 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 1H), 4.16 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.37 (s, 1H), 2.01 - 1.20 (m, 25H), 1.06 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.94 - 0.90 (m, 6H), 0.73 (s, 3H).
实施例 10	16%		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.57 (br. s., 1H), 8.47 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.68 (br. s., 1H), 3.37 (s, 1H), 2.03 - 1.28 (m, 25H), 1.10 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.95 - 0.91 (m, 6H), 0.75 (s, 3H).
实施例 11	72%		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.71 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 1H), 4.16 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.37 (s, 1H), 2.01 - 1.20 (m, 25H), 1.06 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.94 - 0.90 (m, 6H), 0.73 (s, 3H).
实施例 12	61%		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.62 (s, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 3.68 (br. s., 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.13 - 1.67 (m, 9H), 1.65 - 1.14 (m, 15H), 1.12 - 0.98 (m, 4H), 0.96 - 0.89 (m, 6H), 0.75 (s, 3H).
实施例 13	31%		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.40 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.52 (br. s., 1H), 4.22 (dd, $J=7.5, 15.8$ Hz, 2H), 3.68 (br. s., 1H), 3.35 - 3.34 (m, 1H), 2.01 - 1.37 (m, 25H), 1.06 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 6H), 0.74 (s, 3H).
实施例 14	16%		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.54 - 3.39 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.88 - 1.04 (m, 25H), 0.99 - 0.87 (m, 9H), 0.70 (s, 3H)
实施例 15	75%		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 7.67 - 7.48 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 2H), 3.66 (br s, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 2.06 - 1.14 (m, 25H), 1.04 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.94 - 0.86 (m, 6H), 0.72 (s, 3H)
实施例 16	34%		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.40 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 4.22 (br dd, $J=7.5, 15.8$ Hz, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.35 - 3.34 (m, 1H), 2.01 - 1.37 (m, 25H), 1.06 (br d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 6H), 0.74 (s, 3H)

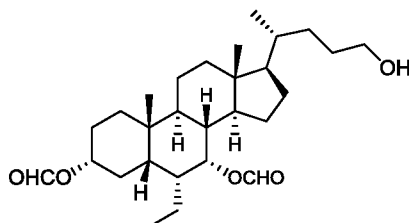
路线 2



实施例 17 和实施例 18

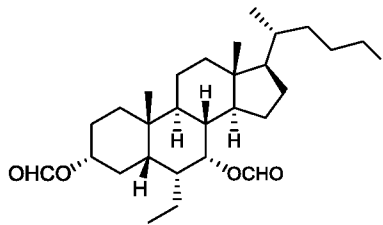


实施例 2A



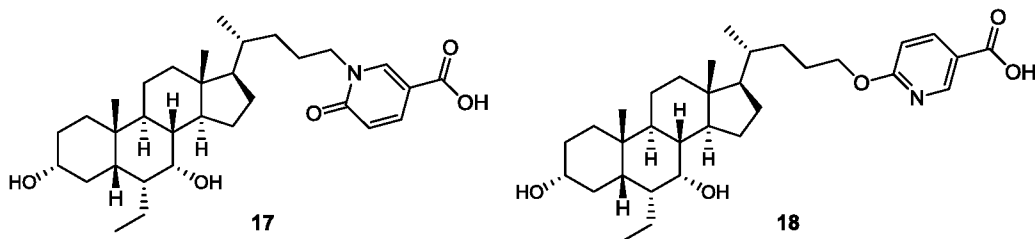
向实施例 1A (500.0 毫克, 1 毫摩尔) 的四氢呋喃 (5 毫升) 溶液中加入三乙胺 (153.0 毫克, 1.5 毫摩尔) 和氯甲酸乙酯 (167.0 毫克, 1.5 毫摩尔), 反应体系在 25 摄氏度下反应 2 小时。体系冷却至 0 摄氏度, 硼氢化钠 (210.0 毫克, 5.6 毫摩尔) 的甲醇 (5 毫升) 溶液慢慢加入反应体系, 0 摄氏度下反应 15 分钟, 25 摄氏度下反应 15 分钟。用 0.2M 的稀盐酸 (1 毫升) 淬灭反应, 水层用乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 残余物通过柱色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=4: 1) 纯化得到实施例 2A (250.0 毫克, 70%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.19 (br. s., 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 2.06 - 1.77 (m, 7H), 1.45 - 1.06 (m, 21H), 0.97 - 0.88 (m, 9H), 0.66 (s, 3H)。

实施例 2B



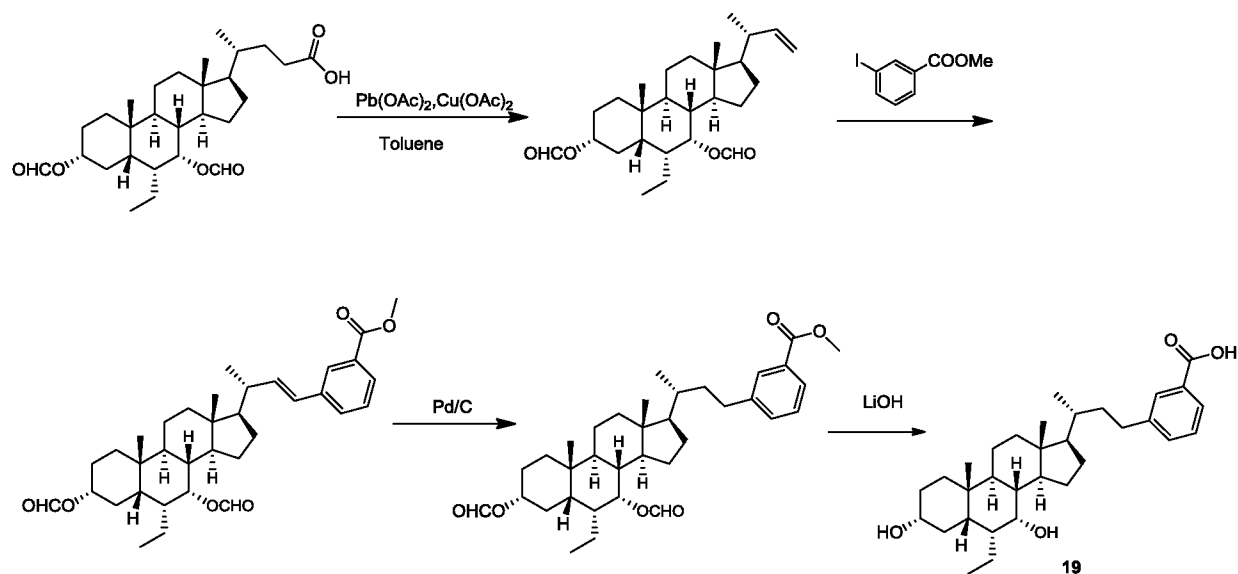
零度下向实施例 2A (280.0 毫克, 605 微摩尔), 三苯基磷 (476.0 毫克, 1.8 毫摩尔) 和咪唑 (124.0 毫克, 1.8 毫摩尔) 的甲苯 (4 毫升) 和乙腈 (1 毫升) 混合溶液中加入碘 (461.0 毫克, 1.8 毫摩尔), 反应体系在 25 摄氏度下反应 3 小时。饱和的亚硫酸钠溶液 (10 毫升) 加入反应体系, 水层用乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并有机层并用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 残余物通过柱色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 =20: 1) 得到实施例 2B (250.0 毫克, 70 %)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 5.20 (br. s., 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.01 - 1.72 (m, 10H), 1.46 - 1.06 (m, 17H), 0.97 - 0.89 (m, 9H), 0.66 (s, 3H).

实施例 17 和实施例 18

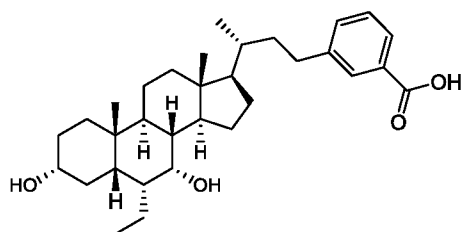


零度下向 6-羟基烟酸甲酯 (80.0 毫克, 523 微摩尔) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 毫升) 溶液加钠氢 (21.0 毫克, 523 毫摩尔, 60%)。半小时后, 零度下滴加实施例 2B (150.0 毫克, 262 微摩尔) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 毫升) 溶液。滴加完毕, 反应体系缓慢升至室温反应 12 小时。水 (3 毫升) 和一水合氢氧化锂 (55 毫克, 1.31 毫摩尔) 加入反应体系, 继续搅拌 3 小时。加入水 (10 毫升), 体系用盐酸 (1M) 调至 pH= 6, 用二氯甲烷: 甲醇=10:1 (10 毫升×3) 萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干。残余物通过制备薄层板 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 分离纯化得到实施例 17 (40 毫克, 29 %), ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.44 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=2.5, 9.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 2.02 - 1.11 (m, 27H), 0.98 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.95 - 0.88 (m, 6H), 0.71 (s, 3H)。以及实施例 18 (20 毫克, 14 %), ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.21 (dd, J=1.8, 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J=2.5 Hz, 2H), 3.78 - 3.58 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.02 - 1.22 (m, 27H), 1.01 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.95 - 0.90 (m, 6H), 0.72 (s, 3H).

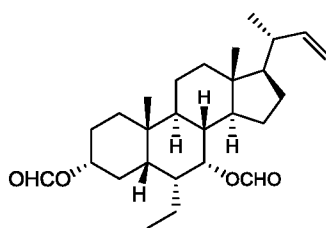
路线 3



实施例 19

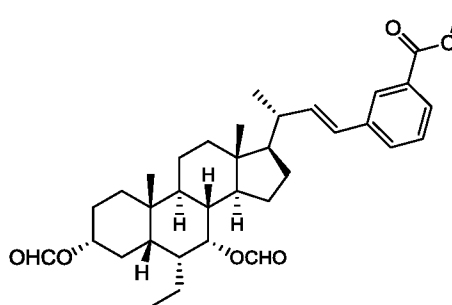


实施例 3A



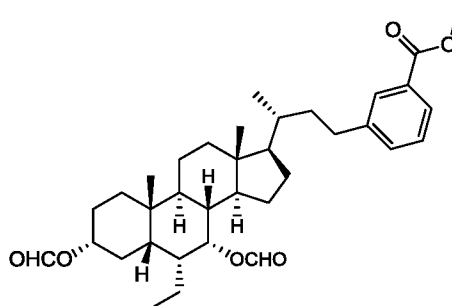
向实施例 2A (500.0 毫克, 1.1 毫摩尔), 醋酸铜 (99.0 毫克, 0.6 毫摩尔) 和醋酸铅 (2.4 克, 11.0 毫摩尔) 的甲苯 (5 毫升) 溶液中加入吡啶 (980.0 毫克, 12.4 毫摩尔), 反应体系 110 摄氏度下反应 12 小时。反应体系过滤, 滤液浓缩, 残余物通过柱色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=20: 1) 得到标题化合物 (120.0 毫克, 27.0 %)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.71 - 5.59 (m, 1H), 5.19 (br. s., 1H), 4.93 - 4.80 (m, 2H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 2.12 - 1.61 (m, 11H), 1.52 - 1.09 (m, 13H), 1.04 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

实施例 3B



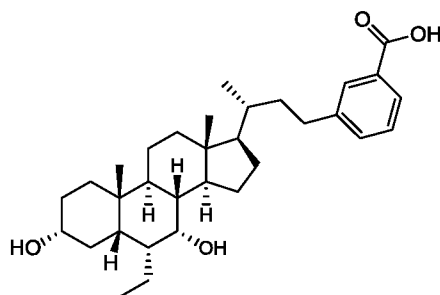
氮气下向实施例 3A (100.0 毫克, 0.2 毫摩尔), 碳酸钠 (74.0 毫克, 0.7 毫摩尔) 和四丁基溴化铵 (66.0 毫克, 0.2 毫摩尔) 的 N,N 二甲基甲酰胺 (2 毫升) 溶液中加入醋酸钯 (5.0 毫克, 23.0 微摩尔) 以及 2-碘代苯甲酸甲酯 (60.8 毫克, 0.2 毫摩尔), 反应体系 85 摄氏度下反应 12 小时。旋干溶剂, 水 (10 毫升) 加入反应体系, 水层用二氯甲烷 (20 毫升×3) 萃取, 合并有机层, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干, 残余物通过薄层制备色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 得到标题化合物 (80.0 毫克, 61.0%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 6.40 - 6.31 (m, 1H), 6.16 (dd, *J*=8.8, 15.8 Hz, 1H), 5.21 (br. s., 1H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.29 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.62 (m, 11H), 1.52 - 1.20 (m, 11H), 1.15 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 - 0.90 (m, 3H), 0.74 (s, 3H).

实施例 3C



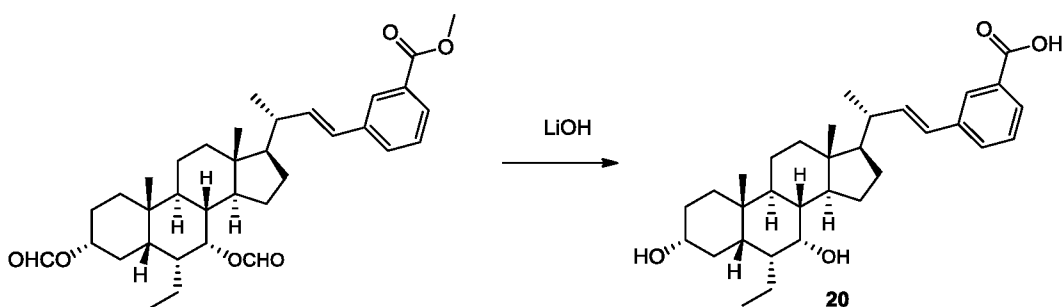
氮气下向实施例 3B (100.0 毫克, 0.2 毫摩尔) 的甲醇 (3 毫升) 溶液中加入湿钯碳 (50 毫克 10%), 反应体系在 25 摄氏度氢气条件 (15psi) 下反应 12 小时。反应体系过滤旋干, 得到实施例 3C (90.0 毫克, 90.0 %)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 5.18 (br. s., 1H), 4.76 - 4.51 (m, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 1.95 - 1.20 (m, 25H), 1.01 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 6H), 0.64 (s, 3H).

实施例 19

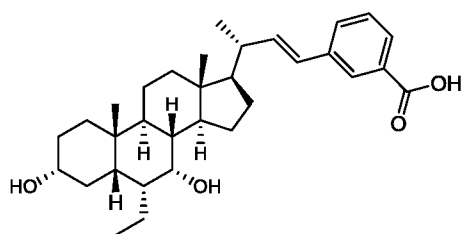


向实施例 3C (160.0 毫克, 282.0 微摩尔) 的四氢呋喃 (1 毫升), 甲醇 (1 毫升) 和水 (1 毫升) 溶液中加入氢氧化锂 (59.0 毫克, 1.4 毫摩尔)。反应体系在 20 摄氏度下反应 12 小时。水 (5 毫升) 加入反应体系, 体系用盐酸 (1M) 调至 pH=1-2, 水相用乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取体系, 合并有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干。残余物通过制备分离 (HCl) 分离纯化得到实施例 19 (80 毫克, 57%)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 7.93 - 7.76 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.60 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.27 (m, 25H), 1.09 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.94 - 0.91 (m, 6H), 0.70 (s, 3H).

路线 4



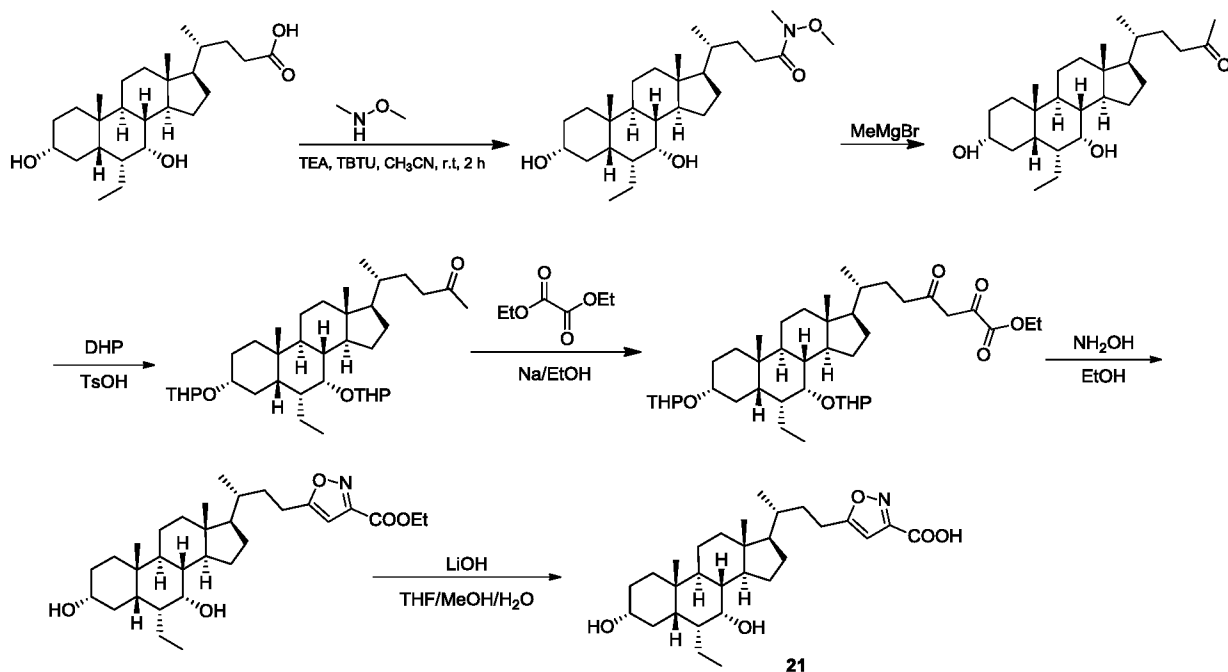
实施例 20



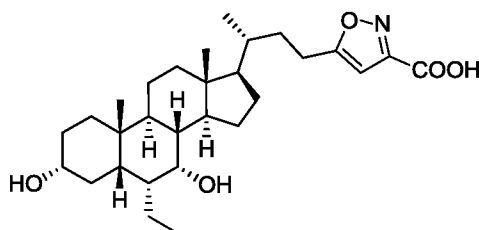
向实施例 3B (40.0 毫克, 70.8 微摩尔) 的四氢呋喃 (0.5 毫升), 甲醇 (0.5 毫升) 和水 (0.5 毫升) 溶液中加入氢氧化锂 (15 毫克, 0.35 毫摩尔)。反应体系在 20 摄氏度下反应 12 小时。水 (5 毫升) 加入反应体系, 体系用盐酸 (1M) 调至 pH=1-2, 水相用乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干。残余物通过薄层制备色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 =10: 1) 得到实施例 20 (25.0 毫克, 71.0%)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.00 (br. s., 1H), 7.84 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 6.46 - 6.32 (m, 1H), 6.19 (dd, J=8.8, 15.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.39 - 3.37 (m, 1H), 2.32 (d, J=6.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.29 (m, 22H), 1.17 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 6H), 0.78 (s,

3H).

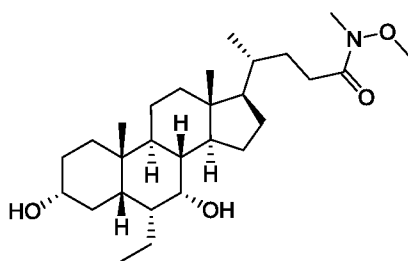
路线 5



实施例 21

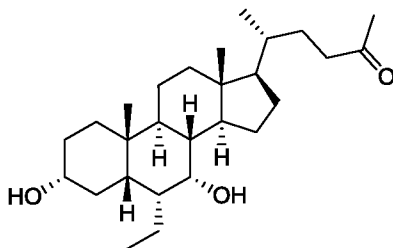


实施例 5A



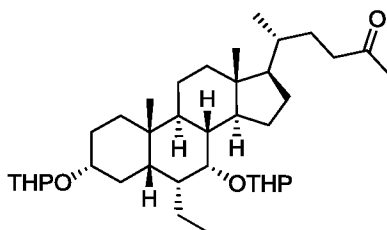
参考例 1 (100.0 毫克, 0.2 毫摩尔), 三乙胺 (48.0 毫克, 0.5 毫摩尔) 和 O,N -二甲基羟胺盐酸盐 (23.0 毫克, 0.2 毫摩尔) 的乙腈 (2 毫升) 混合物在 25 摄氏度搅拌 0.5 小时后, 加入 O -苯并三氮唑- N,N,N',N' -四甲基脲四氟硼酸 (95.0 毫克, 0.3 毫摩尔)。将所得混合物在 25 摄氏度搅拌 12 小时。真空旋蒸除去溶剂后, 残余物通过柱色谱纯化得到实施例 5A, 为白色固体 (90 毫克, 收率 82%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.73 - 3.67 (m, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 5H), 1.71 - 1.56 (m, 5H), 1.53 - 1.31 (m, 11H), 1.23 - 1.14 (m, 3H), 1.06 - 0.99 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.93 - 0.88 (m, 6H), 0.67 (s, 3H)。

实施例 5B



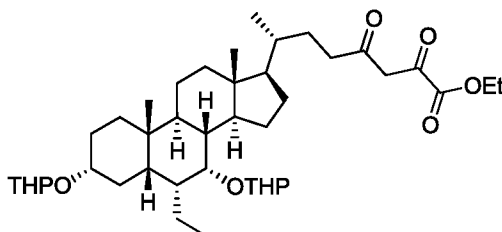
向实施例 5A (100.0 毫克, 0.2 毫摩尔) 的四氢呋喃 (5 毫升) 溶液在 0 摄氏度下加入甲基溴化镁 (0.4 毫升, 1.1 毫摩尔, 3N) 的乙醚溶液, 并且在 0 摄氏度下继续搅拌 30 分钟, 然后升至室温搅拌 12 小时, 加入冰水淬灭反应然后用乙酸乙酯(60 毫升×2)萃取, 水洗后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空除去溶剂后, 残余物通过制备型 TLC 纯化得到实施例 5B, 白色固体 (6 毫克, 收率 66%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.71 (br. s., 1H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.99 - 1.79 (m, 5H), 1.76 - 1.56 (m, 5H), 1.51 - 1.30 (m, 10H), 1.22 - 1.11 (m, 3H), 1.00 (dt, $J=3.3, 14.2$ Hz, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 9H), 0.66 (s, 3H).

实施例 5C



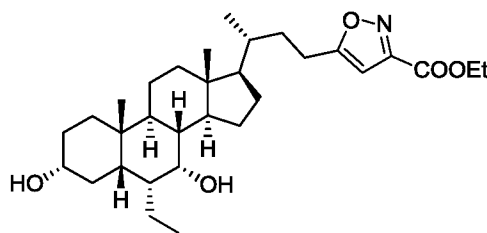
将实施例 5B (1.0 克, 2.4 毫摩尔) 溶 1,4-二氧六环 (20.0 毫升) 中, 加入 1,4-二氢吡喃 (2.0 克, 23.9 毫摩尔, 2.2 毫升) 和对甲苯磺酸 (90.9 毫克, 478.0 微摩尔), 反应液于三十摄氏度搅拌三十六小时。浓缩除去溶剂, 向反应液中加入水 (5 毫升), 乙酸乙酯萃取 (10 毫升×3)。有机层经水洗 (10 毫升), 无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗产物。粗产物经柱层析分离得到实施例 5C (450.0 毫克, 32.1% 产率, 无色油状物)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.73 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.55 - 3.31 (m, 4H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.34 (ddd, $J=5.8, 9.9, 16.0$ Hz, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 7H), 1.74 - 1.67 (m, 4H), 1.55 (br. s., 4H), 1.41 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.33 - 1.27 (m, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.69 - 0.59 (m, 3H).

实施例 5D



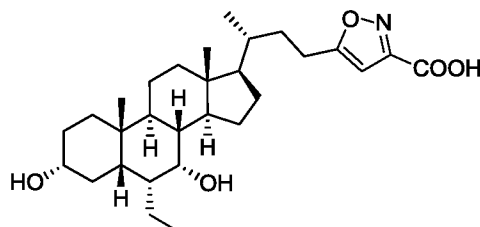
将金属钠（68.2毫克，3.0毫摩尔）溶解于无水乙醇中（5毫升），冷却至零摄氏度时，缓慢加入实施例5C（170.0毫克，296.8微摩尔，溶于无水乙醇2毫升），于零摄氏度继续搅拌半小时。然后逐滴加入草酸二乙酯（65.0毫克，445.1微摩尔，60.8微升，溶于无水乙醇1毫升），反应液于零摄氏度搅拌半小时后升温至二十五摄氏度并继续搅拌三十五小时。向反应液中加入乙醇（6毫升），浓缩除去溶剂，加入乙酸乙酯（40毫升），冰浴搅拌下加入两摩尔柠檬酸水溶液（至pH=5-6），水相经乙酸乙酯萃取（10毫升×2）。有机层经水洗（10毫升），食盐水洗（10毫升），无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗产物。粗产物经柱层析分离得到实施例5D（90.0毫克，44.2%产率）。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.73 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.57 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.36 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 2H), 3.70 (br. s., 1H), 3.52 - 3.34 (m, 3H), 2.54 (ddd, *J*=5.1, 10.3, 15.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.82 (br. s., 3H), 1.74 - 1.67 (m, 4H), 1.53 (br. s., 7H), 1.38 (s, 3H), 1.26 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.16 (d, *J*=9.8 Hz, 2H), 0.95 (d, *J*=6.5 Hz, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.71 - 0.59 (m, 3H)。

实施例 5E



将实施例5D（90.0毫克，131.0微摩尔）溶于乙醇（3.0毫升），加入盐酸羟胺（27.3毫克，393.0微摩尔），反应液于八十摄氏度搅拌五小时。浓缩除去溶剂，向反应液中加入水（5毫升），水相用乙酸乙酯萃取（10毫升×3）萃取。有机层经水洗（10毫升），无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压并旋干。粗产物无需纯化得到实施例5E（86.0毫克，粗产物，黄色油状物）。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.39 (s, 1H), 4.43 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.72 (br. s., 1H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 2.90 - 2.64 (m, 2H), 2.42 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 2H), 1.75 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.69 (br. s., 4H), 1.60 (d, *J*=3.3 Hz, 3H), 1.48 (d, *J*=7.5 Hz, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.28 (br. s., 4H), 1.20 (d, *J*=8.5 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 - 0.88 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

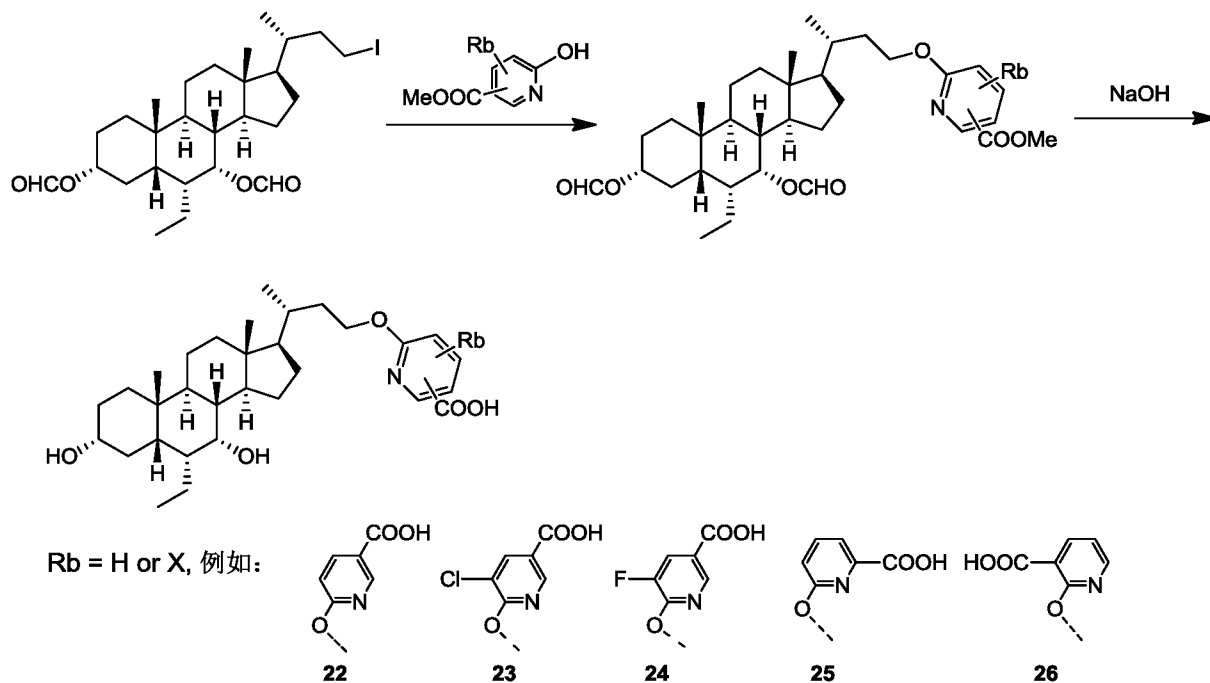
实施例 21



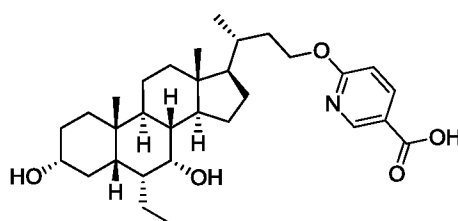
将实施例5E（115.0毫克，222.9微摩尔）溶于四氢呋喃（1.0毫升），水（1.0毫升）和甲醇（1.0毫升）中，加入一水合氢氧化锂（93.6毫克，2.2毫摩尔），反应液于二十五摄氏度搅拌十二小时。反应液用一

摩尔盐酸酸化（至pH=5-6），乙酸乙酯萃取（10毫升×3）。有机层经水洗（10毫升），无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压旋干，粗产物经薄层层析色谱分离得到实施例21(28.0毫克，25.8%产率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 6.41 (s, 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.31 (br. s., 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.03 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 5H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.64 (br. s., 1H), 1.58 - 1.50 (m, 5H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 3H), 1.32 - 1.27 (m, 3H), 1.24 (d, *J*=9.5 Hz, 2H), 1.05 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 - 0.89 (m, 3H), 0.71 (s, 3H).

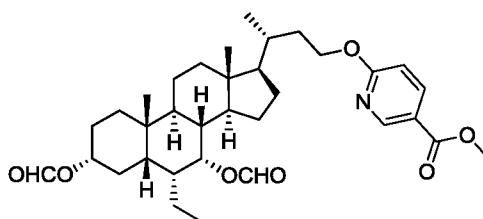
路线 6



实施例22



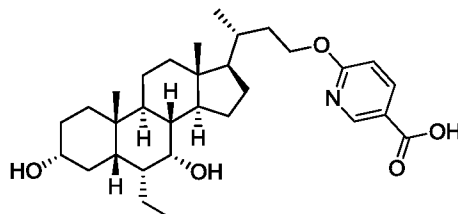
实施例 6A



向 6-羟基烟酸甲酯（438.7 毫克，2.9 毫摩尔），实施例 1B（800 毫克，1.4 毫摩尔）的氯仿（20 毫升）溶液加碳酸银（790 毫克，2.9 毫摩尔）。反应体系在 60℃ 下反应 72 小时。过滤，浓缩，残余物通过柱分离（石油醚：乙酸乙酯=10: 1）得到标题化合物 6A（400 毫克，47.9 %）。¹H NMR (400MHz,

CHLOROFORM- d) δ 8.82 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.74 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.21 (br. s., 1H), 4.80 - 4.61 (m, 1H), 4.48 - 4.27 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.02 - 1.63 (m, 11H), 1.46 - 1.09 (m, 14H), 1.02 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

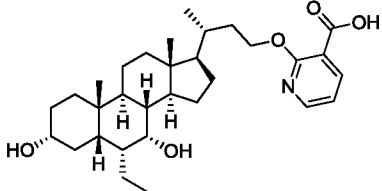
实施例 22



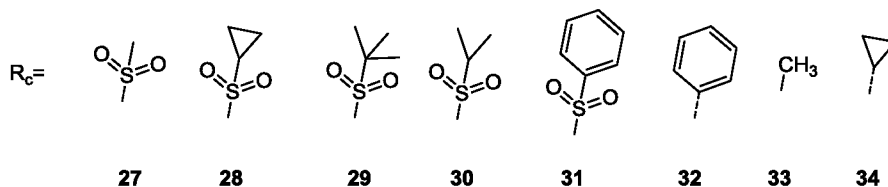
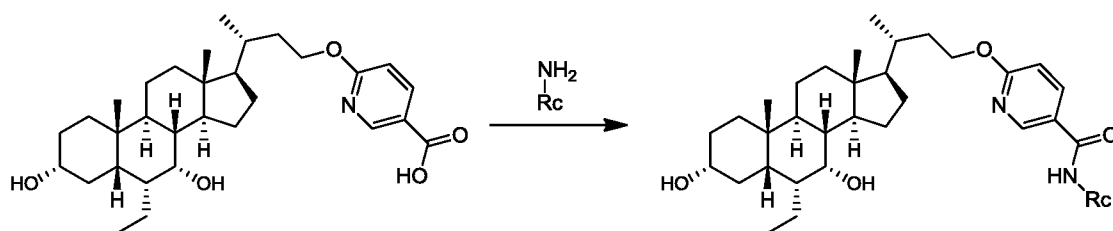
向实施例 6A (800 毫克, 1.4 毫摩尔) 的甲醇 (10 毫升) 溶液加 10% 的氢氧化钠溶液 (甲醇和水的体积比为 1:1) (600 毫克, 15 毫摩尔, 6 毫升), 反应体系在 70°C 下反应 2 小时。旋干溶剂, 体系用稀盐酸 (1M) 调至 pH=1-2, 并用二氯甲烷:甲醇=10:1 (20 毫升 $\times$ 3) 萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物通过制备色谱纯化得到标题化合物 22 (460 毫克, 64% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.78 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=2.3, 8.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.56 - 4.23 (m, 2H), 3.68 (br. s., 1H), 3.35 - 3.34 (m, 1H), 2.04 - 1.17 (m, 25H), 1.07 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.96 - 0.89 (m, 6H), 0.74 (s, 3H)。

实施例 23-26 的制备参考标题化合物 22 的操作

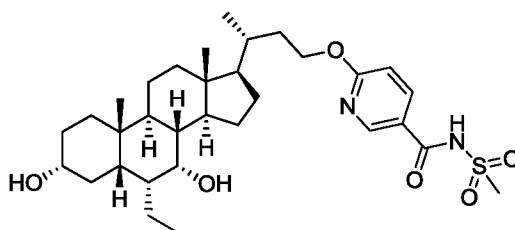
化合物编号	收率%	化合物结构	^1H NMR
实施例 23	47.2%		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.68 (br. s., 1H), 8.24 (s, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.37 (s, 1H), 2.04 - 1.18 (m, 25H), 1.08 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 6H), 0.73 (s, 3H)
实施例 24	56.6%		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.58 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=1.8, 10.5$ Hz, 1H), 4.66 - 4.37 (m, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 2.08 - 1.20 (m, 25H), 1.08 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 6H), 0.73 (s, 3H)
实施例 25	56.7%		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.73 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 3.68 (br s, 1H), 2.02 - 1.10 (m, 25H), 1.08 (br d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 6H), 0.74 (s, 3H)

实施例 26	75.6%		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.30 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=1.3, 5.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.57 - 4.29 (m, 2H), 3.66 (br s, 1H), 2.08 - 1.10 (m, 25H), 1.06 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 6H), 0.73 (s, 3H)
--------	-------	---	---

路线 7



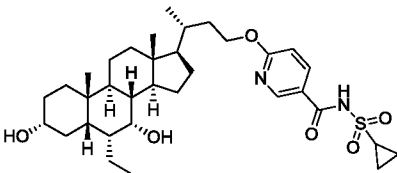
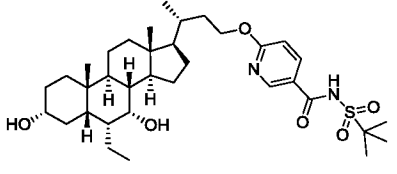
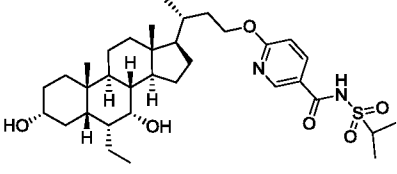
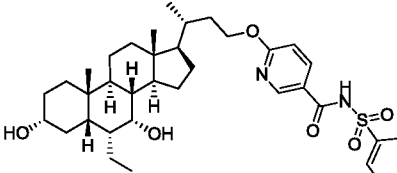
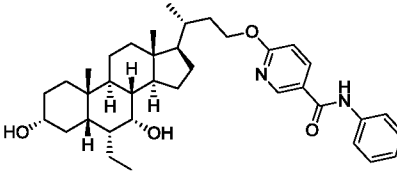
实施例 27

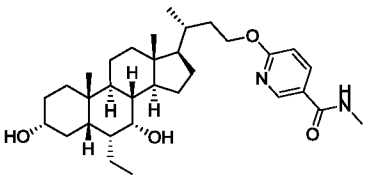
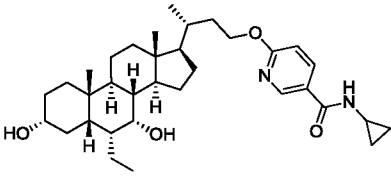


向实施例 22 (100.0 毫克, 194.7 微摩尔), DCC (60.3 毫克, 292 微摩尔) 和 DMAP (23.8 毫克, 194.7 微摩尔) 的二氯甲烷 (5 毫升) 溶液加甲基磺酰胺 (37 毫克, 389.3 微摩尔)。反应体系在 25°C 下反应 12 小时。水 (5 毫升) 加入体系, 体系用稀盐酸 (1M) 调至 $\text{pH}=2$, 并用二氯甲烷 (10 毫升 $\times$ 3) 萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物通过制备色谱纯化得到实施例 27 (25 毫克, 21.7% 产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.74 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=2.3, 8.8$ Hz, 1H), 7.06 - 6.87 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 3.67 (br s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.03 - 1.27 (m, 25H), 1.07 (br d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 6H), 0.73 (s, 3H)。

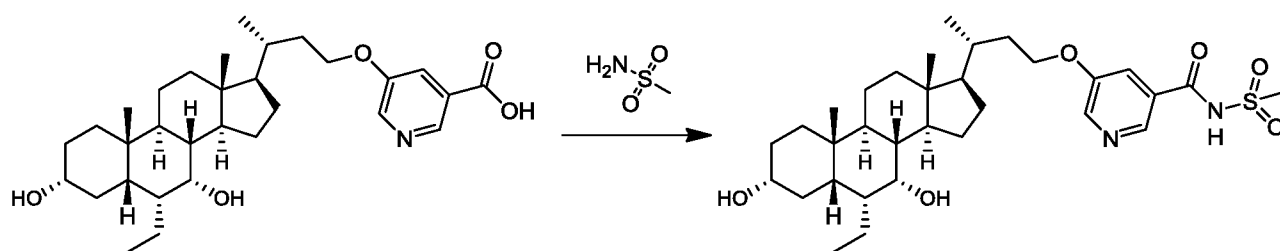
实施例 28-34 的制备参考标题化合物 27 的操作

化合物编号	收率%	化合物结构	$^1\text{HNMR}$
-------	-----	-------	-----------------

实施例 28	50.0		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.72 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=2.4$, 8.9 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 2H), 3.65 (br s, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.02 - 1.15 (m, 29H), 1.05 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 6H), 0.71 (s, 3H)
实施例 29	26.0		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.69 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=2.4$, 8.9 Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 2H), 3.66 (br s, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.05 - 1.57 (m, 15H), 1.50 (s, 9H), 1.33 - 1.09 (m, 10H), 1.05 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 6H), 0.71 (s, 3H)
实施例 30	39.8		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=2.5$, 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 2H), 3.91 (quin, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 1H), 2.05 - 1.49 (m, 16H), 1.42 (d, $J=7.0$ Hz, 6H), 1.39 - 1.08 (m, 9H), 1.05 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 6H), 0.72 (s, 3H)
实施例 31	68.5		^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 8.62 (br s, 1H), 8.09 (br d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.96 (br d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 6.78 - 6.63 (m, 1H), 6.70 (br d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 2H), 3.64 (br s, 1H), 3.37 (br s, 1H), 1.98 - 1.66 (m, 12H), 1.63 - 1.48 (m, 5H), 1.45 - 1.02 (m, 15H), 0.97 - 0.89 (m, 4H), 0.85 - 0.78 (m, 6H), 0.59 (s, 3H).
实施例 32	76.8		^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 8.74 (br s, 1H), 8.19 - 8.01 (m, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.60 (br d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.30 (br t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 4.46 - 4.23 (m, 2H), 3.64 (br s, 1H), 3.34 (br s, 1H), 1.97 - 1.68 (m, 15H), 1.63 - 1.49 (m, 5H), 1.46 - 1.03 (m, 15H), 1.00 - 0.88 (m, 4H), 0.86 - 0.79 (m, 7H), 0.62 (s, 3H).

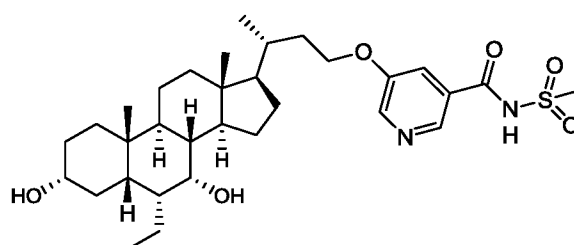
实施例 33	69.6		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.21 - 8.01 (m, 1H), 6.89 (br s, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.04 - 1.25 (m, 25H), 1.07 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.95 - 0.94 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 6H), 0.74 (s, 3H)
实施例 34			¹ H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.12 (br s, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 1H), 4.69 - 4.38 (m, 2H), 3.65 - 3.28 (m, 5H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.09 - 1.57 (m, 13H), 1.52 - 1.13 (m, 13H), 1.08 - 0.96 (m, 4H), 0.93 - 0.76 (m, 11H), 0.69 (s, 3H).

路线 8



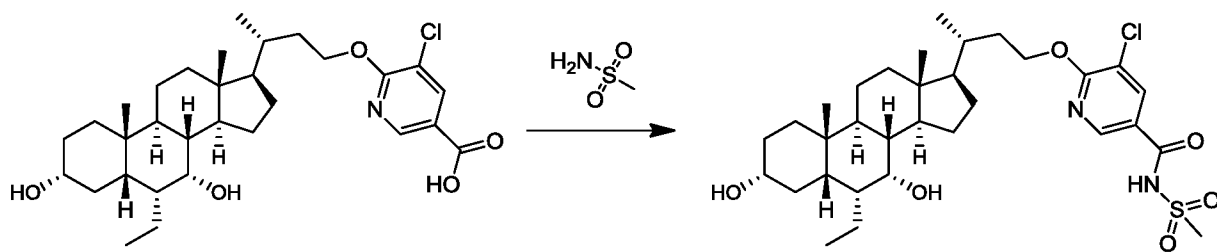
35

实施例35



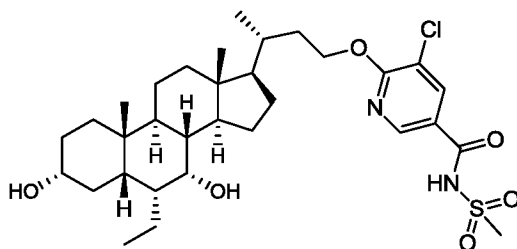
实施例 35 的合成以实施例 11 为原料, 操作参考实施例 27 的合成, 收率 17.4%, ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.95 - 8.70 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 3.67 (br s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.33 - 3.32 (m, 1H), 2.02 - 1.16 (m, 25H), 1.08 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.94 - 0.88 (m, 6H), 0.74 (s, 3H)。

路线 9



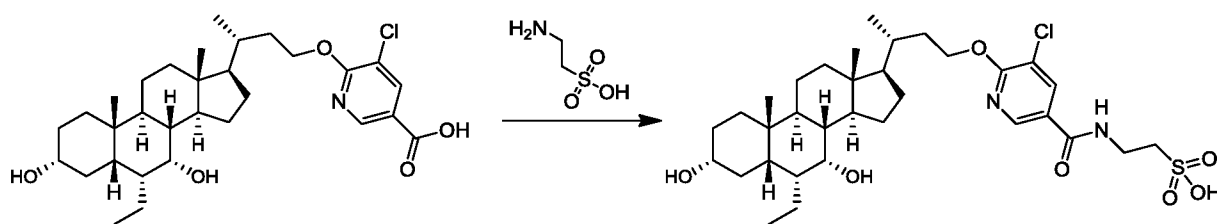
36

实施例36



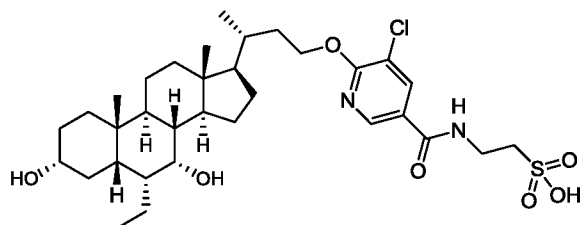
实施例 36 的合成以实施例 23 为原料, 操作参考实施例 27 的合成, 收率 17.5%, ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.60 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 2H), 3.69 (br s, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.96 - 1.15 (m, 25H), 1.01 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.89 - 0.81 (m, 6H), 0.66 (s, 3H)。

路线 10



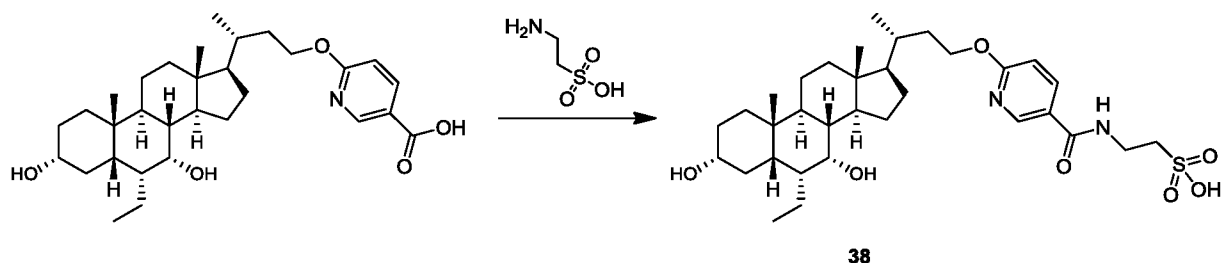
37

实施例37

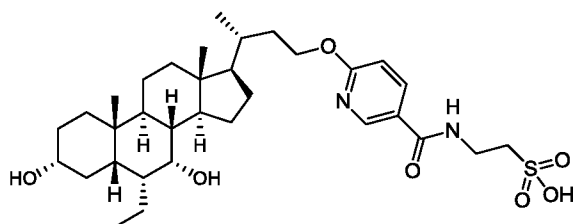


实施例 37 的合成以实施例 23 为原料, 操作参考实施例 27 的合成, 收率 60.8%, ^1H NMR (400MHz, METHANOL-d_4) δ 8.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 2H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.66 (br s, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 3.11 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.06 - 1.23 (m, 25H), 1.06 (br d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.96 - 0.86 (m, 6H), 0.71 (s, 3H)。

路线 11

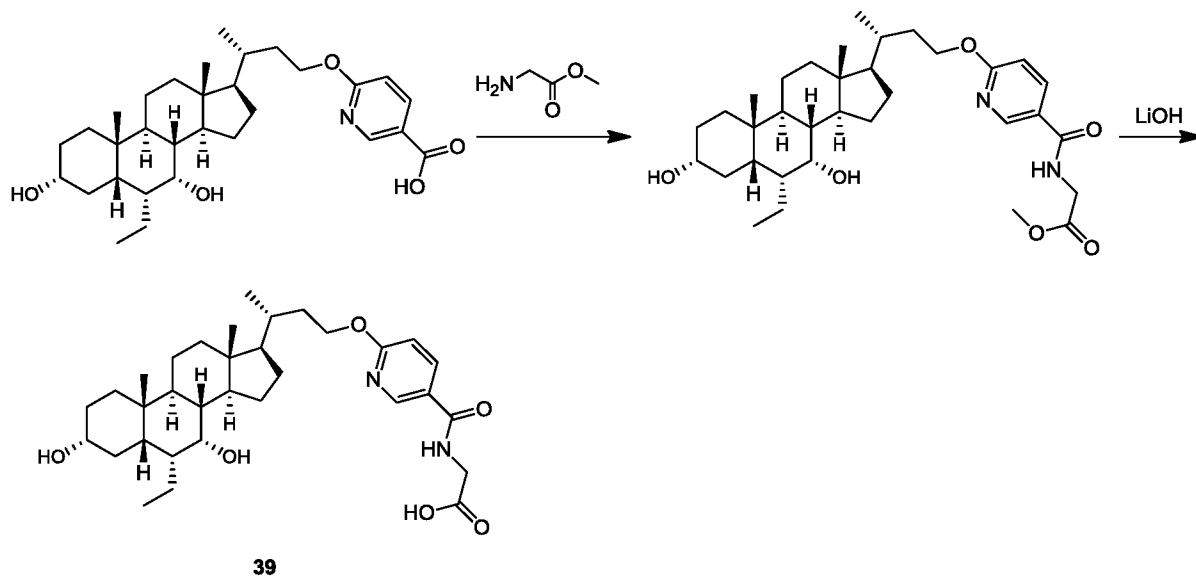


实施例38

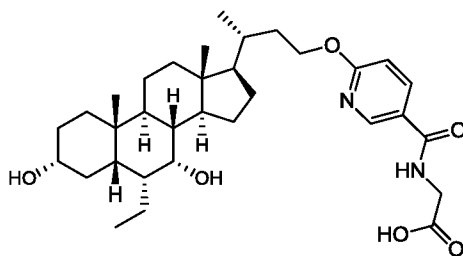


实施例 38 的合成以实施例 22 为原料, 操作参考实施例 27 的合成, 收率 53%, ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 8.63 – 8.62 (m, 1H), 8.09 – 8.06 (m, 1H), 6.84 – 6.82 (m, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 3H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 3.12 – 3.08 (m, 2H), 1.99 – 1.20 (m, 25H), 1.06 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.94 – 0.90 (m, 6H), 0.73 (s, 3H)。

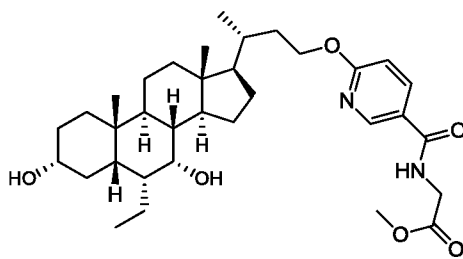
路线 12



实施例39

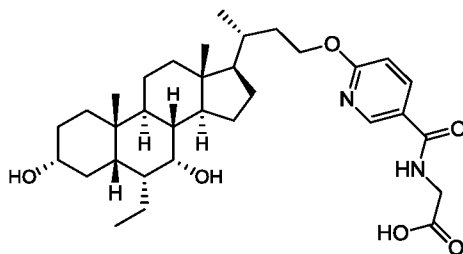


实施例 12A



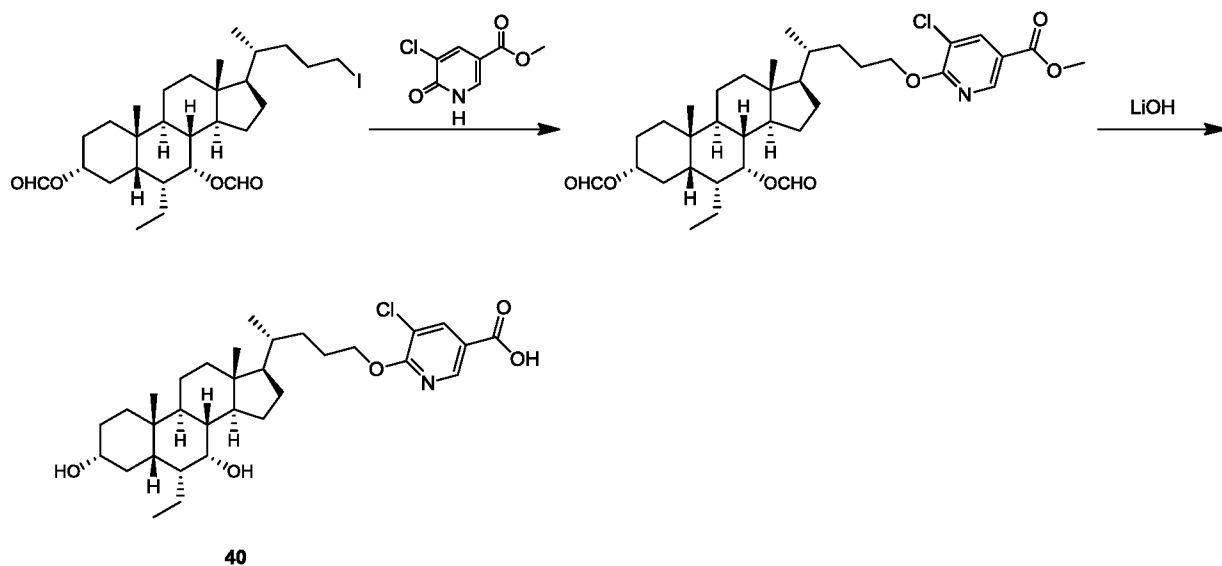
甘氨酸盐酸盐（14 毫克，112 微摩尔）和三乙胺（20.0 微升，146 微摩尔）的乙酸乙酯（5 毫升）溶液在 20 摄氏度下反应 0.5 小时。实施例 22（50 毫克，97 微摩尔）和 2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉（36 毫克，146 微摩尔）加入体系。反应体系在 65 摄氏度下反应 10 小时。水（5 毫升）加入体系中，水相用乙酸乙酯（15 毫升×2）萃取。合并有机相，有机相依次用 0.5 N 氢氧化钠水溶液（15 毫升），水（15 毫升）0.5 N 盐酸（15 毫升）和水（15 毫升）洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并旋干。粗品通过制备分离（TFA）分离纯化得到实施例 12A（25 毫克，43.9 %）。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.66 – 8.65 (m, 1H), 8.08 – 8.05 (m, 1H), 6.81 – 6.67 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.42 – 4.24 (m, 2H), 4.35 – 4.24 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 – 3.71 (m, 1H), 3.46 – 3.44 (m, 1H), 1.99 - 1.20 (m, 25H), 1.03 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.92 - 0.88 (m, 6H), 0.68 (s, 3H).

实施例39

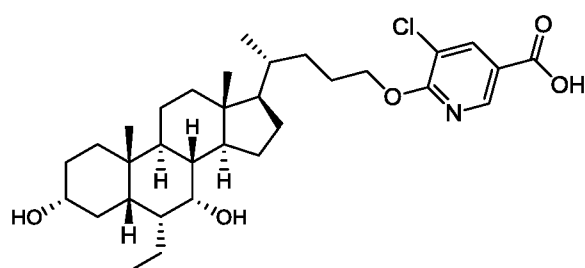


向实施例 12A（25.0 毫克，42.7 微摩尔）的四氢呋喃（3 毫升），甲醇（1 毫升）和水（2 毫升）溶液中加入氢氧化锂（8.9 毫克，213.7 微摩尔）。反应体系在 30 摄氏度下反应 4 小时。体系用盐酸（1M）调至 pH=5，水相用乙酸乙酯（20 毫升×2）萃取体系，合并有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并旋干。残余物通过制备 TLC 分离，得到实施例 39（24 毫克，98 %）。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 8.66 – 8.65 (m, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 1H), 6.84 – 6.82 (m, 1H), 4.48 – 4.29 (m, 2H), 4.09 – 4.08 (m, 3H), 3.66 – 3.65 (m, 1H), 1.99 - 1.20 (m, 25H), 1.06 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.92 - 0.88 (m, 6H), 0.72 (s, 3H).

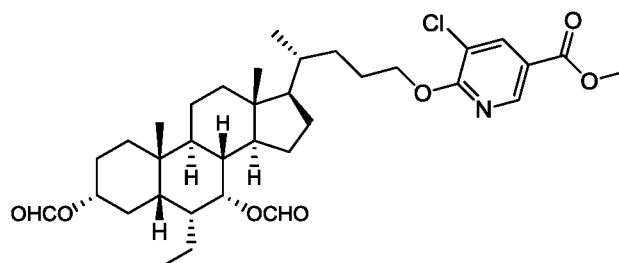
路线 13



实施例40

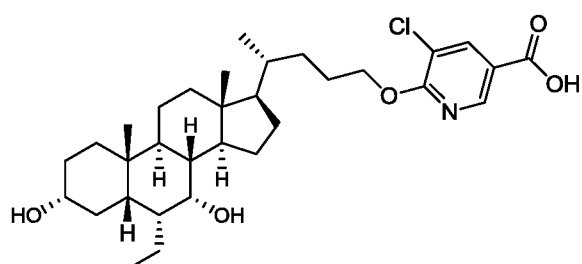


实施例 13A



以实施例 2B 为原料, 实施例 13A 的操作参考实施例 6A 的合成, 收率 16.3%, ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.69 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.06 - 1.66 (m, 15H), 1.31 - 1.04 (m, 10H), 0.97 - 0.81 (m, 9H), 0.67 (s, 3H)。

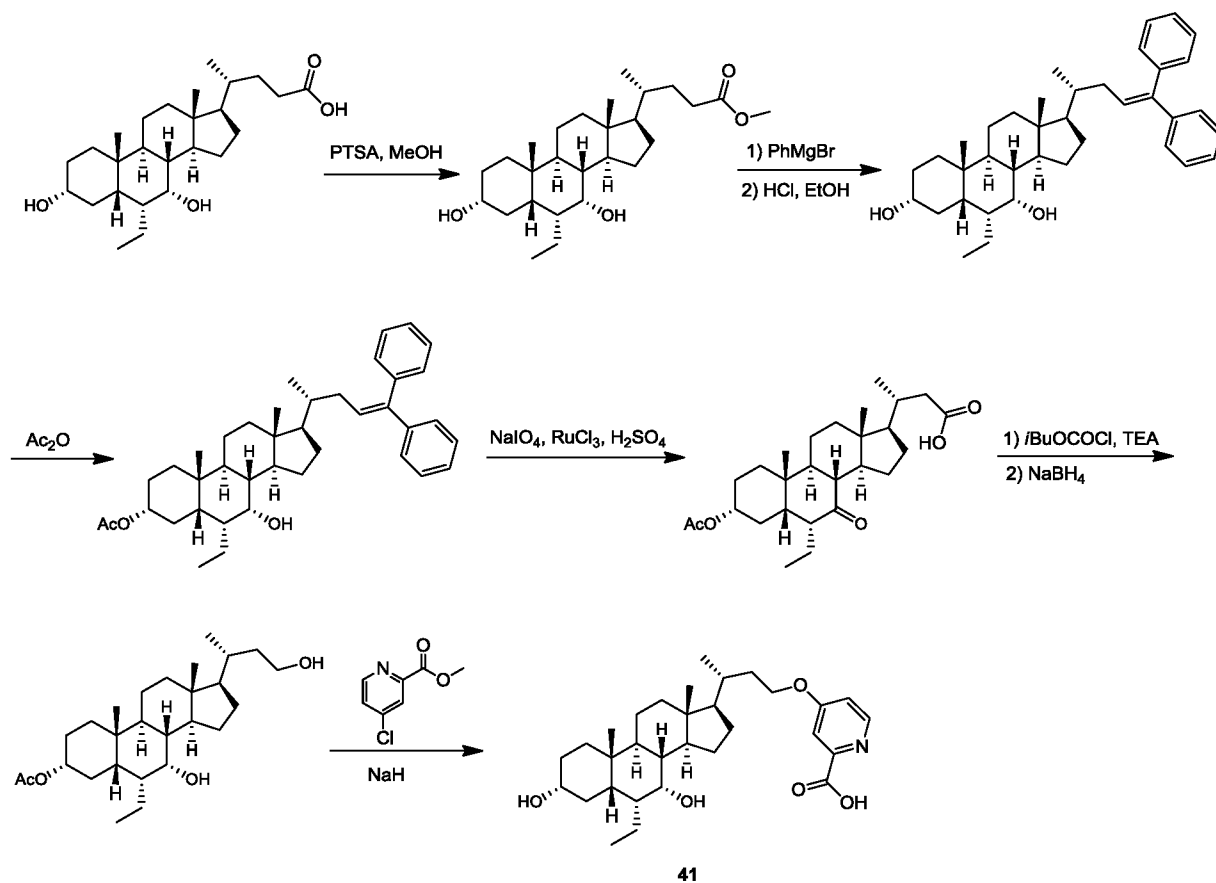
实施例40



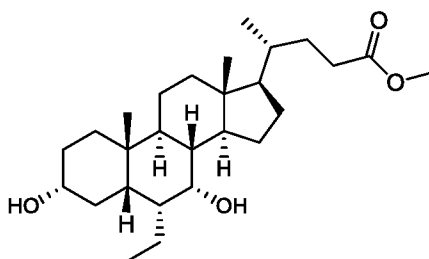
实施例 40 的操作参考实施例 22 的合成, 收率 96.4%, ^1H NMR (400MHz, METHANOL-d_4) δ = 8.74 (d,

$J=2.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.72 (br s, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 2.11 - 1.23 (m, 27H), 1.07 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.00 - 0.93 (m, 6H), 0.77 (s, 3H)。

路线 14

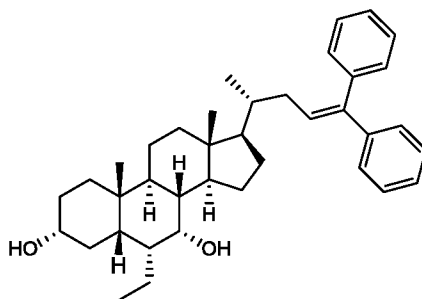


实施例 14A



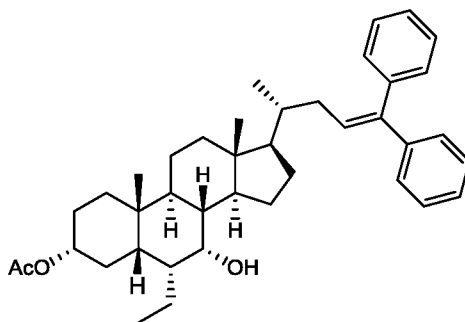
向参考例 1 (40.0 克, 95.1 毫摩尔) 的甲醇 (500 毫升) 溶液中加入对甲苯磺酸 (4.0 克, 21.0 毫摩尔)。反应体系在 70°C 下反应 3 小时。旋干溶剂, 体系用二氯甲烷 (500 毫升) 稀释, 有机相依次经饱和碳酸钠水溶液 (3x100 毫升)、水溶液 (100 毫升) 和饱和食盐水 (100 毫升) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。无需纯化得到实施例 14A (41 克, 100% 产率), 可直接用于下步反应。

实施例 14B



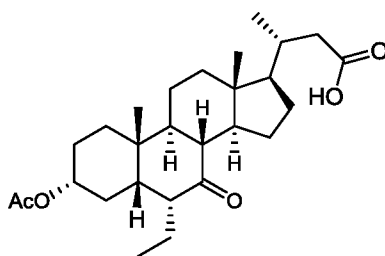
将实施例 14A (41 克, 95.1 毫摩尔) 溶于无水四氢呋喃 (300 毫升) 溶液中, 氮气保护下升温至 50 度, 缓慢滴加甲基溴化镁 (800 毫升, 1M) 的四氢呋喃溶液, 滴加完毕后将反应液冷却至室温并搅拌过夜, 反应结束后, 加入环己烷 (25 毫升), 过滤, 滤渣溶于 3N 的盐酸 (800 毫升) 水溶液和二氯甲烷 (200 毫升) 的混合溶液中, 继续搅拌 30 分钟, 反应结束后, 将有机相与水相分离, 水相继续用二氯甲烷 (2 x 200 毫升) 萃取, 合并有机相并依次经水溶液 (100 毫升) 和饱和食盐水 (100 毫升) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。无需纯化得到实施例 14B (51 克, 100% 产率), 可直接用于下步反应。

实施例 14C



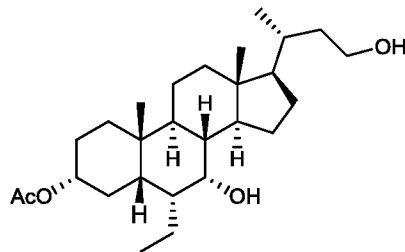
将乙酸酐 (9.9 毫升, 105.1 毫摩尔), 吡啶 (1.6 毫升, 19.8 毫摩尔) 以及 4-二甲基氨基吡啶 (0.8 克, 6.6 毫摩尔) 加入到实施例 14B (51 克, 95.1 毫摩尔) 的无水四氢呋喃 (300 毫升) 溶液中, 反应液在室温下搅拌过夜, 反应结束后, 用水溶液 (100 毫升) 稀释, 水相用二氯甲烷 (3 x 150 毫升) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (100 毫升) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。无需纯化得到实施例 14C (55 克, 100% 产率), 可直接用于下步反应。¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.66 (3H, s, CH₃-18); 0.77 (3H, s, CH₃-26); 1.00 (3H, d, CH₃-21); 1.20 (3H, s, CH₃-19); 1.96 (3H, s, AcO), 2.18-2.31 (1H, m, CH-22); 3.70 (1H, m, CH-7); 4.55 (1H, m, CH-3); 6.11 (1H, dd, =6.2 Hz, J₂=8.3 Hz; CH-23); 7.14-7.36 (10H, m, Ph).

实施例 14D



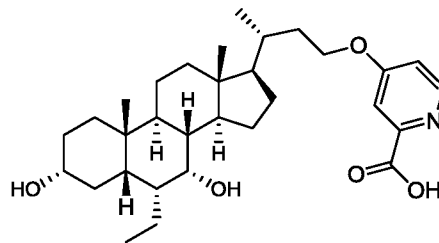
高碘酸钠 (13.2 克, 61.9 毫摩尔) 溶于水 (13 毫升) 和 2N 的硫酸水溶液 (1.7 毫升) 中, 搅拌 15 分钟后, 反应液冷却至 0 度并加入三氯化钨 (71.3 毫克, 0.4 毫摩尔), 反应液继续搅拌至颜色变为亮黄色。向反应液中加入乙酸乙酯 (27 毫升) 和乙腈 (20 毫升) 并继续搅拌 5 分钟。0 度下向上述反应液中加入实施例 14C (4 克, 6.9 毫摩尔), 待反应结束后, 过滤, 滤液泼入水中, 并用乙酸乙酯 (3 x 100 毫升) 萃取, 合并有机相并用饱和硫代硫酸钠 (200 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干后经硅胶柱层析分离得到实施例 14D (2.7 克, 89% 收率)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.71 (3H, s, CH₃-18); 0.86-1.07 (9H, m, CH₃-19, CH₃-21, C-24); 2.03 (3H, s, AcO); 4.48-4.61 (1H, m, CH-3).

实施例 14E



将三乙胺 (6.7 毫升, 3.4 毫摩尔) 加入到实施例 14D (1 克, 2.2 毫摩尔) 和氯甲酸异丁酯 (3.5 毫升, 2.7 毫摩尔) 的四氢呋喃 (20 毫升) 中, 1 小时后反应结束, 反应液过滤, 0 度下向滤液中分批加入硼氢化钠 (847 毫克, 22.4 毫摩尔), 待反应结束后, 加入水 (3 毫升) 来淬灭反应, 并在室温下继续搅拌 2 小时, 随后用 3N 的稀盐酸水溶液酸化, 并用乙酸乙酯 (3 x 15 毫升) 萃取, 并有机相并用饱和食盐水 (15 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干后经硅胶柱层析分离得到实施例 14E (800 毫克, 85% 收率)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.67 (3H, s, CH₃-18); 0.86-0.97 (9H, m, CH₃-19, CH₃-21, CH₃-24); 2.03 (3H, s, AcO); 3.72 (3H, m, (2H, m, CH-7, CH-23); 4.48-4.61 (1H, m, CH-3).

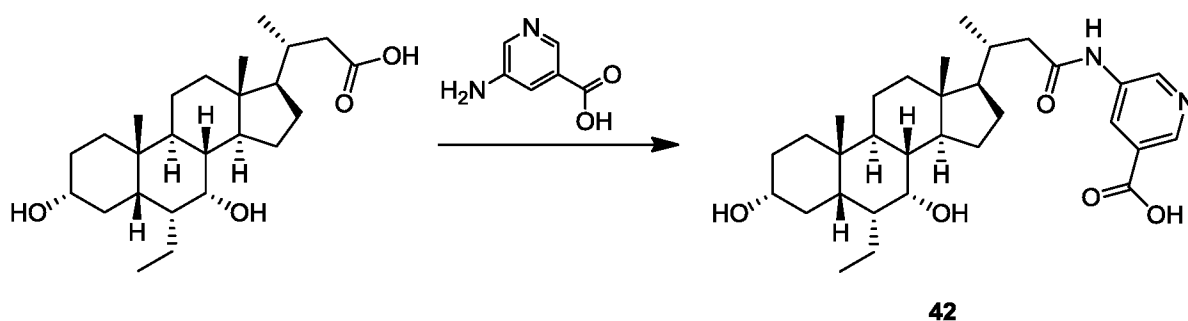
实施例 41



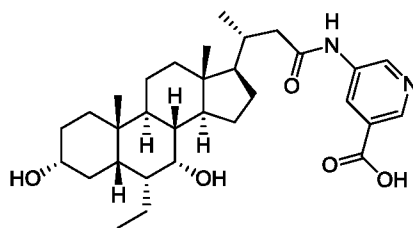
零度下向实施例 14E (100 毫克, 230.1 微摩尔) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 毫升) 溶液中加入钠氢 (18.4 毫克, 460.1 微摩尔, 60%)。半小时后, 零度下缓慢滴加甲基-4-氯吡啶-2-甲酸酯 (78.9 毫克, 460.1 微摩尔) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 毫升) 溶液。滴加完毕, 反应体系缓慢升至室温反应 12 小时。加入水 (10 毫升), 反应体系用盐酸 (1M) 调至 pH=6, 二氯甲烷 (10 毫升 x 3) 萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干。向残余物的甲醇溶液 (1 毫升) 加 10% 的氢氧化钠溶液 (甲醇和水的体积比为 1:1) (50 毫克, 1.3 毫摩尔, 0.5 毫升), 反应体系在 70°C 下反应 2 小时。旋干溶剂, 体系用稀盐酸 (1M)

调至 pH=1-2, 并用二氯甲烷:甲醇=10:1 (10 毫升×3) 萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物通过制备色谱纯化得到实施例 41 (5 毫克, 4%产率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.67 (br d, *J*=6.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.69 (br d, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.50 (br d, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.78 - 3.59 (m, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 2.18 - 1.17 (m, 25H), 1.10 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 6H), 0.76 (s, 3H)。

路线 15

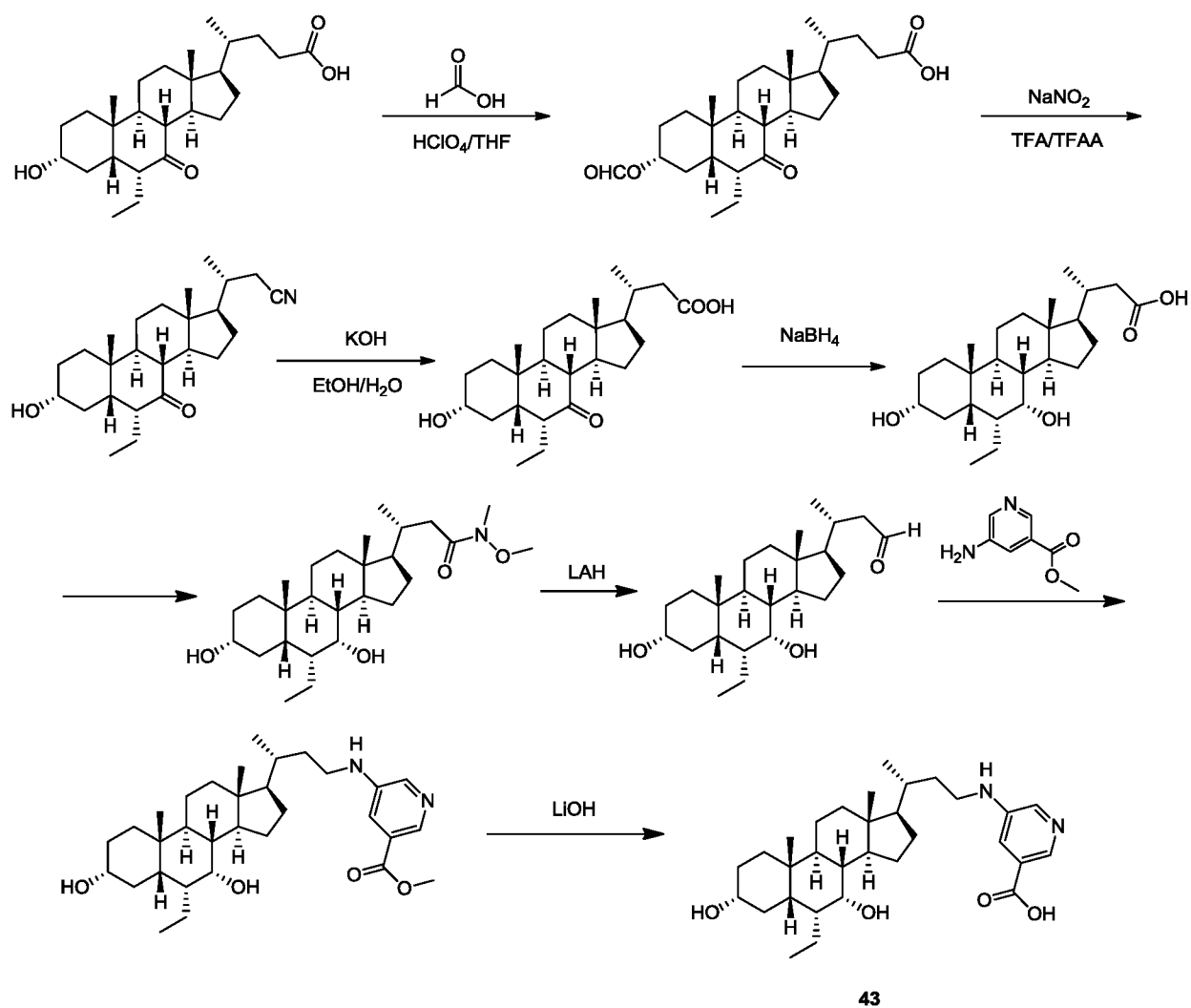


实施例 42

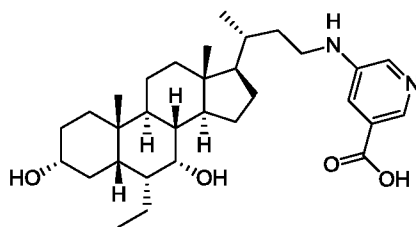


向实施例16D (100.0毫克, 245.9微摩尔) 和5-氨基吡啶-3-甲酸 (50.0毫克, 295微摩尔) 的DMF (5毫升) 溶液中加入1,3-二环己基碳二亚胺 (101.5毫克, 492微摩尔) 和4-二甲基氨基吡啶 (1.5毫克, 12.3微摩尔)。反应体系在30 摄氏度下反应16小时。氢氧化锂 (10.3毫克, 246微摩尔) 的水 (2.0毫升) 溶液加入体系。反应体系在30 摄氏度下反应2小时。体系用盐酸 (1M) 调至pH= 4, 水相用二氯甲烷/甲醇 (10:1) (20毫升×3) 萃取体系, 合并有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干。残余物通过制备分离(HCl) 分离纯化得到实施例42 (20毫克, 15.4 %)。 ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 9.14 – 9.13 (m, 1H), 8.90 – 8.89 (m, 1H), 8.71 – 8.70 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 2.64 – 2.61 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.20 (m, 25H), 1.07 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.95 - 0.91 (m, 6H), 0.78 (s, 3H)。

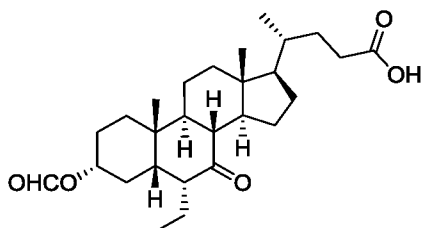
路线 16



实施例 43



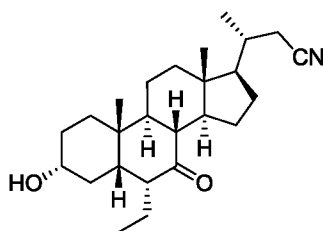
实施例 16A



将参考例1F（10.0克， 23.9毫摩尔）溶于四氢呋喃（60.0毫升），加入高氯酸（240.0毫克， 2.4毫摩尔， 144.6 微升）（大约10滴）， 于三十摄氏度下，半小时内逐滴加入甲酸（40.3克， 874.7毫摩尔， 33.0毫升），反应液于五十摄氏度搅拌十一小时。浓缩除去溶剂，向反应液中加入水（35.0毫升），乙酸乙酯萃取（30.0毫升 × 3）。有机层经水洗（10.0毫升 × 2）， 无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到

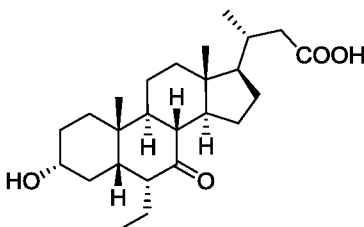
粗产物。粗产物经柱层析分离得到实施例16A (7.0克, 15.7毫摩尔, 65.6% 产率, 白色固体)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.01 (s, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.89 (d, J =13.1 Hz, 2H), 1.82 (dd, J =5.5, 16.8 Hz, 2H), 1.75 (dd, J =6.5, 14.1 Hz, 3H), 1.71 (br. s., 1H), 1.58 - 1.30 (m, 7H), 1.26 (s, 3H), 1.23 - 1.02 (m, 4H), 0.95 (d, J =6.5 Hz, 3H), 0.83 (t, J =7.4 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

实施例 16B



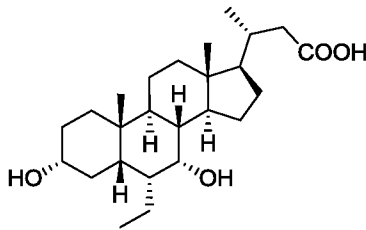
零摄氏度下将实施例16A (5.8克, 13.0毫摩尔) 溶于三氟乙酸 (40.0毫升) 和三氟乙酸酐 (20.5克, 97.4 毫摩尔), 待固体溶解后, 分批加入亚硝酸钠 (2.7克, 39.0毫摩尔), 于零摄氏度继续搅拌一小时, 升温至四十摄氏度继续搅拌一小时。待反应液冷至三十摄氏度, 在零摄氏度下, 用零点五摩尔氢氧化钠水溶液中和 ($\text{pH} = 7-8$)。反应液用乙酸乙酯萃取 (40 毫升 $\times$ 3), 有机层经水洗 (10 毫升), 无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。粗产物经色谱柱 (硅胶) 分离得到实施例16B (3.5克, 8.5毫摩尔, 93.0% 产率, 淡黄色油状物)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.59 - 3.47 (m, 1H), 2.69 (q, J =6.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 7H), 1.61 - 1.45 (m, 6H), 1.26 (t, J =7.2 Hz, 5H), 1.19 - 1.12 (m, 5H), 1.02 - 0.91 (m, 1H), 0.80 (t, J =7.4 Hz, 3H), 0.71 - 0.64 (m, 3H)。

实施例 16C



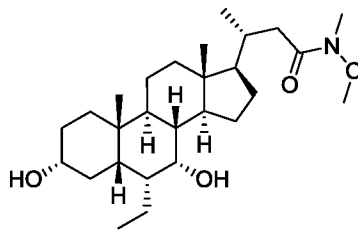
将实施例16B (3.5克, 8.5毫摩尔) 溶于甲醇 (100.0毫升), 加入氢氧化钾水溶液 (70.0克, 1.3mol, 溶于水100.0毫升), 反应液于一百摄氏度搅拌十二小时。浓缩除去部分溶剂, 二氯甲烷萃取 (30 毫升 $\times$ 3)。水相经一摩尔盐酸酸化 ($\text{pH} = 3-4$), 用乙酸乙酯萃取 (30 毫升 $\times$ 3), 有机层经水洗 (20 毫升), 无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗产物。无需纯化得到实施例16C (3.2克, 7.9毫摩尔, 93.5% 产率, 黄色油状物)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.65 - 3.50 (m, 1H), 2.71 (d, J =5.8 Hz, 1H), 2.48 (dd, J =2.6, 14.9 Hz, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 6H), 1.53 - 1.46 (m, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 6H), 1.02 (d, J =6.3 Hz, 3H), 0.86 (d, J =10.3 Hz, 5H), 0.69 (s, 3H)。

实施例 16D



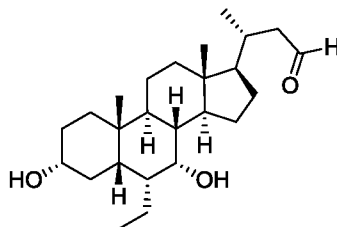
向氢氧化钠水溶液（949.2毫克，23.7毫摩尔，溶于水10.00 毫升）加入实施例16C（3.2克，7.9毫摩尔），反应液加热到八十摄氏度，分批加入硼氢化钠（1.8克，47.5毫摩尔），反应液于一百摄氏度搅拌十二小时。逐滴加入甲醇（6 毫升），浓缩除去部分溶剂，反应液用一摩尔盐酸酸化（pH = 5-6），乙酸乙酯萃取（40 毫升 × 3），有机层经水洗（20 毫升），无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩，粗产物无需分离得到实施例16D（3.1 克，7.6毫摩尔，96.4% 产率，白色固体）。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.70 (br. s., 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.52 - 2.39 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 4H), 1.71 - 1.59 (m, 3H), 1.53 - 1.44 (m, 4H), 1.41 - 1.37 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 4H), 1.24 - 1.13 (m, 4H), 1.04 (d, J =6.5 Hz, 3H), 0.92 - 0.88 (m, 6H), 0.73 - 0.69 (m, 3H)。

实施例 16E



氮气保护下向实施例 16D（100 毫克，245.8 微摩尔）的乙腈（2 毫升）溶液中加入三乙胺（49.8 毫克，491.9 毫摩尔，68.2 微升）以及 N,O-二甲基羟胺盐酸盐（24.0 毫克，245.9 微摩尔）。25 摄氏度搅拌 30 分钟，然后加入 O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯（98.7 毫克，307.4 微摩尔）继续搅拌 11.5 小时。反应液泼入冷水中（30 毫升），乙酸乙酯萃取（40 毫升 × 3），有机层经水洗（20 毫升），无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩，粗产物无需分离得到实施例 16E（90 毫克，91.4% 产率，白色固体）。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.76 (s, 3H), 3.70 (br. s., 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 41H), 1.03 - 0.88 (m, 10H), 0.73 (s, 3H)。

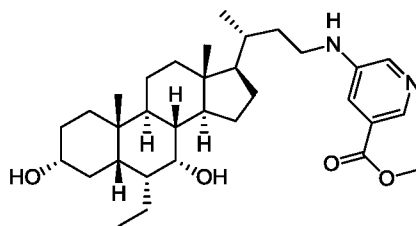
实施例 16F



零下 78 摄氏度下，向四氢铝锂（6.3 毫克，168.9 微摩尔）的四氢呋喃（2 毫升）溶液中加入实施例 16E

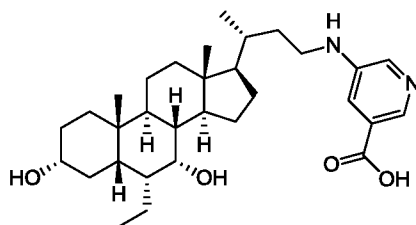
(50 毫克, 111.2 微摩尔), 并且在零下 78 摄氏度下搅拌 2 小时, 反应结束后, 加入水 (0.006 毫升), 反应液过滤, 滤饼烘干就得到实施例 16F (50 毫克, 100%, 白色固体)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.76 (s, 1H), 3.70 (br. s., 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 41H), 1.03 - 0.88 (m, 10H), 0.73 (s, 3H)。

实施例 16G



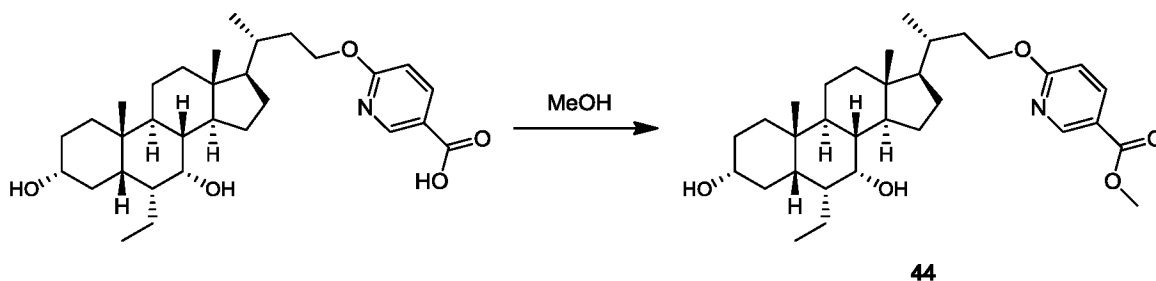
向实施例 16F (150.0 毫克, 0.3 毫摩尔) 和 5-氨基吡啶-3-甲酸甲酯 (64.0 毫克, 0.4 毫摩尔) 的乙酸乙酯 (5 毫升) 溶液中加入三氟乙酸 (57 微升, 0.8 毫摩尔) 和三乙酰基硼氢化钠 (146.0 毫克, 0.7 毫摩尔), 反应体系在 20 摄氏度下反应 16 小时。乙酸乙酯 (30 毫升) 加入反应体系, 体系用饱和碳酸氢钠 (20 毫升×2) 和饱和食盐水 (20 毫升×1) 洗涤, 有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干得到粗品。粗品经制备分离 (TFA) 得到实施例 16G (60.0 毫克, 29.7 %)。 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 8.44 - 8.43 (m, 1H), 8.43 - 8.42 (m, 1H), 7.92 - 7.91 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.72 - 3.71 (m, 1H), 3.49 - 3.48 (m, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 1.99 - 1.20 (m, 25H), 1.01 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 6H), 0.67 (s, 3H)。

实施例 43

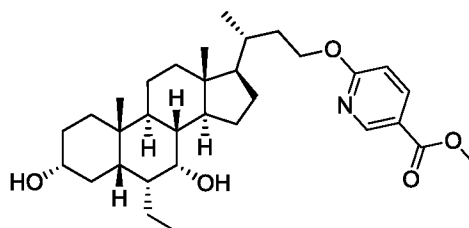


向实施例 16G (60.0 毫克, 113.9 微摩尔) 的四氢呋喃 (2 毫升), 甲醇 (1 毫升) 和水 (2 毫升) 溶液中加入氢氧化锂 (60.0 毫克, 1.43 毫摩尔)。反应体系在 40 摄氏度下反应 1 小时。体系用盐酸 (1M) 调至 pH=4, 水相用二氯甲烷/甲醇 (10:1) (20 毫升×3) 萃取体系, 合并有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干。残余物通过制备分离 (HCl) 分离纯化得到实施例 43 (40 毫克, 68%)。 ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 8.30 - 8.29 (m, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.59 - 7.58 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 1.99 - 1.20 (m, 25H), 1.05 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 6H), 0.72 (s, 3H)。

路线 17

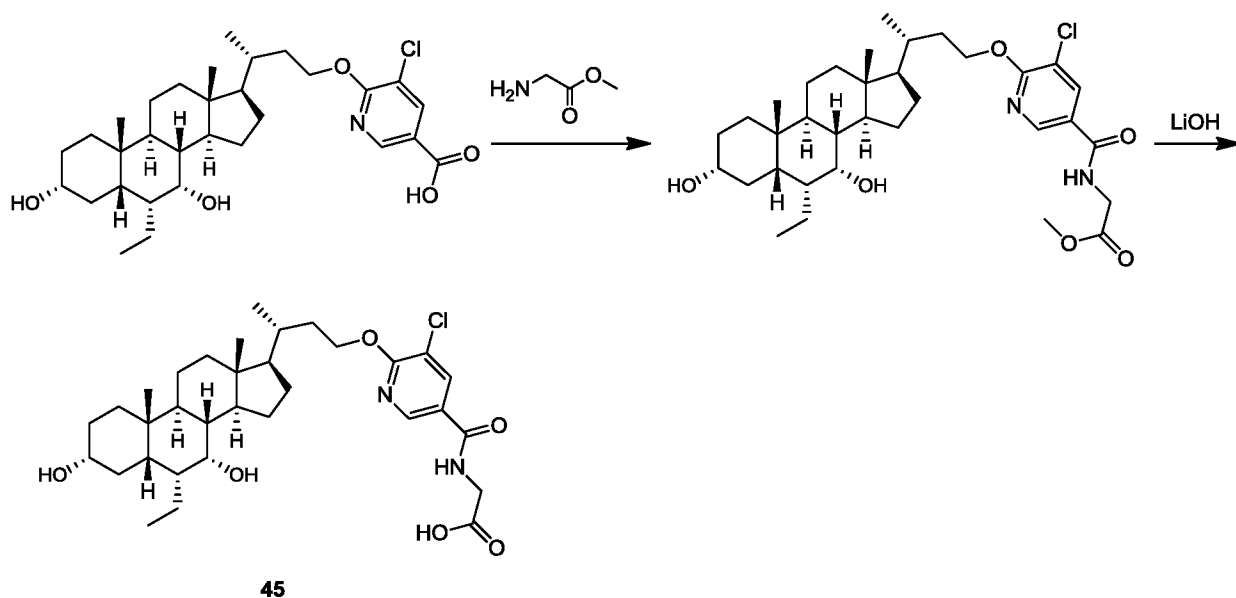


实施例44

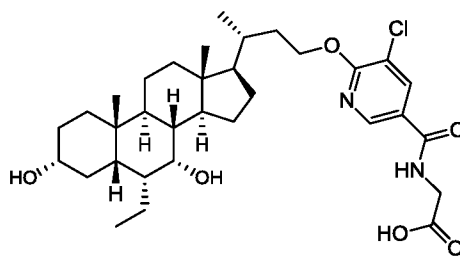


向实施例 22 (50.0 毫克, 97.3 微摩尔) 的甲醇 (5 毫升) 溶液加浓硫酸 (368.0 毫克, 3.8 毫摩尔)。反应体系在 70°C 下反应 12 小时。水 (5 毫升) 加入体系, 体系用氢氧化钠 (1M) 调至 pH=7, 并用二氯甲烷 (10 毫升×3) 萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物通过制备色谱纯化得到标题化合物 44 (15 毫克, 29.2% 产率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.76 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J*=2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (br s, 1H), 3.28 (br s, 1H), 2.03 - 1.15 (m, 25H), 1.04 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 6H), 0.71 (s, 3H)

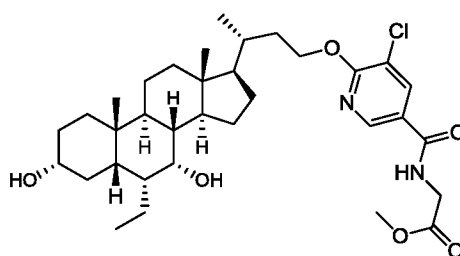
路线 18



实施例45

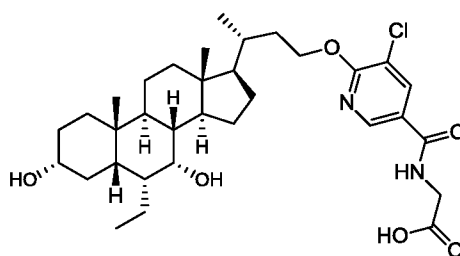


实施例 18A



实施例 18A 的合成以实施例 23 为原料，操作参考实施例 12A 的合成，收率 79.7%，¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.48 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.55 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 2H), 4.24 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.05 - 1.12 (m, 33H), 1.06 - 0.84 (m, 14H), 0.68 (s, 3H)。

实施例45



实施例 45 的操作参考实施例 39 的合成，收率 56.8%，¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.48 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 2H), 3.99 (d, J=4.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 1.98 - 1.03 (m, 31H), 1.01 - 0.87 (m, 5H), 0.84 - 0.74 (m, 10H), 0.62 (s, 3H)。

实施例 1：体外评价

FXR 生化实验

实验目的：

通过均相邻近发光放大实验（alphascreen）检测化合物对 FXR 结合反应的激活作用。

实验材料：

1. 蛋白：谷胱甘肽-S-转移酶标记的 FXR 人源蛋白（Invitrogen）
2. 共激活因子：生物素标记的类固醇受体辅活化子（Anaspec）
3. 检测试剂：均相邻近发光放大实验（alphascreen）检测试剂盒（PerkinElmer）

实验方法:

- 1.化合物稀释: 将待测化合物制备为 40 μ M 的 DMSO 溶液, 随后将化合物 3 倍稀释至 10 个浓度点。参照化合物制备为 400 μ M 的 DMSO 溶液, 随后以 1.5 倍稀释至 10 个浓度点。将稀释好的 DMSO 溶液以每孔 150 nL 的体积加入 384 孔板的微孔中。
- 2.将谷胱甘肽-S-转移酶标记的 FXR 人源蛋白和生物素标记的类固醇受体辅活化子配置浓度分别为 0.4 nM 和 30 nM 的混合溶液。以每孔 15 μ L 的体积加入 384 孔板的微孔中。室温孵育 1 小时。
- 4.将均相邻近发光放大实验 (alphascreen) 检测试剂盒中的受体小球混合液稀释 125 倍, 以每孔 7.5 μ L 体积加入 384 孔板的微孔中。实验过程避光操作。室温孵育 1 小时。
- 5.将均相邻近发光放大实验 (alphascreen) 检测试剂盒中的供体小球混合液稀释 125 倍, 以每孔 7.5 μ L 体积加入 384 孔板的微孔中。实验过程避光操作。室温孵育 1 小时。
- 6.EC₅₀ 测试: 采用 Envision 于 680 nm 波长处激发, 读取 520-620 nm 处的吸收信号。
- 7.分析数据: 用 Prism 5.0 来分析数据, 计算化合物的激活作用 EC₅₀ 值。再将化合物的最高信号值与参照化合物的最高信号值作比值得出化合物的激活效力百分数 (Efficacy)。

FXR 细胞实验**实验目的:**

通过 β -内酰胺酶报告基因技术检测化合物对细胞功能活性的影响。

实验材料:

- 1.细胞系: FXR HEK 293T DA
- 2.细胞培养基: DMEM 培养基添加 10%血清和 Penicillin/Streptomycin (1 $\times$)
- 3.检测试剂: GeneBLAzer® 报告基因检测试剂盒 (Invitrogen)

实验方法:

- 1.化合物稀释: 将待测化合物制备为 100 μ M 的 DMSO 溶液, 随后将化合物 3 倍稀释至 10 个浓度点。参照化合物制备为 100 μ M 的 DMSO 溶液, 随后以 1.3 倍稀释至 10 个浓度点。将稀释好的 DMSO 溶液以每孔 200 nL 的体积加入 384 孔板的微孔中。
- 2.细胞接种: 将 FXR HEK 293T DA 细胞复苏, 用培养基重悬, 稀释至密度为 5×10^5 个/mL, 以每孔 40 μ L 的体积加入 384 孔板的微孔中。
- 3.将 384 微孔板于 37°C, 5% CO₂ 条件下培养 16 小时。
- 4.将 6 μ L 的 1 mM LiveBLAzer™-FRET B/G (CCF4-AM) 底物与 60 μ L 的 B 溶液和 934 μ L 的 C 溶液混合, 以每孔 8 μ L 的体积加入 384 孔板的微孔中。
- 5.将 384 微孔板室温避光孵育 2 小时。
6. EC₅₀ 测试: 采用 Envision 于 409 nm 波长处激发, 读取 460 和 530 nm 处的吸收信号。
- 7.分析数据: 用 Prism 5.0 来分析数据, 计算化合物的激活作用 EC₅₀ 值。再将测试化合物的最高信号值与参照化合物 (鹅去氧胆酸, CDCA) 的最高信号值作比值得出化合物的激活效力百分数 (Efficacy)。

表 1 检测生化实验测试结果以及细胞实验测试结果 EC₅₀:

供试样品 (标题化合物)	FXR 酶活性		FXR 细胞活性	
	EC ₅₀ (μM)	Efficacy	EC ₅₀ (μM)	Efficacy
鹅去氧胆酸, CDCA	12.14	100%	10.22	100%
实施例 1	0.9	320%	17.9	134%
实施例 2	1.46	114%		
实施例 3	2.62	106%		
实施例 4	0.72	334%	1.87	131%
实施例 5	0.09	134%	0.57	190%
实施例 6	0.36	375%	5.16	132%
实施例 7	0.03	360%	0.06	140%
实施例 8	0.11	264%		
实施例 9	0.16	407%	0.14	130%
实施例 10	0.06	188%	0.2	138%
实施例 11	0.03	241%	0.1	132%
实施例 12	0.07	240%		
实施例 13	0.39	270%		
实施例 14	0.73	195%		
实施例 16	0.31	247%		
实施例 17	0.60	313%	2.50	131%
实施例 18	0.07	187%		
实施例 19	0.15	251%	0.37	143%
实施例 20	0.06	287%		
实施例 22	0.006	249%		
实施例 23	0.0025	248%	0.003	150%
实施例 24	0.0025	138%		
实施例 25	0.011	233%		
实施例 26	0.13	280%		
实施例 27	0.006	212%		
实施例 28	0.007	219%		
实施例 29	0.012	190%		
实施例 30	0.056	150%		
实施例 31	0.027	204%		
实施例 32	0.650	140%		
实施例 33	0.141	194%		
实施例 34	0.093	191%		
实施例 38	0.02	210%		
实施例 39	0.02	205%		
实施例 40	0.045	197%		

实施例 41	0.08	127%		
实施例 42	1.43	121%		
实施例 43	0.37	193%		
实施例 44	0.330	140%		

结论：本发明化合物对 FXR 受体的激动作用显著，在细胞水平上对 FXR 受体的激动作用也比较显著。

实验例2：体内研究

单独给药小鼠药代：

12 只 C57BL/6J 雄性小鼠随机分为两组，6 只每组。第一组为静脉组，为尾静脉注射给药 2 mg/kg、2 mL/kg（溶媒为 10%HPβCD 水溶液，药物溶解度不理想时，则会加入助溶剂）；第二组为口服组，灌胃给药 10 mg/kg、10 mL/kg（溶媒为 0.5%HPMC 水溶液）。静脉组给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采集血浆（K₂-EDTA 为抗凝）样品；口服组给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采集血浆样品。每组 6 只动物，一个时间点采集 3 个动物血样，第 1 批 3 只动物与第 2 批 3 只动物交错采样。使用 LC-MS/MS 进行血浆样品分析。获得血浆浓度与时间作图，并使用 Phoenix WinNonlin 6.3 计算 PK 参数。

表 2

化合物		INT-747	实施例 11	实施例 22	实施例 23
剂量 (mg/kg)		10	10	10	10
血浆中 PK 参数	C _{max} (nM)	1013	1433	936	1777
	T _{max} (h)	0.3	2	0.5	0.5
	AUC (nM.h)	993	5173	2337	1109
	F%	13%	-	34%	20%

结论：如表 2 中所示，相同剂量口服给药后化合物 11 的峰值浓度以及药物暴露量高于对照化合物 INT-747。相同剂量口服给药后化合物 22 的峰值浓度与对照化合物 INT-747 接近，药物暴露量高于对照化合物 INT-747。相同剂量口服给药后化合物 23 的峰值浓度高于对照化合物 INT-747，药物暴露量也高于对照化合物 INT-747。

盒式给药小鼠肝血比实验：

6 只 C57BL/6J 雄性小鼠为一组，为口服组，制剂中含有 5 种研发药物，灌胃给药 2 mg/kg/化合物（溶媒为 0.5%HPMC 水溶液）。5 个化合物首先分别溶于溶媒中，通过超声或者斡旋，分别形成 1 mg/mL 溶液（澄清溶液或者混悬液），然后五种化合物溶液等体积混合（1:1:1:1:1, v:v:v:v:v）于一个玻璃瓶中。灌胃口服给药后，3 只动物于给药后 0.5 小时采集血浆和肝组织样品；另外 3 只动物于给药后 3 小时采集相应样品。肝组织采集后，使用冰冷匀浆缓冲液（甲醇:15mM PBS 缓冲液（pH 7.4）= 1:2, v:v）按

照肝重量:匀浆缓冲液体积=1:3 进行匀浆。使用提前开发的五合一的 LC-MS/MS 分析方法进行血浆和肝组织样品分析。获得血浆浓度以及肝组织匀浆液浓度, 并使用 Excel 计算肝组织与血浆浓度比值。

表3

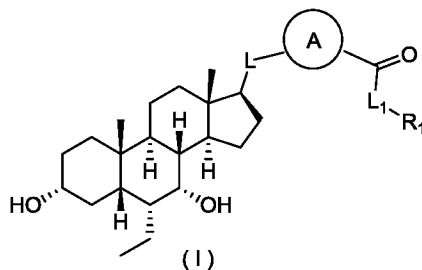
化合物		INT-747	实施例 22	实施例 26
剂量 (mg/kg)		2	2	2
PK 参 数	肝脏中浓度 (nM) 0.5h / 3 h	711 / 625	1959 / 701	3904 / 358
	血浆中浓度 (nM) 0.5h / 3 h	151 / 63	83 / 45	387 / 18
	肝/血浓度比 0.5h / 3 h	5 / 10	24 / 16	10 / 20

注: ND 表示未检测到。

结论: 如表 3 中所示, 口服给予相同剂量本发明化合物后, 实施例 22 在 0.5 小时以及 3 小时药物肝脏中的浓度均高于对照化合物, 0.5 小时以及 3 小时肝/血浓度比也高于对照化合物。实施例 26 在 0.5 小时药物肝脏中的浓度均高于对照化合物, 0.5 小时以及 3 小时肝/血浓度比高于对照化合物。

权利要求

1. 式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 选自 5~12 元芳基、含有 1~2 个杂原子的 5~12 元杂芳基、含有 1~2 个杂原子的 5~6 元非芳香杂环基或 5~6 元环烷基, 所述环 A 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代或发生 1、2 或 3 个氧代, 所述杂原子选自 N、O 或 S;

L 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基或 C_{2-8} 链烯基, 所述 L 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代或任选发生 1、2 或 3 个氧代;

L_1 选自 O、 $N(R_d)$ 、 $N(R_d)S(=O)_2$ 或 $N(R_d)S(=O)$;

R_1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、5~6 元芳基、4~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、5~6 元芳基、4~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代或任选发生 1、2 或 3 个氧代;

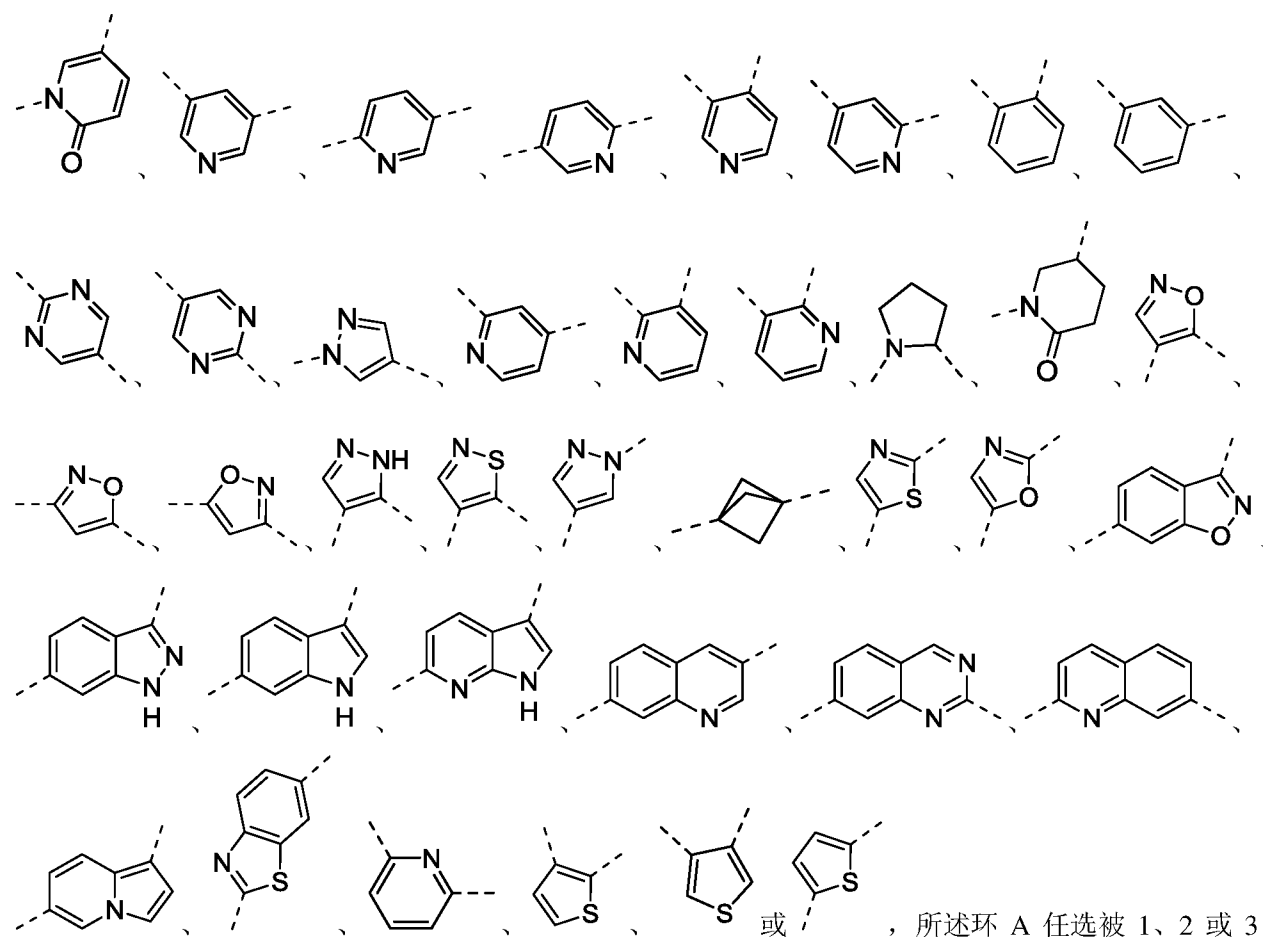
R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH、 $S(=O)_2OH$ 、 C_{1-3} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基氧基或 C_{1-3} 烷基硫基, 所述 C_{1-3} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基氧基或 C_{1-3} 烷基硫基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 NO_2 、CN、COOH、Me、Et、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3O 、 CH_3S 、 $NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$;

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、COOH、 $S(=O)_2OH$ 、Me、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、Et、OMe、 $NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$ 。

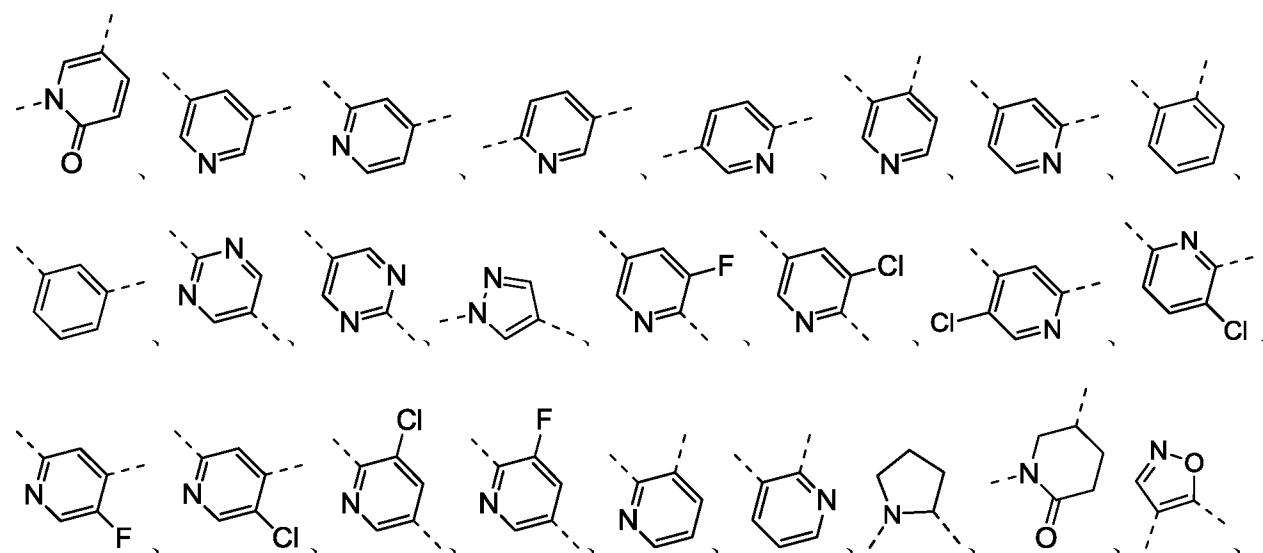
3. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 A 选自苯基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、异噁唑基、异噻唑基、双环[1.1.1]戊烷基、苯并噁唑基、苯并[d]异噁唑基、𪔖唑基、𪔖咪基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、1H-吡咯并[2,3-B]吡啶基、中氮茛基、苯并噻唑基或苯并噻吩基, 所述环 A 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。

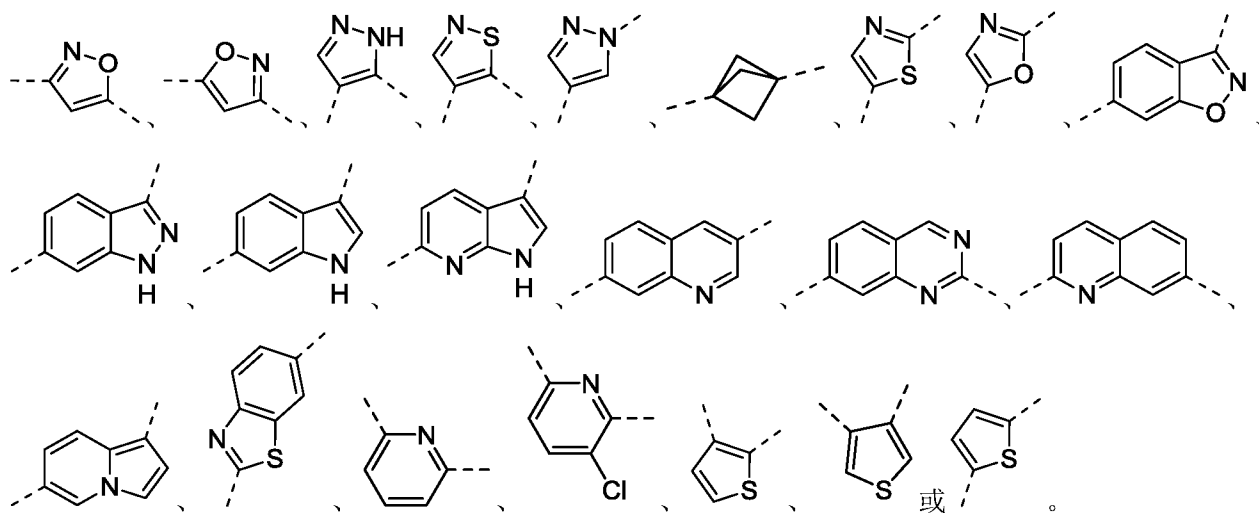
4. 根据权利要求 3 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 A 选自



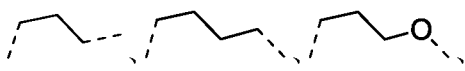
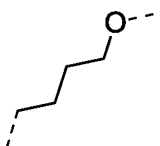
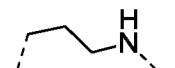
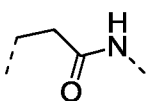
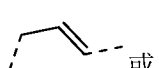
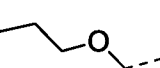
个 R_a 取代。

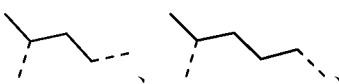
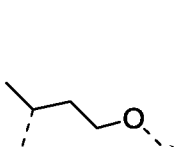
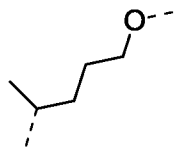
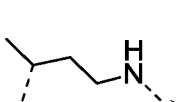
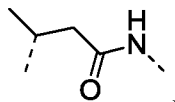
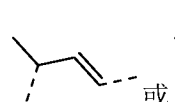
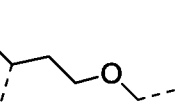
5. 根据权利要求 4 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 A 选自

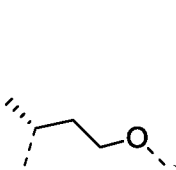
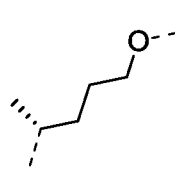
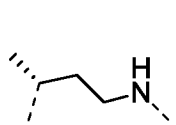
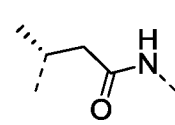
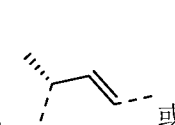
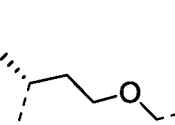




6. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基-C(=O)NH-、 C_{2-4} 烷烯基或 C_{1-3} 烷基-O- C_{1-3} 烷基, 所述 L 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代。

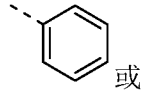
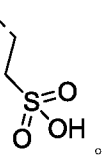
7. 根据权利要求 6 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L 选自      或 , 所述 L 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代。

8. 根据权利要求 7 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L 选自       或 .

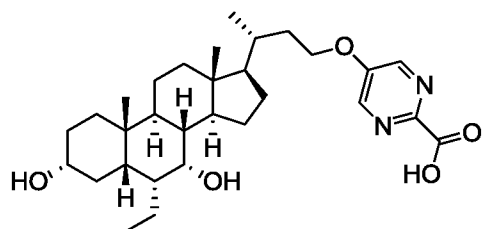
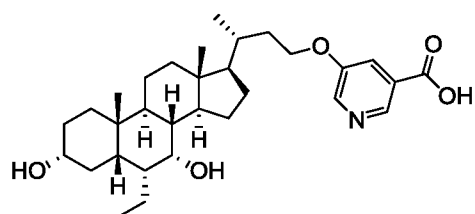
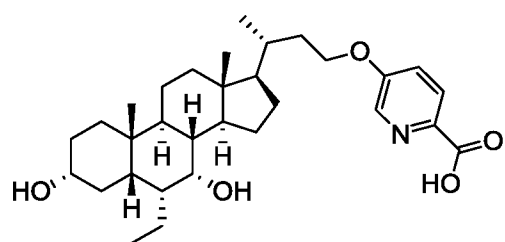
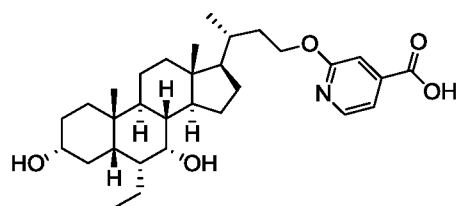
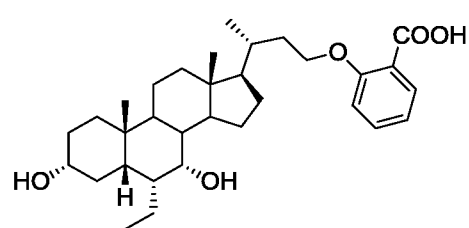
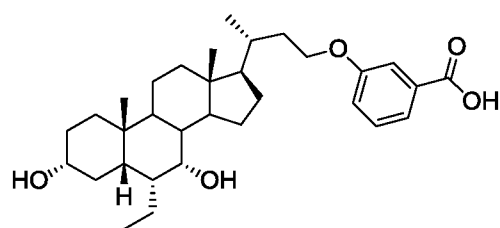
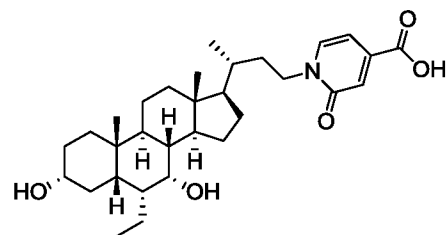
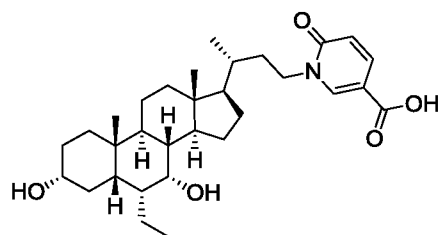
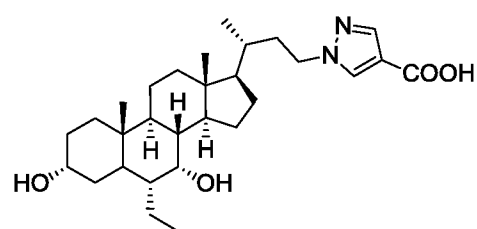
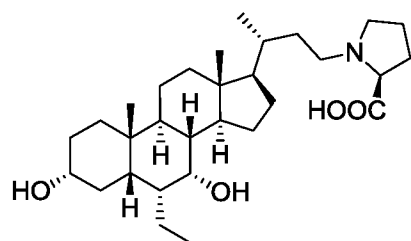
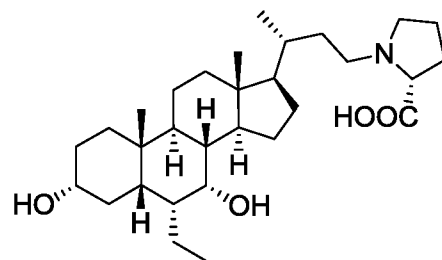
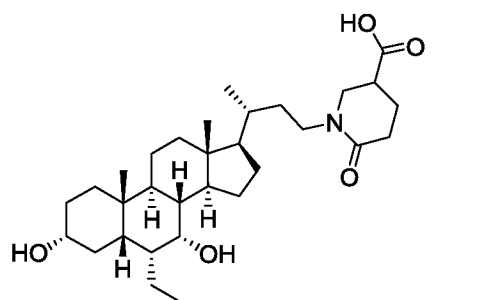
9. 根据权利要求 8 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L 选自       或 .

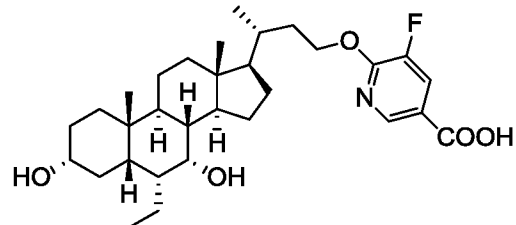
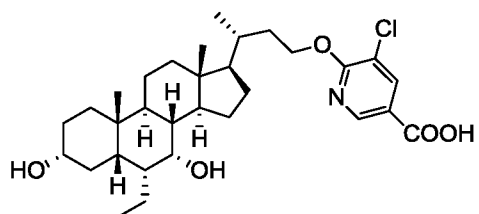
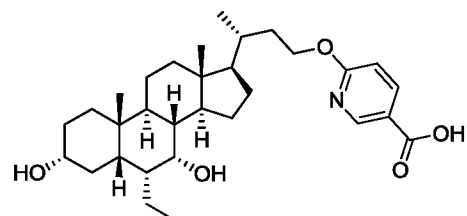
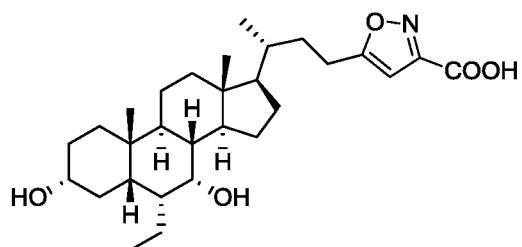
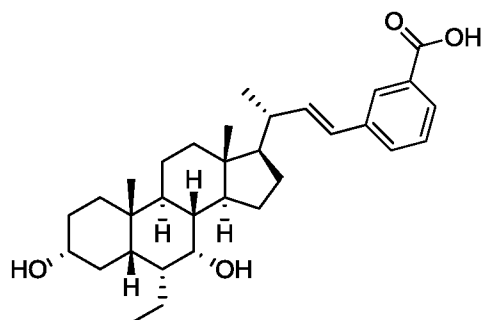
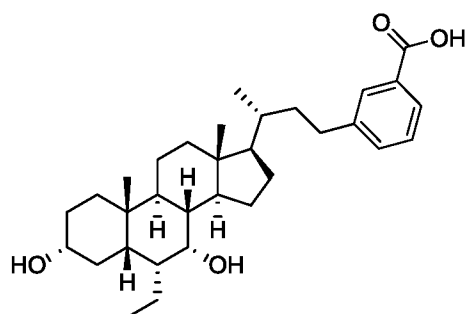
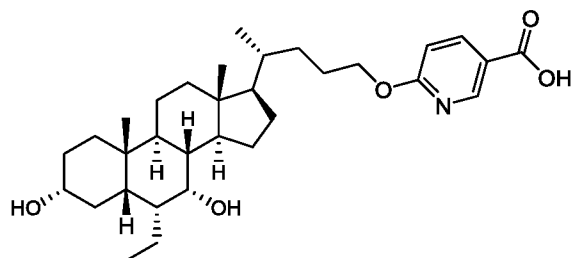
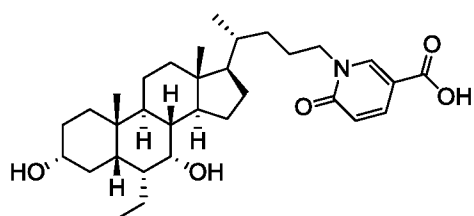
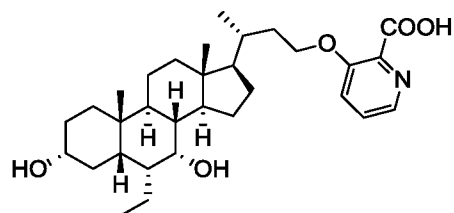
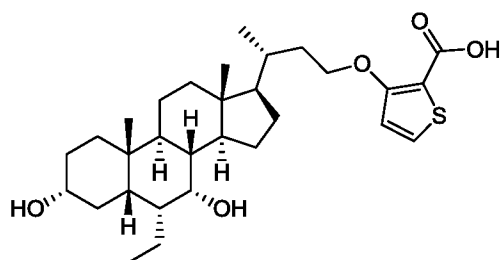
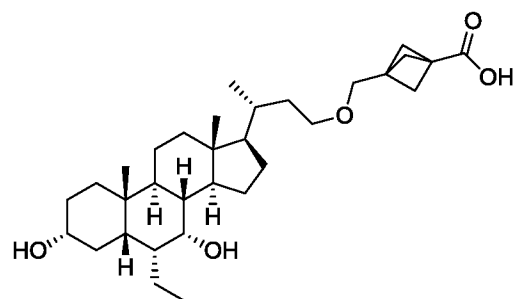
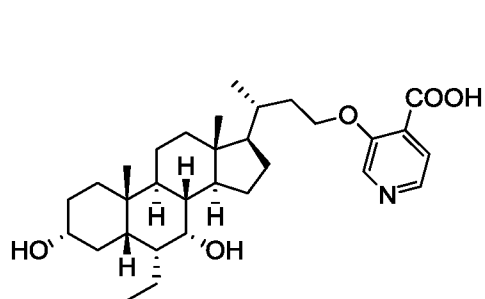
10. 根据权利要求 1 或 9 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L_1 选自 O、NH、NHS(=O)₂ 和 NHS(=O)。

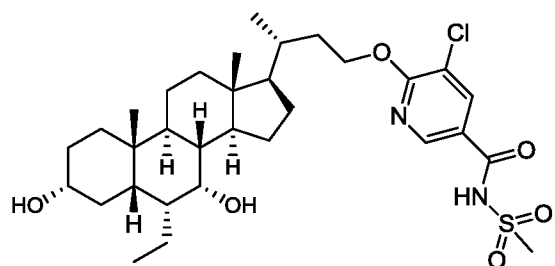
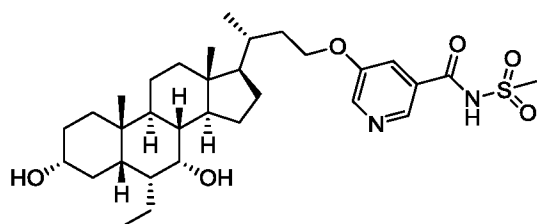
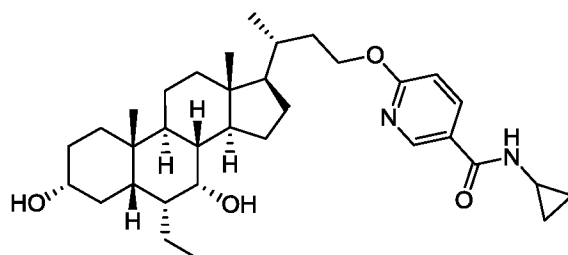
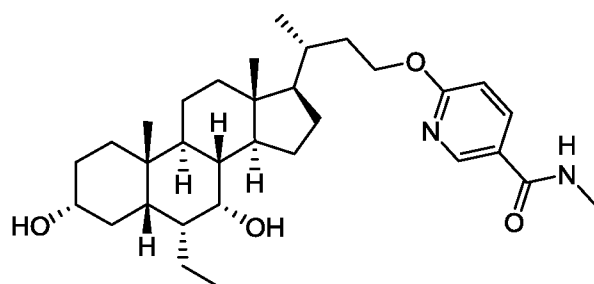
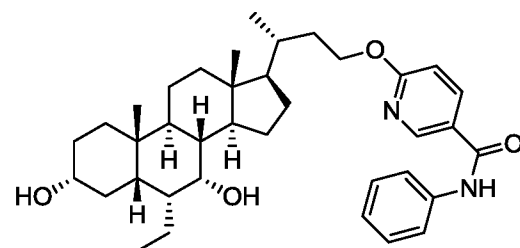
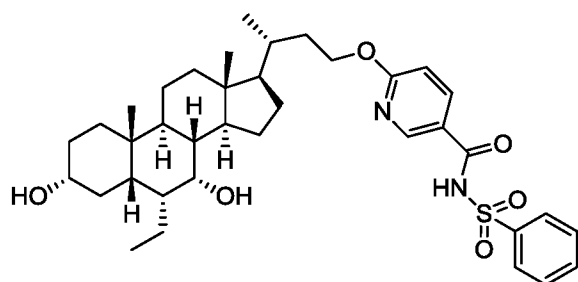
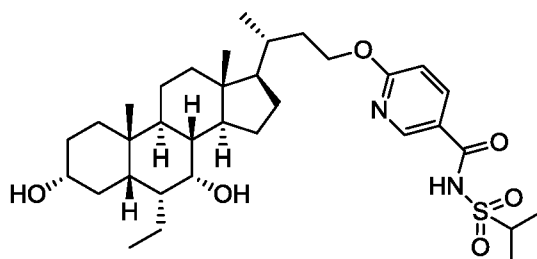
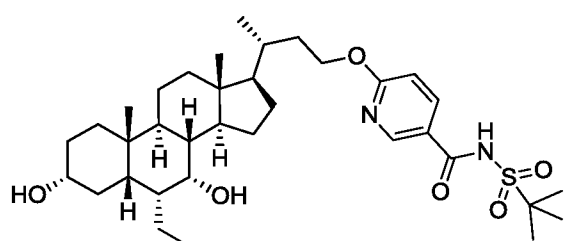
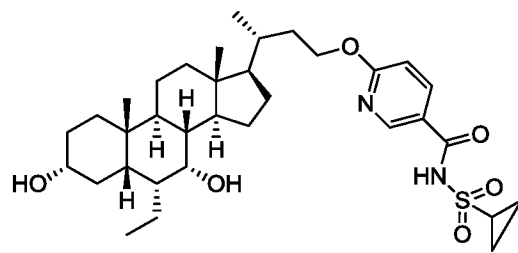
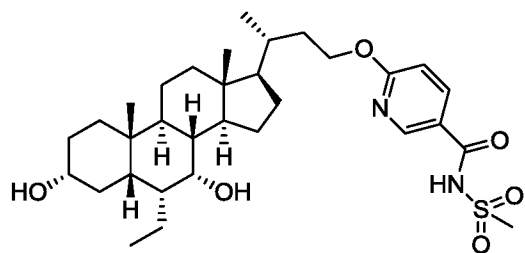
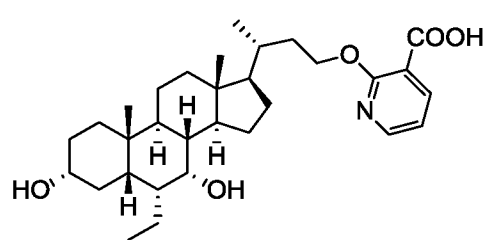
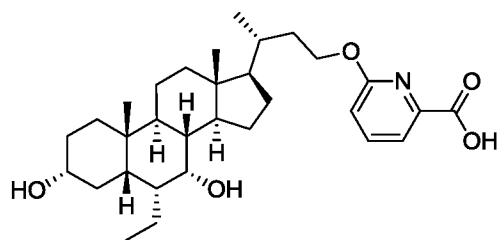
11. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基或噻吩基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基或噻吩基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代, 所述 R_c 如前所定义。

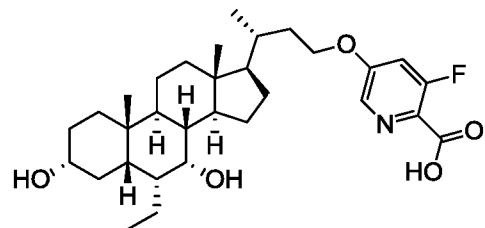
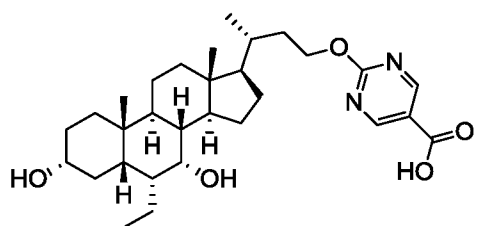
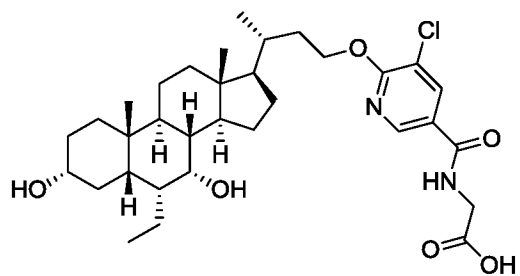
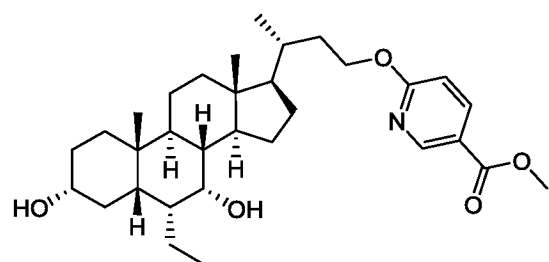
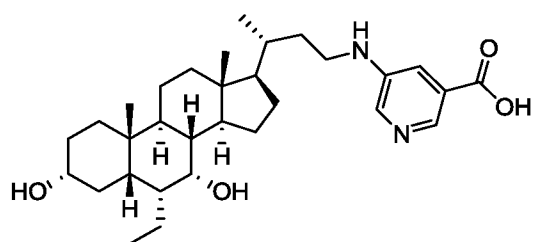
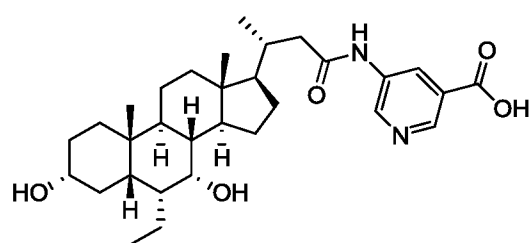
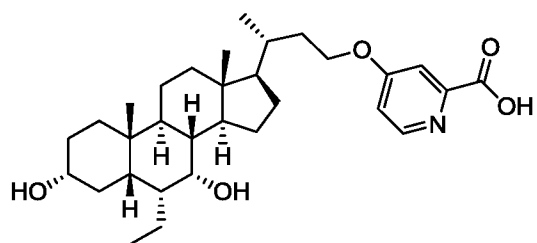
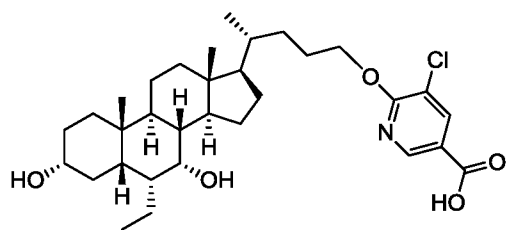
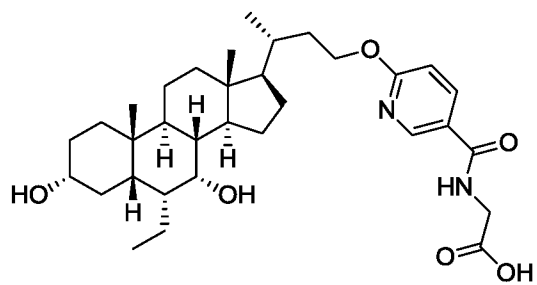
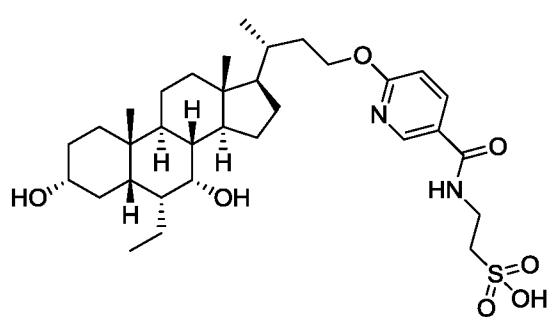
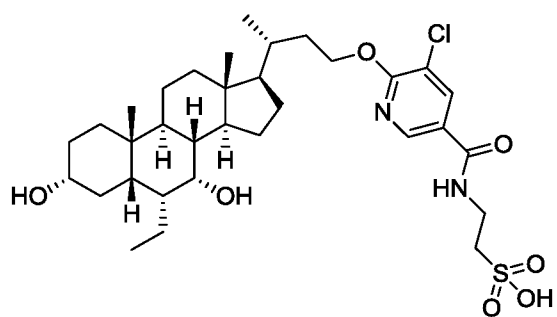
12. 根据权利要求 11 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 H、Me、、、 或 。

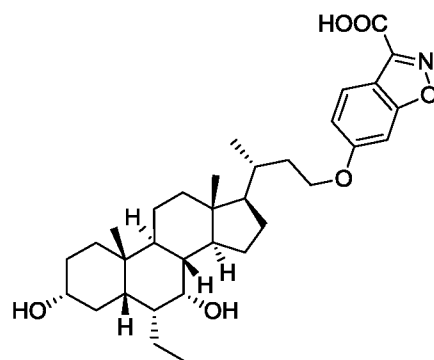
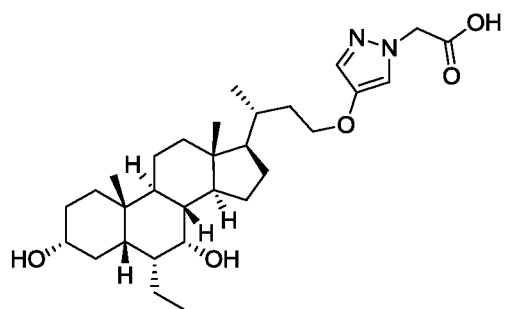
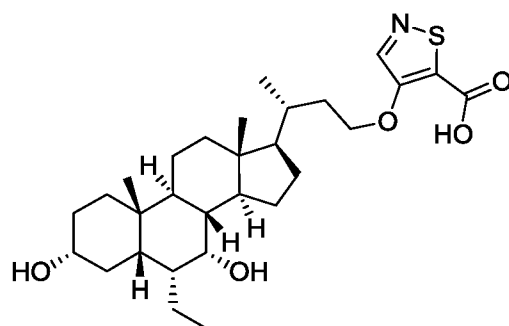
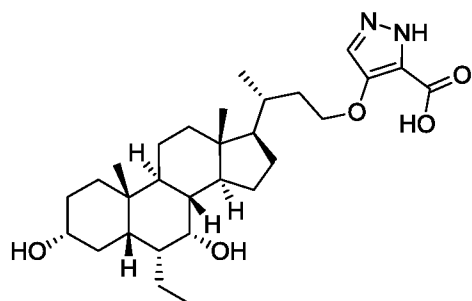
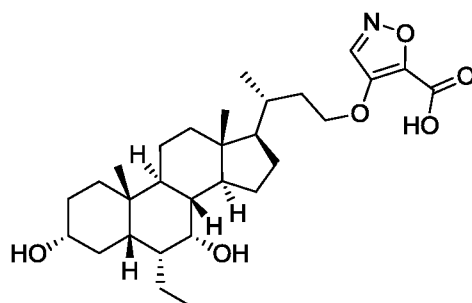
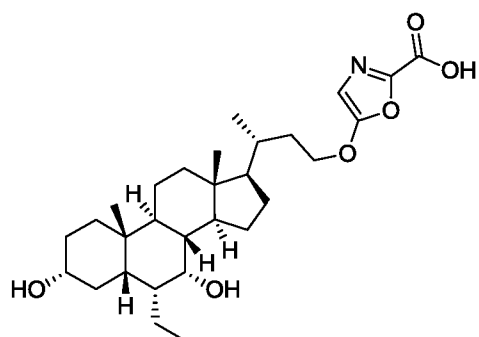
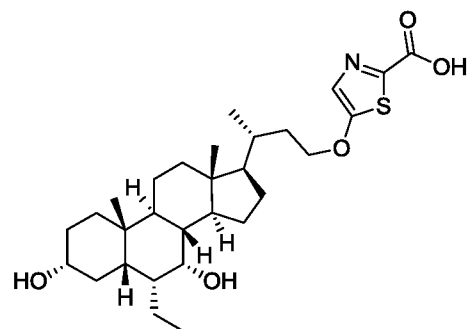
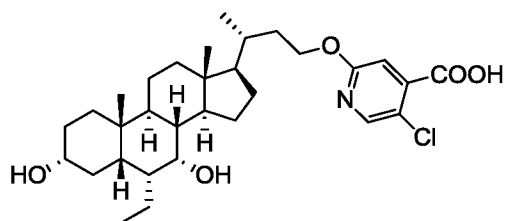
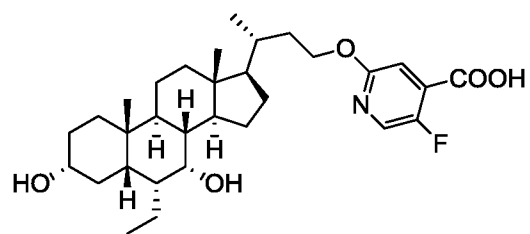
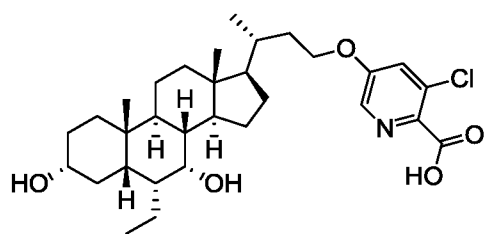
13. 根据权利要求 1 所述化合物, 其选自:

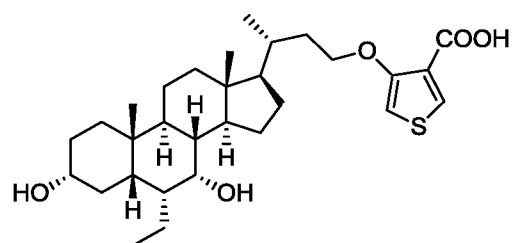
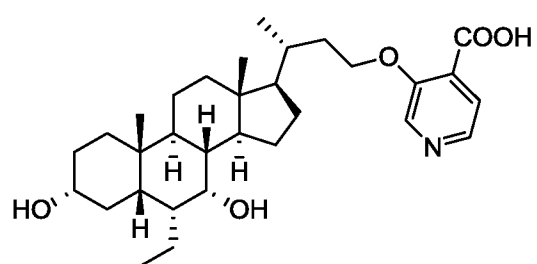
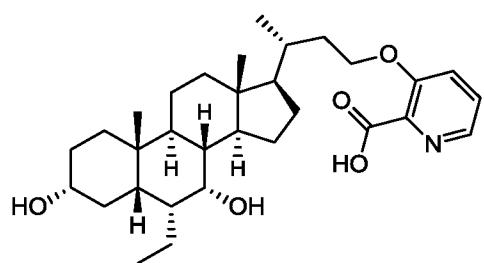
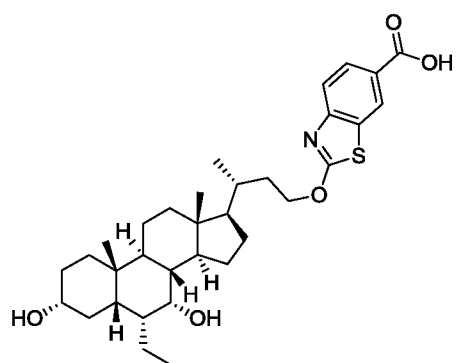
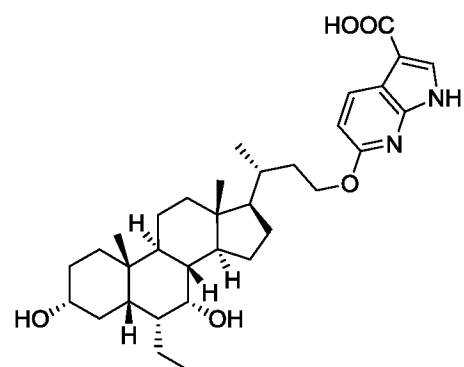
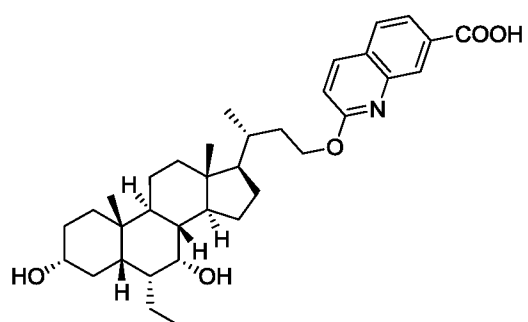
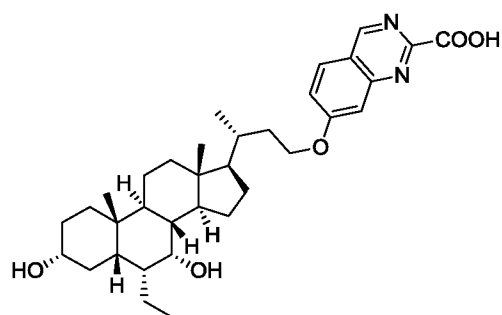
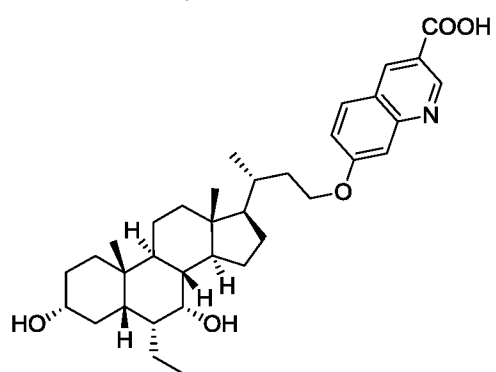
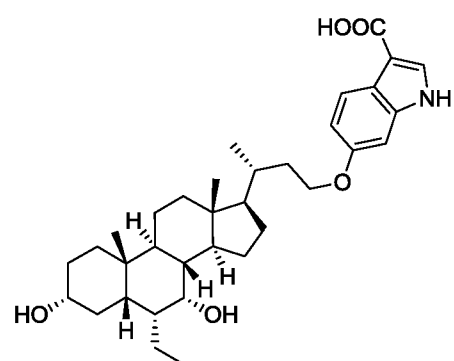
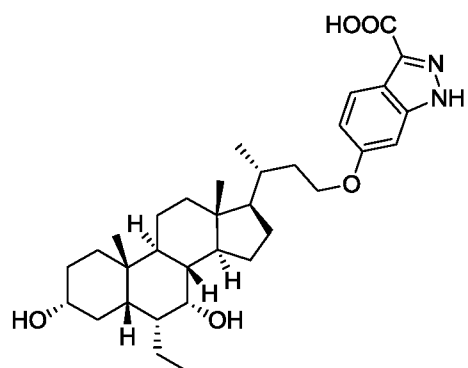


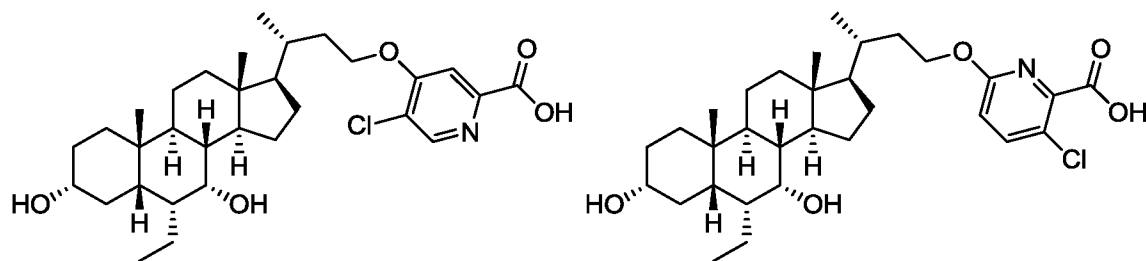












14.一种药物组合物，其含有治疗有效量的根据权利要求 1~13 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

15.根据权利要求 1~13 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗法尼酯 X 受体相关各种病症、胆汁淤积性肝疾病、纤维变性疾病、高胆固醇疾病、高甘油三酯疾病及心血管疾病的药物中的应用。

16.根据权利要求 1~13 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、原发性胆汁性肝硬化（PBC）、胆汁淤积性肝病、慢性肝病、C 型肝炎感染、酒精性肝病、肝纤维变性、原发性硬化性胆管炎（PSC）、胆结石、胆管闭锁、下尿路症状与良性前列腺增生(BPH)、输尿管结石、肥胖、二型糖尿病、动脉粥样硬化、动脉硬化症、高胆固醇血症和高血脂症导致的肝功能损害的药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/072567

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 43/00 (2006.01) i; C07J 31/00 (2006.01) i; C07J 33/00 (2006.01) i; C07J 9/00 (2006.01) i; A61K 31/575 (2006.01) i; A61K 31/58 (2006.01) i; A61P 1/16 (2006.01) i; A61P 3/04 (2006.01) i; A61P 3/06 (2006.01) i; A61P 3/10 (2006.01) i; A61P 9/10 (2006.01) i; A61P 13/02 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J 43/-, C07J 33/-, C07J 31/-, C07J 9/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: acid, amide, fxr, structure search according to formula I

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02072598 A1 (PELLICCIARI, R.), 19 September 2002 (19.09.2002), the whole document	1-16
A	WO 2005082925 A2 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS INC.), 09 September 2005 (09.09.2005), the whole document	1-16
PX	CN 106083978 A (SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO., LTD.), 09 November 2016 (09.11.2016), claims, particular page 6, lines 5-6, and description, embodiment compounds 1-12, 1-50, 2-1 and 2-2	1-16
PX	WO 2016173397 A1 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD. et al.), 03 November 2016 (03.11.2016), claims, and description, embodiment 13	1-16
PX	WO 2016086134 A1 (ENANTA PHARM INC.), 02 June 2016 (02.06.2016), claims, particular claim 9, and page 118, the 5 th and 8 th compounds	1-16
PX	WO 2016086218 A1 (ENANTA PHARM INC.), 02 June 2016 (02.06.2016), claims, and description, pages 84-85, embodiment compounds 120 and 123	1-16

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 25 April 2017 (25.04.2017)	Date of mailing of the international search report 04 May 2017 (04.05.2017)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer CHEN, Junxia Telephone No.: (86-10) 62086343

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/072567

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2016161003 A1 (ENANTA PHAMRACEUTICALS INC.), 06 October 2016 (06.10.2016), claims, and description, pages 82, 84 and 86, embodiment compounds 145, 159 and 171	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/072567

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 02072598 A1	19 September 2002	AT 303399 T EP 1392714 A1 US 2015166598 A1 JP 2004519492 A US 2005080064 A1 NO 20034011 D0 US 8969330 B2 US 8377916 B2 US 2007142340 A1 IL 157816 A EP 1392714 B1 DE 60205891 D1 NO 326134 B1 JP 4021327 B2 ES 2248581 T3 US 7138390 B2 US 7786102 B2 US 8058267 B2 US 2014024631 A1 JP 2007269815 A NO 20034011 A IL 157816 D0 US 2016152657 A1 AU 2002308295 B2 US 2012053163 A1 DE 60205891 T2 CA 2440680 A1 US 2010022498 A1 DK 1392714 T3 CA 2440680 C	15 September 2005 03 March 2004 18 June 2015 02 July 2004 14 April 2005 11 September 2003 03 March 2015 19 February 2013 21 June 2007 04 May 2009 31 August 2005 06 October 2005 06 October 2008 12 December 2007 16 March 2006 21 November 2006 31 August 2010 15 November 2011 23 January 2014 18 October 2007 12 November 2003 28 March 2004 02 June 2016 23 August 2007 01 March 2012 22 June 2006 19 September 2002 28 January 2010 09 January 2006 01 June 2010
WO 2005082925 A2	09 September 2005	EP 1568706 A1 US 7812011 B2 PT 1776377 E CY 1108455 T1 AT 402945 T EP 1776377 A2 SI 1776377 T1 DE 602005008611 D1 US 2008039435 A1 WO 2005082925 A3 EP 1776377 B1 ES 2313305 T3 DK 1776377 T3	31 August 2005 12 October 2010 11 November 2008 09 April 2014 15 August 2008 25 April 2007 30 April 2009 11 September 2008 14 February 2008 24 November 2005 30 July 2008 01 March 2009 24 November 2008
CN 106083978 A	09 November 2016	WO 2016173493 A1	03 November 2016
WO 2016173397 A1	03 November 2016	TW 201638067 A	01 November 2016
WO 2016086134 A1	02 June 2016	None	
WO 2016086218 A1	02 June 2016	US 2016185815 A1	30 June 2016
WO 2016161003 A1	06 October 2016	US 2016289262 A1	06 October 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/072567

A. 主题的分类

C07J 43/00(2006.01)i; C07J 31/00(2006.01)i; C07J 33/00(2006.01)i; C07J 9/00(2006.01)i; A61K 31/575(2006.01)i; A61K 31/58(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 13/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07J43/-, C07J33/-, C07J31/-, C07J9/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS, 酸, 酰胺, acid, amide, fxr, 根据式I的结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 02072598 A1 (PELLICCIARI ROBERTO) 2002年 9月 19日 (2002 - 09 - 19) 全文	1-16
A	WO 2005082925 A2 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS INC) 2005年 9月 9日 (2005 - 09 - 09) 全文	1-16
PX	CN 106083978 A (上海迪诺医药科技有限公司) 2016年 11月 9日 (2016 - 11 - 09) 权利要求书, 特别是权利要求书第6页第5-6行及说明书实施例化合物1-12、1-50, 2-1、2-2	1-16
PX	WO 2016173397 A1 (上海韩森生物医药科技有限公司等) 2016年 11月 3日 (2016 - 11 - 03) 权利要求书和说明书实施例13	1-16
PX	WO 2016086134 A1 (ENANTA PHARM INC) 2016年 6月 2日 (2016 - 06 - 02) 权利要求书, 特别是权利要求9, 第118页第5个化合物和第8个化合物	1-16
PX	WO 2016086218 A1 (ENANTA PHARM INC) 2016年 6月 2日 (2016 - 06 - 02) 权利要求书及说明书第84-85页实施例化合物120、123	1-16

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2017年 4月 25日

国际检索报告邮寄日期

2017年 5月 4日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

陈俊霞

电话号码 (86-10)62086343

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2016161003 A1 (ENANTA PHAMRACEUTICALS INC) 2016年 10月 6日 (2016 - 10 - 06) 权利要求书及说明书第82、84、86页实施例化合物145、159、171	1-16

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/072567

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	02072598	A1	2002年 9月 19日	AT	303399	T	2005年 9月 15日
				EP	1392714	A1	2004年 3月 3日
				US	2015166598	A1	2015年 6月 18日
				JP	2004519492	A	2004年 7月 2日
				US	2005080064	A1	2005年 4月 14日
				NO	20034011	D0	2003年 9月 11日
				US	8969330	B2	2015年 3月 3日
				US	8377916	B2	2013年 2月 19日
				US	2007142340	A1	2007年 6月 21日
				IL	157816	A	2009年 5月 4日
				EP	1392714	B1	2005年 8月 31日
				DE	60205891	D1	2005年 10月 6日
				NO	326134	B1	2008年 10月 6日
				JP	4021327	B2	2007年 12月 12日
				ES	2248581	T3	2006年 3月 16日
				US	7138390	B2	2006年 11月 21日
				US	7786102	B2	2010年 8月 31日
				US	8058267	B2	2011年 11月 15日
				US	2014024631	A1	2014年 1月 23日
				JP	2007269815	A	2007年 10月 18日
				NO	20034011	A	2003年 11月 12日
				IL	157816	D0	2004年 3月 28日
				US	2016152657	A1	2016年 6月 2日
				AU	2002308295	B2	2007年 8月 23日
				US	2012053163	A1	2012年 3月 1日
				DE	60205891	T2	2006年 6月 22日
				CA	2440680	A1	2002年 9月 19日
				US	2010022498	A1	2010年 1月 28日
				DK	1392714	T3	2006年 1月 9日
				CA	2440680	C	2010年 6月 1日
WO	2005082925	A2	2005年 9月 9日	EP	1568706	A1	2005年 8月 31日
				US	7812011	B2	2010年 10月 12日
				PT	1776377	E	2008年 11月 11日
				CY	1108455	T1	2014年 4月 9日
				AT	402945	T	2008年 8月 15日
				EP	1776377	A2	2007年 4月 25日
				SI	1776377	T1	2009年 4月 30日
				DE	602005008611	D1	2008年 9月 11日
				US	2008039435	A1	2008年 2月 14日
				WO	2005082925	A3	2005年 11月 24日
				EP	1776377	B1	2008年 7月 30日
				ES	2313305	T3	2009年 3月 1日
CN	106083978	A	2016年 11月 9日	DK	1776377	T3	2008年 11月 24日
				WO	2016173493	A1	2016年 11月 3日
WO	2016173397	A1	2016年 11月 3日	TW	201638067	A	2016年 11月 1日
WO	2016086134	A1	2016年 6月 2日	无			
WO	2016086218	A1	2016年 6月 2日	US	2016185815	A1	2016年 6月 30日
WO	2016161003	A1	2016年 10月 6日	US	2016289262	A1	2016年 10月 6日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)