



(21)申請案號：107138488

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/502 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

(30)優先權：2017/11/01

美國

62/580,068

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

(72)發明人：卡本特 約瑟夫 E CARPENTER, JOSEPH E. (US)；黃 彥亭 HUANG, YANTING (CA)；王 瑩 WANG, YING (US)；吳 剛 WU, GANG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 303 頁

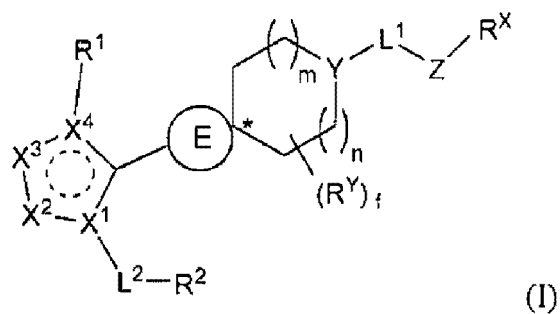
(54)名稱

作為法尼醇 X 受體調節劑之螺環化合物

SPIROCYCLIC COMPOUNDS AS FARNESOID X RECEPTOR MODULATORS

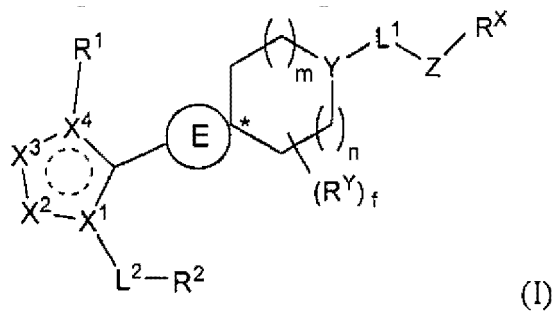
(57)摘要

本發明提供式(I)化合物：



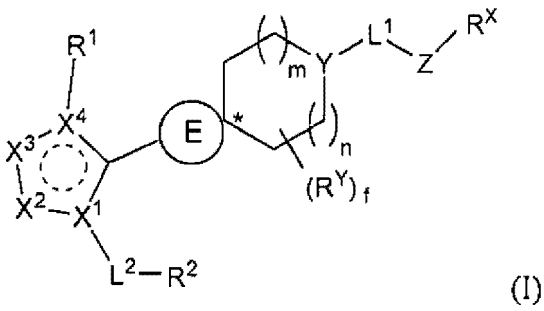
或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中所有變數係如本文中所定義。此等化合物調節法尼醇 X 受體(farnesoid X receptor；FXR)之活性，例如作為促效劑。本發明亦係關於包含此等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物及醫藥組合物治療與 FXR 失調相關之疾病、病症或病狀之方法，與 FXR 失調相關之疾病、病症或病狀為諸如病理性纖維化、移植排斥、癌症、骨質疏鬆及發炎性病症。

The present invention provides compounds of Formula (I):



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

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為法尼醇X受體調節劑之螺環化合物

【英文發明名稱】

SPIROCYCLIC COMPOUNDS AS FARNESOID X RECEPTOR
MODULATORS

【技術領域】

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

【先前技術】

【0002】 FXR或NR1H4 (細胞核受體子族1組H成員4)係一種可以配位體依賴性方式活化特定目標基因之表現的細胞核受體。FXR表現於人體內之肝臟中，整個胃腸道、結腸、卵巢、腎上腺、腎臟中，以及膽囊及膽系中。FXR與類視黃素X受體(RXR)形成雜二聚體，且與目標基因中之特定反應元件結合以調節基因轉錄(B. M. Forman等人，Cell 1995; 81: 687 ; W. Seol等人，Mol. Endocrinol. 1995; 9: 72)。FXR/RXR雜二聚體通常與由單核苷酸間隔開的保守性六核苷酸序列(AGGTCA) (亦即IR-1序列)之反向重複序列結合。FXR之相關生理學配位體為膽酸，包括鵝去氧膽酸及其牛磺酸結合物(D. J. Parks等人，Science 1999; 284: 1365 ; M. Makishima等人，Science 1999; 284: 1362)。FXR活化調節多種基因之表現，該多種基因編碼膽酸合成、流入及流出肝臟及腸道所涉及的酶及轉運

蛋白，從而引起負反饋迴路中之總內源性膽酸之淨減。FXR藉由上調細胞介素纖維母細胞生長因子15 (啮齒動物)或19 (靈長類動物)之表現來參與旁分泌及內分泌信號傳導，其亦可促進膽酸濃度之調節(Holt等人，*Genes Dev.* 2003; 17: 1581；Inagaki等人，*Cell Metab* 2005; 2: 217)。因此，將FXR視為膽酸內穩定之主要調節因子。

【0003】 FXR促效劑之一個用途係用於治療膽酸失調之疾病，包括膽汁鬱積性疾病(例如，原發性膽汁性肝硬化及原發性硬化性膽管炎)，其可導致纖維化、肝硬化、膽管癌、肝細胞癌、肝功能衰竭及死亡。雖然肝臟中之膽酸濃度升高具有不利影響，但膽酸亦影響小腸之微生物群及完整性。人類或啮齒動物體內之膽汁流動阻塞會造成腸道細菌增殖及黏膜損傷，其可導致細菌穿過黏膜障壁易位及全身性感染(Berg, *Trends Microbiol.* 1995; 3: 149-154)。缺乏FXR之小鼠的回腸細菌量及上皮障壁受損增加，同時腸道FXR之活化在預防細菌過度生長及維持腸道上皮之完整性中起重要作用(Inagaki等人，*Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 3920-3925)。隨時間推移，FXR剔除式小鼠自發演變成肝細胞癌，且此情形可藉由選擇性地再活化腸道中之FXR而消除(Degiroloamo等人，*Hepatology* 61: 161-170)。用小分子促效劑藥理學活化FXR或在腸道中轉殖基因表現FXR可使膽酸濃度正常，降低肝膽管中之細胞增殖，以及減少啮齒動物膽汁鬱積模型中之發炎細胞浸潤、壞死區域及肝纖維化(Liu等人，*J. Clin. Invest.* 2003; 112:1678-1687；Modica等人，*Gastroenterology.* 2012; 142: 355-365)。在臨床前膽汁鬱積模型中觀測到的一些此等有益效應已轉移至人類患者，且FXR促效劑奧貝膽酸(obeticholic acid)(OCA或OCALIVATM)已經批准用於治療原發性膽汁性肝硬化

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

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

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

Tetri等人，Lancet 2015; 385: 956-965)。鑒於NASH係美國肝細胞癌(HCC)及肝臟移植之第二主要病因，此等資料亦表明FXR促效劑在臨床結果方面展現益處之潛力(Wong等人，Hepatology 2014; 59: 2188-2195)。

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

【發明內容】

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

【0008】 在另一態樣中，本發明亦提供用於製備本發明之化合物之方法及中間物。

【0009】 在另一態樣中，本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑以及本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

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

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

【0012】 本發明之化合物可作為單一藥劑或與其他藥劑組合用於治

療選自以下之疾病、病症或病狀：非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、慢性腎病、糖尿病性腎病、原發性硬化性膽管炎(PSC)及原發性膽汁性肝硬化症(PBC)。本發明之化合物可作為單一藥劑或與其他藥劑組合用於治療特發性肺纖維化(IPF)。

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

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

【實施方式】

【0015】

交叉參考

本申請案主張2017年11月1日申請之美國臨時申請案第62/580068號之權利，其以全文引用之方式併入本文中。

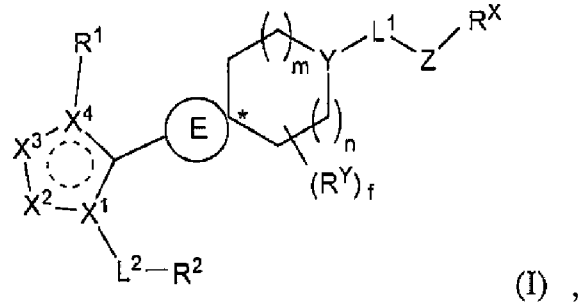
【0016】 本申請案提供式(I)化合物，包括其所有立體異構體、溶劑合物、前藥及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物形式。本申請案亦提供含有至少一種式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及視情況選用之至少一種其他治療劑之醫藥組合物。此外，本申請案提供用於治療患有FXR調節性疾病或病症之患者的方法，該疾病或病症諸如膽纖維化、肝纖維化、腎纖維化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、原發性膽汁性肝硬化症(PBC)及胰纖維化，該等方法係藉由向需要此類治療之患者投與治療有效量的本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥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

合。

【0017】

I. 本發明之化合物

在一個實施例中，本發明提供一種式(I)化合物：



X¹及X⁴各自獨立地為C或N；

X²及X³各自獨立地為CR⁵、N、NR⁶、O或S；

E環為4至6員碳環基或雜環基，其中碳環基及雜環基各自獨立地經0至3個R³取代；

*表示螺碳原子；

Y為CR⁷或N；

m及n各自獨立地為整數0、1或2；

f為整數0、1、2或3；

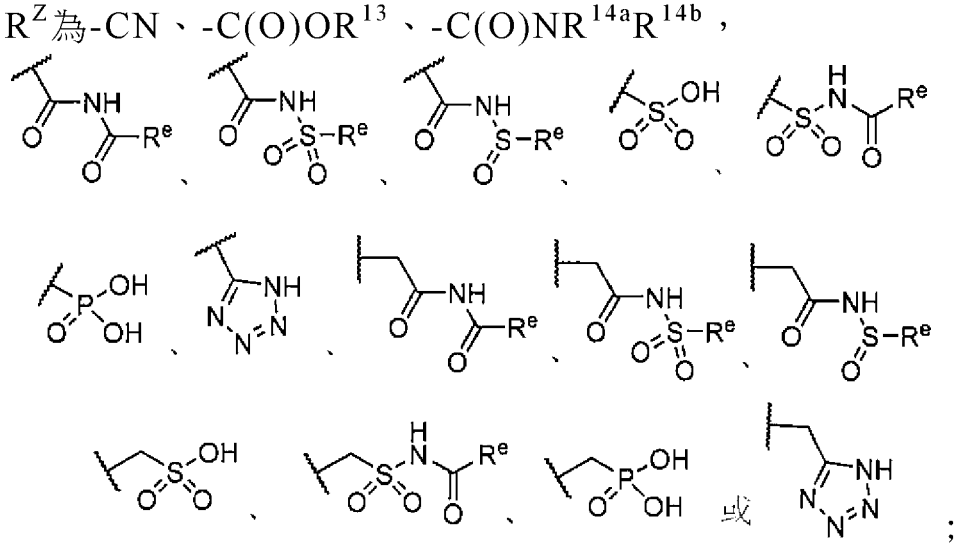
Z為6至10員芳基；含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至10員雜芳基；3至10員碳環基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之4至10員雜環基，其中芳基、雜芳基、碳環基及雜環基獨立地經0至5個R⁸取代；

L¹為共價鍵、O、S、NR¹⁶、-S(O)₂-、C₁₋₃伸烷基、C₁₋₃伸雜烷基、C₂₋₄伸烯基、C₂₋₄伸炔基、芳基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基，其含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子；其中

伸烷基、伸烯基、芳基、伸雜烷基及雜芳基各自獨立地經0至3個 R^{11} 取代；

L^2 為共價鍵、O、S、 NR^{17} 、 C_{1-3} 伸烷基或 C_{1-3} 伸雜烷基，其中伸烷基及伸雜烷基獨立地經0至3個 R^{15} 取代； R^X 為 $-L^3-R^Z$ ；

L^3 為共價鍵、 C_{1-3} 伸烷基、 $-C(O)NR^{12}-CH_2-$ 或 $-OCH_2-$ ，其中 C_{1-3} 伸烷基經0至3個 R^4 取代；



R^e 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基；

各 R^Y 獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷基、烷基胺基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；或兩個 R^Y 與其所連接之碳原子共同形成橋聯部分；且其限制條件為當Y為N且 R^Y 連接至與Y相鄰之碳原子時，則 R^Y 不為鹵基、氰基、羥基、胺基、烷氧基或鹵烷氧基；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 環烷基或 C_{4-6} 雜環基，其中烷基或環烷基經0至3個 R^9 取代；

R^2 為6至10員芳基；含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至

10員雜芳基；3至10員碳環基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之4至10員雜環基，其中芳基、雜芳基、碳環基及雜環基獨立地經0至5個 R^{10} 取代；

R^3 、 R^5 及 R^7 各自獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷基、烷基胺基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；

R^4 各自獨立地為鹵基、側氧基、氰基、羥基、胺基、烷基、烷氧基或烷基胺基；或兩個 R^4 與其所連接之原子共同形成碳環基或雜環基部分；

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

R^8 及 R^{10} 各自獨立地為鹵基、氰基、羥基、胺基、側氧基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NHR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 、 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、碳環基或雜環基；其中烷基、芳基、雜芳基、碳環基及雜環基本身或作為另一基團之一部分各自獨立地經0至5個 R^d 取代；

R^a 各自獨立地為 C_{1-6} 烷基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、碳環基、碳環基烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^b 各自獨立地為氫或 R^a ；

R^c 各自獨立地為 R^b ，或者兩個 R^c 與其所結合之氮原子共同形成含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之4、5、6或7員雜環基；

R^d 各自獨立地選自 R^a 、烷氧基、鹵烷氧基、烷基胺基、環烷胺基、雜環胺基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、環烷氧基、雜環基氧基、鹵烷氧基、烷氧基烷氧基、鹵烷胺基、烷氧基烷胺基、鹵烷氧基烷胺基、芳基胺基、芳烷基胺基、芳基氧基、芳烷氧基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、烷硫基、鹵基、氰基、羥基、胺基、側氧基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NHR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 及 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ ；

R^9 各自獨立地為鹵基、氰基、羥基、胺基或 C_{1-6} 烷基；

R^{11} 及 R^{15} 各自獨立地為鹵基、側氧基、氰基、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{4-6} 雜環基、烷基胺基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；

R^{12} 為氫或 C_{1-4} 烷基；

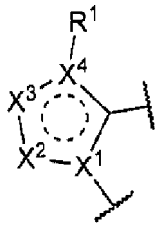
R^{13} 為氫、 C_{1-10} 烷基、糖苷基或羧基(三羥基)四氫吡喃基；及

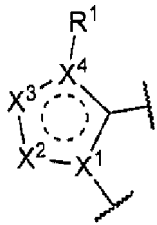
R^{14a} 及 R^{14b} 各自獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{4-6} 雜環基、烷基胺基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基。

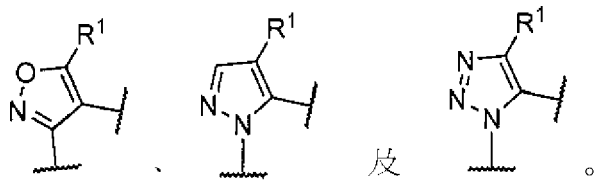
【0018】 熟習此項技術者應理解，虛線環表示由 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及碳原子形成之芳環；且虛線直線各自獨立地為視情況存在之共價鍵。

【0019】 在式(I)之一個實施例中， X^2 為N或 NR^6 。

【0020】 在式(I)之一個實施例中，兩個 R^Y 共同形成 C_{1-3} 伸烷基橋聯部分。 $(R^Y)_f$ 表示任何適合的環成員原子上之一或多個視情況存在之取代基，且各 R^Y 為獨立的且可相同或不同。

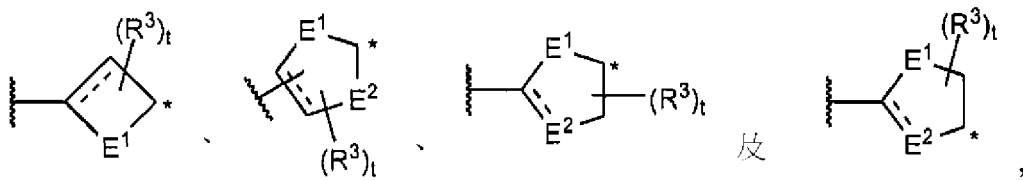


【0021】 在前述式(I)之實施例中之任一者中， 部分為



【0022】 在前述式(I)之實施例中之任一者中， L^1 為共價鍵、O、S、NH、 C_{1-3} 伸烷基、 $-(C_{1-3}伸烷基)_a-O-(C_{1-3}伸烷基)_b-$ 、 $-(C_{1-3}伸烷基)_a-S-(C_{1-3}伸烷基)_b-$ 或 $-(C_{1-3}伸烷基)_a-NH-(C_{1-3}伸烷基)_b-$ ，其中 C_{1-3} 伸烷基經0至3個 R^{11} 取代；a為整數0或1；b為整數0或1；限制條件為a及b不皆為1；且 L^2 為共價鍵。

【0023】 在前述式(I)之實施例中之任一者中，E環為選自以下之部分：



E^1 及 E^2 獨立地為 CR^3 、 CHR^3 、N、 NR^3 、O或S；

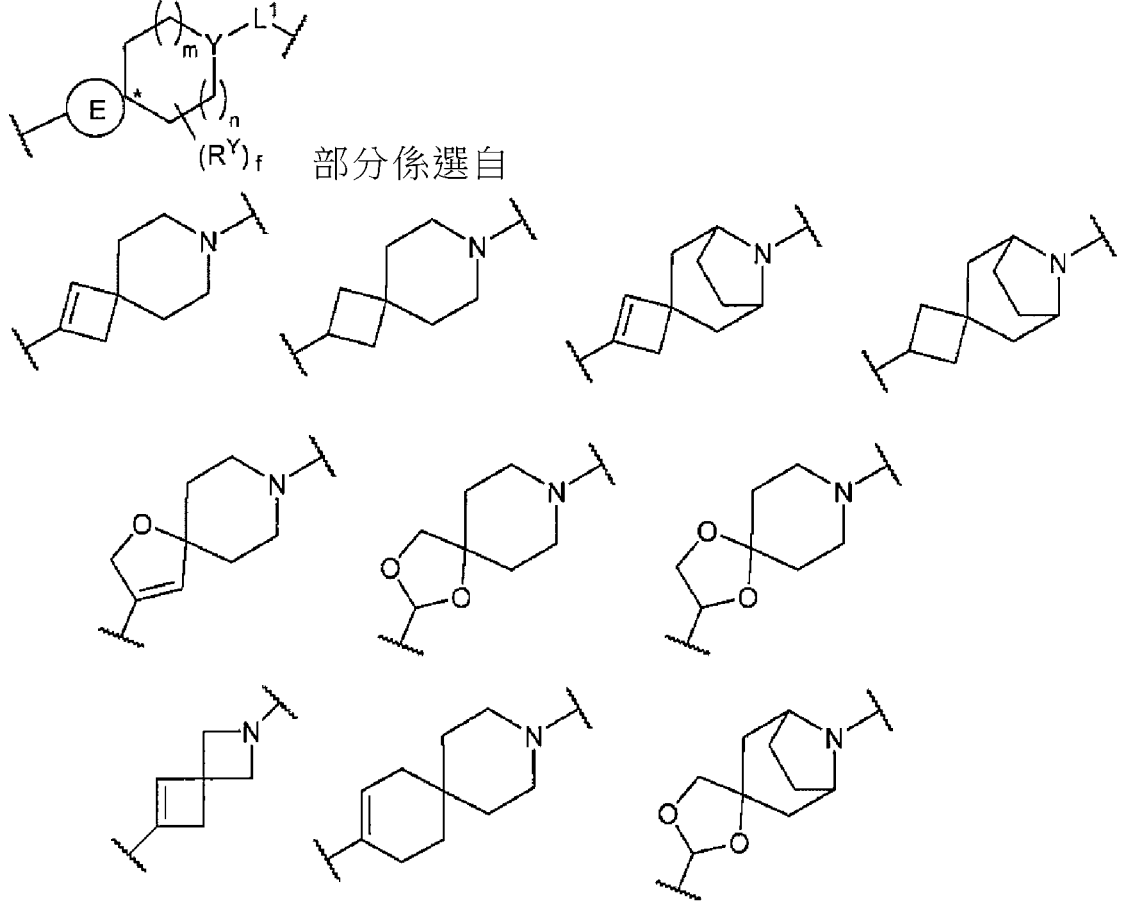
虛線為視情況存在之共價鍵；亦即，虛線表示共價鍵，其可存在或可不存在；

t為0、1或2；及

各 R^3 獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷基、烷基胺基、

鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基。

【0024】 在前述式(I)之實施例中之任一者中，

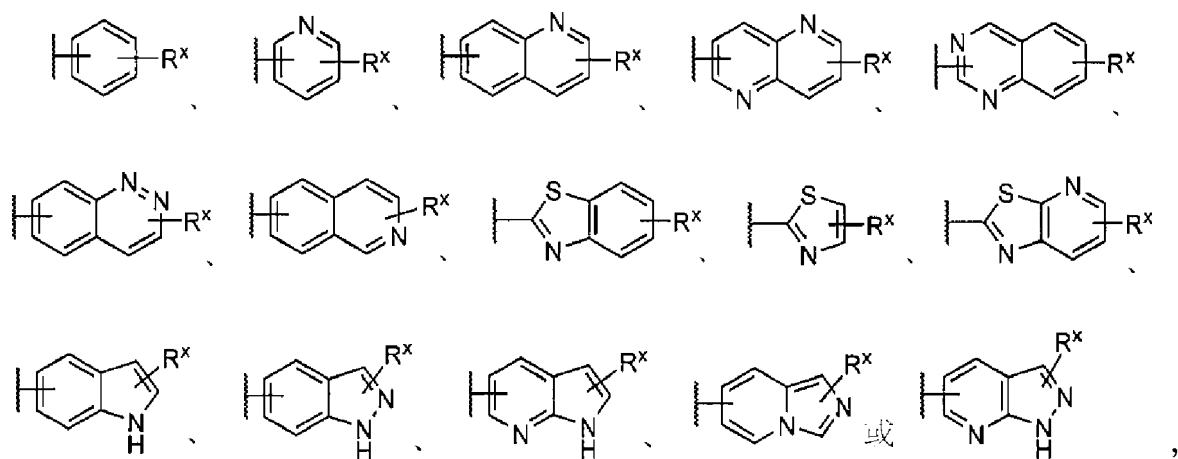


其中氮原子連接至 L^1 。

【0025】 在前述式(I)之實施例中之任一者中，Z為苯基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至10員雜芳基，其含有1至3個獨立地選自以N、O及S之雜原子，其中苯基及雜芳基獨立地經0至5個 R^8 取代，其中 R^8 與如上文所定義相同。

【0026】 在前述式(I)之實施例中之任一者中， L^1 為共價鍵。

【0027】 在前述式(I)之實施例中之任一者中，-Z- R^x 為



其中，Z部分進一步經0至3個R⁸取代，且R⁸與如上文所定義相同。

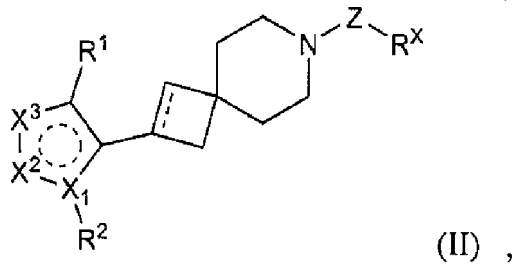
【0028】 在前述式(I)之實施例中之任一者中，Y為N。

【0029】 在前述式(I)之實施例中之任一者中，Y為CH；且L¹為共價鍵、O、S、NH、-O-(C₁₋₃伸烷基)-、-S-(C₁₋₃伸烷基)-或-NH-(C₁₋₃伸烷基)-。

【0030】 在前述式(I)之實施例中之任一者中，R²為苯基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之6員雜芳基，其含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子，其中苯基或雜芳基經0至3個R¹⁰取代。

【0031】 在前述式(I)之實施例中之任一者中， L^2 為共價鍵。

【0032】 在式(I)之一個實施例中，化合物由式(II)表示：



X^1 為 C 或 N ；

X^2 及 X^3 各自獨立地為CH、N、O或S；

Z為苯基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至10員雜芳基，其含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子，其中苯基及雜芳基獨

立地經0至3個 R^8 取代；

R^X 為 $-C(O)OR^{13}$ 或 $-C(O)NH-S(O)_2R^e$ ；

R^e 為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

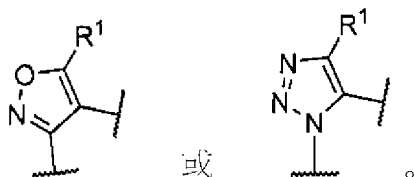
R^1 為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-5} 環烷基，其中烷基或環烷基經0至3個 R^9 取代；

R^2 為苯基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之6員雜芳基，其含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子，其中苯基或雜芳基經0至3個 R^{10} 取代；及

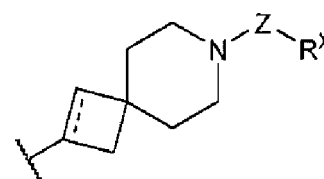
R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{13} 與如上文所定義相同。



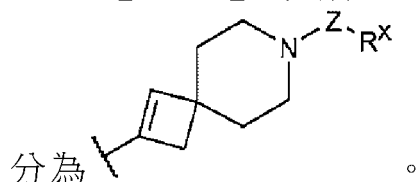
【0033】在前述式(II)之實施例中之任一者中，部分為



【0034】在前述式(II)之實施例中之任一者中， R^2 為苯基或吡啶基，其各自獨立地經0至3個 R^{10} 取代。



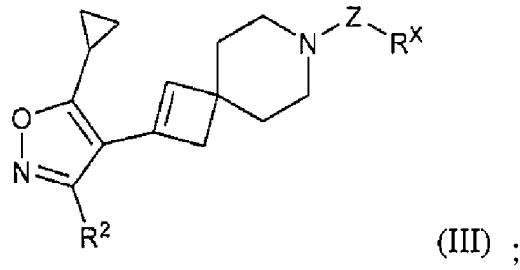
【0035】在前述式(I)之實施例中之任一者中，部



【0036】在前述式(I)之實施例中之任一者中，Z為8至10員雙環雜芳基，其中雜芳基獨立地經0至3個 R^8 取代。

【0037】在前述式(I)之實施例中之任一者中， R^X 為 $-C(O)OH$ 。

【0038】 在一個實施例中，本發明之化合物由式(III)或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物表示：



其中

Z為含有1或2個氮原子之6員單環雜芳基，或含有1或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之9至10員雙環雜芳基，其中單環或雙環雜芳基獨立地經0至3個R⁸取代；

R²為苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基各自獨立地經0至2個R¹⁰取代；

R⁸各自獨立地為鹵基、氰基、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；

R¹⁰各自獨立地為鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；

R^X為-C(O)OH或-C(O)NH-S(O)₂R^e；及

R^e為C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基。

【0039】 在式(III)之一些實施例中，Z為選自以下之雜芳基：吡啶基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吲哚基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基及吡咯并三嗪基，其中雜芳基獨立地經0至3個R⁸取代。在一些實施例中，雜芳基獨立地經0、1或2個R⁸取代。

【0040】 在式(III)之一些實施例中，R²為苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基各自獨立地經1或2個R¹⁰取代。

【0041】在式(III)之一些實施例中， R^8 各自獨立地為F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-OCHF_2$ 。

【0042】在式(III)之一些實施例中， R^{10} 各自獨立地為Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 。

【0043】在式(III)之一些實施例中， R^X 為 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)NH-S(O)_2R^e$ ；且 R^e 為甲基、乙基、異丙基或環丙基。

【0044】在式(I)或式(II)之一個實施例中， X^1 為C。

【0045】在式(I)或式(II)之一個實施例中， X^2 為N。

【0046】在式(I)或式(II)之一個實施例中， X^3 為O。

【0047】在式(I)之一個實施例中， X^4 為C。

【0048】在式(I)之一個實施例中， X^1 為C且 X^4 為C。

【0049】在式(I)或式(II)之一個實施例中， X^2 及 X^3 中之一者為N且 X^2 及 X^3 中之另一者為O。

【0050】在式(I)或式(II)之一個實施例中， X^2 為N且 X^3 為O。

【0051】在式(I)或式(II)之一個實施例中， X^2 為O且 X^3 為N。

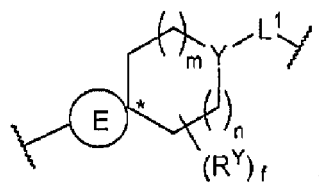
【0052】在式(I)或式(II)之一個實施例中， X^1 為C； X^2 為N；且 X^3 為O。

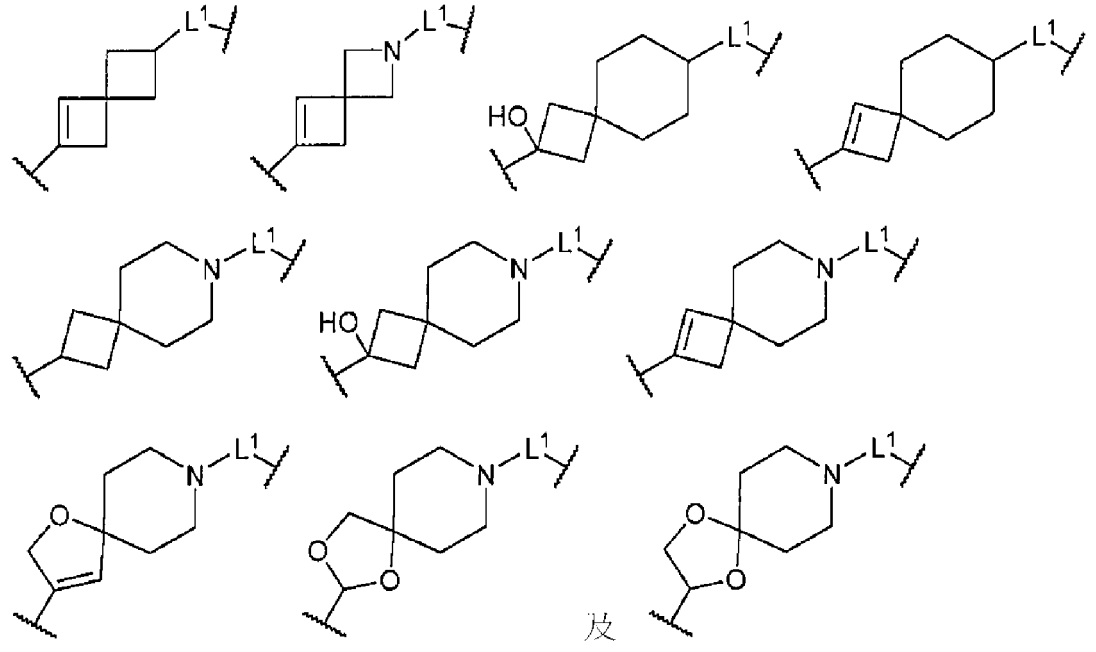
【0053】在式(I)之一個實施例中， X^1 為C； X^2 及 X^3 中之一者為N，且 X^2 及 X^3 中之另一者為O；且 X^4 為C。

【0054】在式(I)之一個實施例中， X^1 為C； X^2 為N； X^3 為O；且 X^4 為C。

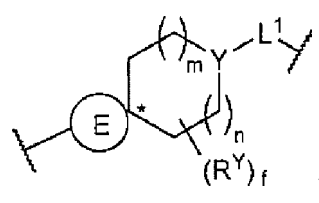
【0055】在式(I)之一個實施例中， X^1 為C； X^2 為O； X^3 為N；且 X^4 為C。

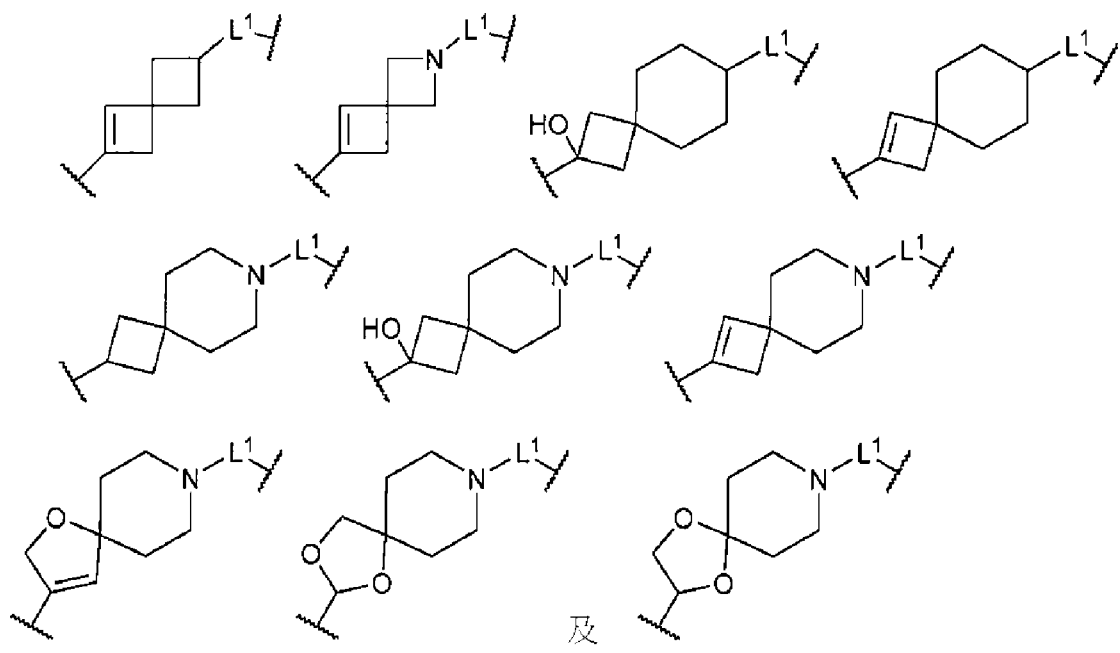
【0056】 在式(I)或式(II)之一個實施例中， X^1 為N； X^2 為N；且 X^3 為N。

【0057】 在式(I)之一個實施例中， 部分係選自：



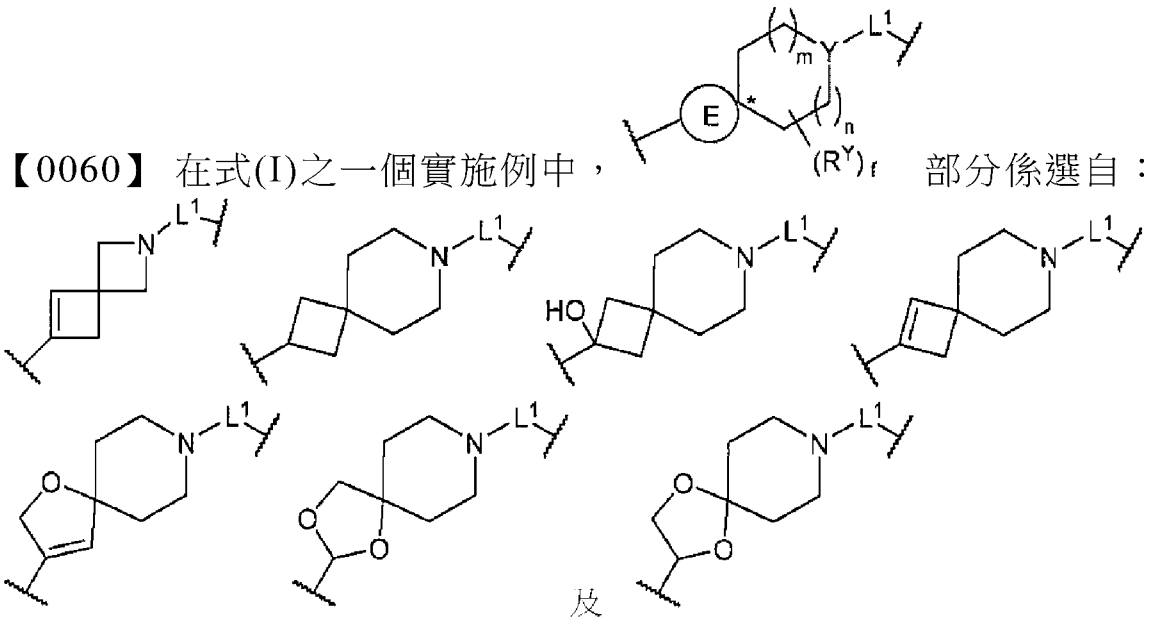
【0058】 在式(I)之一個實施例中， L^1 為共價鍵、O、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 或 $-NR^{16}-$ 。此實施例中包括其中 L^1 為共價鍵、O或 $-OCH_2-$ 之化合物。此實施例中亦包括其中 L^1 為共價鍵之化合物。

【0059】 在式(I)之一個實施例中， 部分係選自：



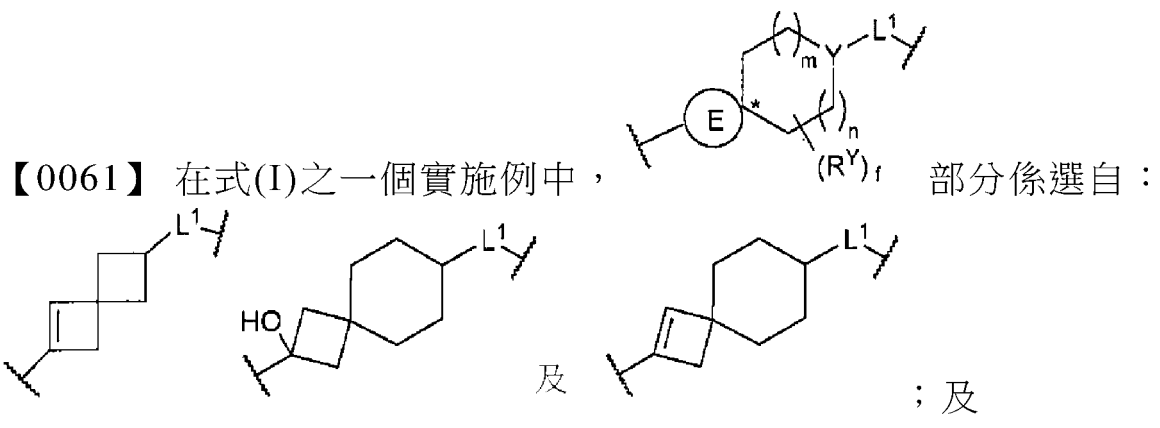
及

L¹為 共 價 鍵 、 O 、 -CH₂- 、 -CH₂CH₂- 、 -OCH₂- 、 -CH₂OCH₂-或-NR¹⁶-。此實施例中包括其中L¹為共價鍵、O或-OCH₂-之化合物。此實施例中亦包括其中L¹為共價鍵之化合物。



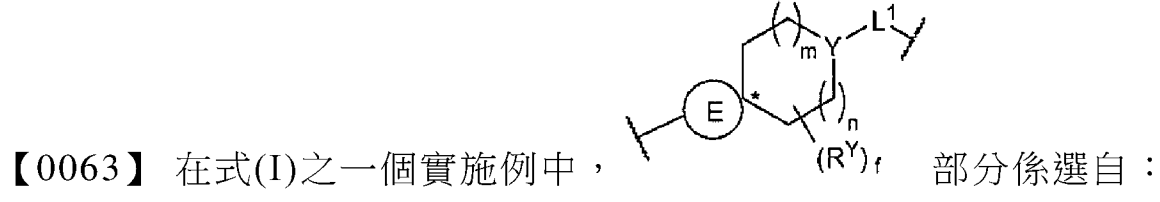
及

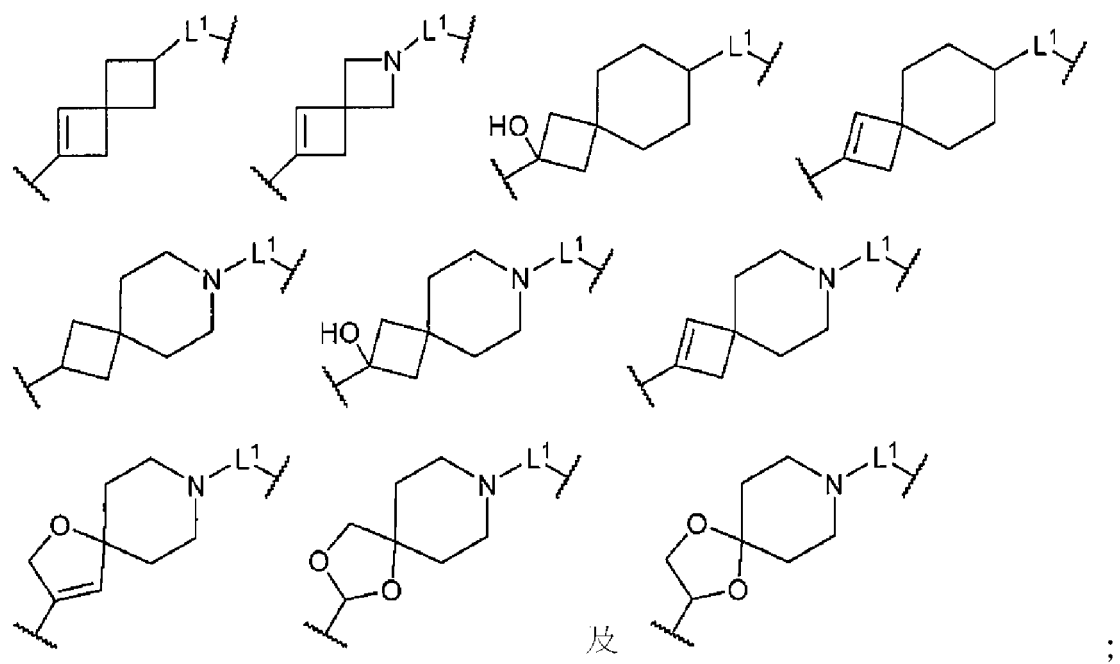
L¹為共價鍵、-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂OCH₂-。此實施例中包括其中L¹為共價鍵之化合物。



L¹為 共 價 鍵 、 O 、 -CH₂- 、 -CH₂CH₂- 、 -OCH₂- 、 -CH₂OCH₂-或-NR¹⁶-。此實施例中包括其中L¹為共價鍵、O或-OCH₂-之化合物。此實施例中亦包括其中L¹為共價鍵之化合物。

【0062】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中，Z為芳基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至10員雜芳基，其中苯基及雜芳基獨立地經0至5個R⁸取代。此實施例中包括滿足以下條件之化合物：其中Z為苯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并[d]噁二唑基、苯并[d]噻唑基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吲唑基、吲哚基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、吡啶基、異喹啉基、喹啉基或喹啉基，各自經零至1個R⁸取代。





L^1 為共價鍵、O或-OCH₂-；及

Z 為苯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并[d]噁二唑基、苯并[d]噻唑基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吲唑基、吲哚基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基或喹啉基，各自經零至1個 R^8 取代。

【0064】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中， L^3 為共價鍵、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-C(O)NHCH₂-或-OCH₂-。

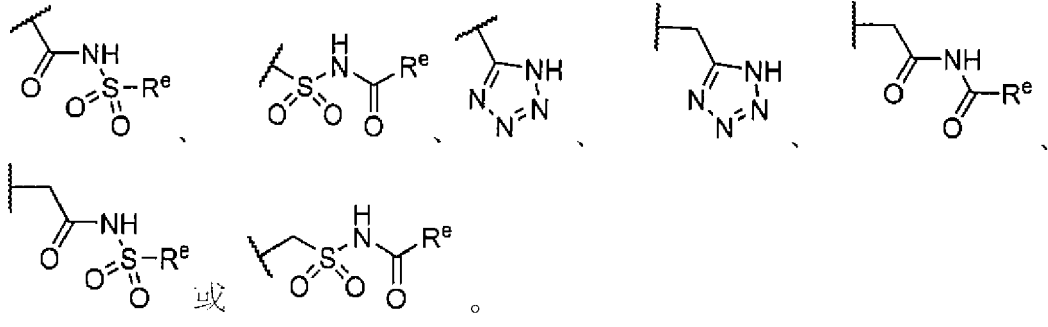
【0065】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中， L^3 為共價鍵。

【0066】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中， L^3 為-CH₂-、-CH₂CH₂-、-C(O)NHCH₂-或-OCH₂-。

【0067】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中， L^3 為共價鍵或-C(O)NHCH₂-。

【0068】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中， R^Z 為-CN、-

C(O)OR¹³、-C(O)NR^{14a}R^{14b}、



【0069】 此實施例中包括其中L³為共價鍵之化合物。

【0070】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中，R^x為-CN、-C(O)OH、-C(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃烷基)、-C(O)NH(C₃₋₆環丙基)、-C(O)NHCH₂C(O)OH、-C(O)NHS(O)₂(C₁₋₃烷基)、-C(O)NHS(O)₂(C₃₋₆環丙基)、-OCH₂C(O)OH或-C(O)O(羧基(三羥基)四氫吡喃基)。此實施例中包括滿足以下條件之化合物：其中R^x為-CN、-C(O)OH、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NHCH₂CH₃、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-C(O)NH(環丙基)、-C(O)NHCH₂C(O)OH、-C(O)NHS(O)₂CH₃、-C(O)NHS(O)₂(環丙基)、-OCH₂C(O)OH或-C(O)O(羧基(三羥基)四氫吡喃基)。

【0071】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中，L²為共價鍵或-CH(環丙基)-。

【0072】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中，L²為共價鍵。

【0073】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中，L²為-CH(環丙基)-且R²為環丙基。

【0074】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中，R²為C₃₋₆環烷基、苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基獨立地經1至3個R¹⁰取代。

【0075】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中，R²為環丙基、

環己基、苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基獨立地經1至3個 R^{10} 取代。

【0076】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中， R^2 為環己基、苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基獨立地經1至3個 R^{10} 取代；且 L^2 為共價鍵。

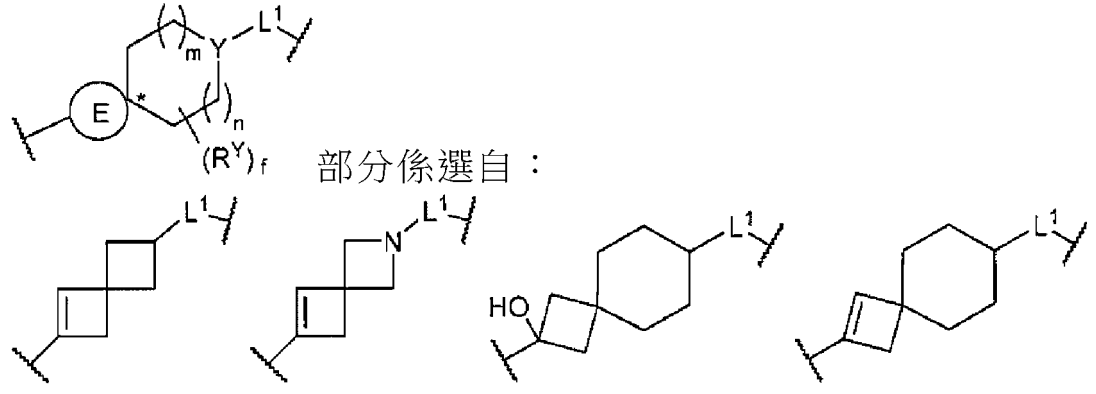
【0077】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中， R^1 為 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 環烷基或 C_{4-5} 雜環基，其中烷基、環烷基及雜環基各自經0至3個 R^9 取代。

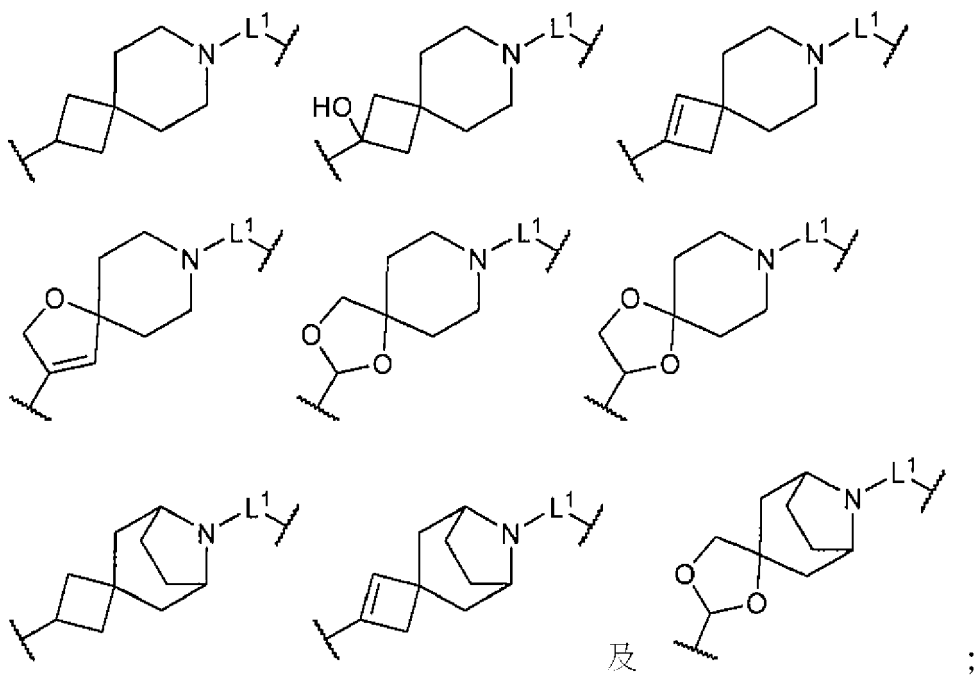
【0078】 在式(I)、式(II)或式(III)之一個實施例中， R^1 為 $-CHF_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、環丙基或甲基環丙基。

【0079】 一個實施例提供式(I)之化合物，其中：

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

Y為CH或N；





L¹為共價鍵、O或-OCH₂-，限制條件為當Y為N時，L¹為共價鍵；

Z為苯基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并[d]噁二唑基、苯并[d]噻唑基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吲唑基、吲哚基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基或喹啉基，各自經零至1個R⁸取代；

R⁸為F、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₂OH或-CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃；

R^x為-CN、-C(O)OH、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NHCH₂CH₃、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-C(O)NH(環丙基)、-C(O)NHCH₂C(O)OH、-C(O)NHS(O)₂CH₃、-C(O)NHS(O)₂(環丙基)、-OCH₂C(O)OH或-C(O)O(羧基(三羥基)四氫吡喃基)；

L²為共價鍵；

R¹為-CHF₂、-CH(CH₃)₂、環丙基或甲基環丙基；

R^2 為環己基、苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基獨立地經1至3個 R^{10} 取代；及

R^{10} 各自獨立地為F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 。

【0080】 在一個實施例中，本發明之化合物由式(III)或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物表示；其中：

Z為含有1或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之9至10員雙環雜芳基，其中雙環雜芳基獨立地經0至3個 R^8 取代；

R^2 為苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基各自獨立地經0至2個 R^{10} 取代；

R^8 各自獨立地為F、Cl、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-2} 鹵烷氧基；

R^{10} 各自獨立地為F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-2} 氟烷氧基；

R^X 為 $-C(O)OH$ 。

【0081】 在一個實施例中，本發明之化合物由式(III)或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物表示；其中：

Z為含有1或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之9員雙環雜芳基，其中雙環雜芳基獨立地經0至3個 R^8 取代；

R^2 為苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基各自獨立地經0至2個 R^{10} 取代；

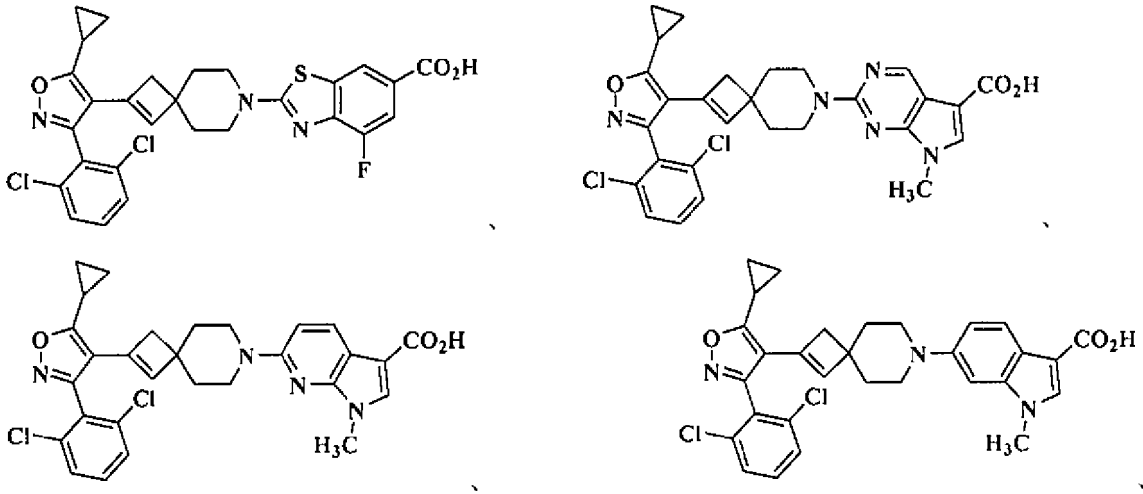
R^8 各自獨立地為F、Cl、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-2} 鹵烷氧基；

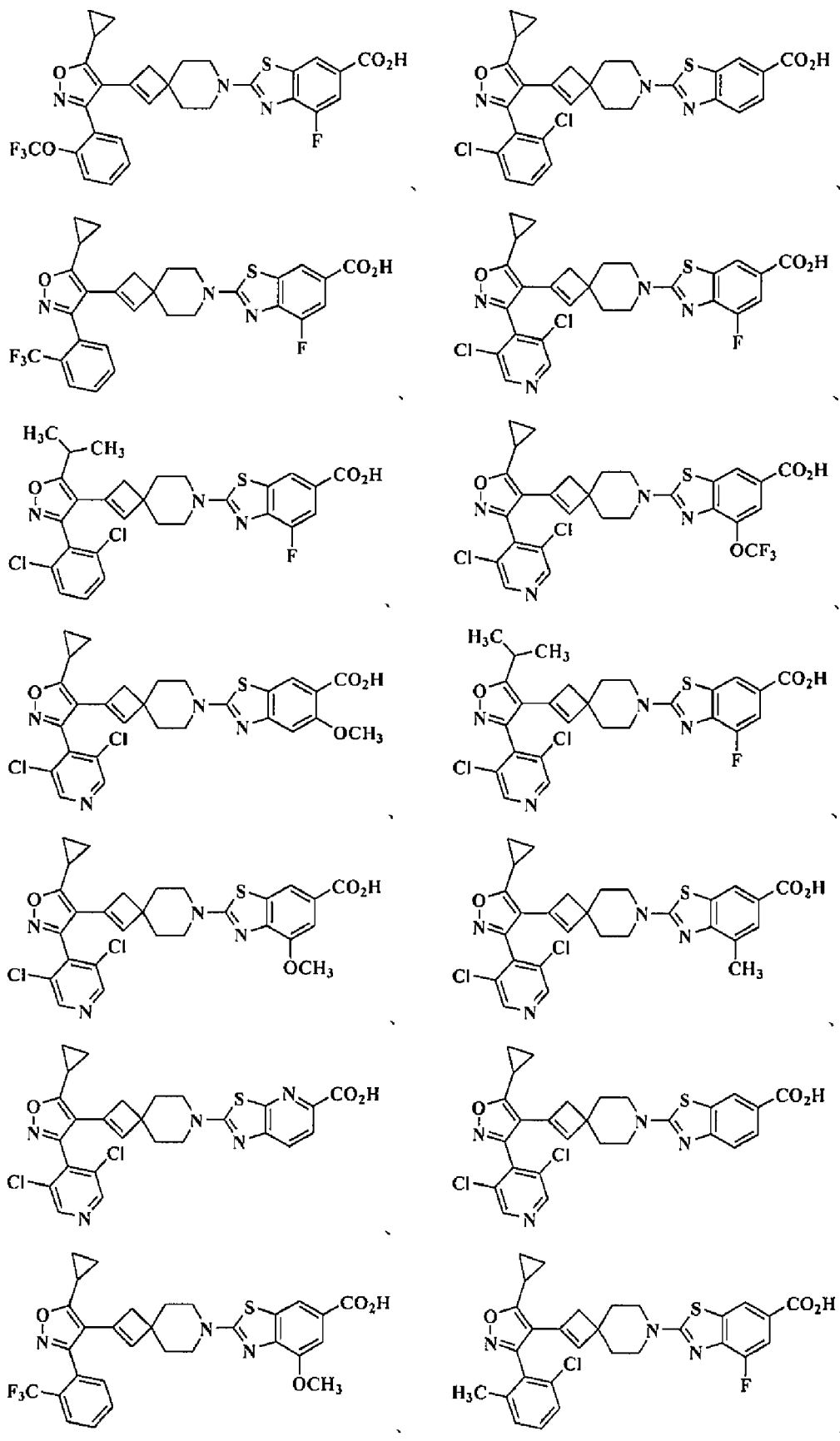
R^{10} 各自獨立地為F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-2} 氟

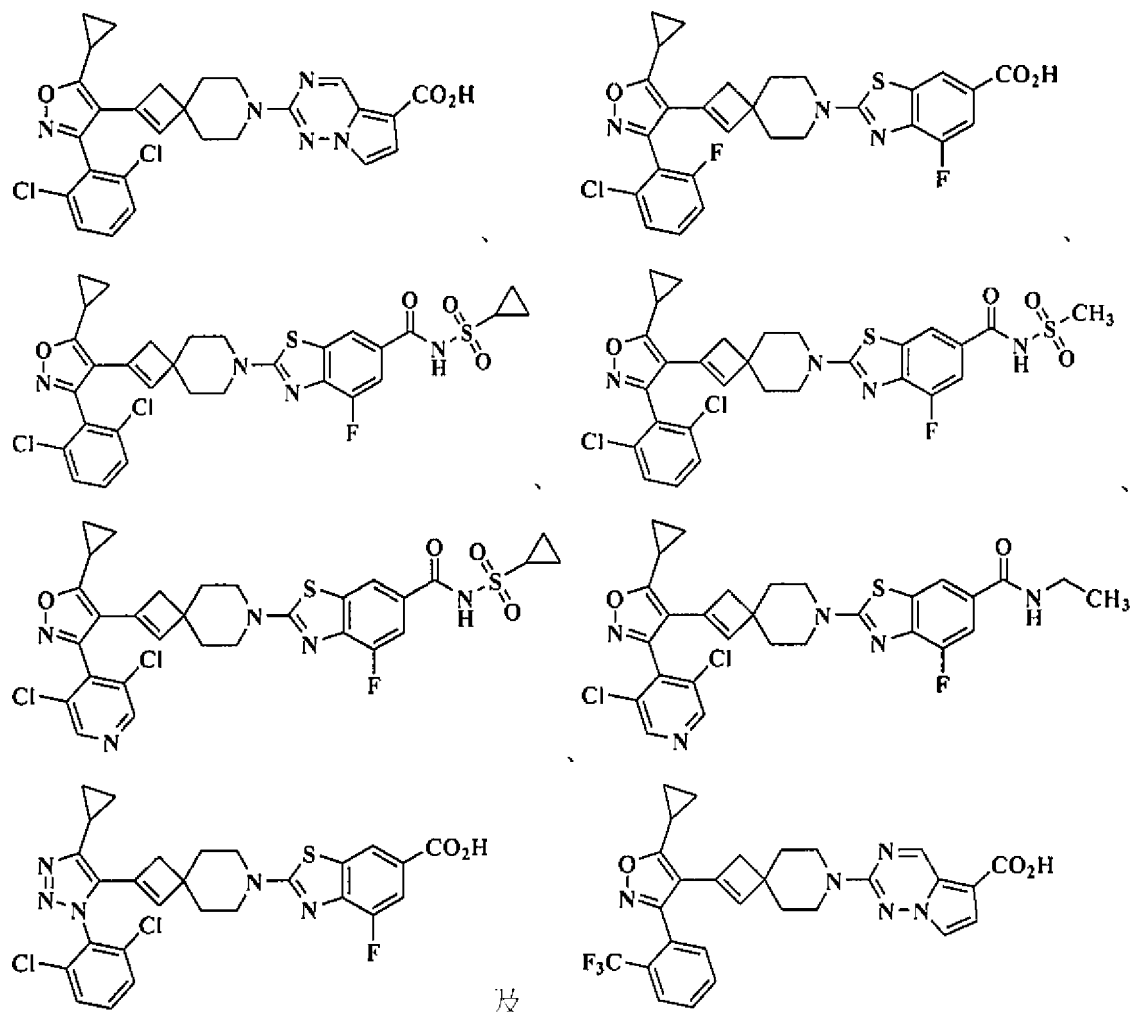
烷氧基；及

R^X為-C(O)OH。

【0082】 在一個實施例中，本發明提供選自以下之化合物：

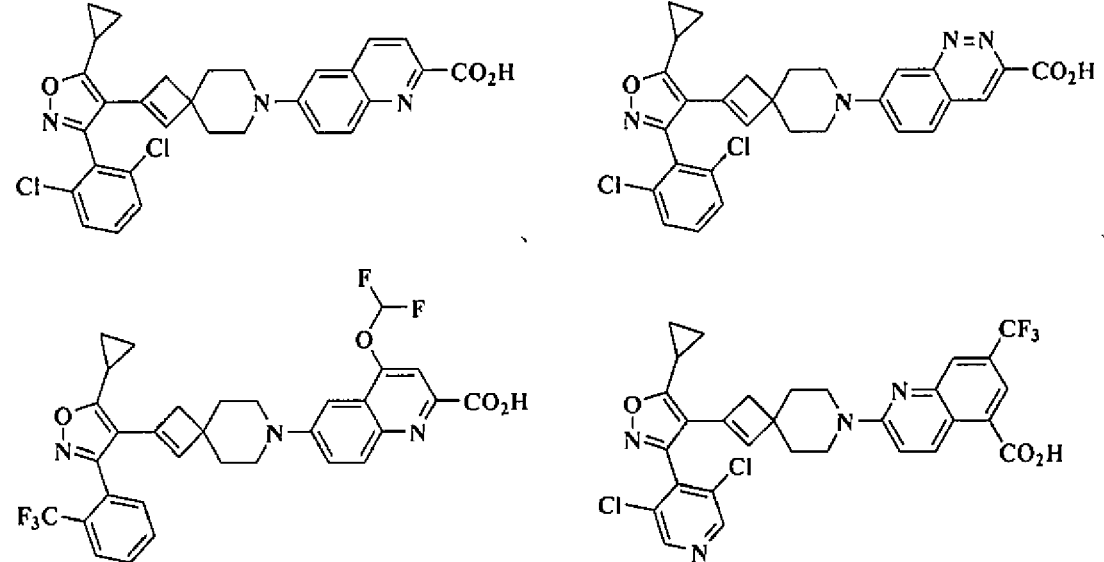


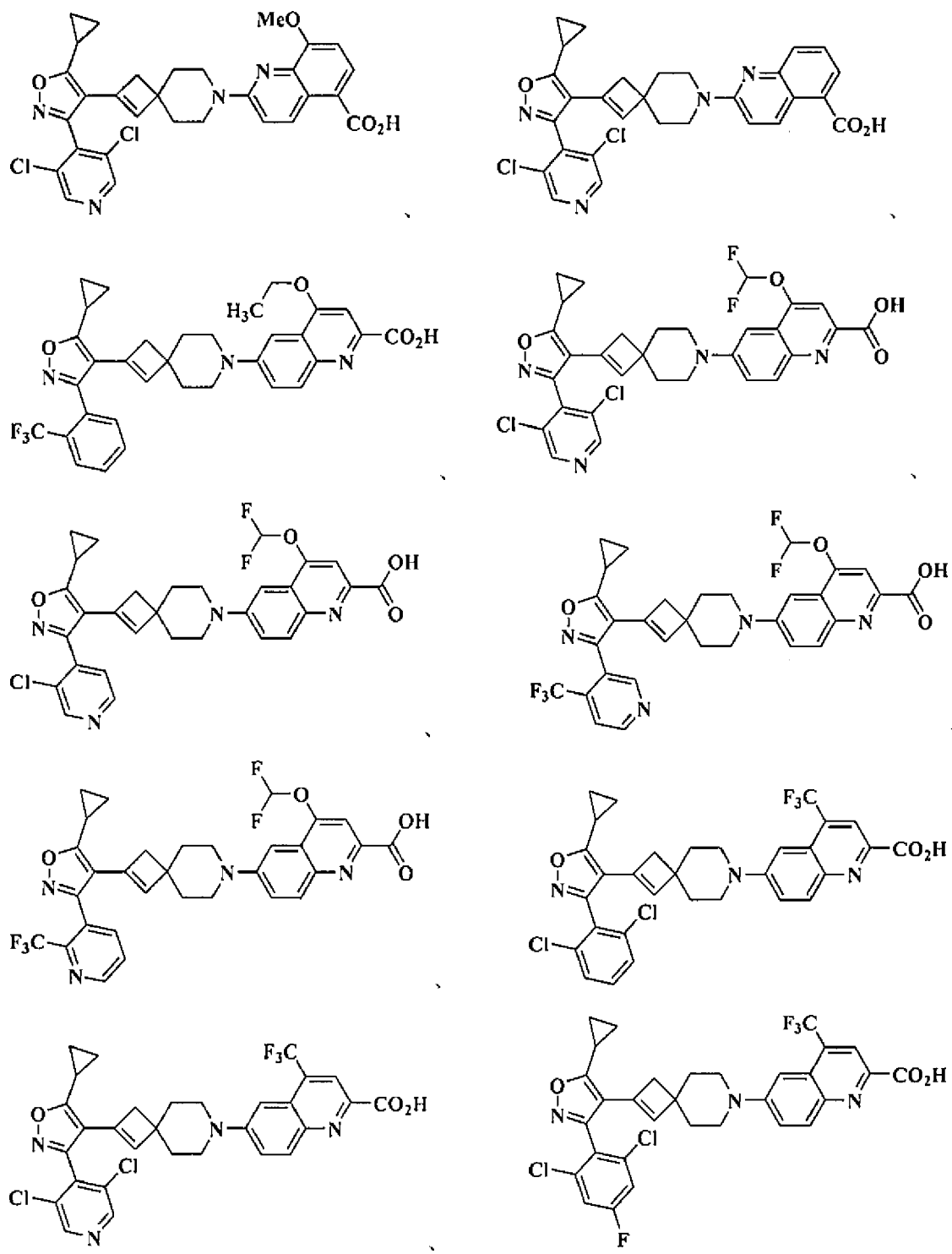


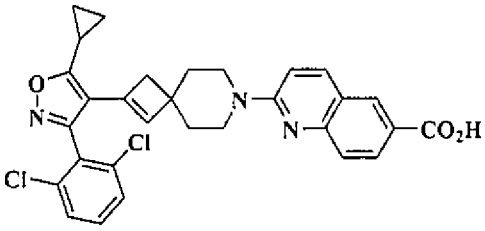
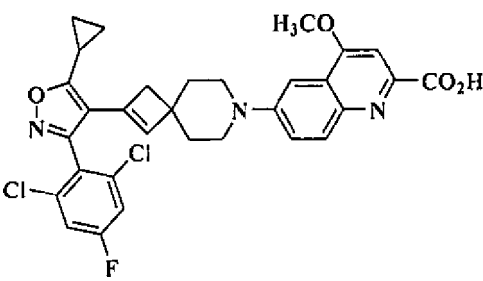
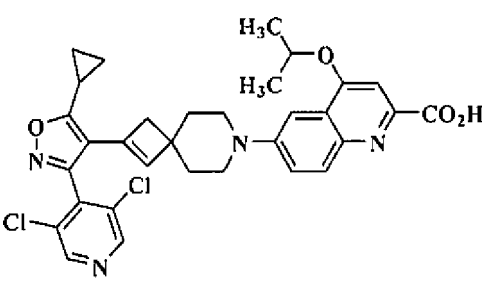
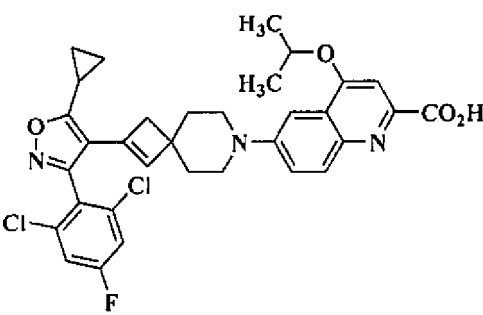
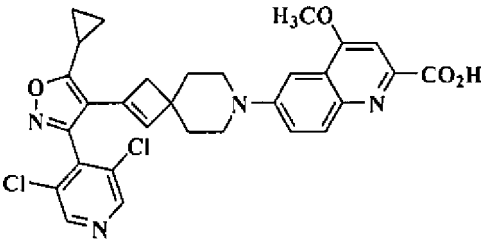
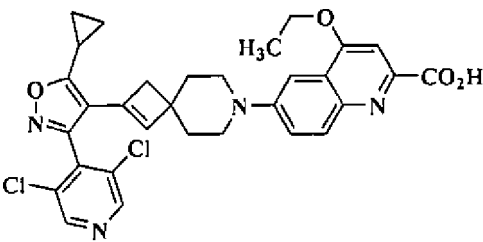
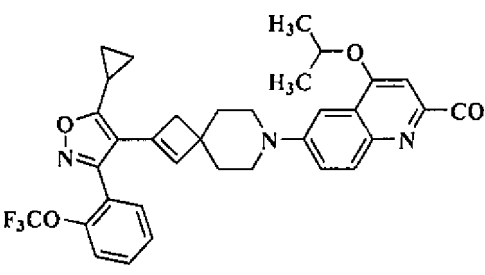
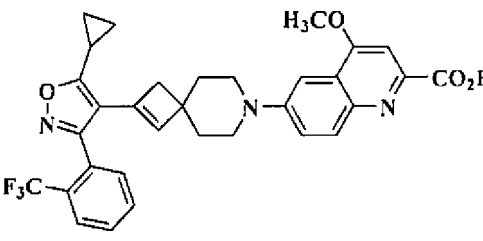
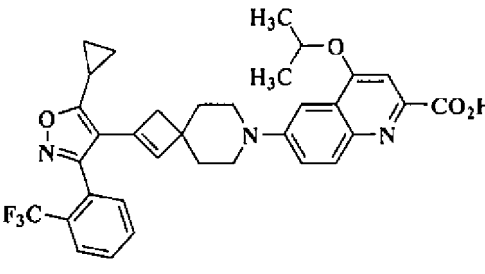
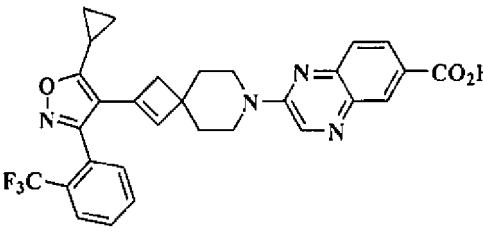
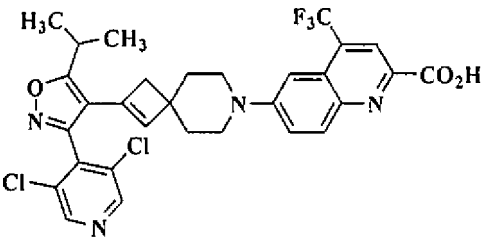
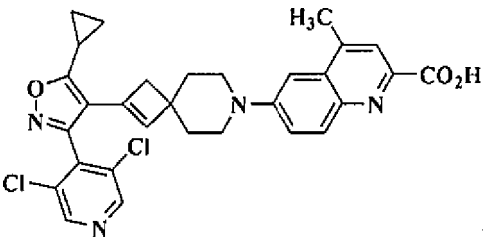


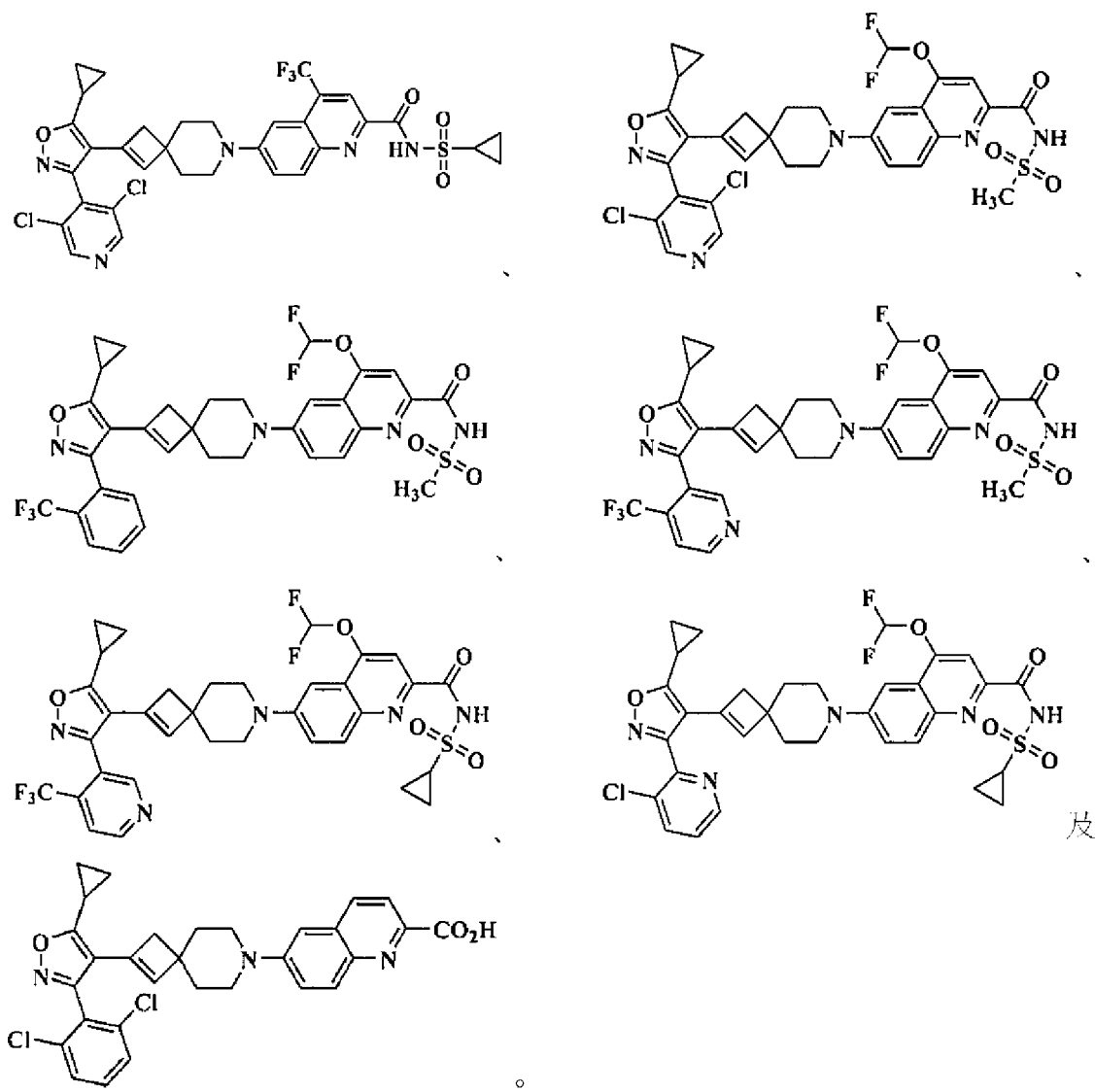
及

【0083】 在一個實施例中，本發明提供選自以下之化合物：

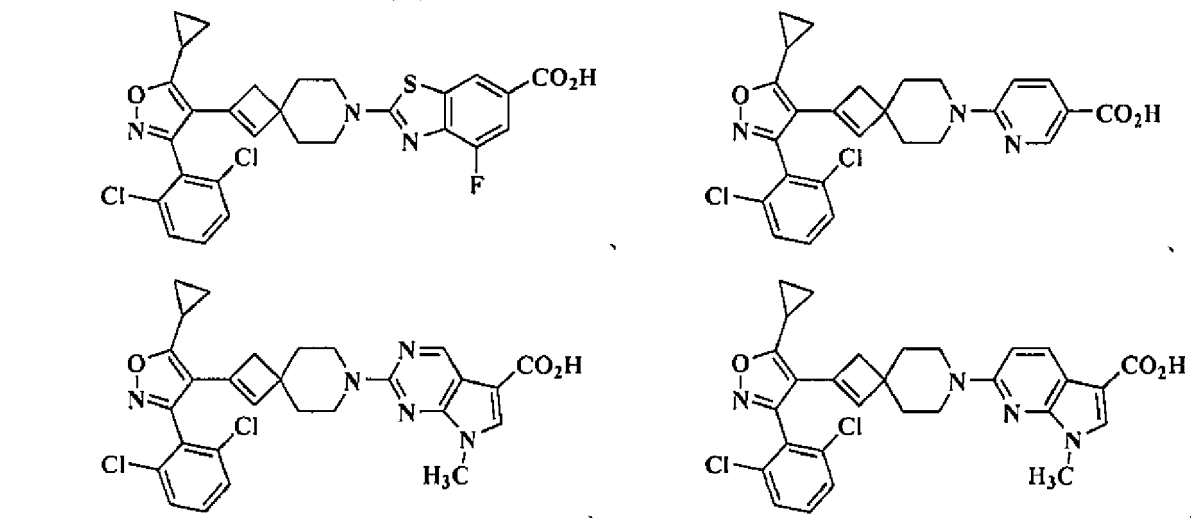


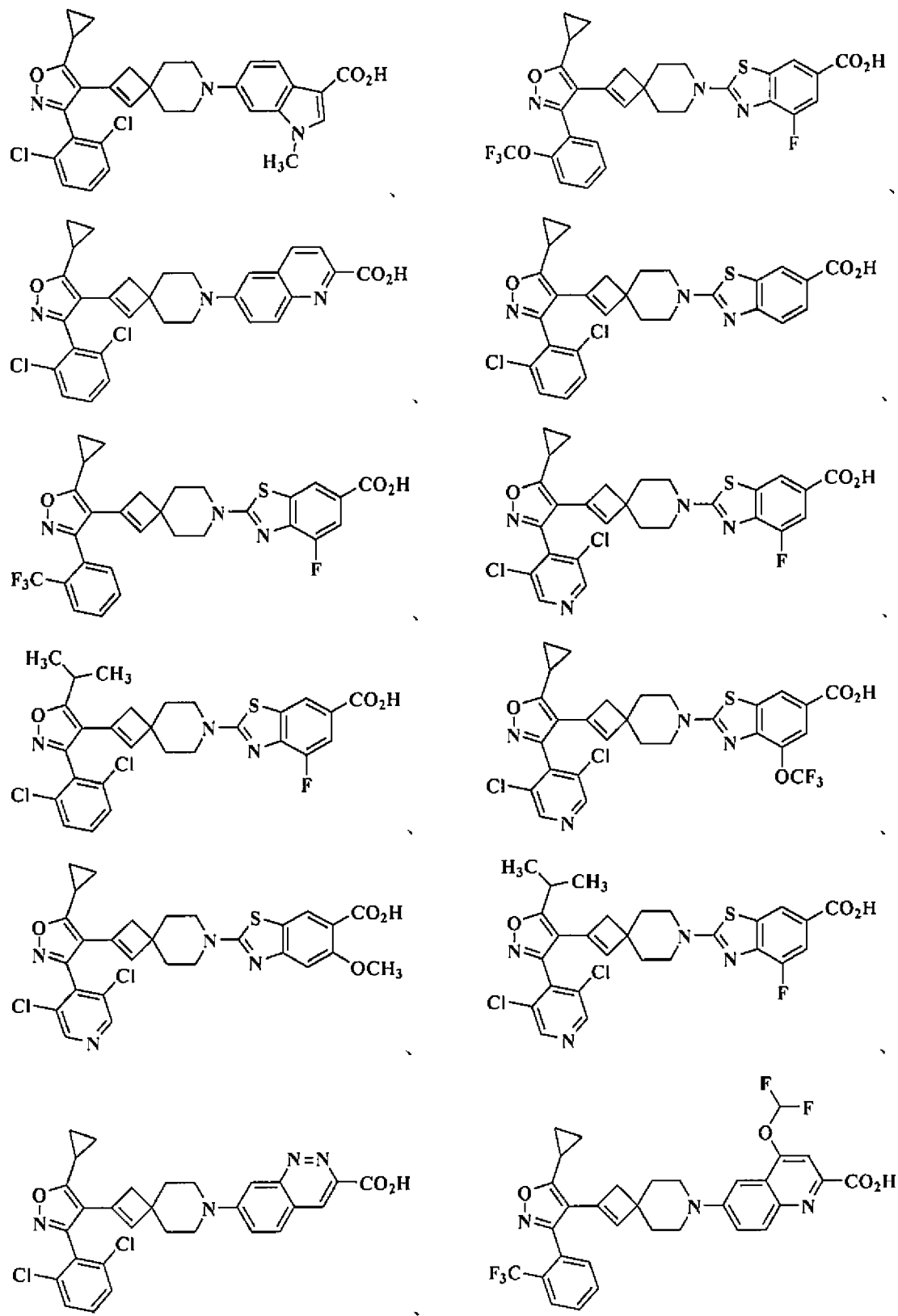


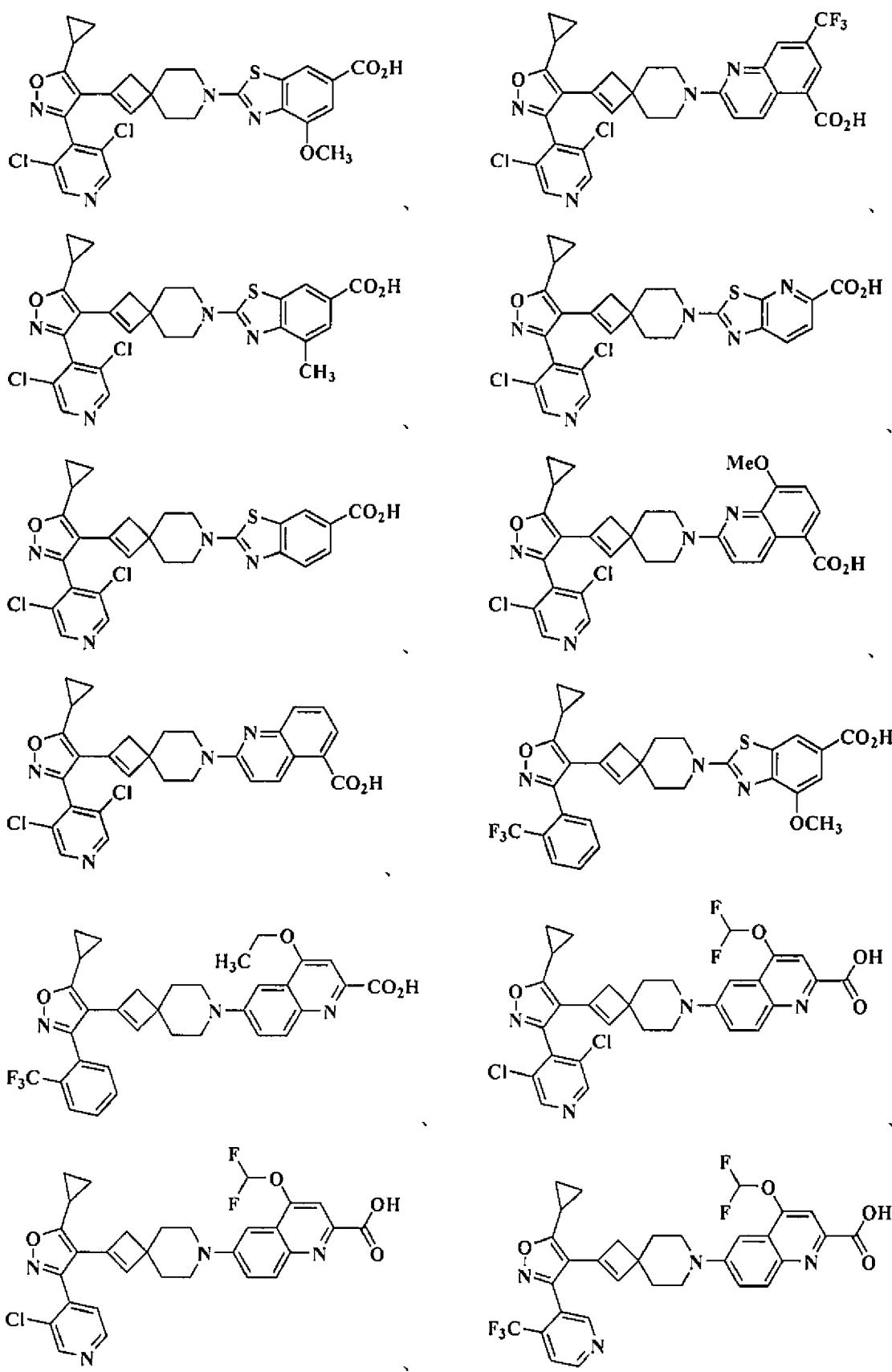


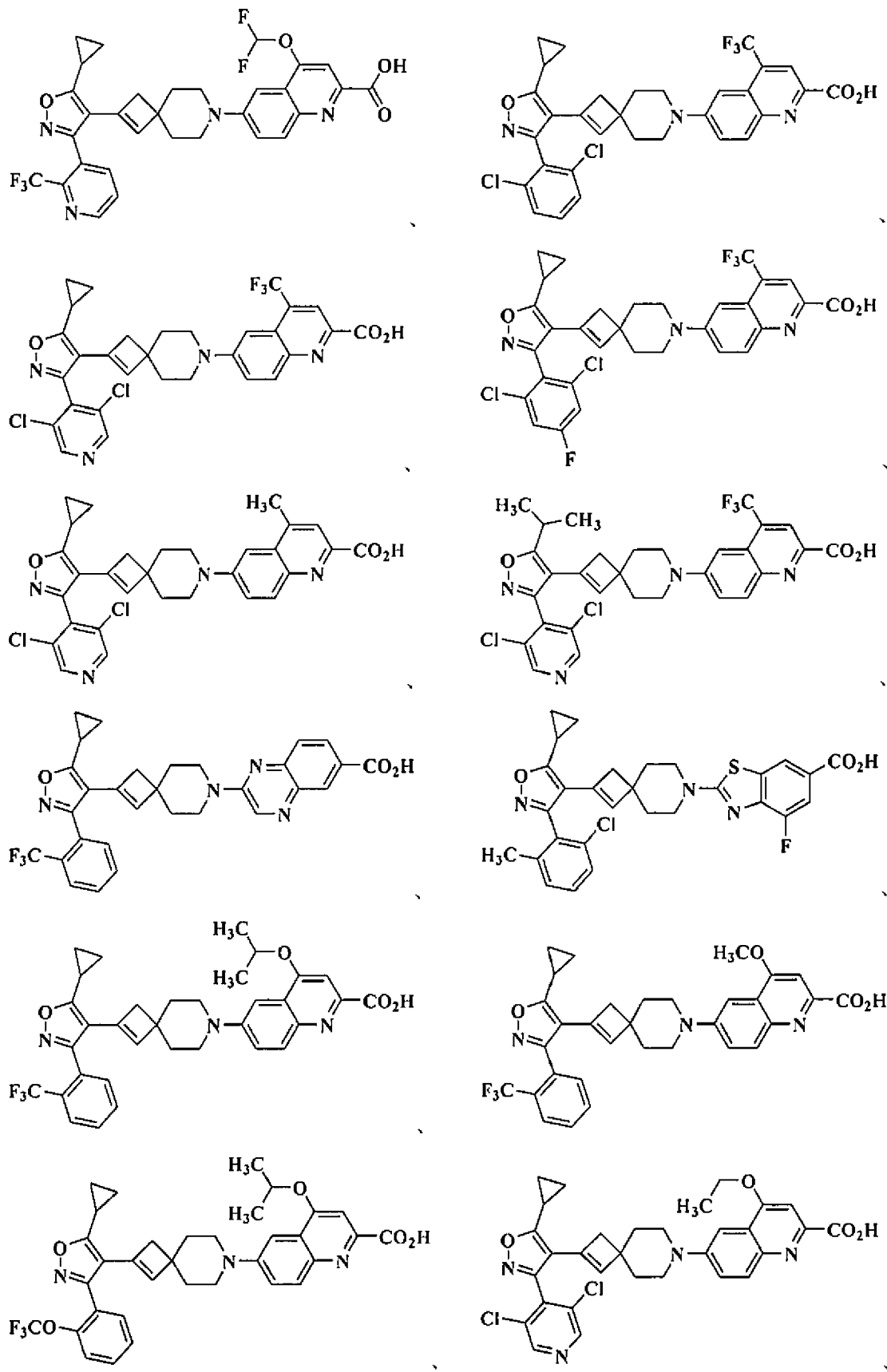


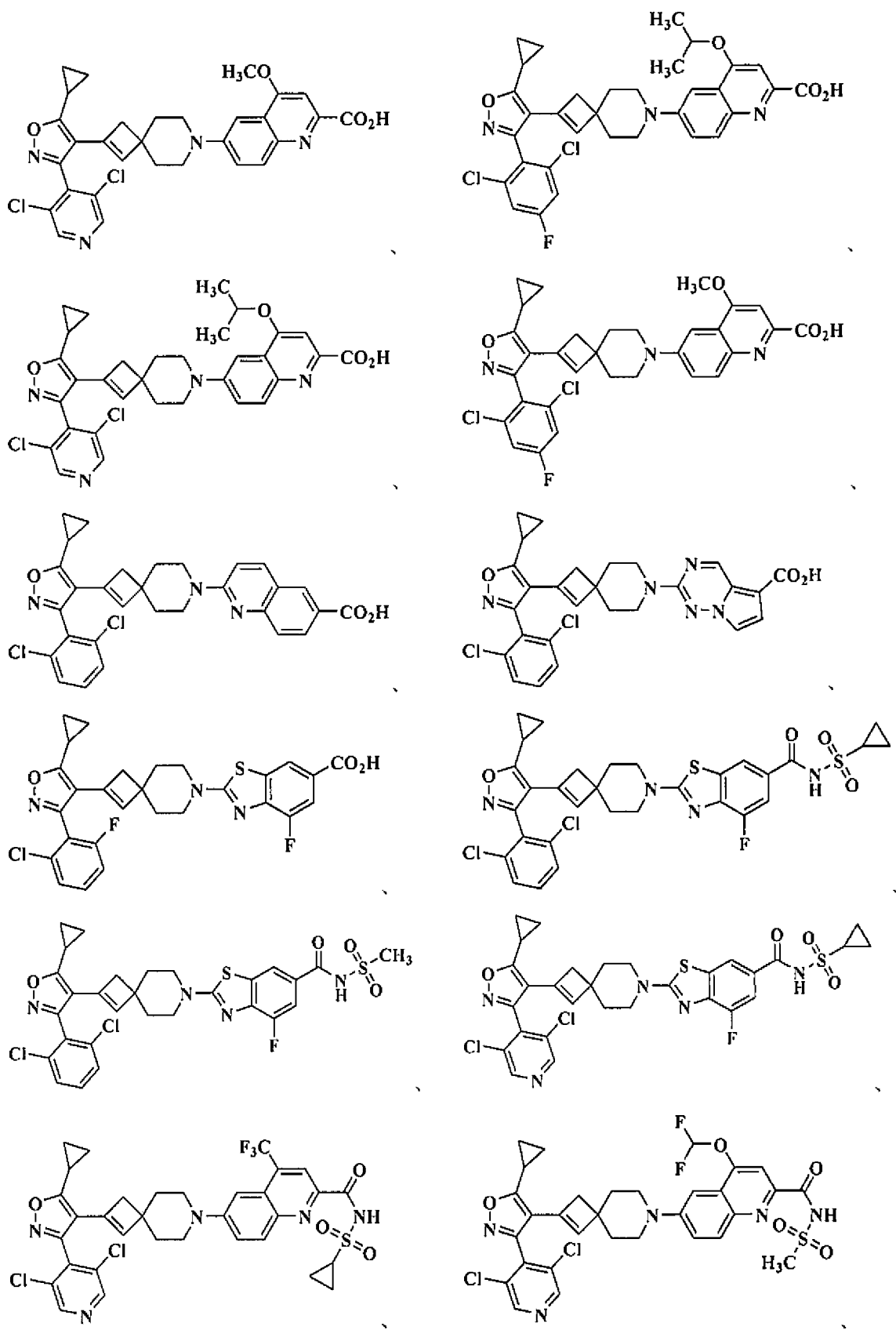
【0084】 在一個實施例中，本發明提供選自以下之化合物：

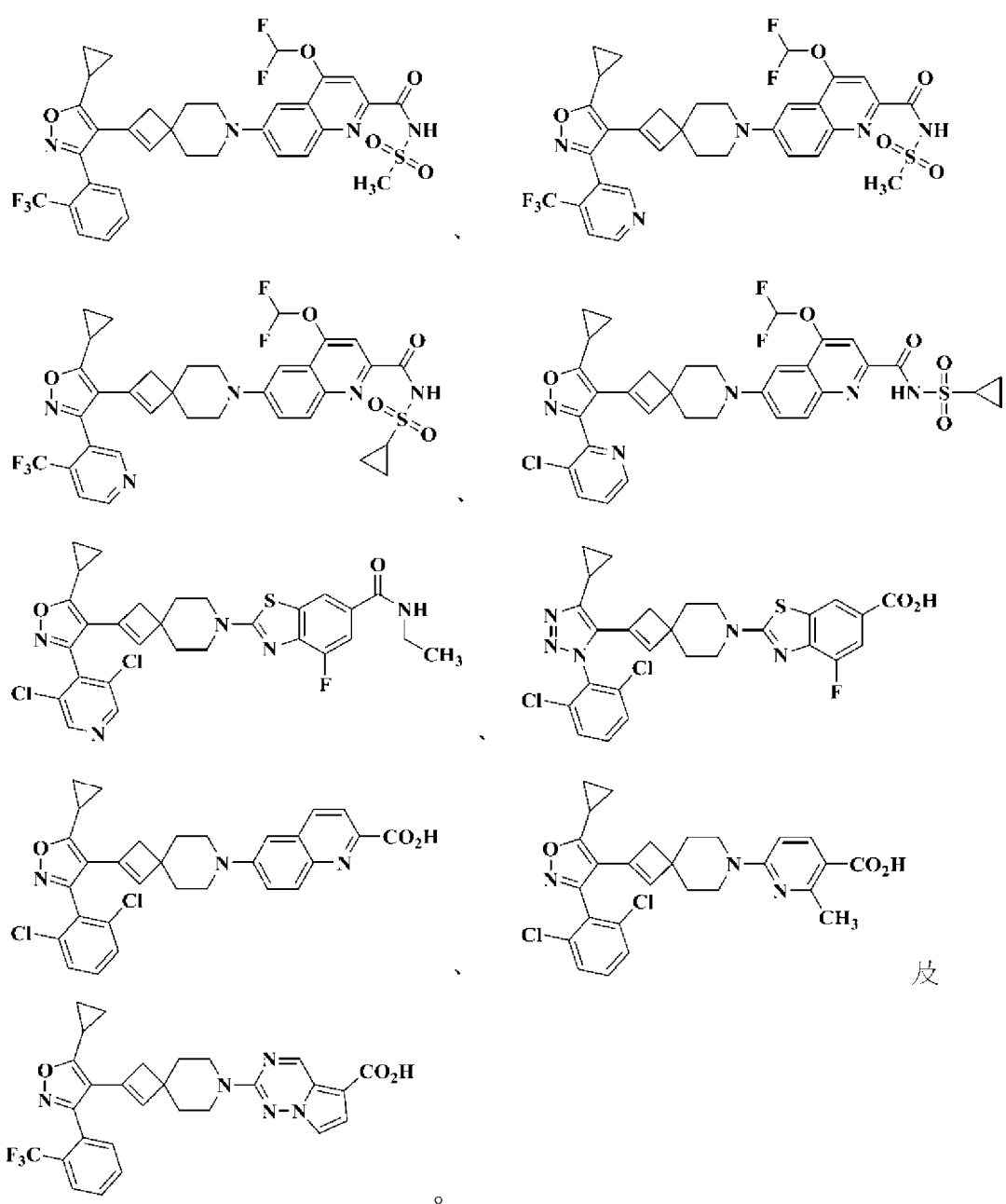






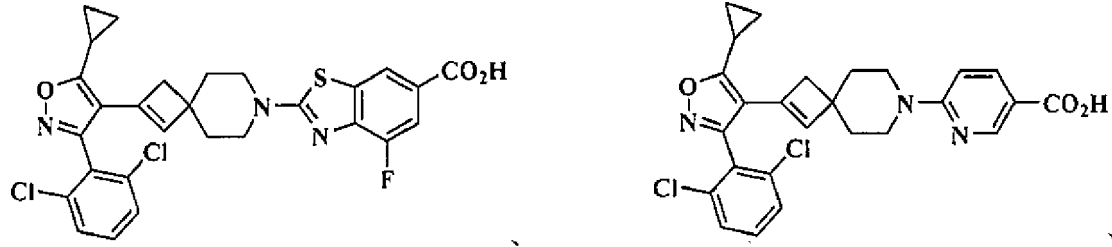


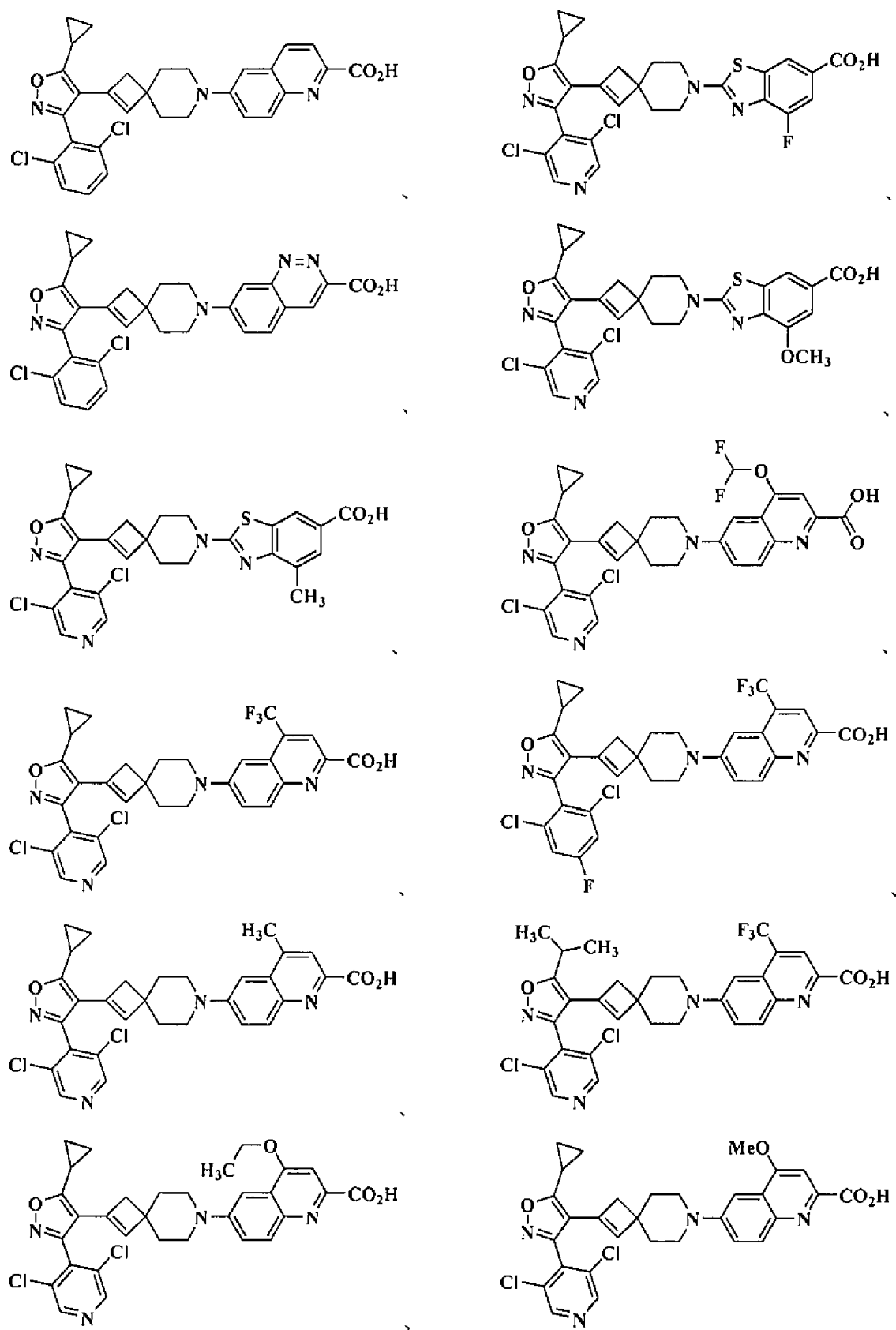


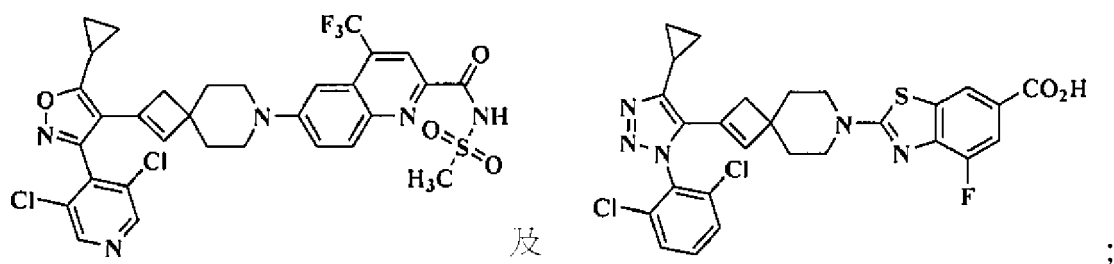


皮

【0085】 在一個實施例中，本發明提供選自以下之化合物：







或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0086】 在一個實施例中，本發明尤其提供選自如說明書中所描述之任一實例之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0087】 在一個實施例中，本發明之化合物之FXR EC_{50} 值 ≤ 5000 nM，使用瞬時人類FXR/Gal4-螢光素酶報導子分析法；在另一實施例中，本發明之化合物之FXR EC_{50} 值 ≤ 1000 nM；在另一實施例中，本發明之化合物之FXR EC_{50} 值 ≤ 500 nM；在另一實施例中，本發明之化合物之FXR EC_{50} 值 ≤ 200 nM；在另一實施例中，本發明之化合物之FXR EC_{50} 值 ≤ 100 nM；在另一實施例中，本發明之化合物之FXR EC_{50} 值 ≤ 50 nM。

【0088】

II. 醫藥組合物、治療用途及組合

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

【0089】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

【0090】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之本發明之化合物或其立體異構體、互

變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

【0091】 在另一實施例中，本發明提供一種用於製備本發明之化合物之方法。

【0092】 在另一實施例中，本發明提供一種用於製備本發明之化合物之中間物。

【0093】 在另一實施例中，本發明提供一種如上文所定義之醫藥組合物，其進一步包含一或多種其他治療劑。

【0094】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療需要此類治療之患者中之與膽酸失調相關之疾病、病症或病狀的方法，且該方法包含向該患者投與治療有效量的本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0095】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療需要此類治療之患者中之與法尼醇X受體(FXR)活性相關之疾病、病症或病狀的方法，其包含向該患者投與治療有效量的本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0096】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療疾病、病症或病狀之方法，其包含單獨或視情況與另一種本發明之化合物及/或至少一種其他類型之治療劑組合地，向需要此類治療之患者投與治療有效量的本發明之化合物中之至少一者。

【0097】 在另一實施例中，本發明提供一種用於在患者中引發法尼醇X受體(FXR)促效效應之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本發明之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0098】 在一些實施例中，疾病、病症或病狀與FXR功能障礙相關，包括病理性纖維化、癌症、發炎性病症、代謝性或膽汁鬱積性病症。

【0099】 在一些實施例中，疾病、病症或病狀與纖維化相關，包括肝纖維化、膽纖維化、腎纖維化、心臟纖維化、皮膚纖維化、眼纖維化及胰臟纖維化。

【0100】 在其他實施例中，疾病、病症或病狀與細胞增生性病症相關，諸如癌症。在一些實施例中，癌症包括實體腫瘤生長或贅瘤形成。在其他實施例中，癌症包括腫瘤轉移。在一些實施例中，癌症為肝臟、膽囊、小腸、大腸、腎臟、前列腺、膀胱、血液、骨頭、大腦、乳房、中樞神經系統、子宮頸、結腸、子宮內膜、食道、生殖器、泌尿生殖道、頭部、喉、肺部、肌肉組織、頸部、口腔黏膜或鼻黏膜、卵巢、胰臟、皮膚、脾、胃、睪丸或甲狀腺之癌症。在其他實施例中，癌症為癌瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤或精原細胞瘤。

【0101】 可根據本發明預防、調節或治療之與FXR活性相關的疾病、病症或病狀之實例包括(但不限於)移植注射、纖維化病症(例如肝纖維化、腎臟纖維化)、發炎性病症(例如急性肝炎、慢性肝炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、大腸急躁症(IRS)、發炎性腸病(IRD))，以及細胞增生性病症(例如癌症、骨髓瘤、纖維瘤、肝細胞癌、結腸直腸癌、前列腺癌、白血病、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、實體腫瘤)。

【0102】 適於藉由本發明之化合物預防或治療之纖維化病症、發炎性病症以及細胞增生性病症包括(但不限於)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、酒精性或非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、藥物誘導之肝炎、膽硬

化、門靜脈高血壓、再生障礙、肝功能低下、肝血流病症、腎病、大腸急躁症(IRS)、發炎性腸病(IRD)、胰腺分泌異常、良性前列腺增生、神經病性膀胱疾病、糖尿病腎病變、病灶性節段性腎小球硬化症、IgA腎病、由藥物或移植誘導之腎病、自體免疫性腎病、狼瘡性腎炎、肝纖維化、腎臟纖維化、慢性腎病(CKD)、糖尿病性腎病(DKD)、皮膚纖維化、癍痕瘤、全身性硬化症、硬皮病、病毒誘導之纖維化、特發性肺纖維化(IPF)、間質性肺病、非特異性間質肺炎(NSIP)、常見間質肺炎(UIP)、放射線誘發之纖維化、家族性肺纖維化、呼吸道纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、脊髓腫瘤、椎間盤突出、椎管狹窄、心臟衰竭、心臟纖維化、血管纖維化、血管周圍纖維化、口蹄疫、癌症、骨髓瘤、纖維瘤、肝細胞癌、結腸直腸癌、前列腺癌、白血病、慢性淋巴細胞性白血病、卡堡氏肉瘤、實體腫瘤、腦梗塞、腦出血、神經痛、周邊神經病變、年齡相關性黃斑變性(AMD)、青光眼、眼纖維化、角膜疤痕、糖尿病性視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變(PVR)、癍痕性類天疱瘡青光眼濾光手術疤痕、克羅恩氏病(Crohn's disease)或全身性紅斑性狼瘡症；由傷口癒合異常引起之癍痕瘤形成；在器官移植之後發生之纖維化、骨髓纖維化及肌瘤。在一個實施例中，本發明提供一種用於治療纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症之方法，其包含單獨或視情況與另一種本發明之化合物及/或至少一種其他類型之治療劑組合地，向需要此類治療之患者投與治療有效量的本發明之化合物中之至少一者。

【0103】 在另一實施例中，本發明提供一種用於療法之本發明之化合物。

【0104】 在另一實施例中，本發明提供一種用於療法之本發明之化

合物，該療法係用於治療其纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症。

【0105】 在另一實施例中，本發明亦提供本發明之化合物之用途，其係用於製造用以治療其纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症之藥劑。

【0106】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的第一及第二治療劑，其中該第一治療劑為本發明之化合物。

【0107】 在另一實施例中，本發明提供同時、分開或依序用於療法中之本發明之化合物與其他治療劑之組合製劑。

【0108】 在另一實施例中，本發明提供同時、分開或依序用於治療纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症之本發明之化合物與其他治療劑之組合製劑。

【0109】 本發明之化合物可與其他治療劑組合使用，該(等)其他治療劑諸如一或多種抗纖維化及/或消炎治療劑。

【0110】 在一個實施例中，組合醫藥組合物或組合方法或組合用途中使用之其他治療劑係選自以下治療劑中之一或多者，較佳一至三者：TGF β 受體抑制劑(例如，高倫替布(galunisertib))、TGF β 合成抑制劑(例如，吡非尼酮(pirfenidone))、血管內皮生長因子(VEGF)抑制劑、血小板源生長因子(PDGF)及纖維母細胞生長因子(FGF)受體激酶(例如，尼達尼布(nintedanib))、人類化抗 $\alpha_v\beta_6$ 整合素單株抗體(例如，3G9)、人類重組型正五聚素蛋白-2、重組型人類血清澱粉狀蛋白P、針對TGF β -1、-2及-3之重組型人類抗體、內皮素受體拮抗劑(例如，馬西替坦(macitentan))、干擾素 γ 、c-Jun胺基端激酶(JNK)抑制劑(例如，4-[[9-[(3S)-四氫-3-呋喃

基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)胺基]-9H-嘌呤-2-基]胺基]-反-環己醇、3-戊基苯乙酸(PBI-4050)、含有錳(III)之經四重取代之卟啉衍生物、靶向伊紅趨素-2 (eotaxin-2)之單株抗體、介白素-13 (IL-13)抗體(例如，雷布瑞奇單抗(lebrikizumab)、塔羅金單抗(tralokinumab))、靶向介白素4 (IL-4)及介白素13 (IL-13)之雙特異性抗體、NK1速激肽受體促效劑(例如，Sar⁹、Met(O2)¹¹-P物質)、辛曲德開貝舒托(Cintredekin Besudotox)、針對結締組織生長因子之人類重組型DNA衍生之IgG1 κ 單株抗體及完全人類IgG1 κ 抗體(對CC-趨化細胞素配位體2具有選擇性，例如卡魯單抗(carlumab)、CCX140)、抗氧化劑(例如，N-乙醯半胱胺酸)、磷酸二酯酶5 (PDE5)抑制劑(例如，西地那非(sildenafil))、用於治療障礙性氣管疾病之藥劑(諸如蕁毒鹼拮抗劑，例如噻托鉍(tiotropium)、溴化丙托鉍(ipatropium bromide))、腎上腺素 β 2促效劑(例如，羥甲叔丁腎上腺素、沙美特羅(salmeterol))、皮質類固醇(例如，曲安西龍(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、氟替卡松(fluticasone))、免疫抑制劑(例如，他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、吡美莫司(pimecrolimus))以及適用於治療纖維化病狀(諸如肝、膽及腎臟纖維化)、非酒精性脂肪肝病(NALFD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、心臟纖維化、特發性肺纖維化(IPF)及全身性硬化症之治療劑。適用於治療此類纖維化病狀之治療劑包括(但不限於) FXR促效劑(例如，OCA、GS-9674及LJN452)；LOXL2抑制劑(例如，辛圖珠單抗(simtuzumab))；LPA1拮抗劑(例如，BMS-986020及SAR 100842)；PPAR調節劑(例如，埃菲吡啉(elafibrinor)、吡格列酮(pioglitazone)及沙格列讓(saroglitazar)、IVA337)；SSAO/VAP-1抑制劑(例如，PXS-4728A及SZE5302)；ASK-1抑制劑(例如，GS-4997或

勝龍塞替(selonsertib))；ACC抑制劑(例如，CP-640186及NDI-010976或GS-0976)；FGF21模擬物(例如，LY2405319及BMS-986036)；卡斯蛋白酶抑制劑(例如，恩利卡生(emricasan))；NOX4抑制劑(例如，GKT137831)；MGAT2抑制劑(例如，BMS-963272)； α V整合素抑制劑(例如，阿吐珠單抗(abituzumab))；及膽酸/脂肪酸結合物(例如，阿雷美羅(aramchol))。本發明之各種實施例之FXR促效劑亦可與一或多種治療劑組合使用，諸如CCR2/5抑制劑(例如，森尼韋若(cenicriviroc))；半乳糖凝集素-3抑制劑(例如，TD-139、GR-MD-02)；白三烯受體拮抗劑(例如，泰魯斯特(tipelukast)、孟魯司特(montelukast))；SGLT2抑制劑(例如，達格列淨(dapagliflozin)、瑞格列淨(remogliflozin))；GLP-1受體促效劑(例如，利拉魯肽(liraglutide)及司美魯肽(semaglutide))；FAK抑制劑(例如，GSK-2256098)；CB1反向促效劑(例如，JD-5037)；CB2促效劑(例如，APD-371及JBT-101)；自分泌運動因子抑制劑(例如，GLPG1690)；脯胺醯基第三RNA合成酶抑制劑(例如，鹵夫酮(halofugenone))；FPR2促效劑(例如，ZK-994)；及THR促效劑(例如，MGL:3196)。在另一實施例中，用於組合醫藥組合物或組合方法或組合用途中之其他治療劑係選自免疫腫瘤劑中之一或多者，較佳一至三者，該等免疫腫瘤劑諸如阿侖單抗(Alemtuzumab)、阿特珠單抗(Atezolizumab)、伊派利單抗 Ipilimumab)、尼沃單抗(Nivolumab)、奧伐木單抗(Ofatumumab)、派立珠單抗(Pembrolizumab)及利妥昔單抗(Rituximab)。

【0111】 本發明之化合物可藉由任何適合手段投與以用於本文中所描述之用途中之任一者，例如，經口投與，諸如錠劑、膠囊(其各自包括

持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、散劑、顆粒、酞劑、酊劑、懸浮液、糖漿及乳液；舌下投與；經頰投與；非經腸投與，諸如經皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射，或輸注技術(例如，呈無菌可注射水溶液或非水溶液或懸浮液之形式)；經鼻投與，包括投與至鼻黏膜，諸如藉由吸入噴霧；局部投與，諸如以乳膏或軟膏形式；或經直腸投與，諸如以栓劑形式。其可單獨投與，但通常將與基於所選投藥途徑及標準醫藥實踐選擇的醫藥載劑一起投與。

【0112】術語「醫藥組合物」意謂包含本發明之化合物與至少一種其他醫藥學上可接受之載劑之組合的組合物。「醫藥學上可接受之載劑」係指此項技術中通常接受用於向動物(尤其哺乳動物)遞送生物活性劑之介質，視投藥模式之性質及劑型而定，包括(亦即)佐劑、賦形劑或媒劑，諸如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流動調節劑、崩解劑、濕潤劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及施配劑。醫藥學上可接受之載劑係根據一般熟習此項技術者範圍內的多個因素調配。此等因素包括(但不限於)：所調配之活性劑的類型及性質；被投與含有該試劑之組合物的受試者；組合物之所欲投藥途徑；以及所靶向之治療適應症。醫藥學上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質，以及各種固體及半固體劑型。除活性劑以外，此類載劑可包括多種不同成分及添加劑，此類其他成分出於一般熟習此項技術者熟知之多種原因(例如使活性劑、黏合劑穩定等)而包括於調配物中。適合的醫藥學上可接受之載劑及其選擇之因素的描述見於多種易於獲得之來源中，諸如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版(1990)。

【0113】如本文中所使用，術語「治療(treating/treatment)」係指

藉由使用本發明之化合物或組合物獲得有利或所需結果(包括臨床結果)之方法。出於本發明之目的，有利或所需臨床結果包括(但不限於)以下中之一或多者：降低由疾病、病症或病狀引起之一或多種症狀之嚴重程度及/或頻率；降低疾病、病症或病狀之程度或引起疾病、病症或病狀消退；使疾病、病症或病狀穩定(例如預防或延緩疾病、病症或病狀之惡化)；延遲或減慢疾病、病症或病狀之進程；改善疾病、病症或病狀狀態；降低用於治療疾病、病症或病狀所需之一或多種其他藥劑之劑量；及/或提高生活品質。

【0114】 本發明之化合物之給藥方案當然將視已知因素而變化，諸如特定藥劑之藥效學特徵及其投藥模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學條件及體重；症狀之性質及程度；並行發生之治療的種類；治療頻率；投藥途徑、患者之腎功能及肝功能以及所需作用。

【0115】 借助於一般指導，各活性成分在用於所指示作用時的每日經口劑量將在每日約0.01至約5000 mg之間，較佳每日約0.01至約1000 mg之間，且最佳每日約0.01至約250 mg之間的範圍內。靜脈內投與時，在恆定速率輸注期間之最佳劑量將在每分鐘約0.01至約10 mg/kg之範圍內。本發明之化合物可以單次日劑量投與，或每日總劑量可分成每日兩次、三次或四次分次劑量投與。

【0116】 化合物通常以與針對所欲投藥形式(例如口服錠劑、膠囊、酏劑及糖漿)適當選擇且與習知醫藥實踐相符之適合的醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥載劑)之混雜物形式投與。

【0117】 適合於投藥之劑型(醫藥組合物)可含有每劑量單位約0.1毫克至約2000毫克之活性成分。在此等醫藥組合物中，活性成分通常將以

按該組合物之總重量計約0.1-95重量%之量存在。

【0118】 用於口服投藥之典型膠囊含有本發明之化合物中之至少一者(250 mg)、乳糖(75 mg)及硬脂酸鎂(15 mg)。混合物通過60目篩且裝入1號明膠膠囊中。

【0119】 藉由將本發明之化合物中之至少一者(250 mg)以無菌方式放入小瓶中、以無菌方式冷凍乾燥及密封來製造典型可注射製劑。對於使用，將小瓶之內含物與2 mL生理食鹽水混合產生可注射製劑。

【0120】 本發明在其範疇內包括醫藥組合物，該等醫藥組合物包含單獨或與醫藥載劑組合的治療有效量之至少一種本發明之化合物作為活性成分。視情況，本發明之化合物可單獨、與本發明之其他化合物組合或與一或多種(較佳一至三種)其他治療劑組合使用，該(等)其他治療劑例如ASK-1抑制劑、CCR2/5拮抗劑、自分泌運動因子抑制劑、LPA1受體拮抗劑或其他醫藥活性物質。

【0121】 當與本發明之化合物組合使用時，上述其他治療劑可以例如*Physicians' Desk Reference* (如上文所述的專利中)中所指示的量或另外由一般熟習此項技術者測定的量使用。

【0122】 尤其當以單個劑量單元形式提供時，經組合之活性成分之間可能存在化學相互作用。因此，當本發明之化合物及第二治療劑在單個劑量單元中組合時，其經調配使得儘管活性成分在單個劑量單元中組合，但活性成分之間的物理接觸最小化(亦即降低)。舉例而言，一種活性成分可包覆腸溶包衣。藉由對活性成分中的一種包覆腸溶包衣，不僅可使經組合之活性成分之間的接觸最小化，而且可控制此等組分中之一者在胃腸道中的釋放，使得此等組分中之一者不在胃中釋放，而在腸道中釋放。活性

成分中之一者亦可包覆有影響在整個胃腸道中持續釋放的物質，且亦用以使經組合之活性成分之間的物理接觸最小化。此外，持續釋放之組分可額外包覆腸溶包衣使得此組分之釋放僅在腸道中發生。另一種方法將涉及組合產物之調配，其中一種組分包覆有持續及/或腸釋放聚合物，且另一組分亦包覆有諸如低黏度級別之羥丙基甲基纖維素(HPMC)之聚合物或此項技術中已知的其他適合的材料，以進一步分隔活性組分。聚合物包衣用以形成與另一組分之相互作用的額外障壁。

【0123】 熟習此項技術者將容易地顯而易見此等以及其他用於使本發明之組合產物的組分之間的接觸最小化之方式(無論以單個劑型投與或以各別形式但藉由相同方式同時投與)，只要與本發明相符即可。

【0124】 本發明之化合物可單獨或與一或多種(較佳一至三種)其他治療劑組合投與。「組合投與」或「組合療法」意謂同時向所治療之哺乳動物投與本發明之化合物及一或多種(較佳一至三種)其他治療劑。當組合投與時，各組分可同時投與或以任何順序在不同時間點依序投與。因此，各組分可單獨但時間上充分接近地投與，以便提供所需治療作用。

【0125】 本發明之化合物亦適用作涉及FXR促效劑之測試或分析法中之標準或參考化合物，例如作為品質標準或對照。此類化合物可提供於例如用於涉及FXR促效劑活性之醫藥研究的市售套組中。舉例而言，本發明之化合物可在分析法中用作參考物以將其已知活性與具有未知活性之化合物相比較。此將確保實驗者正確進行分析法且提供比較基礎，尤其當測試化合物為參考化合物之衍生物時。當研發新分析法或方案時，本發明之化合物可用於測試其有效性。

【0126】 本發明亦涵蓋一種製品。如本文中所使用，製品意欲包括

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

【0127】 第一容器為用於容納醫藥組合物之收容器。此容器可用於製造、儲存、運送及/或個別/整體出售。第一容器意欲涵蓋瓶子、罐、小瓶、燒瓶、注射器、試管(例如用於乳膏製劑)或用以製備、保持、儲存或分配醫藥產品之任何其他容器。

【0128】 第二容器為用於容納第一容器及視情況存在之藥品說明書的容器。第二容器之實例包括(但不限於)盒(例如卡紙板或塑膠)、板條箱、紙盒、袋(例如紙或塑膠袋)、小袋及大袋。藥品說明書可經由膠帶、膠、短纖維或另一附著方法以物理方式附著於第一容器之外部，或其可留在第二容器內部而不藉助於任何物理方式附著於第一容器。或者，藥品說明書位於第二容器外部上。當位於第二容器之外部上時，藥品說明書較佳經由膠帶、膠、短纖維或另一附著方法以物理方式附著。或者，其可與第二容器外部相鄰或接觸但不以物理方式附著。

【0129】 藥品說明書為敘述與位於第一容器內之醫藥組合物有關之資訊的標記、標籤、標記物等。所述資訊通常將由控管出售製品之地區的監管機構(例如美國食品與藥物管理局(United States Food and Drug

Administration))決定。較佳地，藥品說明書具體敘述醫藥組合物已審批通過之適應症。藥品說明書可由任何材料製成，個人可自其讀取其中或其上所含之資訊。較佳地，藥品說明書為上面已形成(例如印刷或塗覆)所需資訊之可印刷材料(例如紙、塑膠、卡紙板、箔、黏著劑背襯紙或塑膠等)。

【0130】

III. 定義

在整個說明書及隨附申請專利範圍中，既定化學式或名稱應涵蓋其所有立體異構體及光學異構體及外消旋物(若此類異構體存在)。除非另外指示，否則所有對掌性(對映異構性及非對映異構性)及外消旋形式在本發明之範疇內。化合物中亦可存在C=C雙鍵、C=N雙鍵、環系統及其類似物之多種幾何異構體，且所有此類穩定異構體皆涵蓋於本發明中。描述本發明之化合物之順式及反式(或*E*-及*Z*-)幾何異構體且可以異構體混合物形式或以經分離之異構形式分離。本發明之化合物可以光學活性或外消旋形式分離。光學活性形式可藉由拆分外消旋形式或藉由自光學活性起始物質合成來製備。用於製備本發明之化合物之所有方法及其中製備的中間物視為本發明之一部分。當製備對映異構或非對映異構產物時，其可藉由習知方法分離，例如藉由層析或分步結晶來分離。視方法條件而定，本發明之最終產物以游離(中性)形式或鹽形式獲得。此等最終產物之游離形式及鹽皆在本發明之範疇內。若有此需要，則可將化合物之一種形式轉化成另一種形式。游離鹼或酸可轉化成鹽；鹽可轉化成游離化合物或另一種鹽；本發明之異構化合物之混合物可分離成個別異構體。呈游離形式之本發明之化合物及其鹽可以多種互變異構體形式存在，其中氫原子轉置至分子之其他

部分且分子中之原子之間的化學鍵因此重排。應理解，所有互變異構體形式只要可能存在則皆包括於本發明內。如本文中所使用，「本發明之化合物」意謂式(I)、(IIa)及(IIb)中之任一者所涵蓋的一或多種化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0131】 如本文中所使用，術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定數量之碳原子的分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。「烷基」表示單價飽和脂族基(諸如乙基)，而「伸烷基」表示二價飽和脂族基(諸如伸乙基)。舉例而言，「C₁至C₁₀烷基」或「C₁₋₁₀烷基」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉及C₁₀烷基。「C₁至C₁₀伸烷基」或「C₁₋₁₀伸烷基」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉及C₁₀伸烷基。此外，舉例而言，「C₁至C₆烷基」或「C₁₋₆烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基；且「C₁至C₆伸烷基」或「C₁₋₆伸烷基」表示具有1至6個碳原子之伸烷基。烷基可未經取代或經取代，其中至少一個氫由另一化學基團置換。實例烷基包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第三丁基)及戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)。當使用「C₀烷基」或「C₀伸烷基」時，其意欲表示直接鍵。

【0132】 除非另有指示，否則如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「低碳烷基」包括含有1至8個碳之直鏈及分支鏈烴，且如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「烷基」及「烷」包括在正鏈中含有1至20個碳，較佳1至10個碳，更佳1至8個碳之直鏈及分支鏈烴，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、其各種分支鏈異構體及其類似物。

【0133】「雜烷基」係指其中一或多個碳原子已由雜原子(諸如O、N或S)置換之烷基。舉例而言，若連接至母分子之烷基之碳原子由雜原子(例如O、N或S)置換，則所得雜烷基分別為烷氧基(例如-OCH₃等)、烷基胺基(例如-NHCH₃、-N(CH₃)₂等)或硫代烷基(例如-SCH₃)。若未連接至母分子之烷基之非封端碳原子由雜原子(例如O、N或S)置換且所得雜烷基分別為烷基醚(例如-CH₂CH₂-O-CH₃等)、烷胺基烷基(例如-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂等)或硫烷基醚(例如-CH₂-S-CH₃)。若烷基之碳原子由雜原子(例如O、N或S)置換，則所得雜烷基分別為羥基烷基(例如-CH₂CH₂-OH)、胺基烷基(例如-CH₂NH₂)或烷基硫醇基(例如-CH₂CH₂-SH)。雜烷基可具有例如1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。C₁-C₆雜烷基意謂具有1至6個碳原子之雜烷基。

【0134】「烯基」或「伸烯基」意欲包括具有指定數目之碳原子及一或多個、較佳一至兩個碳-碳雙鍵的直鏈或分支鏈組態的烴鏈，其中碳-碳雙鍵可存在於沿著鏈的任何穩定點處。儘管「烯基」表示單價基團，但「伸烯基」表示二價基團。舉例而言，「C₂至C₆烯基」或「C₂₋₆烯基」(或伸烯基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烯基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基及4-甲基-3-戊烯基。

【0135】「炔基」或「伸炔基」意欲包括具有一或多個、較佳一至三個碳-碳參鍵的直鏈或分支鏈組態的烴鏈，其中碳-碳參鍵可存在於沿著鏈的任何穩定點處。儘管「炔基」表示單價基團，但「伸炔基」表示二價基團。舉例而言，「C₂至C₆炔基」或「C₂₋₆炔基」(或伸炔基)意欲包括

C₂、C₃、C₄、C₅及C₆炔基；諸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

【0136】如本文中所使用，「芳基烷基」(亦稱為芳烷基)、「雜芳基烷基」、「碳環基烷基」或「雜環基烷基」係指非環狀烷基，其中一個結合於碳原子(通常末端或sp³碳原子)之氫原子分別由芳基、雜芳基、碳環基或雜環基置換。典型芳基烷基包括(但不限於)苯甲基、2-苯基乙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、萘并苯甲基、2-萘并苯基乙-1-基及其類似基團。芳基烷基、雜芳基烷基、碳環基烷基或雜環基烷基可包含4至20個碳原子及0至5個雜原子，例如烷基部分可含有1至6個碳原子。

【0137】如本文中所使用，術語「苯甲基」係指上面一個氫原子由苯基置換之甲基，其中該苯基可視情況經1至5個基團，較佳1至3個基團、-OH、-OCH₃、Cl、F、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CF₃、-OCF₃、-C(=O)CH₃、-SCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CO₂H及-CO₂CH₃取代。「苯甲基」亦可由式「Bn」表示。

【0138】術語「低碳烷氧基」、「烷氧基」或「烷基氧基」、「芳基氧基」或「芳烷氧基」係指連接至氧原子之以上烷基、芳烷基或芳基中之任一者。「C₁至C₆烷氧基」或「C₁₋₆烷氧基」(或烷基氧基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷氧基。實例烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)及第三丁氧基。類似地，「低碳烷硫基」、「烷硫基」、「硫烷氧基」、「芳基硫基」或「芳烷基硫基」表示具有指定數目之經由硫橋連接的碳原子之如上文所定義之烷基、芳基或芳烷基；例如甲基-S-及乙基-S-。

【0139】如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「烷醯基」或「烷基羰基」係指連接至羰基之烷基。舉例而言，烷基羰基可由烷基-C(O)-表示。「C₁至C₆烷基羰基」(或烷基羰基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷基-C(O)-基團。

【0140】如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「烷基磺醯基」或「磺醯胺」係指連接至磺醯基之烷基或胺基。舉例而言，烷基磺醯基可由-S(O)₂R'表示，而磺醯胺可由-S(O)₂NR^cR^d表示。R'為C₁至C₆烷基；且R^c及R^d與下文關於「胺基」所定義相同。

【0141】如本文中所使用，單獨或作為另一基團之一部分之術語「胺基甲酸酯」係指連接至醯胺基之氧。舉例而言，胺基甲酸酯可由N(R^cR^d)-C(O)-O-表示，且R^c及R^d與下文關於「胺基」所定義相同。

【0142】如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「醯胺基」係指連接至羰基之胺基。舉例而言，醯胺基可由N(R^cR^d)-C(O)-表示，且R^c及R^d與下文關於「胺基」所定義相同。

【0143】術語「胺基」定義為-NR^{c1}R^{c2}，其中R^{c1}及R^{c2}獨立地為H或C₁₋₆烷基；或R^{c1}及R^{c2}與其所連接之原子共同形成3至8員雜環，其視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、羥基、胺基、側氧基、C₁₋₆烷基、烷氧基及胺基烷基。當R^{c1}或R^{c2}(或其兩者)為C₁₋₆烷基時，胺基亦可稱為烷基胺基。烷基胺基之實例包括(但不限於)-NH₂、甲胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙胺基及其類似基團。

【0144】術語「胺基烷基」係指上面一個氫原子由胺基置換之烷基。舉例而言，胺基烷基可由N(R^{c1}R^{c2})-伸烷基-表示。「C₁至C₆」或「C₁₋₆」胺基烷基(或胺基烷基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆胺基烷基。

【0145】如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「鹵素」或「鹵基」係指氯、溴、氟及碘，其中較佳為氯或氟。

【0146】「鹵烷基」意欲包括經一或多個鹵素取代之具有指定數目之碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。「C₁至C₆鹵烷基」或「C₁₋₆鹵烷基」(或鹵烷基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆鹵烷基。鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。鹵烷基之實例亦包括「氟烷基」，其意欲包括經1個或更多個氟原子取代的具有指定數目之碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。如本文中所使用，術語「聚鹵烷基」係指包括2至9個，較佳2至5個鹵基取代基(諸如F或Cl，較佳F)之如上文所定義之「烷基」，諸如聚氟烷基，例如CF₃CH₂、CF₃或CF₃CF₂CH₂。

【0147】「鹵烷氧基」或「鹵烷基氧基」表示具有經由氧橋連接的指定數目之碳原子之如上文所定義之鹵烷基。舉例而言，「C₁至C₆鹵烷氧基」或「C₁₋₆鹵烷氧基」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆鹵烷氧基。鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。鹵烷氧基之其他實例亦包括「氟烷氧基」，其表示具有經由氧橋連接之指定數目之碳原子之如上文所定義之氟烷基。類似地，「鹵烷基硫基」或「硫代鹵烷氧基」表示具有經由硫橋連接的指定數目之碳原子之如上文所定義之鹵烷基；例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。如本文中所使用，術語「聚鹵烷氧基」係指包括2至9個，較佳2至5個鹵基取代基(諸如F或Cl，較佳F)之如上文所定義之「烷氧基」或「烷基氧基」，諸如聚氟烷氧基，例如-OCH₂CF₃、-OCF₃或-OCH₂CF₂CF₃。

【0148】「羥基烷基」意欲包括經1或多個羥基(OH)取代之具有指

定數目之碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。「C₁至C₆烴基烷基」(或烴基烷基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烴基烷基。

【0149】術語「環烷基」係指環化烷基，包括單環狀、雙環狀或多環狀環系統。「C₃至C₇環烷基」或「C₃₋₇環烷基」意欲包括C₃、C₄、C₅、C₆及C₇環烷基。實例環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及降艸伯基。「環烷基」之定義中包括分支鏈環烷基，諸如1-甲基環丙基及2-甲基環丙基。

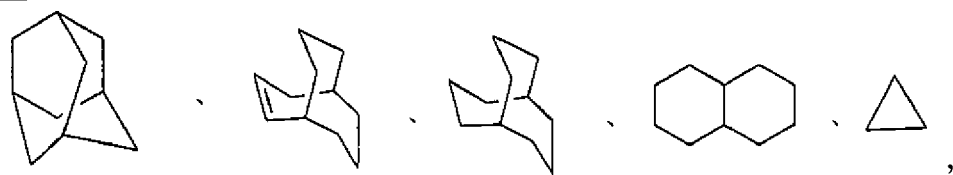
【0150】術語「環雜烷基」係指環化雜烷基，包括單環狀、雙環狀或多環狀環系統。「C₃至C₇環雜烷基」或「C₃₋₇環雜烷基」意欲包括C₃、C₄、C₅、C₆及C₇環雜烷基。實例環雜烷基包括(但不限於)氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基及哌嗪基。「環雜烷基」之定義中包括分支鏈環雜烷基，諸如哌啉基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、吡啶基甲基、吡嗪基甲基、嘧啶基甲基及吡嗪基甲基。

【0151】如本文中所使用，術語「氮雜環基」係指在環中含有一或多個氮原子之環雜烷基。實例氮雜環基包括(但不限於)吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基及哌嗪基。

【0152】如本文中所使用，「碳環」、「碳環基」或「碳環狀」意欲意謂任何穩定的3、4、5、6、7或8員單環或5、6、7、8、9、10、11、12或13員多環(包括雙環或三環)烴環，其中任一者可為飽和或部分不飽和的。亦即，術語「碳環」、「碳環基」或「碳環狀」包括(但不限於)環烷基及環烯基。此類碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、

環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]二環辛烷、[4.3.0]二環壬烷、[4.4.0]二環癸烷(十氫萘)、[2.2.2]二環辛烷、萘基、苯基、萘基、二氫萘基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(萘滿)。如上文所示，橋聯環亦包括於碳環定義中(例如[2.2.2]二環辛烷)。除非另外規定，否則較佳碳環為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、二氫萘基及四氫萘基。當一或多個，較佳一至三個碳原子連接兩個不相鄰碳原子時，產生橋聯環。較佳橋為一或兩個碳原子。應注意，橋始終將單環轉化成三環。當環橋聯時，則關於環所述之取代基亦可存在於橋上。

【0153】 此外，如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「碳環基」(包括「環烷基」及「環烯基」)包括含有1至3個環之飽或部分不飽和(含有1或2個雙鍵)環烴基，包括單環烷基、雙環烷基及三環烷基，其含有形成環之總共3至20個碳，較佳形成環之3至10個碳或3至6個碳，且其可與1或2個如關於芳基所描述之芳環稠合，該等芳環包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基及環十二基、環己烯基、



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

【0154】 如本文中所使用，術語「雙環碳環」或「雙環碳環基」意欲意謂含有兩個稠合環且由碳原子組成之穩定的9或10員碳環環系統。在

兩個稠合環中，一個環為稠合至第二環之苯并環；且第二環為飽和或部分不飽和的5或6員碳環。雙環碳環基可在任何可產生穩定結構之碳原子處連接至其側基。若所得化合物穩定，則本文中所描述之雙環碳環基可在任何碳上經取代。雙環碳環基之實例為(但不限於)1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基及二氫茚基。

【0155】如本文中所使用，如本文中單獨或作為另一基團之一部分所使用之術語「芳基」係指單環或多環(包括雙環及三環)芳族烴，包括例如苯基、萘基、蒽基及菲基。芳基部分為熟知的且描述於例如Lewis, R.J. 編, *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 第13版, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)中。在一個實施例中，術語「芳基」表示在環部分中含有6至10個碳之單環及雙環芳族基團(諸如苯基或萘基，包括1-萘基及2-萘基)。舉例而言，「C₆或C₁₀芳基」或「C₆₋₁₀芳基」係指苯基及萘基。除非另外說明，否則「芳基」、「C₆或C₁₀芳基」、「C₆₋₁₀芳基」或「芳族殘基」可未經取代或經1至5個基團，較佳1至3個基團取代，該等基團係選自-OH、-OCH₃、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-N(CH₃)H、-N(CH₃)₂、-CF₃、-OCF₃、-C(O)CH₃、-SCH₃、-S(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CO₂H及-CO₂CH₃。

【0156】如本文中所使用，術語「雜環」、「雜環基」或「雜環狀基團」意欲意謂穩定的3、4、5、6或7員單環或5、6、7、8、9、10、11、12、13或14員多環(包括雙環及三環)雜環，其為飽和或部分不飽和的且含有碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子；及且包括任何其中以上定義之雜環中之任一者與碳環或芳基(例如苯)環稠合之多環基團。亦即，術語「雜環」、「雜環基」或「雜環狀基團」包括非芳

環系統，諸如雜環烷基及雜環烯基。氮及硫雜原子可視情況經氧化(亦即， $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$ ，其中 p 為0、1或2)。氮原子可經取代或未經取代(亦即，則為 N 或 NR ，其中 R 為 H 或另一取代基(若定義))。雜環可在任何可產生穩定結構之雜原子或碳原子處連接至其側基。若所得化合物為穩定的，則本文中所描述之雜環可在碳或氮原子上經取代。雜環中之氮可視情況經四級銨化。較佳的是，當雜環中之 S 及 O 原子之總數超過1時，此等雜原子彼此不相鄰。雜環中之 S 及 O 原子之總數較佳不超過1。雜環基之實例包括(但不限於)氮雜環丁基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、向日葵基、哌喃基、嗎啉基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、嗎啉基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃。

【0157】 如本文中所使用，術語「雙環雜環」或「雙環雜環基」意欲意謂穩定的9或10員雜環系統，其含有兩個稠環且由碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由 N 、 O 及 S 組成之群的雜原子組成。在兩個稠環中，一個環為5或6員單環芳環，其包含5員雜芳基環、6員雜芳基環或苯環，各自與第二環稠合。第二環為5或6員單環，其為飽和、部分不飽和或不飽和的且包含5員雜環、6員雜環或碳環(限制條件為當第二環為碳環時，第一環不為苯并)。

【0158】 雙環雜環基可在任何可產生穩定結構之雜原子或碳原子處連接至其側基。若所得化合物穩定，則本文所描述之雙環雜環基可在碳原子或氮原子上經取代。較佳的是，當雜環中之 S 及 O 原子之總數超過1時，此等雜原子彼此不相鄰。雜環中之 S 及 O 原子之總數較佳不超過1。雙環雜環基之實例為(但不限於)1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-喹啉基、2,3-二氫-苯并呋喃基、吡啶基、1,2,3,4-四氫-喹啉

啉基及1,2,3,4-四氫-喹啉基。

【0159】 雜環之定義中亦包括橋聯環。當一或多個，較佳一至三個原子(亦即，C、O、N或S)連接兩個不相鄰碳或氮原子時，產生橋聯環。橋聯環之實例包括(但不限於)一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子及碳-氮基團。應注意，橋始終將單環轉化成三環。當環橋聯時，則關於環所述之取代基亦可存在於橋上。

【0160】 如本文中所使用，術語「雜芳基」意欲意謂穩定的單環及多環(包括雙環及三環)芳族烴，其包括至少一個雜原子環成員，諸如硫、氧或氮。雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并二氧雜環戊基及苯并二噁烷。雜芳基係經取代或未經取代的。氮原子係經取代或未經取代的(亦即，N或NR，其中R為H或另一取代基(若定義))。氮及硫雜原子可視情況經氧化(亦即，N→O及S(O)_p，其中p為0、1或2)。

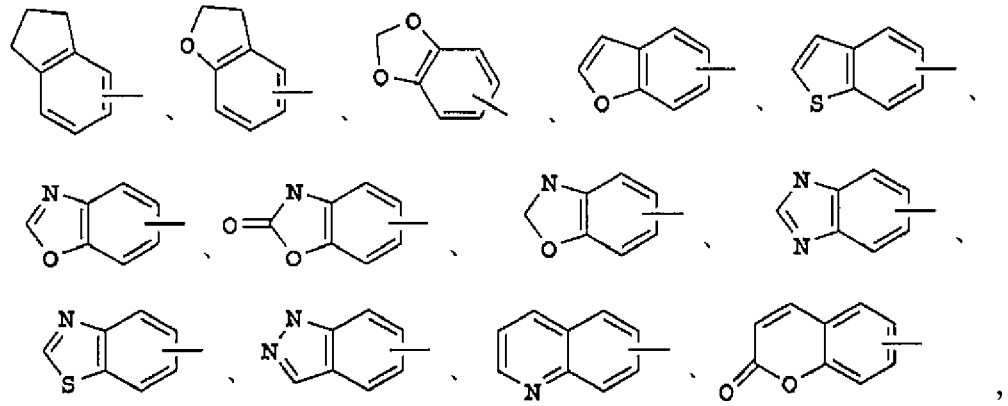
【0161】 雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、呋喃基、4aH-呋喃基、呋喃基、噁烷基、噁烯基、噁啉基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、二氫咪唑基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛紅醯基、異苯并呋喃

[illegible]

【0162】 5至10員雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、咪唑烷基、吲哚基、四唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啉基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1*H*-吲唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、羥吲哚基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、靛紅醯基、異喹啉基、八氫異喹啉基、異噁唑并吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、異噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡唑并吡啶基。5至6員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、咪唑

基、咪唑啉基、吡啶基、四唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啉基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。


【0163】 除非另有指示，否則「碳環基」或「雜環基」包括一至三個與碳環或雜環稠合之其他環(諸如芳基、環烷基、雜芳基或環雜烷基環，例如






且可視情況經由可用碳原子經1、2或3個選自以下之基團取代：氫、鹵基、鹵烷基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、環烷基-烷基、環雜烷基、環雜烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基烷氧基、烷氧羰基、芳基羰基、芳基烯基、胺基羰基芳基、芳基硫基、芳基亞磺基、芳基偶氮、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基雜芳基、雜芳氧基、羥基、硝基、氰基、硫醇、烷硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳硫基烷基、烷氧基芳硫基、烷基羰基、芳基羰基、烷胺基羰基、芳基胺基羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、芳基亞磺基、芳基亞磺基烷基、芳基磺基胺基及芳基磺基胺基及/或本文中闡述之烷基取代基中之任一者。

【0164】 當術語烷基、烯基、炔基、環烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基中之任一者作為另一基團之一部分使用時，碳原子數及環成員

與術語本身中所定義相同。舉例而言，烷氧基、鹵烷氧基、烷基胺基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、鹵烷氧基、烷氧基烷氧基、鹵烷胺基、烷氧基烷胺基、鹵烷氧基烷胺基、烷硫基及其類似物各自獨立地含有與關於術語「烷基」所定義相同之碳原子數，諸如1至4個碳原子、1至6個碳原子、1至10個碳原子等。類似地，環烷氧基、雜環基氧基、環烷胺基、雜環胺基、芳烷基胺基、芳基胺基、芳基氧基、芳烷氧基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基及其類似物各自獨立地含有與關於術語「環烷基」、「雜環基」、「芳基」及「雜芳基」所定義相同之環成員，諸如3至6員、4至7員、6至10員、5至10員、5或6員等。

【0165】 根據此項技術中使用之慣例，如結構式中所使用的指向粗線之鍵，諸如 ，描繪作為部分或取代基與核心或主鏈結構之連接點之鍵。

【0166】 根據此項技術中使用之慣例，結構式中之波浪形或彎曲鍵，諸如 ，用於描繪X'、Y'及Z'所連接之碳原子之立體對稱中心，且意欲在單一圖式中表示兩種對映異構體。亦即，具有諸如波浪鍵之結構式個別地表示對映異構體中之每一者，諸如  或 ，以及其外消旋混合物。當波浪或完曲鍵連接至雙鍵(諸如C=C或C=N)部分時，其包括順式或反式(或*E*-及*Z*-)幾何異構體或其混合物。

【0167】 應理解，在本文中，若碳環或雜環部分可經由不同環原子鍵結或以其他方式連接至指定受質而未標示特定連接點，則所有可能點皆係預期點，無論經由碳原子或例如三價氮原子。舉例而言，術語「吡啶基」意謂2-、3-或4-吡啶基，術語「噻吩基」意謂2-或3-噻吩基等。

【0168】 當展示連至取代基之鍵與連接環中之兩個原子的鍵交叉

時，則此類取代基可鍵結至該環上之任何原子。當所列舉之取代基未指示此類取代基鍵結至具有指定化學式之化合物之其餘部分的原子時，則此類取代基可經由此類取代基中之任何原子鍵結。取代基及/或變數之組合僅在此類組合產生穩定化合物時為容許的。

【0169】 熟習此項技術者將認識到，應選擇本發明之化合物之取代基及其他部分以提供足夠穩定的化合物，從而提供醫藥學上適用的化合物，其可調配成可接受地穩定的醫藥組合物。預期具有此類穩定性之本發明之化合物屬於本發明之範疇內。

【0170】 術語「相對離子」用於表示帶負電之物質，諸如氯離子、溴離子、氫氧根、乙酸根及硫酸根。術語「金屬離子」係指鹼金屬離子，諸如鈉、鉀或鋰；及鹼土金屬離子，諸如鎂及鈣；以及鋅及鋁。

【0171】 如本文中所提及，術語「經取代」意謂至少一個(連接至碳原子或雜原子之)氫原子由非氫基團置換，其限制條件為維持正常價且取代產生穩定化合物。當取代基為側氧基(亦即=O)時，則置換原子上之2個氫。側氧基取代基不存在於芳族部分上。當環系統(例如碳環或雜環)稱為經羰基或雙鍵取代時，則意欲該羰基或雙鍵為該環之一部分(亦即，在該環內)。如本文中所使用，環雙鍵為在兩個相鄰環原子之間所形成之雙鍵(例如，C=C、C=N或N=N)。關於烷基、環烷基、雜烷基、環雜烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、碳環基及雜環基之術語「經取代」分別意謂其中連接至碳原子或雜原子之一或多個氫原子各自獨立地由一或多個非氫取代基置換之烷基、環烷基、雜烷基、環雜烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、碳環基及雜環基。

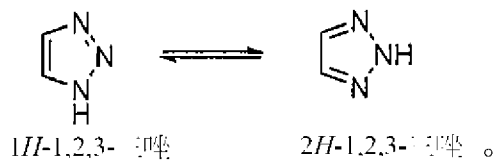
【0172】 在本發明之化合物上存在氮原子(例如，胺)之情況下，此

等氮原子可藉由用氧化劑(例如mCPBA及/或過氧化氫)處理而轉化成N-氧化物，得到本發明之其他化合物。因此，所展示及所主張之氮原子視為涵蓋所展示之氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

【0173】 當任何變數在化合物之任何組分或式中出現超過一次時，其在每次出現時之定義獨立於其在其他每次出現時之定義。因此，舉例而言，若展示基團經0、1、2或3個R基團取代，則該基團在其經0個R基團取代時未經取代或經至多三個R基團取代，且在每次出現時獨立地根據R之定義選擇R。

【0174】 又，取代基及/或變數之組合為容許的，只要此類組合產生穩定化合物即可。

【0175】 如本文所使用，術語「互變異構體」係指化合物之兩種或更多種異構體中之每一者，該等異構體一起平衡存在，且由於分子內之原子或基團之電子遷移而容易互換。舉例而言，熟習此項技術者將容易地理解，1,2,3-三唑以如上文所定義之兩種互變異構形式存在：



【0176】 因此，本發明意欲涵蓋所有可能的互變異構體，即使在結構僅描繪其中之一者時。

【0177】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相稱的化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0178】 本發明之化合物可以鹽形式存在，其亦在本發明之範疇

內。醫藥學上可接受之鹽較佳。如本文中所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明之化合物之衍生物，其中母化合物藉由製備其酸鹽或鹼鹽而經改質。本發明的醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母化合物合成。通常，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之量的適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；通常，非水性介質(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)較佳。適合的鹽之清單見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0179】若本發明之化合物具有例如至少一個鹼性中心，則其可形式酸加成鹽。此等酸加成鹽係例如藉由以下酸形成：強無機酸，諸如礦物酸，例如硫酸、磷酸或氫鹵酸；有機羧酸，諸如具有1至4個碳原子之烷羧酸(例如乙酸)，其未經取代或經例如鹵素取代(如氯乙酸)，諸如飽和或不飽和的二羧酸，例如草酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、鄰苯二甲酸或對苯二甲酸，諸如羥基羧酸，例如抗壞血酸、乙醇酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸或檸檬酸，諸如胺基酸(例如天冬胺酸或麩胺酸或離胺酸或精胺酸)或苯甲酸；或有機磺酸，諸如(C₁-C₄)烷基或芳基磺酸，其未經取代或經例如鹵素取代，例如甲基磺酸或對甲苯磺酸。視需要，亦可形成具有額外存在的鹼性中心之相應酸加成鹽。具有至少一個酸基(例如COOH)之本發明之化合物亦可與鹼形成鹽。與鹼形成之適合的鹽為例如金屬鹽，諸如鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，例如鈉、鉀或鎂鹽；或與氨或有機胺形成之鹽，諸如嗎啉、硫代嗎啉、哌啶、吡咯啶、單-、二-或三-低碳烷基胺，例如乙基、第三丁基、二乙基、二異丙基、三乙基、三丁基或二

甲基-丙胺，或單、二或三羥基低碳烷基胺，例如單、二或三乙醇胺。此外，可形成相應內鹽。亦包括不適合用於醫藥學用途，但可用於例如分離或純化式(I)之游離化合物或其醫藥學上可接受之鹽的鹽。

【0180】 含有鹼基之式(I)化合物之較佳鹽包括單鹽酸鹽、硫酸氫鹽、甲烷磺酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽或乙酸鹽。

【0181】 含有酸基之式(I)化合物之較佳鹽包括鈉、鉀及鎂鹽以及醫藥學上可接受之有機胺。

【0182】 此外，本發明之化合物可具有前藥形式。任何將在活體內轉化以提供生物活性劑之化合物為本發明之範疇及精神內的前藥。如本文中所使用之術語「前藥」涵蓋基於羧酸殘基之前藥，亦即「前藥酯」，及基於精胺酸模擬物部分之前藥，亦即「精胺酸模擬物之前藥」。此類前藥較佳經口投與，因為許多情況下水解主要在消化酶之影響下發生。在酯本身具有活性的情況下或在水解發生於血液中的情況下，可使用非經腸投藥。

【0183】 本發明之化合物含有羧基，其可形成在生理條件下可水解的酯，該等酯藉由在體內水解得到本發明之化合物本身而充當前藥，亦即「前藥酯」。本發明之化合物之生理學上可水解之酯的實例包括C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷基苯甲基、4-甲氧基苯甲基、二氫茛基、苯二甲醯基、甲氧基甲基、C₁₋₆烷醯氧基-C₁₋₆烷基(例如乙醯氧基甲基、特戊醯氧基甲基或丙醯氧基甲基)、C₁至C₆烷氧基羰氧基-C₁至C₆烷基(例如甲氧基羰氧基甲基或乙氧基羰氧基甲基、甘胺醯基氧基甲基、苯基甘胺醯基氧基甲基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基)，及用於例如青黴素(penicillin)及頭孢菌素(cephalosporin)技術中之其他熟知的生理學上可水

解之酯。此類酯可藉由此項技術中已知之習知技術來製備。「前藥酯」可藉由使用熟習此項技術者已知之程序使本發明之化合物之羧酸部分與烷基或芳基醇、鹵化物或磺酸鹽反應而形成。此外，前藥之各種形式為此項技術中熟知的。關於此類前藥衍生物之實例，參見：

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

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

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

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

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

【0184】 前藥製備在此項技術中已熟知且描述於例如King, F.D.編, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994)；Testa, B. 等人，*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003)；Wermuth, C.G.編, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999)；Rautio, J.等人，*Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587, (2018)。

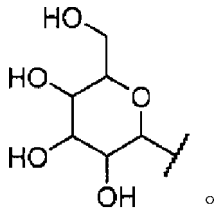
【0185】 本發明意欲包括存在於本發明之化合物中之原子的所有同位素。同位素包括原子數相同但質量數不同之原子。藉助於一般實例但非限制性地，氫之同位素包括氘(符號D或²H)及氚(符號T或³H)。碳之同位素

包括¹³C及¹⁴C。本發明之經同位素標記之化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所述之方法，使用適合的經同位素標記之試劑代替以其他方式使用之未經標記之試劑來製備。此類化合物具有多種潛在用途，例如作為測定潛在醫藥化合物結合於目標蛋白或受體之能力的標準及試劑，或用於使活體內或活體外結合於生物受體之本發明之化合物成像。

【0186】 「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示足夠穩固以經受自反應混合物分離至適用純度且調配成有效治療劑之化合物。較佳的是，本發明之化合物不含N-鹵基、S(O)₂H或S(O)H基團。

【0187】 術語「溶劑合物」意謂本發明之化合物與一或多個溶劑分子(不論有機或無機)之物理性締合。此物理性締合包括氫鍵結。溶劑合物中之溶劑分子可以有序排列及/或無序排列形式存在。溶劑合物可包含化學計量或非化學計量之量的溶劑分子。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離之溶劑合物兩者。例示性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇合物、甲醇合物及異丙醇合物。溶劑化方法在此項技術中通常已知。

【0188】 術語「糖苷基」意謂藉由自環狀形式之單醣且引申開來自低碳寡醣移除半縮醛羥基而獲得之單價自由基或取代基部分。在一個實施例中，糖苷基具有以下結構：



【0189】 如本文中所使用之縮寫定義如下：「1x」表示一次，「2x」表示兩次，「3x」表示三次，「°C」表示攝氏度，「eq」表示當量，「g」表示公克，「mg」表示毫克，「L」表示公升，「mL」表示毫升，「μL」表示

微升，「N」表示正常，「M」表示莫耳，「mmol」表示毫莫耳，「min」表示分鐘，「h」表示小時，「rt」表示室溫，「RBF」表示圓底燒瓶，「atm」表示大氣壓，「psi」表示磅/平方吋，「conc.」表示濃縮，「RCM」表示閉環複分解，「sat」或「sat'd」表示飽和，「SFC」表示超臨界流體層析，「MW」表示分子量，「mp」表示熔點，「ee」表示對映異構過量，「MS」或「Mass Spec」表示質譜，「ESI」表示電噴霧電離質譜，「HR」表示高解析度，「HRMS」表示高解析度質譜，「LCMS」表示液相層析質譜，「HPLC」表示高壓液相層析，「RP HPLC」表示逆相HPLC，「TLC」或「tlc」表示薄層層析，「NMR」表示核磁共振光譜，「nOe」表示細胞核奧氏效應作用光譜學(nuclear Overhauser effect spectroscopy)，「¹H」表示質子，「δ」表示δ，「s」表示單峰，「d」表示二重峰，「t」表示三重峰，「q」表示四重峰，「m」表示多重峰，「br」表示寬峰，「Hz」表示赫茲且「α」、「β」、「R」、「S」、「E」及「Z」為熟習此項技術者熟悉的立體化學標示。

【0190】

縮寫

如本文中所使用之縮寫定義如下：「1x」表示一次，「2x」表示兩次，「3x」表示三次，「℃」表示攝氏度，「eq」表示當量，「g」表示公克，「mg」表示毫克，「L」表示公升，「mL」表示毫升，「μL」表示微升，「N」表示正常，「M」表示莫耳，「mmol」表示毫莫耳，「min」表示分鐘，「h」表示小時，「rt」表示室溫，「RBF」表示圓底燒瓶，「atm」表示大氣壓，「psi」表示磅/平方吋，「conc.」表示濃縮，「RCM」表示閉環複分解，「sat」或「sat'd」表示飽和，「SFC」表示超臨界流體層析，

「MW」表示分子量，「mp」表示熔點，「ee」表示對映異構過量，「MS」或「Mass Spec」表示質譜，「ESI」表示電噴霧電離質譜，「HR」表示高解析度，「HRMS」表示高解析度質譜，「LCMS」表示液相層析質譜，「HPLC」表示高壓液相層析，「RP HPLC」表示逆相HPLC，「TLC」或「tlc」表示薄層層析，「NMR」表示核磁共振光譜，「nOe」表示細胞核奧氏效應作用光譜學，「¹H」表示質子，「δ」表示δ，「s」表示單峰，「d」表示二重峰，「t」表示三重峰，「q」表示四重峰，「m」表示多重峰，「br」表示寬峰，「Hz」表示赫茲且「α」、「β」、「R」、「S」、「E」及「Z」為熟習此項技術者熟悉的立體化學標示。

【0191】 此外，本文中之流程、實例及其他地方使用以下縮寫：

Me	甲基
Et	乙基
Pr	丙基
<i>i</i> -Pr	異丙基
Bu	丁基
<i>i</i> -Bu	異丁基
<i>t</i> -Bu	第三丁基
Ph	苯基
Bn	苯甲基
Boc或BOC	第三丁氧基羰基
Boc ₂ O	二碳酸二-第三丁酯
ACN	乙腈
AcOH或HOAc	乙酸
AlCl ₃	氯化鋁
AIBN	偶氮二異丁腈
BBr ₃	三溴化硼
BCl ₃	三氯化硼
BEMP	2-第三丁胺基-2-二乙基胺基-1,3-二甲基全氫-1,3,2-二氮雜鄰雜苯
BOP試劑	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)鎂
柏傑士試劑(Burgess reagent)	1-甲氧基-N-三乙基鉍基磺醯基-甲醯亞胺酯
CBz	苯甲氧羰基
DCM或CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CH ₃ CN或ACN	乙腈
CDCl ₃	氘-氯仿

CHCl ₃	氯仿
mCPBA或m-CPBA	間氯過苯甲酸
Cs ₂ CO ₃	碳酸銫
Cu(OAc) ₂	乙酸銅(II)
Cy ₂ NMe	N-環己基-N-甲基環己胺
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DEA	二乙胺
DMP或戴斯-馬丁高 碘 烷(Dess-Martin Periodinane)	1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮
DIC或DIPCDI	二異丙基碳化二亞胺
DIEA、DIPEA或 休 尼 格 氏 鹼(Hunig's base)	二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
cDNA	互補DNA
Dppp	(R)-(+)-1,2-雙(二苯膦基)丙烷
DuPhos	(+)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二乙基磷雜環戊烷基)苯
EDC	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺
EDCI	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EDTA	乙二胺四乙酸
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	三氟甲烷磺酸(+)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二乙基磷雜環戊烷基) 苯(1,5-環辛二烯)銦(I)
Et ₃ N或TEA	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙醚
EtOH	乙醇
GMF	玻璃微纖維過濾器
Grubbs II	(1,3-雙(2,4,6-三 甲 基 苯 基)-2-咪唑啉亞基)二氯(苯基亞甲 基)(三環己基膦)鈦
HCl	鹽酸
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂 尿
HEPES	4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-乙烷磺酸
Hex	己烷
HOBt或HOBT	1-羥基苯并三唑
H ₂ O ₂	過氧化氫
IBX	2-碘氧基苯甲酸
H ₂ SO ₄	硫酸
瓊 斯 試 劑 (Jones reagent)	含CrO ₃ 之H ₂ SO ₄ 水溶液，2 M
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
K ₂ HPO ₄	磷酸氫二鉀

KOAc	乙酸鉀
K ₃ PO ₄	磷酸鉀
LAH	氫化鋰鋁
LG	脫離基
LiOH	氫氧化鋰
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸鎂
MsCl	甲磺醯氯
MsOH或MSA	甲基磺酸
NaCl	氯化鈉
NaH	氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na ₂ SO ₃	亞硫酸鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NCS	N-氯丁二醯亞胺
NH ₃	氨
NH ₄ Cl	氯化銨
NH ₄ OH	氫氧化銨
NH ₄ COOH	甲酸銨
NMM	N-甲基嗎啉
OTf	三氟甲磺酸或三氟甲烷磺酸
Pd ₂ (dba) ₃	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
Pd(OAc) ₂	乙酸鈀(II)
Pd/C	鈀/碳
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)
Ph ₃ PCl ₂	二氯化三苯基膦
PG	保護基
POCl ₃	氧氯化磷
PPTS	對甲苯磺酸吡錠
i-PrOH或IPA	異丙醇
PS	聚苯乙烯
PtO ₂	氧化鉑
rt	室溫
RuPhos-Pd-G2	氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)
SEM-Cl	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯
SiO ₂	氧化矽
SnCl ₂	氯化錫(II)
TBAI	碘化四-正丁基銨
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMSCHN ₂	三甲基矽烷基重氮甲烷

T3P	丙烷膦酸酐
TRIS	參(羥基甲基)胺基甲烷
pTsOH	對甲苯磺酸
TsCl	對甲苯磺醯氯

【0192】

IV. 製備方法

本發明之化合物可以熟習有機合成之技術者熟知之多種方式，使用下文所描述之方法以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者理解之變化形式製備。較佳方法包括(但不限於)下文所描述之方法。本文中所引用之所有參考文獻皆以全文引用之方式併入本文中。反應在適於所使用之試劑及材料且適於實現轉化的溶劑或溶劑混合物中進行。熟習有機合成技術者應理解，分子上存在之官能基應與所提出之轉型相符。有時需要作出判斷以修改合成步驟之順序或選擇一種特定方法流程而非另一種，從而獲得本發明之所需化合物。對與反應條件相容之取代基的限制對於熟習此項技術者將為顯而易見的，且於是須使用替代方法。亦將認識到，在本領域中，任何合成途徑之規劃中的另一主要考慮因素為審慎選擇用於保護本發明所述化合物中存在之反應性官能基的保護基。可適用於製備本發明之化合物之合成方法的尤其適用概要可見於Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989)中。

【0193】 本發明之化合物可使用此章節中所描述之反應及技術來製備。反應在適於所用試劑及物質且適用於實現轉型之溶劑中進行。又，在下述合成方法之說明中，應理解所提出之所有反應條件(包括溶劑、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)皆選擇為熟習此項技術者容易識別之該反應之標準條件。熟習有機合成之技術者應理解，所公佈分子各個部分上所存在之官能基必須與所提出之試劑及反應物相容。並非落入

既定類別內之所有式(I)化合物皆可與一些所描述方法中需要的一些反應條件相容。熟習此項技術者將顯而易知對與反應條件相容之取代基的此等限制，且必須使用替代方法。可適用於製備本發明之化合物之合成方法的尤其適用概要可見於Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989)中。

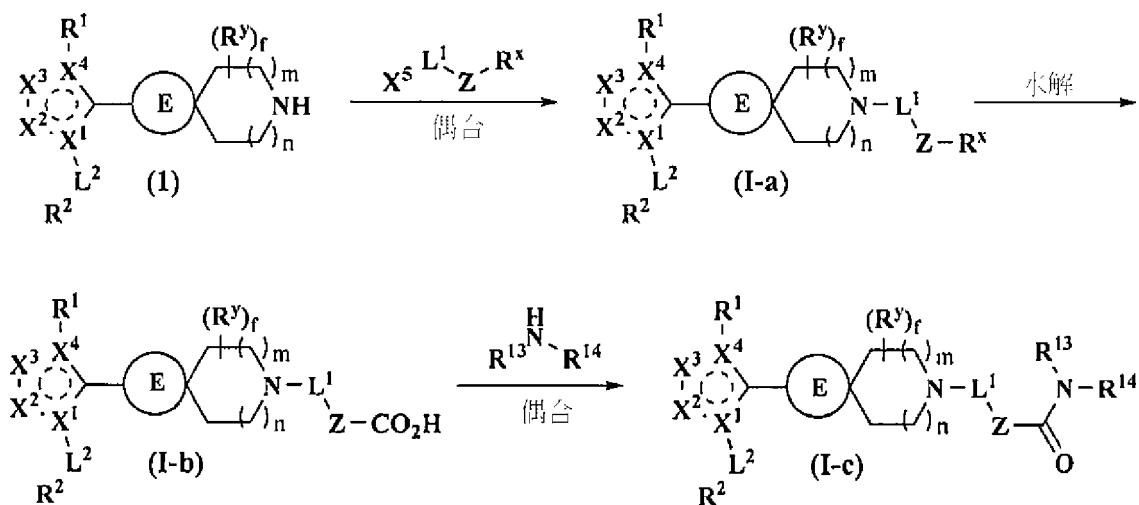
【0194】

通用流程

由式(I)、式(II)、式(III)表示之本發明之化合物或其任何亞屬或種類可根據以下流程1至13中所示的一般途徑製備。

【0195】

流程1

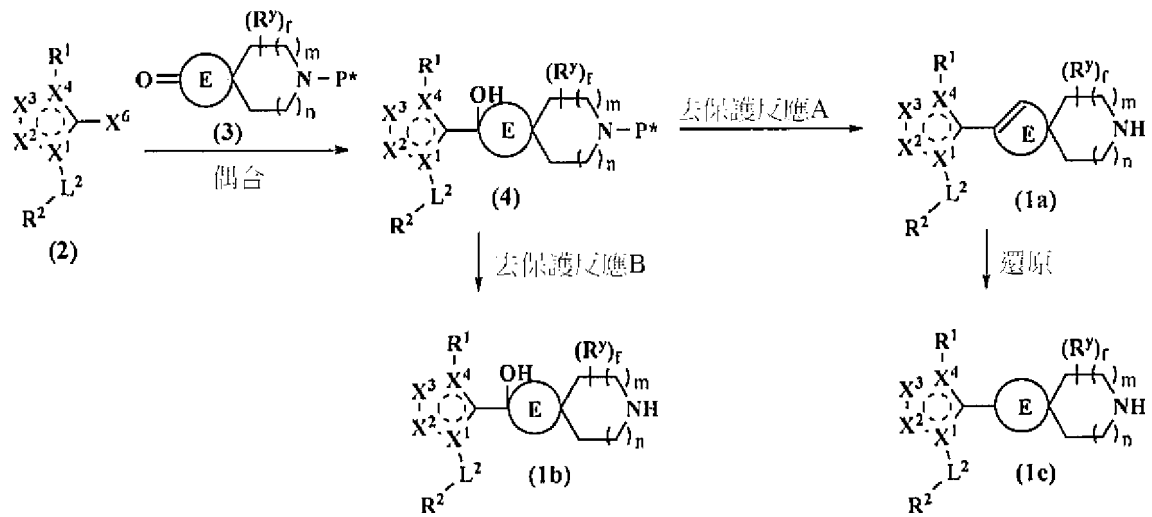


流程1描述製備式I之子集，式I-a、I-b及I-c之化合物之方法。中間物1可經由在熟習此項技術者熟知的條件下，與 $X^5-L^1-Z-R^x$ (X^5 為鹵素、三氟甲磺酸酯基或其他適合的脫離基，且可商購或易於藉由熟習此項技術者已知的方法製備)偶合來轉化成產物I-a。在其中 L^1 表示共價鍵之實例中，產物I-a可經由中間物1與適合的芳基鹵化物、三氟甲磺酸酯或等效物之間的各種C-N鍵形成反應而獲得。一些實例包括(但不限於)Pd催化之布赫瓦

爾德-哈特維希反應(Buchwald-Hartwig reaction)、Cu介導之烏爾曼偶合(Ullmann coupling)、Ni介導之胺化或親核芳族取代(S_NAr)。或者，Cu催化之陳-伊凡-蘭姆偶合(Chan-Evans-Lam coupling)可與酰胺或酯偶合搭配物一起使用。在各種情況下，可能需要變數(諸如催化劑、配位體、溶劑、鹼、添加劑及溫度)之最佳化。在其他實例中， L^1 表示連接子，諸如(但不限於)CO或 SO_2 。在此類實例中，可在適合的鹼(例如三乙胺、休尼格氏鹼(Hunig's base)或吡啶)存在下，在存在或不存在添加劑(諸如HOBT或DMAP)之情況下，在適合的溶劑(諸如二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF或THF)中，利用偶合劑(諸如(但不限於)T3P、EDC、DCC或CDI)經由中間物1與適合的羧酸之偶合來獲得產物I-a。在一些實例中，可藉由在鹼(諸如三乙胺或休尼格氏鹼)存在下，在適合的溶劑(諸如二氯甲烷)中攪拌使羧酸氯化物或磺醯基氯與中間物1反應以獲得I-a。在各種情況下，熟習此項技術者將顯而易見，所利用之特定條件(包括溫度)可能需要最佳化。若I-a含有酯或腓，則其可在諸如(但不限於)在適於實現水解之溫度下，在由MeOH、THF及水組成之溶劑中用NaOH或LiOH處理I-a之條件下水解成相應的羧酸I-b。在一些情況下，可能需要特定酯(諸如第三丁酯)之酸介導之水解以獲得I-b。可在適合的溶劑(諸如二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF或THF)中，在存在或不存在添加劑(諸如HOBT或DMAP)之條件下，在適合的鹼(例如，三乙胺、休尼格氏鹼或吡啶)存在下，利用偶合劑(諸如(但不限於)T3P、EDC、DCC或CDI)藉由I-b與 R^{13} -NH- R^{14} 之偶合來獲得實例I-c。在各種情況下，用於獲得I-c之特定條件(包括溫度及濃度)可能需要最佳化。

【0196】

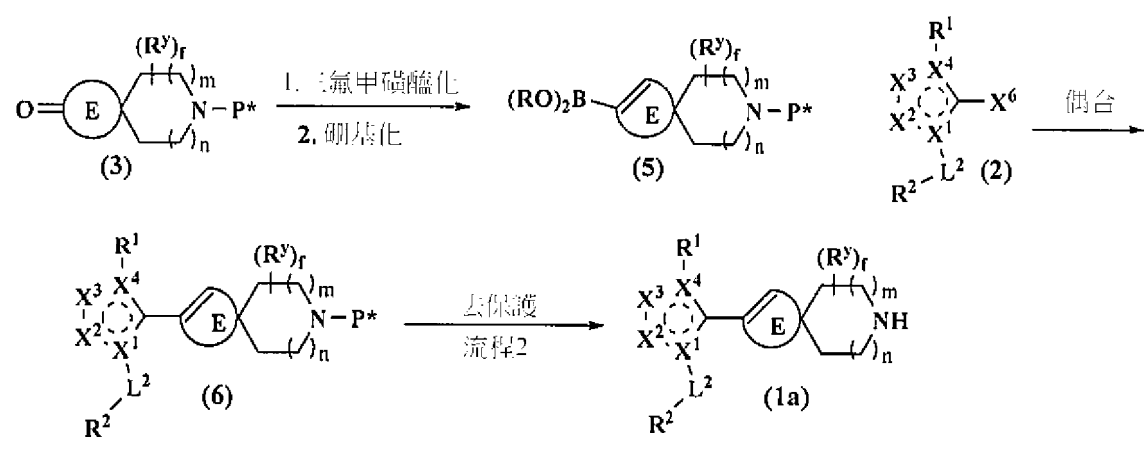
流程2



流程2描述一種用於製備中間物1之子集，中間物1a、1b及1c之方法。可經由各種條件(諸如形成芳基格林納(aryl Grignard)、芳基鋰、芳基鋅或2之其他芳基金屬物質，且隨後添加至酮3中以獲得三級醇產物4)來實現中間物2 (其中 X^6 為Cl、Br或I)與酮3之偶合。酮3可商購或可藉由熟習此項技術者熟知的方法製備。若在移除胺基保護基(例如，其中 $P^*=Boc$)期間使用適當的酸性條件(亦即，HCl、TFA)，則可獲得烯烴1a作為主要分離物(去保護反應A)。在其中 $P^*=Boc$ 之其他情況下，若使用稀或弱酸性(諸如含TFA之DCM)條件，則可保留羥基以得到中間物1b (去保護反應B)。此外，若 $P^*=Cbz$ ，則可利用鈀/碳介導之氫化以移除保護基而不消除羥基，從而得到1b (去保護反應B)。烯烴中間物1a可在諸如(但不限於)在作為溶劑之TFA中加熱之過量三乙基矽烷之條件下還原，得到中間物1c。若需要替代性保護基以實現官能基相容性，則其可藉由熟習此項技術者已知的方法移除。其他用於保護基移除之方法可見於Greene, T.及Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 2006及其中之參考文獻中。

【0197】

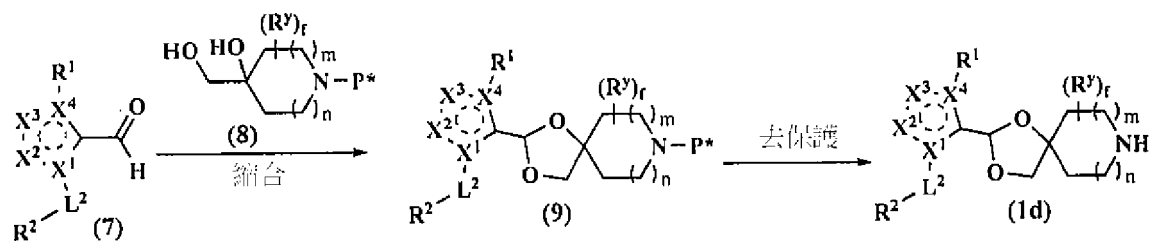
流程3



流程3描述用於合成中間物1a之替代性方法。可在兩個步驟中將酮3轉化成相應酮酸或酯，該兩個步驟由三氟甲磺酸烯醇酯形成及後續宮浦硼基化作用(Miyaura borylation)組成。三氟甲磺酸酯形成可藉由在THF中，在低溫下用鹼(諸如LiHMDS)處理3，接著添加康明試劑(Comin's reagent)或另一種適合的三氟甲磺酸酯供體來源來實現。用於宮浦硼基化作用之典型條件包括(但不限於)在適合的溶劑(諸如THF或二噁烷)中加熱中間物三氟甲磺酸酯與雙(頻哪醇根基)二硼(B₂Pin₂)、乙酸鉀及鈀催化劑(諸如PdCl₂(dppf)₂)。雜芳基鹵化物中間物2可與酮酸或酮酸酯5一起經歷鈴木偶合(Suzuki coupling)，得到烯烴6。用於鈴木偶合之典型條件包括(但不限於)在經脫氧之溶劑或溶劑混合物中，在適合的溫度下加熱中間物2及5與鈀催化劑、配位體及鹼。特定條件包括(但不限於)在90℃下之含Pd(OAc)₂、DPEPhos、K₃PO₄之二噁烷/水。在各種情況下，用於獲得6之特定條件(包括化學計量、鈀來源、配位體、鹼、溶劑、溫度及濃度)可能需要單獨最佳化。可如流程2中所描述實現移除保護基P*，得到中間物1a。

【0198】

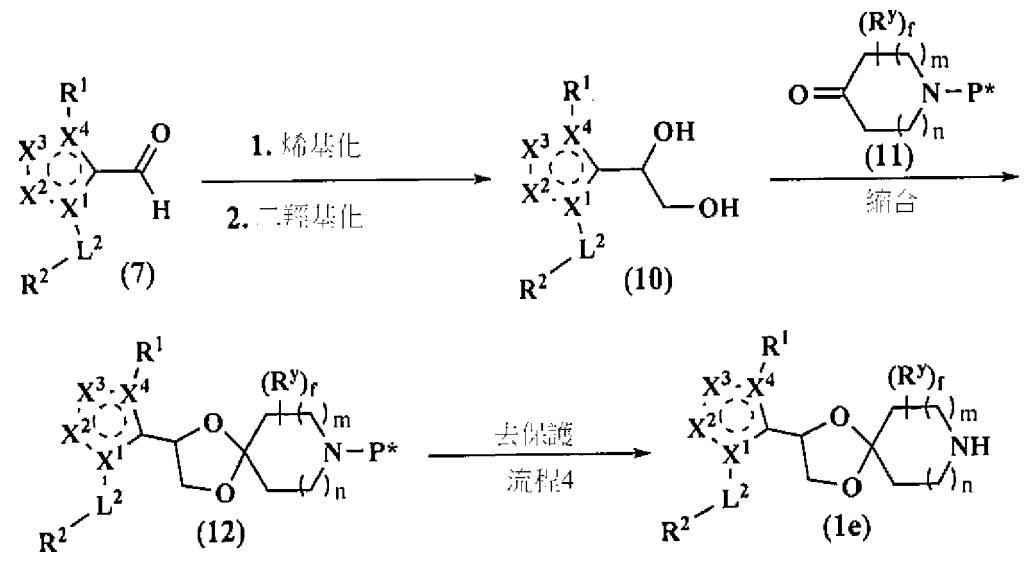
流程4



流程4描述一種用於製備中間物1之子集，中間物1d之方法。中間物7可與二醇8（可商購或易於藉由熟習此項技術者已知的方法製備）一起在適度酸性脫水條件下經歷縮合，得到縮醛9。用於將7轉化成9之條件包括（但不限於）在4Å分子篩及催化性*p*-TSA存在下，在諸如甲苯之溶劑中使7及8回流。在P*=Boc、稀或弱酸性條件（諸如含TFA之DCM）之情況下移除保護基P*可用於保留縮醛。若需要替代性保護基以實現官能基相容性，則其可藉由熟習此項技術者已知的方法移除。其他用於保護基移除之方法可見於Greene, T.及Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 2006及其中之參考文獻中。

【0199】

流程5

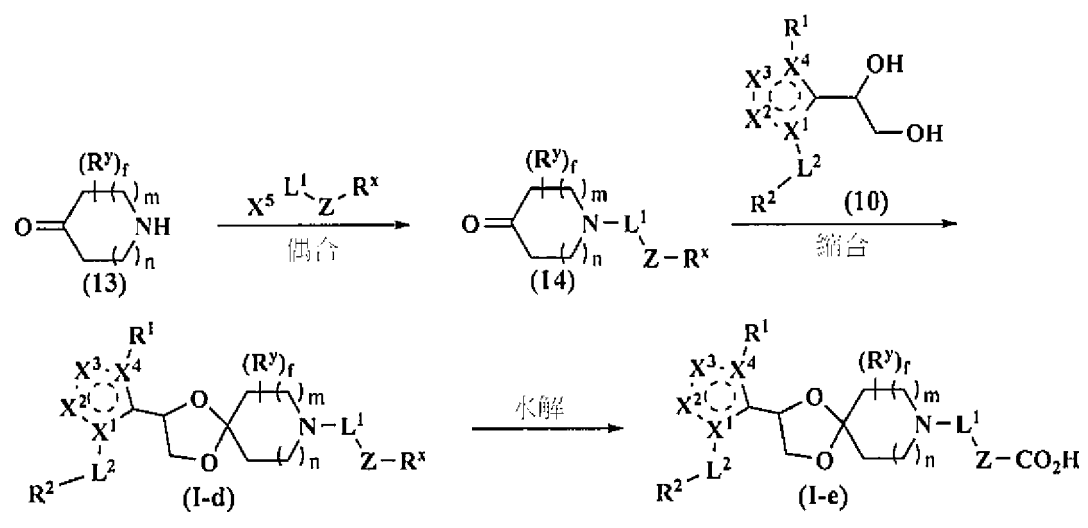


流程5描述一種用於製備中間物1之子集，中間物1e之方法。可在包含烯基化及二羟基化之兩個步驟中將中間物醛7轉化成二醇10。可在溶劑

(諸如THF)中，藉由試劑(諸如溴化甲基三苯基鏷)及適合的鹼(諸如(但不限於)KOtBu或NaHMDS)實現烯基化步驟。在適合的溶劑中，使所得烯烴經歷諸如(但不限於)OsO₄及NMO之條件，得到二醇10。在諸如含催化性*p*-TSA之回流甲苯(具有乾燥劑，諸如4Å分子篩)之條件下，使10與酮11(可商購的或易於藉由熟習此項技術者已知的方法製備)縮合，得到縮酮12。可如流程4中所描述進行用於產生中間物1e之保護基P*之移除。

【0200】

流程6

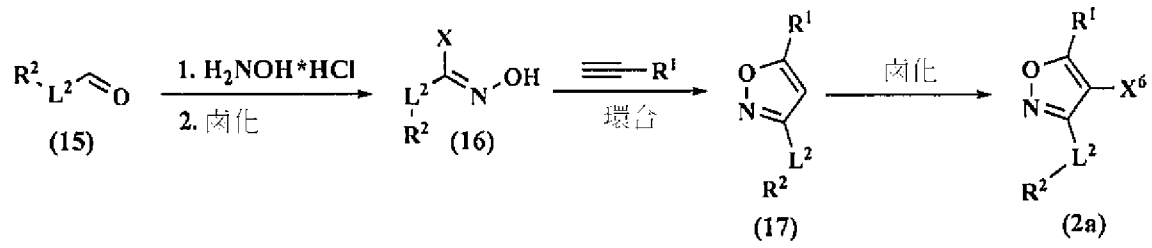


或者，流程6描述一種用於製備式I之子集，化合物I-d及I-e之方法。可經由胺基酮13 (可商購的或易於藉由熟習此項技術者已知的方法製備)與適合的芳基鹵化物、三氟甲磺酸酯或等效物 $X^5-L^1-Z-R^x$ 之間的多種偶合反應獲得中間物14，其中 X^5 表示鹵化物或三氟甲磺酸酯。此類偶合反應之一些實例包括(但不限於)Pd催化之布赫瓦爾德-哈特維希反應，Cu介導之烏爾曼偶合、Ni介導之胺化或親核芳族取代(S_NAr)，以得到中間物14。在包括在酸催化劑(諸如含*p*-TSA之溶劑(諸如DCE))存在下混合反應物之條件下，酮14與二醇10之間的後續縮合(流程5)可產生產物I-d。若產物I-d含有酯或腓，則其可在諸如(但不限於)在適於實現水解之溫度下，在由

MeOH、THF及水組成之溶劑中用NaOH或LiOH處理I-d之條件下水解成相應羧酸I-e。在一些情況下，可能需要特定酯(諸如第三丁酯)之酸介導之水解以獲得I-e。

【0201】

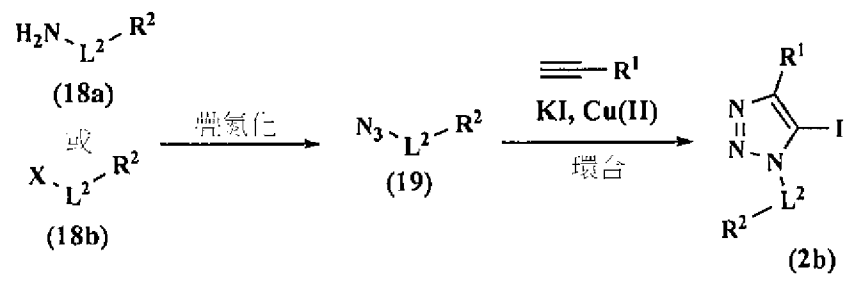
流程7



流程7描述一種用於製備中間物2之子集，中間物2a之方法。醛15 (可商購的或易於藉由熟習此項技術者已知的方法製備)可與肼胺鹽酸鹽一起
在多種條件下縮合，該等條件包括(但不限於)在室溫下，在吡啶中攪拌兩種反應物，或在適合的溶劑(諸如乙醇)中，在鹼(諸如氫氧化鈉或乙酸鈉)存在下溫和地加熱反應物。在適合的溶劑(主要如DMF)中，所得肼可藉由試劑(諸如(但不限於)NCS或NBS)經由鹵化轉化成相應的肼鹽基鹵化物16。肼鹽基鹵化物16與封端炔烴(可商購的或易於由熟習此項技術者製備)一起在諸如(但不限於)在室溫下之含三乙胺之二氯甲烷之條件下經歷環合，得到3,5-經取代之異噁唑17。在適合的溶劑(諸如DMF)中，異噁唑之4-位置可由試劑(諸如(但不限於)NBS或NCS)鹵化，得到3,4,5-經取代之異噁唑中間物2a。

【0202】

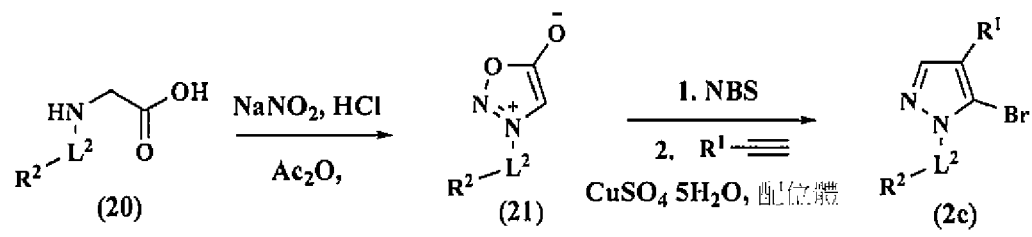
流程8



流程8描述一種用於製備中間物2之子集，中間物2b之方法。合成可由以下步驟開始：在諸如(但不限於)在酸性介質($\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$)中用亞硝酸鈉處理，接著在適合的溶劑中，在適合的溫度下添加疊氮化鈉以得到疊氮化合物19之條件下進行胺18a (可商購的或易於由熟習此項技術者已知的方法製備)之疊氮化。或者，可藉由鹵化物18b (可商購的或易於由熟習此項技術者已知的方法製備)與疊氮化合物鹽(諸如疊氮化鈉)在適合的溫度下，在DMSO/水之混合物中之反應獲得疊氮化合物19。所得疊氮化合物19可在室溫下，在諸如(但不限於)含過氯酸銅(II)、碘化鉀及DBU之THF之條件下藉由市售封端炔烴而環合，得到碘基三唑中間物2b。

【0203】

流程9

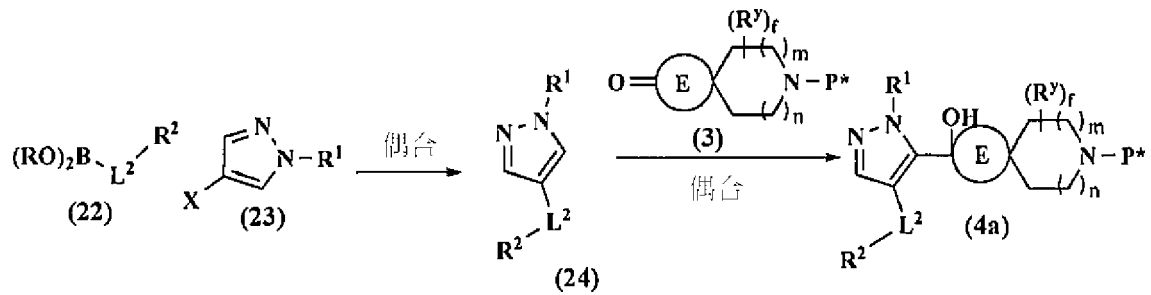


流程9描述一種用於製備中間物2之子集，中間物2c之方法。當在可在Fang, Y.; Wu, C.; Larock, R. C.; Shi, F. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 8840中發現之條件下，用亞硝酸鈉、HCl及乙酸酐處理時，市售或易於製備之N-經取代之甘胺酸20產生悉尼酮(sydnone)s 21。悉尼酮21可在兩步驟過程中轉化成吡唑中間物2c，該兩步驟過程涉及用NBS進行溴化，接著用炔烴進行銅催化之環加成，如Decuypere, E.; Specklin, S.; Gabillet, S.;

Audisio, D.; Liu, H.; Plougastel, L.; Kolodych S.; Taran, F. *Org. Lett.* 2015, 17, 362中所描述。

【0204】

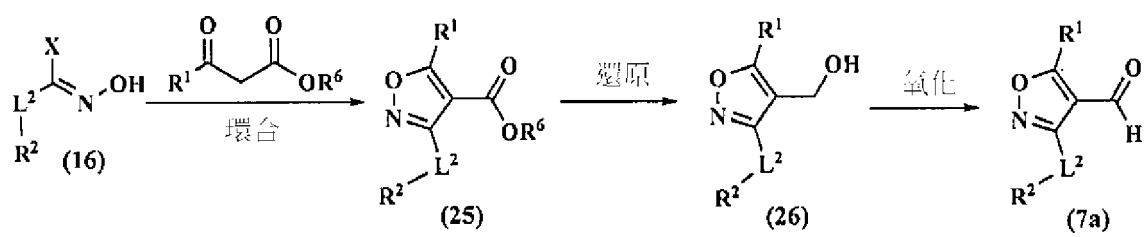
流程10



流程10描述一種用於製備中間物4之子集，中間物4a之方法。可經由Pd催化之鈴木反應使經適當取代之硼酸或酯22 (可商購或易於由熟習此項技術者已知的方法製備)及具有適合的反應性鹵素之吡啶23或等效物X (可商購或易於由熟習此項技術者已知的方法製備)偶合，得到中間物24。用於鈴木偶合之典型條件包括(但不限於)在經脫氧之溶劑或溶劑混合物中，在適合的溫度下加熱反應物22及23與鈀催化劑、配位體及鹼。特定條件包括(但不限於)在120℃下之含PdCl₂(dppf)₂、Na₂CO₃之THF/水。在各種情況下，用於獲得24之特定條件(包括化學計量、鈀來源、配位體、鹼、溶劑、溫度及濃度)可能需要單獨最佳化。偶合搭配物22及23係可商購的或可易於由熟習此項技術者已知的方法製備。中間物24可在適合的溶劑(諸如THF或Et₂O)中，藉由足夠強的鹼(諸如(但不限於)n-BuLi或LDA)在吡啶之5-位置去質子化。可用酮3現場捕獲來自24之去質子化之所得陰離子，得到中間物2a。

【0205】

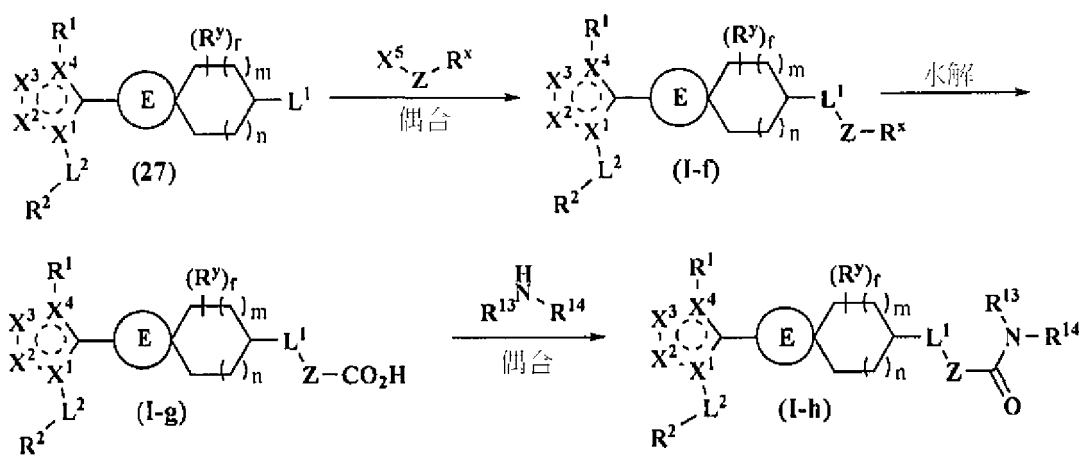
流程11



流程11描述一種用於製備中間物7之子集，中間物7a之方法。可在溶劑(諸如(但不限於)DCM)中，在三乙胺或另一種適合的鹼存在下，使肟基鹵化物16 (如流程6中所述製備)與β-酮酯(可商購或易於由熟習此項技術者已知的方法製備)反應，得到3,4,5-經取代之異噁唑酯25。可在適合的溶劑中，藉由多種試劑(包括(但不限於)LiAlH₄、DIBAL-H或LiBH₄)實現酯之還原。可在適合的溶劑(諸如(但不限於)DCM或DCE)中，在氧化條件(包括(但不限於)PCC氧化、戴斯-馬丁氧化、斯溫氧化(斯溫oxidation)、萊氏氧化(Ley 氧化))下使所得異噁唑26之經基轉化成醛中間物7a。

【0206】

流程12

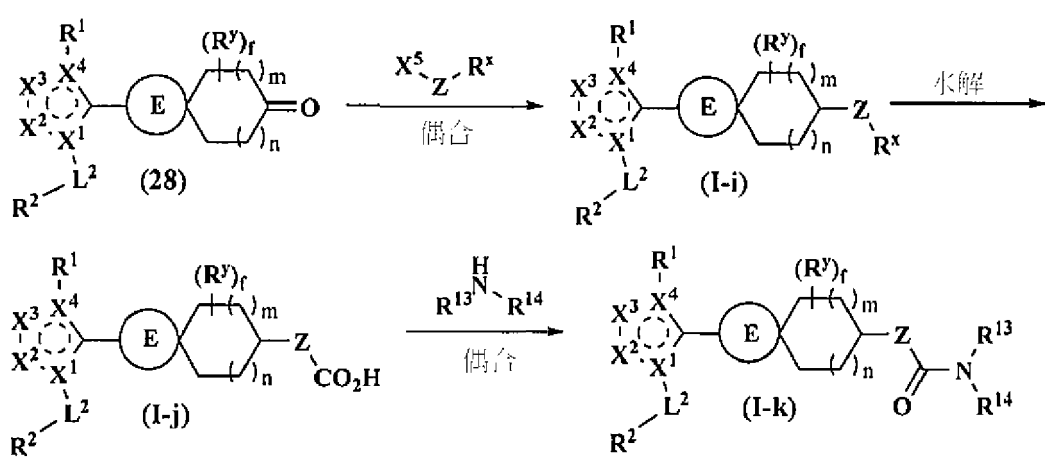


流程12描述一種用於製備式I之子集，化合物I-f、I-g、I-h之方法。在一些實例中，L¹表示連接原子，諸如(但不限於)O或N，且產物I-f可經由中間物27與X⁵-Z-R^x (X⁵表示鹵化物或三氟甲磺酸酯)在包括(但不限於)親核芳族取代(S_NAr)、過渡金屬介導之芳基化(亦即，Pd、Cu、Ni)、光延偶合(Mitsunobu coupling)、還原性胺化或烷基化之條件下的偶合而獲

得。若I-f含有酯或腈，則其可在諸如(但不限於)在適於實現水解之溫度下，在由MeOH、THF及水組成之溶劑中用NaOH或LiOH處理之條件下水解成相應的羧酸I-g。在一些情況下，可能需要特定酯(諸如第三丁酯)之酸介導之水解以獲得I-g。可在適合的溶劑(諸如二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF或THF)中，在存在或不存在添加劑(諸如HOBT或DMAP)之條件下，在適合的鹼(例如，三乙胺、休尼格氏鹼或吡啶)存在下，利用偶合劑(諸如(但不限於)T3P、EDC、DCC或CDI)藉由I-g與R¹³-NH-R¹⁴之偶合來獲得實例I-h。在各種情況下，用於獲得I-f、I-g及I-h之特定條件(包括溫度及濃度)可能需要最佳化。

【0207】

流程13

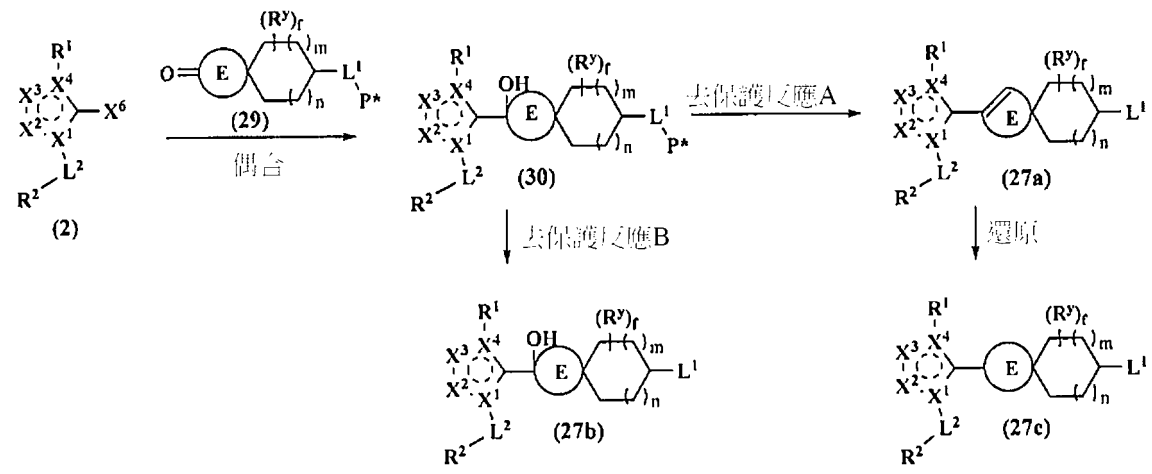


流程13描述一種用於製備式I之子集，化合物I-i、I-j、I-k之方法。產物I-i可經由中間物28與X⁵-Z-R^x (X⁵表示鹵化物或三氟甲磺酸酯)在包括形成芳基格林納、芳基鋰、芳基鋅或X⁵-Z-R^x之其他芳基金屬物質且隨後添加至28中之條件下的偶合而獲得。若I-i含有酯或腈，則其可在諸如(但不限於)在適於實現水解之溫度下，在由MeOH、THF及水組成之溶劑中用NaOH或LiOH處理之條件下水解成相應的羧酸I-j。在一些情況下，可能需要特定酯(諸如第三丁酯)之酸介導之水解以獲得I-j。可在適合的溶劑

(諸如二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF或THF)中，在存在或不存在添加劑(諸如HOBT或DMAP)之條件下，在適合的鹼(例如，三乙胺、休尼格氏鹼或吡啶)存在下，利用偶合劑(諸如(但不限於)T3P、EDC、DCC或CDI)藉由I-j與R¹³-NH-R¹⁵之偶合來獲得實例I-k。在各種情況下，用於獲得I-i、I-j及I-k之特定條件(包括溫度及濃度)可能需要最佳化。

【0208】

流程14



流程14描述一種用於製備中間物27之子集，中間物27a、27b及27c之方法。雜芳基鹵化物中間物2與酮29 (可商購或易於由熟習此項技術者已知的方法製備)之偶合可經由多種條件實現，諸如形成芳基格林納、芳基鋰、芳基鋅或2之其他芳基金屬物質且隨後添加酮29中，得到三級醇產物30。若在移除胺基保護基(例如其中P*=Boc)期間使用適當的酸性條件(亦即，HCl、TFA)，則可獲得烯烴27a作為主要分離物(去保護反應A)。在其中P*=Boc之其他情況下，若使用稀或弱酸性條件，諸如含TFA之DCM，則可保留羥基，得到中間物27b。此外，若P*=Cbz，則可利用鈀/碳介導之氫化以移除保護基而不消除羥基，得到27b。烯烴中間物27a在諸如(但不限於)在作為溶劑之TFA中加熱之過量三乙基矽烷條件下還原，得到中間物27c。若需要替代性保護基以實現官能基相容性，則其可藉由熟習此

項技術者已知的方法移除。其他用於保護基移除之方法可見於Greene, T. 及Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 2006及其中之參考文獻中。

【0209】

實例

下文提供之實例為說明性的，作為部分範疇及本發明之特定實施例且不欲限制本發明之範疇。除非另外指示，否則縮寫及化學符號具有其常見及慣用含義。除非另有指示，否則本文中所描述之化合物已使用本文中所揭示之流程及其他方法製備、分離及表徵或可使用其製備。

【0210】 視需要，反應在乾燥氮氣(或氬氣)之氛圍下進行。對於無水反應，使用來自EM之DRISOLV®溶劑。對於其他反應，利用試劑級或HPLC級溶劑。除非另有說明，否則所有商購試劑皆按原樣使用。

【0211】

實例之表徵或純化中使用之HPLC/MS及製備型/分析型HPLC方法

NMR (核磁共振)譜圖通常在指定溶劑中，用Bruker或JEOL 400 MHz及500 MHz儀器獲得。用溶劑共振作為內標，四甲基矽烷之所有化學位移皆以ppm為單位報導。¹H NMR譜圖資料通常報導如下：化學位移、多重性(s=單峰，br s=寬單峰，d=二重峰，dd=雙二重峰，t=三重峰，q=四重峰，sep =七重峰，m=多重峰，app=明顯)、偶合常數(Hz)及積分。

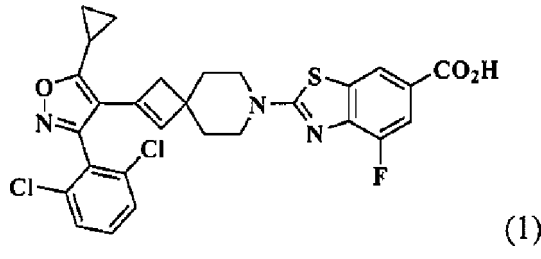
【0212】 術語HPLC係指用島津高效液相層析儀器(Shimadzu high performance liquid chromatography instrument)進行之一種以下方法：

【0213】

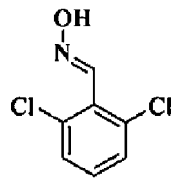
通用方法A

實例1

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



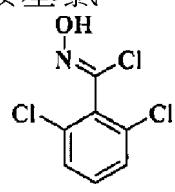
步驟1. 2,6-二氯苯甲醛肟



向2,6-二氯苯甲醛(11.1 g , 63.4 mmol)於吡啶(31.7 mL)中之室溫溶液中添加脛胺鹽酸鹽(6.6 g , 95 mmol) , 引起輕微放熱。在10分鐘之後 , 在真空中移除過量吡啶且將殘餘物分配於Et₂O與水之間。有機層相繼用飽和NH₄Cl水溶液、鹽水洗滌且合併之水層用若干小份Et₂O反萃取。合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥 , 過濾且在真空中濃縮 , 得到呈白色固體狀之2,6-二氯苯甲醛肟(12.4 g , 65.3 mmol , 100%產率)。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H)。

【0214】

步驟2. 2,6-二氯-N-羥基苯并亞醯胺基氯

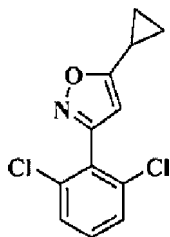


使2,6-二氯苯甲醛肟(12.0 g , 63.1 mmol)溶解於DMF (45.9 mL)中且

加熱至40℃。接著，經約3分鐘間隔將溶解於DMF (38.3 mL)中之NCS (10.1 g, 76.0 mmol)添加至溫熱的溶液中。在40℃下攪拌隔夜後，使反應混合物冷卻至室溫，倒入冰中且用Et₂O萃取。收集有機層且用鹽水洗滌。合併之水層用Et₂O反萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。在SiO₂上藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷，Isco 120 g管柱)純化殘餘物，得到呈蠟白色固體狀之2,6-二氯-N-羥基苯并亞醯胺基氯(13.3 g, 59.3 mmol, 94%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H)。

【0215】

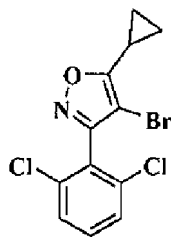
步驟3. 5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑



向2,6-二氯-N-羥基苯并亞醯胺基氯(5.0 g, 22.3 mmol)於DCM (111 mL)中之室溫溶液中相繼添加環丙基乙炔(2.8 mL, 33.4 mmol)及Et₃N (3.7 mL, 26.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且在SiO₂上濃縮以用於純化。在SiO₂上藉由急驟層析(0-45% EtOAc/己烷，Isco 120 g管柱)純化所得混合物，得到呈白色固體狀之5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(4.8 g, 18.9 mmol, 85%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 2.13 (tt, *J*=8.2, 5.3 Hz, 1H), 1.16-1.07 (m, 4H)。

【0216】

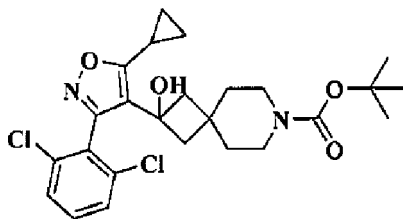
步驟4. 4-溴-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑



向5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(0.93 g, 3.7 mmol)於DMF (14.6 mL)中之室溫溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(0.81 g, 4.6 mmol)。將反應混合物加熱至50℃。在加熱隔夜之後，添加額外的N-溴丁二醯亞胺(0.81 g, 4.6 mmol)且繼續加熱。在再加熱24小時之後，使反應物冷卻至室溫且倒入約100 mL冰水中。藉由抽濾收集所得固體且在高真空中乾燥，得到呈白色粉末狀之4-溴-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(1.14 g, 3.42 mmol, 94%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.36 (m, 3H), 2.19 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.36-1.29 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 2H)。

【0217】

步驟5. 2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯

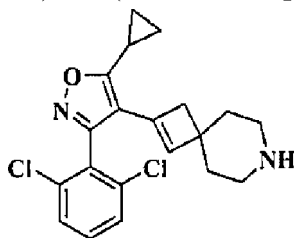


向4-溴-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(5.4 g, 16.2 mmol)於THF (64.9 mL)中之-78℃溶液中緩慢添加正丁基鋰(8.1 mL, 20.3 mmol)，得到淺棕色溶液。在10分鐘之後，以於3 mL THF中之溶液形式添加2-側氧基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(3.9 g, 16.2 mmol)。保持溫度在-78℃歷時3小時。藉由緩慢添加5 mL甲醇來淬滅冷的反應混合物且接著在SiO₂上濃縮，以用於在SiO₂上藉由急驟層析(0-80% EtOAc/己烷，Isco

120 g管柱)純化，得到呈白色粉末狀之2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(5.4 g，10.9 mmol，67%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.35 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.70 (br d, *J*=1.4 Hz, 2H), 1.46 (br t, *J*=3.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 8H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 3H), 1.18-1.12 (m, 2H)。

【0218】

步驟6. 5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)異噁唑



向含有2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(5.5 g，11.2 mmol)之燒瓶中添加三氟乙酸(8.6 mL，111.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物一小時且在真空中移除過量TFA。殘餘物用EtOAc稀釋且相繼用飽和K₂CO₃水溶液及鹽水洗滌。合併之水層用EtOAc反萃取且合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)異噁唑(4.2 g，11.2 mmol，100%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43-8.24 (m, 1H), 7.71-7.57 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 3.33 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 3H), 1.27-1.11 (m, 4H)。

【0219】

實例1. 2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-

烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

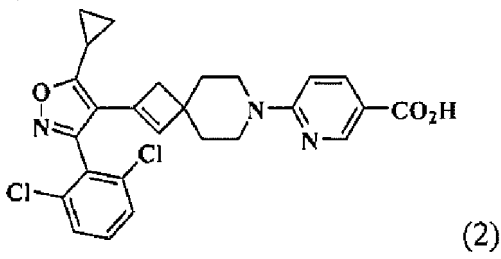
向5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)異噁唑(50 mg, 0.13 mmol)於DMA (0.38 mL)中之室溫溶液中添加碳酸鉍(0.1 g, 0.33 mmol)及2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(60.8 mg, 0.20 mmol), 且將反應混合物加熱至90°C。在加熱2小時之後, 反應混合物用THF (1.0 mL)、水(0.2 mL)及MeOH (0.1 mL)稀釋。向混合物中添加單水合氫氧化鋰(0.02 g, 0.40 mmol)且密封反應容器且加熱至90°C隔夜。接著, 藉由添加0.5 mL 1.0 N HCl淬滅反應物。將所得混合物裝載至Isco乾燥負載濾筒中之矽藻土墊上以用於藉由C-18逆相急驟層析(10-100% B/A, A=10:90:0.1 MeCN:H₂O:TFA, B=90:10:0.1 MeCN:H₂O:TFA, 18分鐘線性梯度, Isco 50 g C-18金管柱)純化, 合併所需溶離份且濃縮, 得到呈褐色固體狀之2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(69 mg, 0.1 mmol, 88%產率)。MS (ESI) *m/z*: 570.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=11.1, 1.4 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.78 (dt, *J*=13.1, 5.1 Hz, 2H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.18 (tt, *J*=8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.80-1.74 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 7 nM; 活體內小鼠(3 mg/kg, 在6 h下): Cyp7a1 = -99%, Fgf15 = +18x; (30 mg/kg, 在6 h下): Cyp7a1 = -99%, Fgf15 = +31x。

【0220】

實例2

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-

基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

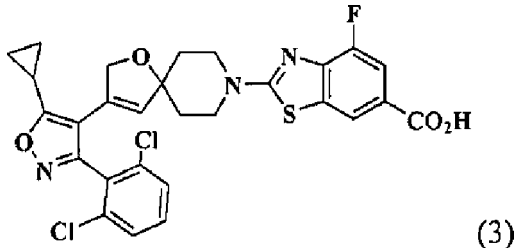


用6-氟菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 496.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 6.81 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H), 1.58-1.46 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 2H); FXR EC_{50} = 31 nM。

【0221】

實例3

2-(3-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1-氧-8-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



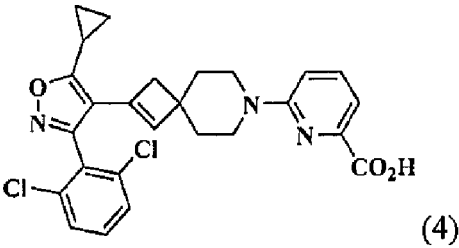
用3-側氧基-1-氧-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯置換2-側氧基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 586.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.70-7.51 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.50 (br t, $J=10.8$ Hz, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.78-1.66

(m, 2H), 1.59 (br d, $J=13.4$ Hz, 2H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 240$ nM。

【0222】

實例4

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶甲酸

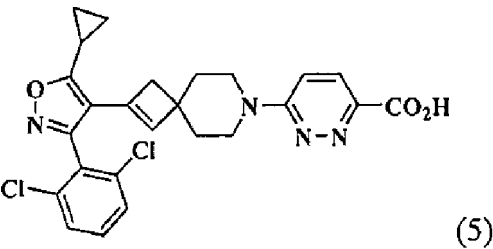


用6-氟吡啶甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 495.8 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70-7.57 (m, 4H), 7.24 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.41-3.23 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 3H), 1.54 (br s, 4H), 1.28-1.17 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 3H); FXR $EC_{50} = 712$ nM。

【0223】

實例5

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻嗪-3-甲酸



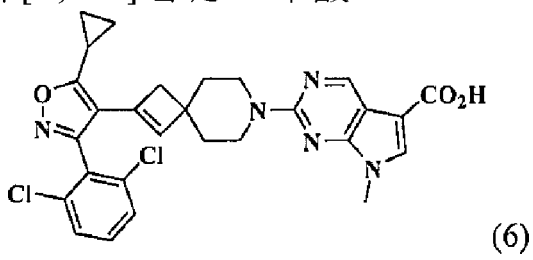
用6-氯噻嗪-3-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如

通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 497.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.21 (br d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.88 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.44 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.57 (br s, 4H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.13 (br d, $J=2.1$ Hz, 2H) FXR EC_{50} = 313 nM。

【0224】

實例6

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酸



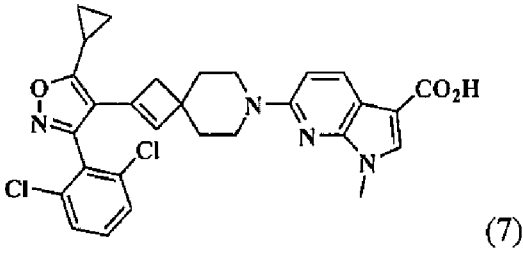
用2-氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 550.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.99 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.53-3.39 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.52 (br s, 4H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.11 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H) 在DMSO及H₂O峰下之其他峰; FXR EC_{50} = 47 nM。

【0225】

通用方法B

實例7

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸



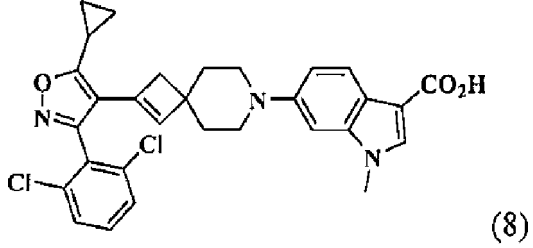
5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)異噁唑 (0.13 g, 0.34 mmol, 通用方法A中描述之合成)、6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯(77 mg, 0.34 mmol)及Cs₂CO₃ (0.22 g, 0.69 mmol)於二噁烷(3.4 mL)中之漿料藉由使氮氣經由混合物鼓泡5分鐘來脫氣。接著，添加氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (RuPhos-Pd-G2) (13.3 mg, 0.02 mmol)且密封反應混合物且加熱至90℃。在加熱隔夜之後，添加額外的RuPhos-Pd-G2 (13.3 mg, 0.02 mmol)，使氮氣經由混合物鼓泡且再密封混合物且加熱至100℃。在1小時之後，使反應混合物濃縮至乾燥且使殘餘物溶解於THF (1.0 mL)、水(0.4 mL)及MeOH (0.1 mL)之混合物中。向混合物中添加單水合氫氧化鋰(27.9 mg, 0.67 mmol)且密封反應容器且加熱至90℃。在加熱2小時之後，反應物用1 N HCl淬滅且接著在真空中濃縮至最小體積。使殘餘物溶解於MeOH中，過濾且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗物質：管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；移動相B：95:5 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；梯度：經24分鐘45-100% B，接著在100% B下保持10分鐘；流動速率：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-

基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸。MS (ESI) m/z : 549.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 6.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.31 (td, $J=8.5, 3.5$ Hz, 2H), 2.38-2.27 (m, 5H), 1.66-1.51 (m, 5H), 1.25-1.17 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 3H); FXR $EC_{50} = 24$ nM。

【0226】

實例8

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酸



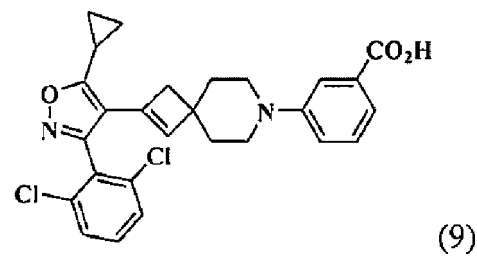
用6-溴-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 548.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86-7.75 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.96 (br t, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.40-2.28 (m, 3H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 3H), 1.14 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 45$ nM。

【0227】

實例9

3-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯

-7-基)苯甲酸

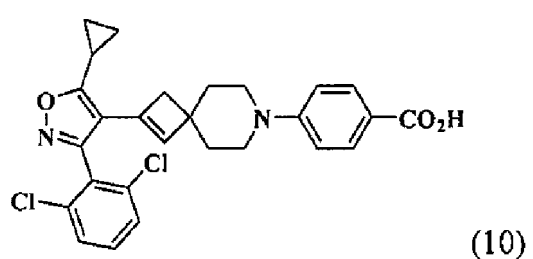


用3-溴苯甲酸乙酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 495.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.19 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.30 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 3H), 1.72-1.51 (m, 4H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.14 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 4200 nM。

【0228】

實例10

4-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯甲酸



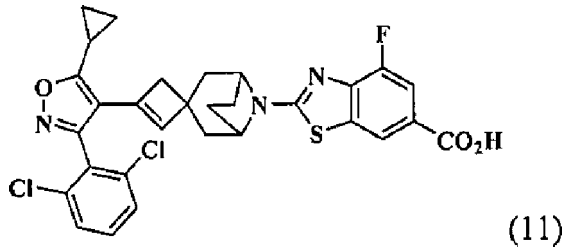
用4-溴苯甲酸乙酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 495.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.68-7.52 (m, 3H), 6.91 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.42 (br d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.12 (br t, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.39-2.24 (m, 3H),

1.63-1.49 (m, 4H), 1.26-1.15 (m, 4H), 1.12 (br s, 2H); FXR EC₅₀ = 135 nM。

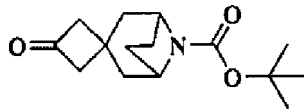
【0229】

實例11

2-(3'-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,1'-環丁烷]-2'-烯-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



步驟1. 3'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,1'-環丁烷]-8-甲酸第三丁酯



向3-亞甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(4.9 g, 21.9 mmol)於乙醚(43.0 mL)中之溶液中添加鋅-銅偶合物(28.3 g, 219 mmol)。添加含三氯乙醯基氯(13.6 mL, 121 mmol)之DME (21.5 mL)且在室溫下攪拌反應混合物36小時。反應物用1 M K₂HPO₄水溶液小心地淬滅(劇烈鼓泡)且接著經由矽藻土(Et₂O洗滌液)過濾。在真空中濃縮濾液且用MeOH (65.6 mL)稀釋。以兩等份形式向快速攪拌混合物中相繼添加氯化銨(4.49 g, 84 mmol)及鋅粉(8.0 g, 122 mmol)。在攪拌40分鐘之後，反應混合物經由矽藻土(MeOH洗滌液)過濾且濃縮至乾燥。使殘餘物溶解於EtOAc中且用水及鹽水洗滌。水層用EtOAc反萃取且合併之有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾且在SiO₂上濃縮至乾燥。所得混合物在SiO₂上藉由急驟層析(0-50% EtOAc/Hex, Isco 80 g管柱，使用ELS偵測器)純化，得到呈白色固體狀之3'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,1'-環丁烷]-8-甲酸

第三丁酯(1.1 g, 4.2 mmol, 20%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.50-4.13 (m, 2H), 3.12 (d, J=1.8 Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.23-1.87 (m, 4H), 1.86-1.66 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

【0230】

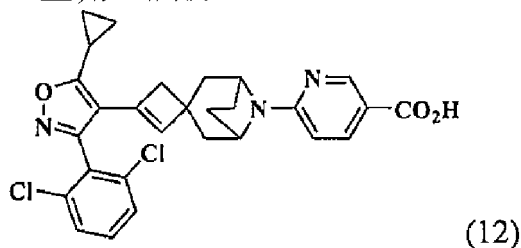
實例11. 2-(3'-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,1'-環丁烷]-2'-烯-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

用3'-側氧基-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,1'-環丁烷]-8-甲酸第三丁酯置換2-側氧基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯，如關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z* : 596.5 [M+H]⁺; 烯烴異構體之約6:4混合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (dd, *J*=3.6, 1.4 Hz, 1H), 7.75-7.46 (m, 5H), 6.28 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.49-4.29 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.17-1.89 (m, 7H), 1.85-1.59 (m, 3H), 1.31-1.07 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 189 nM。

【0231】

實例12

6-(3'-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,1'-環丁烷]-2'-烯-8-基)菸鹼酸



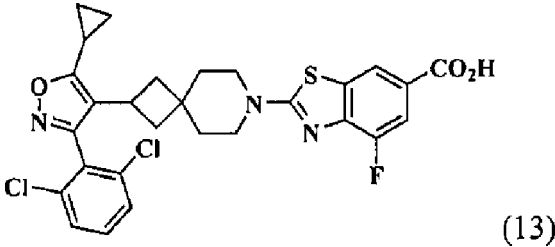
用6-氟菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如關於製備實例11所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 522.6 [M+H]⁺; ¹H NMR係關於烯烴異構體之約6:4混合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

8.66-8.51 (m, 1H), 7.99-7.78 (m, 1H), 7.71-7.48 (m, 3H), 6.71-6.64 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.57 (br d, J=3.5 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.01-1.82 (m, 5H), 1.83-1.65 (m, 3H), 1.63-1.45 (m, 3H), 1.30-1.06 (m, 7H); FXR EC₅₀ = 182 nM。

【0232】

實例13

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



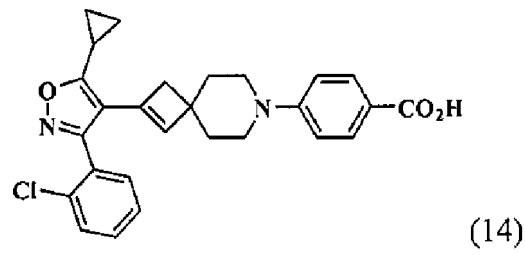
向2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(實例1)(10 mg, 0.02 mmol)於TFA (175 μ L)中之溶液中添加三乙基矽烷(70.0 μ L, 0.44 mmol)。密封反應瓶且加熱至80°C。在30分鐘後，將反應混合物濃縮至乾燥且使殘餘物溶解於約2 mL 1:1 DMF及MeOH中，過濾且在以下條件下經由製備型LC/MS純化：管柱：XBridge C18, 19 \times 200 mm, 5 μ m粒子；移動相A：5:95 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；移動相B：95:5 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；梯度：經20分鐘30-70% B，接著在100% B下保持5分鐘；流動速率：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸。MS (ESI) m/z : 572.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.71-7.52 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.28-2.17 (m,

1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.78 (br t, J=10.7 Hz, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.22 (s, 2H), 1.12 (br d, J=7.9 Hz, 3H), 1.08-0.99 (m, 3H); FXR EC₅₀ = 202 nM。

【0233】

實例14

4-(2-(3-(2-氯苯基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯甲酸

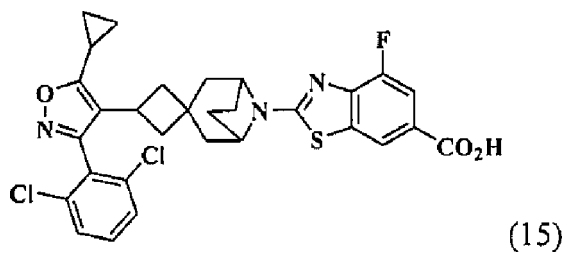


在布赫瓦爾德胺化步驟期間，在由Pd介導之去鹵化反應製備實例10期間獲得標題化合物。或者，可用2-氯苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如關於實例10所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 461.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.47 (br d, *J*=4.0 Hz, 2H), 6.92 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 2H), 2.92 (q, *J*=7.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.19-1.12 (m, 4H), 1.10 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 885 nM。

【0234】

實例15

2-(3'-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,1'-環丁烷]-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

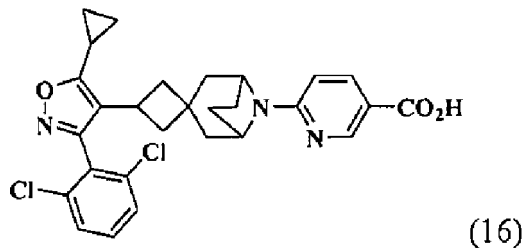


用2-(3'-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,1'-環丁烷]-2'-烯-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(實例11)置換2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(實例1)，如關於製備實例13所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 598.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68-7.52 (m, 4H), 4.48-4.12 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.58-3.34 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 4H), 1.33 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 1.10 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.01 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 301 nM。

【0235】

實例16

6-(3'-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,1'-環丁烷]-8-基)菸鹼酸



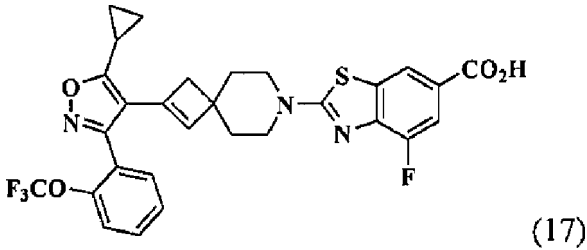
用6-(3'-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,1'-環丁烷]-2'-烯-8-基)菸鹼酸(實例12)置換2-(3'-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,1'-環丁烷]-2'-烯-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(實例11)，如關於製備實例15所描述來

製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 523.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70-7.51 (m, 3H), 6.63 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.66-4.48 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 3H), 1.59 (br t, $J=10.1$ Hz, 4H), 1.45 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.20 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.10 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.01 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 646 nM。

【0236】

實例17

2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



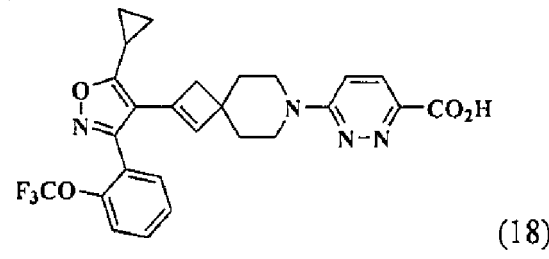
用2-(三氟甲氧基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 585.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (br s, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.63-7.46 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 3.70 (br d, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.64 (br s, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.63 (br s, 4H), 1.25-1.12 (m, 3H), 1.10 (br s, 2H); FXR EC_{50} = 50 nM。

【0237】

實例18

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]

壬-1-烯-7-基)噻嗪-3-甲酸

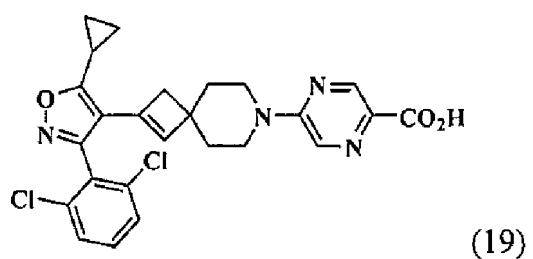


用6-氯噻嗪-3-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例17所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 513.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (br d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.30 (br s, 1H), 7.36-7.05 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.55 (br s, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H), 1.06 (br s, 2H), 0.98 (d, *J*=6.2 Hz, 1H); FXR EC₅₀ = 1500 nM。

【0238】

實例19

5-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡嗪-2-甲酸



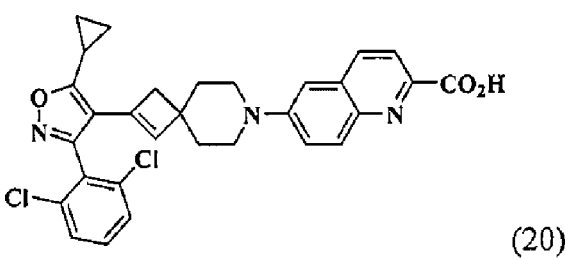
用5-溴吡嗪-2-甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 497.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.70-7.52 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.18-3.95 (m, 4H), 3.53-3.35 (m, 2H), 2.33 (br s, 3H), 1.55 (br s, 4H), 1.21 (br d, *J*=5.0 Hz,

3H), 1.11 (br s, 2H), 1.00 (br d, $J=6.1$ Hz, 1H); FXR $EC_{50} = 110$ nM。

【0239】

實例20

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

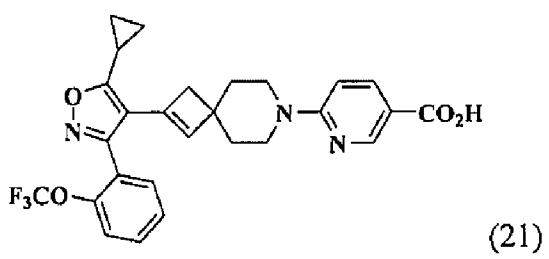


用6-溴喹啉-2-甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 546.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.22 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.20 (br t, $J=9.4$ Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 3H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 63$ nM; 活體內小鼠(3 mg/kg, 在6 h下): $Cyp7a1 = -98\%$, $Fgf15 = +30x$ 。

【0240】

實例21

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼酸

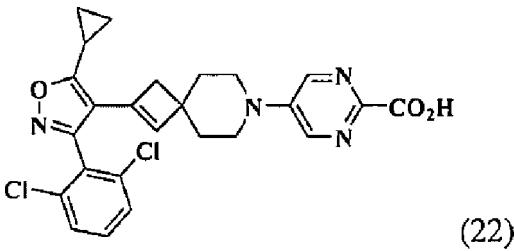


用6-氟菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例17所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 511.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.94-7.82 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 6.80 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.81 (br d, $J=15.3$ Hz, 2H), 3.46-3.27 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 4H), 1.23-1.11 (m, 4H), 1.10-1.00 (m, 2H); FXR EC_{50} = 770 nM。

【0241】

實例22

5-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)嘧啶-2-甲酸



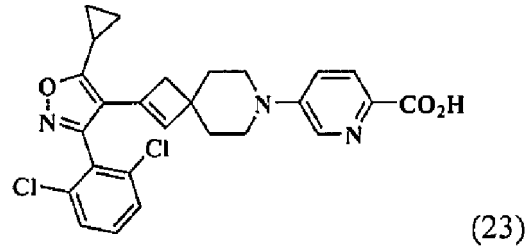
用5-溴嘧啶-2-甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 497.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (br s, 2H), 7.75-7.50 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 3.68 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.21 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.71-1.51 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 2H), 1.12 (br s, 2H); FXR EC_{50} = 1500 nM。

【0242】

實例23

5-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)嘧啶-2-甲酸

-7-基)吡啶甲酸

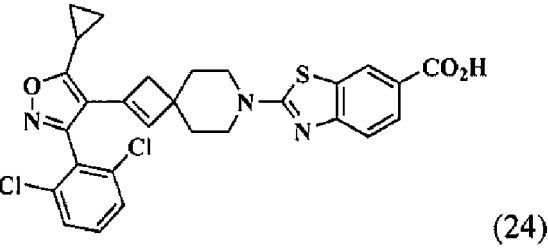


用5-溴吡啶甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 496.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (br s, 1H), 7.83 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.37-7.26 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 3.49 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.11 (br d, $J=2.1$ Hz, 2H), 1.00 (d, $J=6.4$ Hz, 1H); FXR EC_{50} = 340 nM。

【0243】

實例24

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸



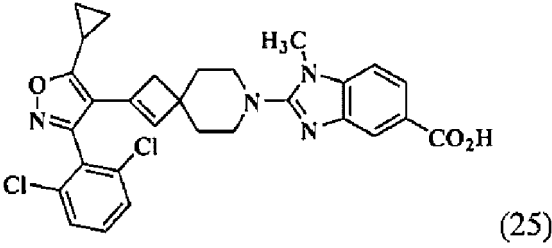
用2-溴苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 552.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.83 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.72-7.56 (m, 3H), 7.43 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.71 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.41-2.29

(m, 3H), 1.64 (br s, 4H), 1.30-1.17 (m, 4H), 1.14 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H);
FXR $EC_{50} = 17$ nM。

【0244】

實例25

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯
-7-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

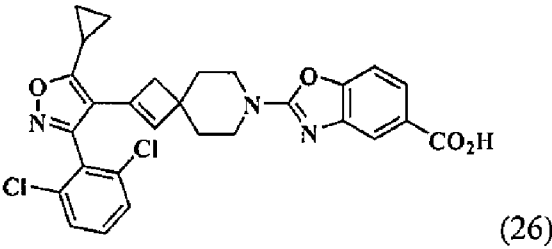


用2-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻
唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合
物。MS (ESI) m/z : 549.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94
(s, 1H), 7.78 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 1H),
7.45 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.24-3.11 (m, 1H),
2.36 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.70 (br s, 2H), 1.28-1.18 (m, 4H), 1.15
(br d, $J=2.1$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 1020$ nM。

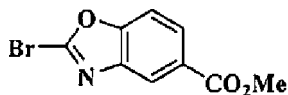
【0245】

實例26

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯
-7-基)苯并[d]噁唑-5-甲酸



步驟1. 2-溴苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯



向溴化銅(II)(0.55 g, 2.5 mmol)於乙腈(11.3 mL)中之0°C懸浮液中緩慢添加亞硝酸第三丁酯(0.28 g, 2.7 mmol)。在5分鐘之後，添加2-胺基苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯(0.43 g, 2.3 mmol)且使反應混合物達到室溫。在攪拌隔夜之後，在SiO₂上濃縮混合物以用於純化。在SiO₂上藉由急驟層析(0-60% EtOAc/己烷，Isco 40 g管柱)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-溴苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯(0.16 g, 0.60 mmol, 27%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44-8.35 (m, 1H), 8.13 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0246】

實例26. 2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噁唑-5-甲酸

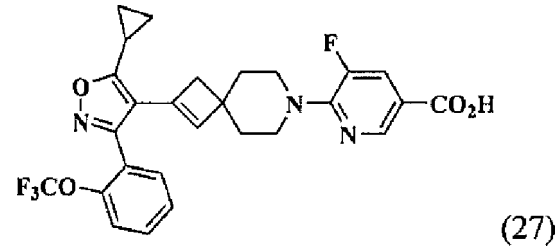
用2-溴苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 536.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 3H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.47 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.40-2.29 (m, 3H), 1.72-1.56 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 3H), 1.15 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 157 nM。

【0247】

實例27

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]

壬-1-烯-7-基)-5-氟菸鹼酸

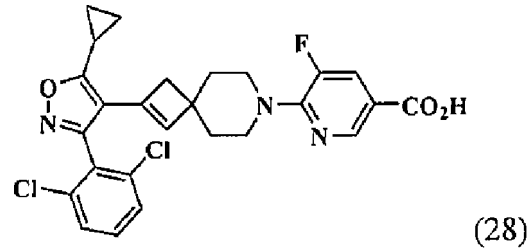


用6-氯-5-氟菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例17所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 530.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (br s, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.63-7.47 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 3.78 (br d, $J=13.7$ Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.24 (s, 1H), 1.18 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.11 (br s, 2H); FXR EC_{50} = 1100 nM。

【0248】

實例28

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-氟菸鹼酸

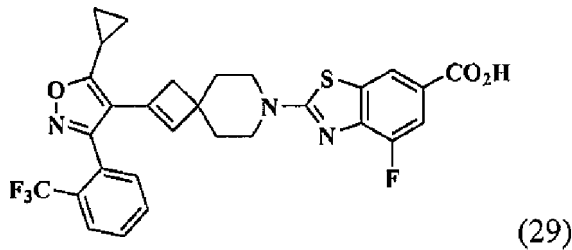


用6-氯-5-氟菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (br s, 1H), 7.81-7.69 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.76 (br s, 1H), 2.34 (br s, 3H), 1.60 (br s, 4H), 1.29-1.17 (m, 3H), 1.14 (br s, 2H); 其他峰由於 ^1H NMR實驗中之水抑制而損失; FXR EC_{50} = 453 nM。

【0249】

實例29

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

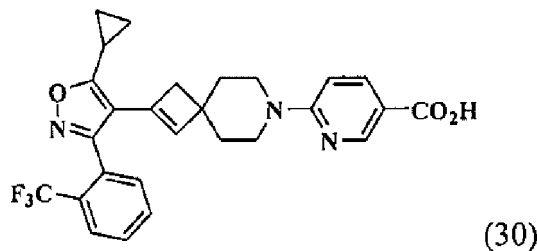


用2-(三氟甲基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 570.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.87-7.73 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.81-3.63 (m, 3H), 2.33 (s, 4H), 1.69-1.54 (m, 4H), 1.23-1.15 (m, 3H), 1.13 (dt, $J=5.4, 2.8$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 14$ nM。

【0250】

實例30

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼酸



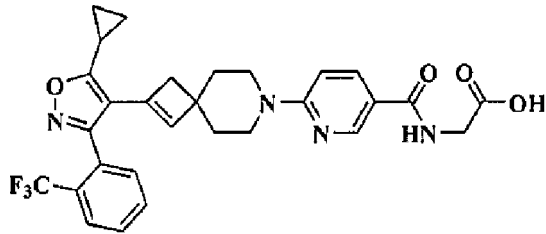
用6-氟菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例29所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 496.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.96-

7.90 (m, 1H), 7.88 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.57 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 3H), 1.51 (br t, $J=5.5$ Hz, 4H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 110$ nM。

【0251】

實例31

(6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼醯基)甘胺酸



(31)

步驟A. 向6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼酸(實例30)(19 mg, 0.04)及2-胺基乙酸甲酯鹽酸鹽(9.6 mg, 0.08 mmol)於DCE (0.19 mL)中之溶液中添加T3P (45.2 μ L, 0.08 mmol)及 Et_3N (21.4 μ L, 0.15 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且將粗反應混合物直接裝載至 SiO_2 濾筒上以用於在 SiO_2 上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/hex, Isco 4 g管柱)純化，得到呈白色發泡體狀之2-(6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼醯胺基)乙酸甲酯(10 mg, 0.018 mmol, 46.0%產率)。

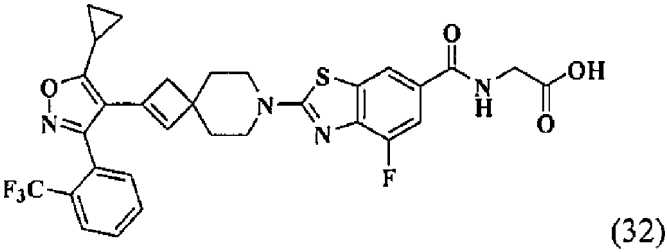
【0252】 步驟B. 使2-(6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼醯胺基)乙酸甲酯(10 mg, 0.02 mmol)溶解於THF (136 μ L)、水(27.2 μ L)、MeOH (13.6 μ L)中且接著向混合物中添加單水合氫氧化鋰(3.7 mg, 0.09 mmol)。密封反應容器且加

熱至60℃。在加熱2小時之後，反應物用1 N HCl淬滅且接著在氮氣流下濃縮至最小體積。使殘餘物溶解於DMF中，過濾且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗物質：管柱：XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；移動相B：95:5 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；梯度：經19分鐘20-60% B，接著在100% B下保持5分鐘；流動速率：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到(6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼鹽基)甘胺酸(7.7 mg, 0.01 mmol, 79%產率)。MS (ESI) m/z : 552.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (br d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.13 (br t, $J=6.6$ Hz, 2H), 8.05-7.92 (m, 2H), 7.78 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.04 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.06 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 1.71 (br s, 4H), 1.45 (s, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.33 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H), 1.21 (d, $J=6.4$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 5300 nM。

【0253】

實例32

(2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羧基)甘胺酸



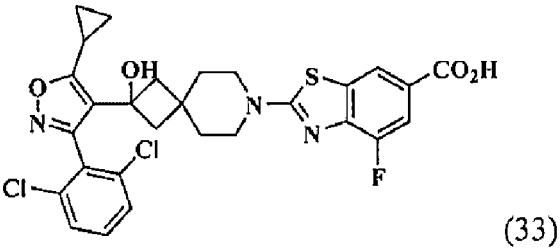
用2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(實例29)置換6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟

甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼酸(實例30)，如關於製備實例31所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 627.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.86-7.72 (m, 2H), 7.62 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 7.57 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.69 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.37-2.25 (m, 3H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 3H), 1.12 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); 其他 1H NMR峰由於 1H NMR實驗中之水抑制而損失; FXR EC_{50} = 1500 nM。

【0254】

實例33

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



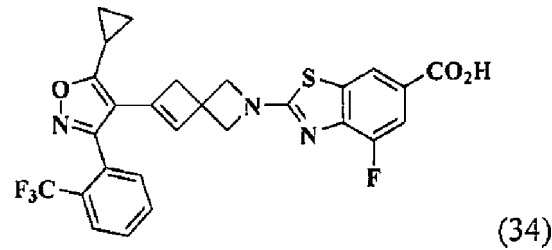
在通用方法A中之製備實例1期間以少量分離物形式獲得標題化合物且在以下條件下經由製備型LC/MS純化：管柱：XBridge C18，19×200 mm，5 μ m粒子；移動相A：5:95 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；移動相B：95:5 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；梯度：經19分鐘25-65% B，接著在100% B下保持5分鐘；流動速率：20 mL/min。合併含有所需產物之分離份且經由離心蒸發來乾燥。MS (ESI) m/z : 588.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (br s, 1H), 7.67-7.48 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.54 (br s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.38 (br d,

$J=12.8$ Hz, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.98 (br s, 2H), 1.54 (br s, 2H), 1.18-1.06 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 4800$ nM。

【0255】

實例34

2-(6-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-2-氮雜螺[3.3]hept-5-烯-2-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

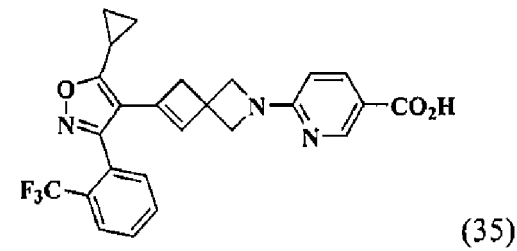


用6-側氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯置換2-側氧基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯，如通用方法A中關於製備實例29所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 542.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (br s, 1H), 8.23 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.87-7.74 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.34 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.24 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.92-0.79 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 400$ nM。

【0256】

實例35

6-(6-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-2-氮雜螺[3.3]hept-5-烯-2-基)菸鹼酸

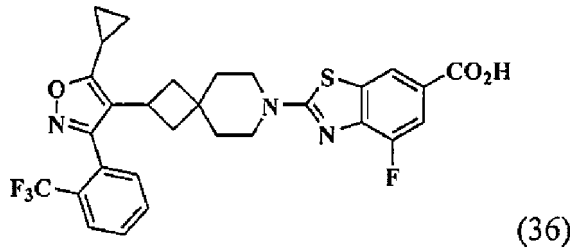


用6-氟菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例34所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 468.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.59 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.17 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H); FXR EC_{50} = 4300 nM。

【0257】

實例36

2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



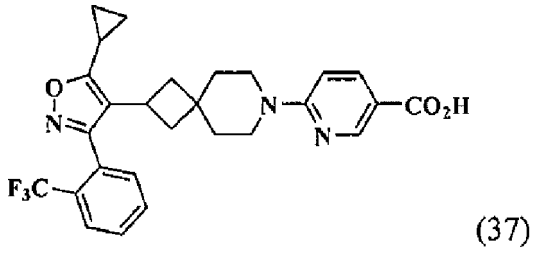
(36)

用2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(實例29)置換2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(實例1)，如關於製備實例13所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 572.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.85-7.72 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.39 (br d, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.77 (br t, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.07-0.97 (m, 2H); FXR EC_{50} = 116 nM。

【0258】

實例37

2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



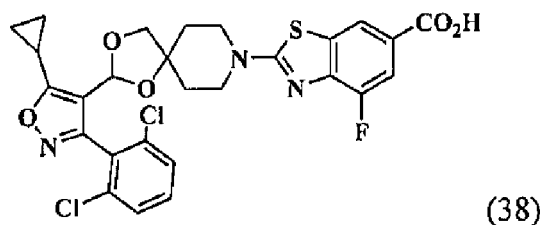
用6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼酸(實例30)置換2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(實例29)，如關於製備實例36所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 498.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.55 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.76 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.46-3.29 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.72 (br t, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 2H); FXR EC_{50} = 1400 nM。

【0259】

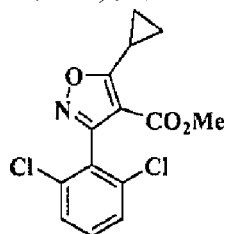
通用方法C

實例38

(±)-2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



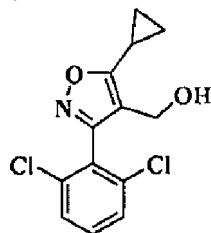
步驟1. 5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-甲酸甲酯



向含有3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯(1.3 g, 8.9 mmol)之50 mL圓底燒瓶中添加三乙胺(2.5 mL, 17.8 mmol)。在室溫下攪拌所得澄清溶液15分鐘且在冰水浴中冷卻。以10分鐘間隔向攪拌溶液中添加2,6-二氯-N-羥基苯并亞醯胺基氯(2.0 g, 8.9 mmol, 通用方法A中描述之合成)於EtOH (4 mL)中之溶液, 得到白色懸浮液。在添加之後, 在室溫下攪拌所得懸浮液隔夜。在真空中濃縮反應混合物且在SiO₂上藉由急驟層析(0-10% EtOAc/己烷, Isco 80 g管柱)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-甲酸甲酯(2.4 g, 7.7 mmol, 87%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.93 (tt, *J*=8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 2H)。

【0260】

步驟2. (5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇

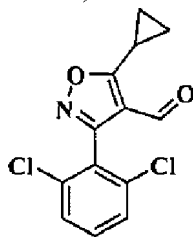


在0°C下, 向5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-甲酸甲酯(3.0 g,

9.6 mmol)於THF (11.1 mL)中之溶液中添加含1 M氫化二異丁基鋁(20.2 mL, 20.2 mmol)之甲苯。使反應混合物升溫至室溫且攪拌2小時。使反應物冷卻至0℃且藉由添加MeOH (2 mL)及1 M HCl水溶液(約75 mL)來淬滅。接著，用EtOAc萃取混合物且用鹽水洗滌有機層。有機層經MgSO₄乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇(2.5 g, 8.9 mmol, 92%產率)，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (tt, *J*=8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.42 (br s, 1H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.23- 1.11 (m, 2H)。

【0261】

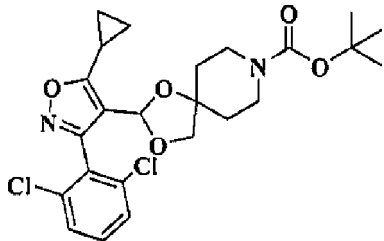
步驟3. 5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-甲醛



向(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇(2.1 g, 7.4 mmol)於DCM (37.0 mL)中之溶液中添加氯鉻酸吡啶(6.4 g, 29.6 mmol)及細粉狀3Å分子篩(6.1 g)之混合物。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘且接著經由矽藻土墊過濾。用MeOH/DCM洗滌矽藻土墊。蒸發濾液且在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷, Isco 80 g管柱)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-甲醛(1.9 g, 6.8 mmol, 93%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 2.82 (tt, *J*=8.3, 5.2 Hz, 1H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 2H)。

【0262】

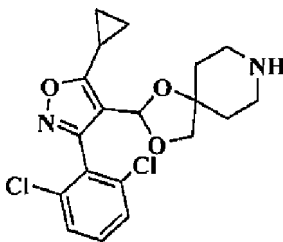
步驟4. (±)-2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯



向5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-甲醛(28.2 mg, 0.1 mmol)於甲苯(0.5 mL)中之室溫懸浮液中添加4-甲基苯磺酸(1.7 mg, 10.0 μ mol), 接著添加4-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(23.1 mg, 0.10 mmol)及100 mg烘乾的3Å分子篩。將所得懸浮液加熱至150°C隔夜。過濾固體且用DCM (約10 mL)洗滌。濃縮濾液且在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/DCM, Isco 40 g管柱)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(12.0 mg, 0.02 mmol, 23%產率)。MS (ESI) m/z : 495.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.37 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.76 (br. s., 1H), 3.61 (d, J =8.0 Hz, 2H), 3.47 (d, J =6.9 Hz, 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.94 (br. s., 1H), 2.37-2.14 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 1H), 1.46 (s, 10H), 1.38-1.23 (m, 3H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.04 (br. s., 1H); FXR EC₅₀ = 4.8 μ M。

【0263】

步驟5. (±)-2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸烷



向(±)-2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(60 mg, 0.12 mmol)於DCM (2 mL)中之室溫溶液中添加三氟乙酸(0.10 mL, 1.2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空中移除過量三氟乙酸且將殘餘物分配於EtOAc (5 mL)與1 M K₂HPO₄水溶液(5 mL)之間。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥。粗產物直接用於下一步驟。

【0264】

實例38. (±)-2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯

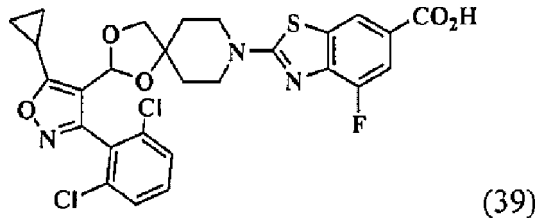
向2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸烷(36 mg, 0.09 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(0.26 mL)中之室溫溶液中添加碳酸鉀(74.2 mg, 0.23 mmol)及2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(41.5 mg, 0.14 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘之後，將反應混合物加熱至50℃。在3小時之後，將反應混合物部分濃縮且在SiO₂上藉由急驟層析(5-100% EtOAc/己烷，Isco 24 g管柱)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(±)-2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(23 mg, 0.04 mmol, 39%產率)。MS (ESI) *m/z*: 618.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=11.3, 1.4 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.40 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.01 (d, *J*=12.4

Hz, 1H), 3.91 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.40-3.16 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 1H), 1.93 (dd, $J=13.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.34 (dd, $J=5.0, 2.2$ Hz, 2H), 1.24-1.05 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 620$ nM。

【0265】

實例39

(±)-2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



(39)

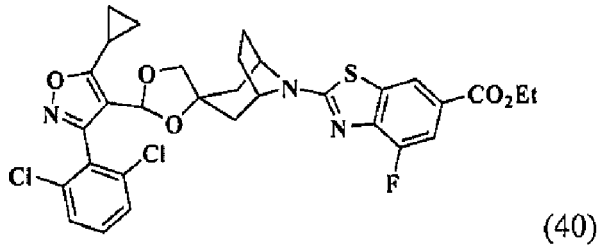
向2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(16 mg, 0.03 mmol, 實例38)於1:1 MeOH:THF (260 μ L)中之室溫溶液中添加1.0 M LiOH水溶液(130 μ L, 0.13 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且接著移除過量溶劑。添加乙酸直至達到約pH 5且用二氯甲烷(10 mL)萃取混合物。收集有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。用己烷:DCM之5:1混合物濕磨粗產物，得到呈白色固體狀之(±)-2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(12.3 mg, 0.02 mmol, 81%產率)。MS (ESI) m/z : 590.0 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.92 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.79 (br. s., 1H), 3.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.83 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.59 (td, $J=12.6,$

4.5 Hz, 1H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.15-0.95 (m, 3H);
FXR EC₅₀ = 230 nM。

【0266】

實例40

2-((1*R*,3*S*,5*S*)-2'-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,4'-[1,3]二氧戊環]-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯

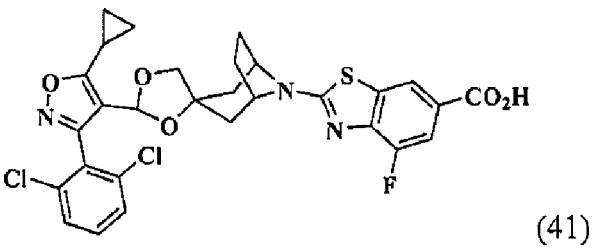


用(1*R*,3*S*,5*S*)-3-羥基-3-(羥基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯置換4-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，如通用方法C中關於製備實例38所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 644.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J*=1.54 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J*=1.54, 11.22 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.41 (q, *J*=7.04 Hz, 4H), 3.98 (d, *J*=7.70 Hz, 1H), 3.54 (d, *J*=7.70 Hz, 1H), 2.12-2.39 (m, 5H), 2.07 (br d, *J*=13.20 Hz, 1H), 1.78 (br t, *J*=9.35 Hz, 1H), 1.37-1.49 (m, 4H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.12 (dd, *J*=1.76, 8.36 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 3400 nM。

【0267】

實例41

2-((1*R*,5*S*)-2'-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,4'-[1,3]二氧戊環]-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

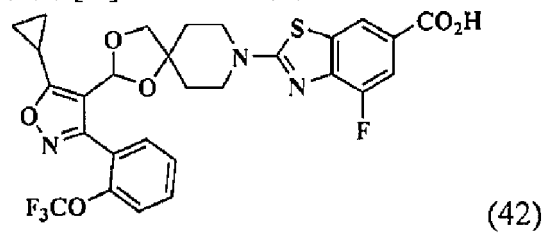


用(1*R*,3*S*,5*S*)-3-羥基-3-(羥基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯置換4-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，如通用方法C中關於製備實例39所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 616.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.80 (br d, *J*=11.00 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 5.71-6.01 (m, 1H), 4.29-4.64 (m, 2H), 3.98 (d, *J*=7.70 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.54 (d, *J*=7.70 Hz, 2H), 1.99-2.39 (m, 7H), 1.88 (s, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.20-1.35 (m, 3H), 1.12 (dd, *J*=1.65, 8.47 Hz, 2H), 0.82-1.04 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 1700 nM。

【0268】

實例42

2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



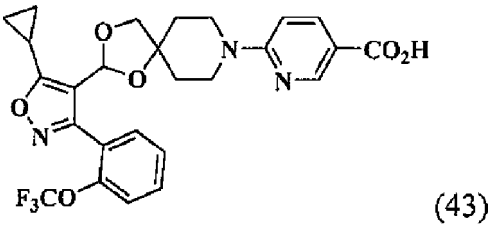
用2-(三氟甲氧基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法C中關於製備實例39所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 606.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 3.84-3.67 (m, 1H), 3.64-3.37 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.85 (br d,

$J=13.1$ Hz, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.22-1.05 (m, 7H); FXR $EC_{50} = 1000$ nM。

【0269】

實例43

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)菸鹼酸

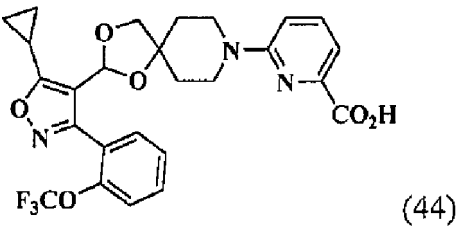


用6-氟菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如通用方法C中關於製備實例42所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 532.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 7H), 6.83 (d, $J=9.2$ Hz, 4H), 5.94 (s, 6H), 3.96 (br d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.67-3.50 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.75 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.17 (br d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 5300$ nM。

【0270】

實例44

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-1,3-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡啶甲酸

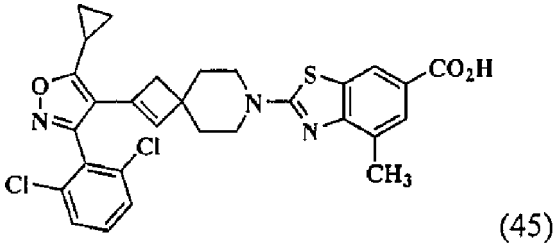


用6-氟吡啶甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法C中關於製備實例42所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 532.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72-7.63 (m, 1H), 7.63-7.43 (m, 5H), 7.21 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.64-3.44 (m, 2H), 3.33 (br t, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.13 (br t, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.74 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.58 (br t, $J=9.8$ Hz, 1H), 1.50-1.39 (m, 1H), 1.17 (br d, $J=7.0$ Hz, 4H), 1.14-1.07 (m, 2H); FXR EC_{50} = 5000 nM。

【0271】

實例45

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸

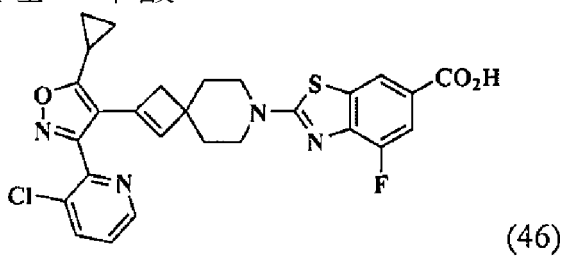


用2-氯-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 566.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (br s, 1H), 7.67 (br d, $J=1.2$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.71 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.59-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.72-1.55 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 4H), 1.16-1.10 (m, 2H); FXR EC_{50} = 11 nM。

【0272】

實例46

2-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

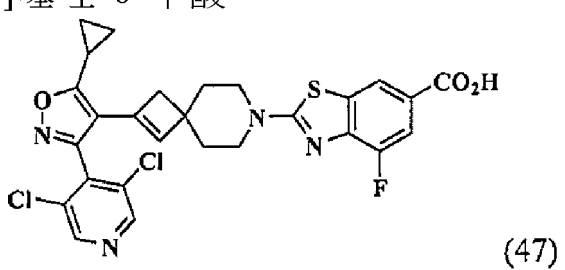


用3-氯吡啶甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 537.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.82-3.64 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 4H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H); FXR EC_{50} = 200 nM。

【0273】

實例47

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



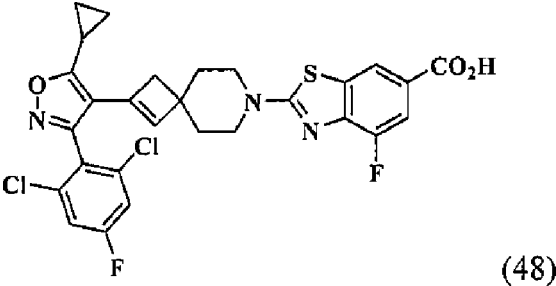
用3,5-二氯異菸鹼醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 571.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (br d, $J=11.4$ Hz,

1H), 6.02 (s, 1H), 3.73 (br d, $J=13.8$ Hz, 2H), 3.66-3.44 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.69 (br s, 4H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.19-1.10 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 25$ nM。

【0274】

實例48

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

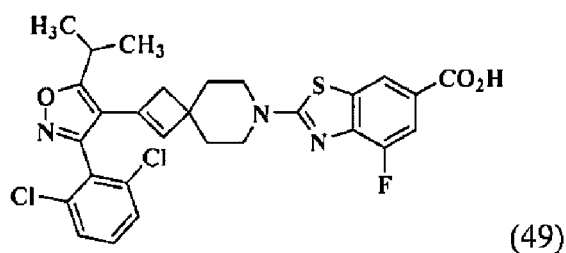


用2,6-二氯-4-氟苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 588.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.60 (br d, $J=11.3$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.55 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.33-3.14 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.68 (br s, 4H), 1.23 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.16 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 115$ nM。

【0275】

實例49

2-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-5-異丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

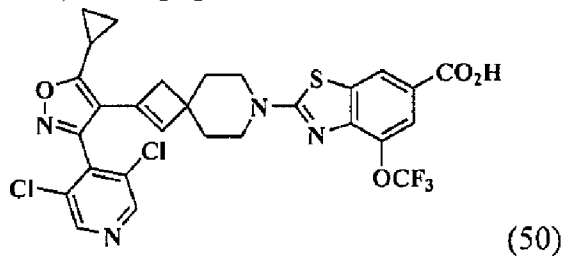


用異丙基乙炔置換環丙基乙炔，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 572.1 $[M+H]^+$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, J =11.1 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.57 (ddd, J =13.0, 7.9, 4.7 Hz, 2H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.36 (s, 2H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.45 (d, J =6.9 Hz, 6H); FXR EC₅₀ = 57 nM。

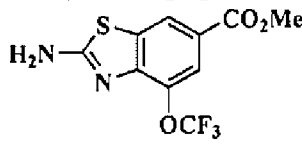
【0276】

實例50

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸



步驟1. 2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯

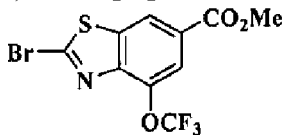


向4-胺基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(1.0 g, 4.2 mmol)及硫代氰酸鈉(1.4 g, 17.0 mmol)於乙酸(5.7 mL)中之0℃溶液中添加溶解於乙酸(2.8 mL)中之溴(0.22 mL, 4.2 mmol)。使混合物達到室溫且攪拌隔夜。再添加溴(0.22 mL, 4.2 mmol)且將反應混合物加熱至50℃。在加熱度過週末

之後，將反應混合物分配於EtOAc與水之間。收集有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷，Isco 24 g管柱)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(0.21 g，0.72 mmol，17%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.94 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.85 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

【0277】

步驟2. 2-溴-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯



向溴化銅(II)(0.18 g，0.79 mmol)於乙腈(3.6 mL)中之快速攪拌懸浮液中添加亞硝酸第三丁酯(0.11 mL，0.86 mmol)。在5分鐘之後，向含有懸浮於乙腈(0.5 mL)中之2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(0.21 g，0.72 mmol)的燒瓶中添加所得深棕色混合物。在室溫下攪拌反應混合物2.5小時且接著用EtOAc稀釋且添加SiO₂。濃縮混合物，得到自由流動固體，在SiO₂上藉由急驟層析(0-40% EtOAc/己烷，Isco 24 g管柱)純化，得到呈白色固體狀之2-溴-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(0.13 g，0.37 mmol，51%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.06 (quin, *J*=1.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -57.69 (s)。

【0278】

實例50. 2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸

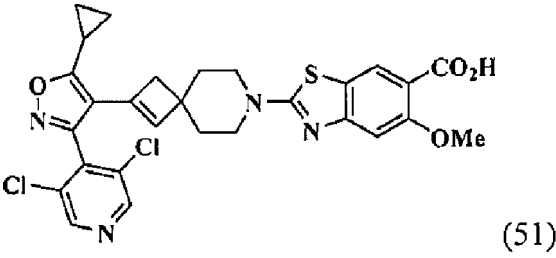
用2-溴-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并

[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例47所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 637.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 5H), 1.30 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H), 1.18 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 11 nM。

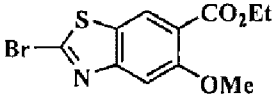
【0279】

實例51

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸



步驟1. 2-溴-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯



可用2-胺基-4-甲氧基苯甲酸乙酯置換4-胺基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯，藉由實例50中關於製備2-溴-4-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯所描述之兩步驟程序來製備標題化合物。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.41 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【0280】

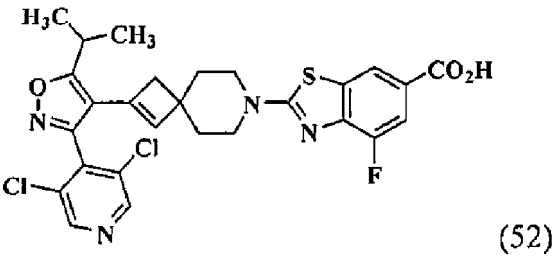
實例51. 2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸

用2-溴-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例47所描述來製備標題化合物。
 MS (ESI) m/z : 583.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81-3.68 (m, 3H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 4H), 1.30 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H), 1.18 (br d, $J=7.7$ Hz, 2H);
 FXR EC_{50} = 72 nM。

【0281】

實例52

2-(2-(3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-5-異丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



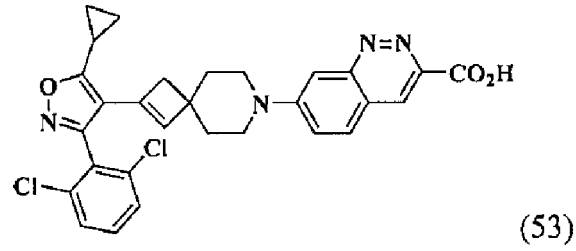
用異丙基乙炔置換環丙基乙炔，如通用方法A中關於製備實例47所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 573.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.36 (dquin, $J=13.8$, 6.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 2H), 1.88-1.69 (m, 4H), 1.46 (br d, $J=6.9$ Hz, 6H);
 FXR EC_{50} = 58 nM。

【0282】

實例53

7-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯

-7-基)吡啶-3-甲酸

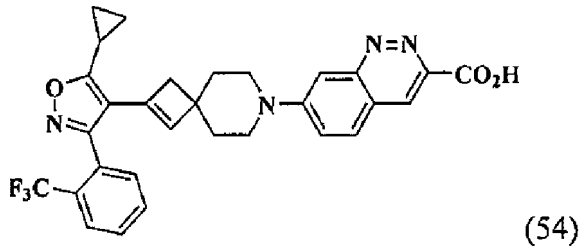


用7-氯吡啶-3-甲酸乙酯鹽酸鹽置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 547.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (br s, 1H), 8.02 (br d, $J=9.16$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J=8.85$ Hz, 1H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 3.32-3.46 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.40 (m, 3H), 1.61-1.83 (m, 4H), 1.14-1.36 (m, 4H); FXR EC_{50} = 46 nM。

【0283】

實例54

7-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶-3-甲酸



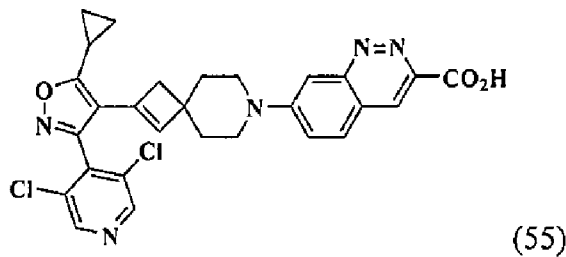
用2-(三氟甲基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例53所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 547.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (d, $J=9.16$ Hz, 1H), 7.94 (br d, $J=7.63$ Hz, 1H), 7.81 (br dd, $J=7.63, 14.04$ Hz, 3H), 7.59 (br d, $J=6.41$ Hz, 2H), 5.72-5.87 (m, 1H), 3.66 (br d, $J=13.73$ Hz, 2H), 3.33

(br t, $J=8.39$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J=5.49, 10.38$ Hz, 1H), 2.33 (m, 3H), 1.65 (br dd, $J=3.36, 12.51$ Hz, 4H), 1.08-1.30 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 177$ nM。

【0284】

實例55

7-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶-3-甲酸

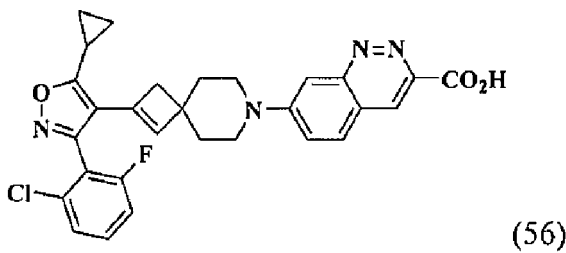


用3,5-二氯異菸鹼醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例53所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 548.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.92 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.14 (d, $J=9.63$ Hz, 1H), 7.90-8.07 (m, 1H), 7.15-7.32 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.96 (br d, $J=13.75$ Hz, 2H), 3.53-3.76 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.84 (br t, $J=4.13$ Hz, 4H), 1.19-1.47 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 191$ nM。

【0285】

實例56

7-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶-3-甲酸

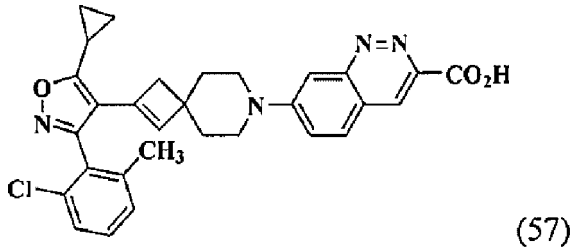


用2-氯-6-氟苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例53所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 531.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.45 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.35 (br s, 1H), 1.68 (br s, 4H), 1.27-1.08 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $EC_{50} = 194$ nM。

【0286】

實例57

7-(2-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶-3-甲酸



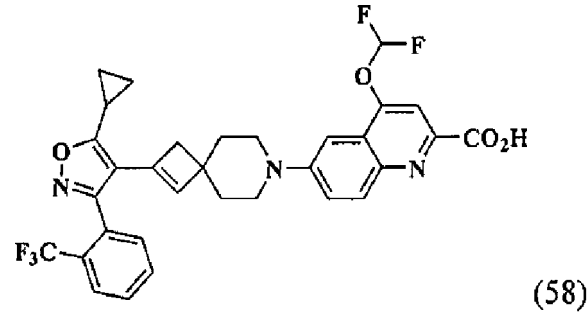
用2-氯-6-甲基苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例53所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 527.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.26-1.08 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 227$ nM。

【0287】

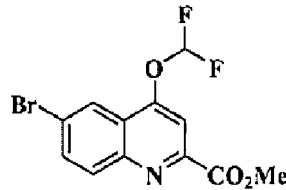
實例58

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-

1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸



步驟1. 6-溴-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸甲酯



在0℃下，向Cs₂CO₃ (0.98 g, 3.0 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌之懸浮液中添加6-溴-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(0.28 g, 1.0 mmol)及氯二氟乙酸鈉(0.46 g, 3.0 mmol)。攪拌反應混合物同時在80℃下加熱30分鐘。在使反應混合物冷卻至室溫後，添加水(25 mL)且攪拌所得懸浮液1小時。藉由抽濾收集固體且用水(2×5 mL)洗滌。在真空中乾燥隔夜之後，獲得呈白色固體狀之6-溴-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸甲酯(0.28 g, 0.81 mmol, 81%產率)。MS (ESI) m/z: 333.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J*=2.20 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=9.02 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=2.20, 9.24 Hz, 1H), 7.85 (t, *J*=1.10 Hz, 1H), 6.61-7.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H)。

【0288】

實例58. 6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸

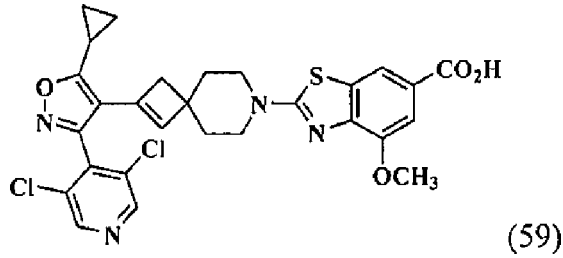
用6-溴-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸甲酯置換7-氯吡啶-3-甲酸乙酯鹽酸鹽，如通用方法B中關於製備實例54所描述來製備標題化合物。MS

(ESI) m/z : 612.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (br d, $J=9.24$ Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54-7.68 (m, 3H), 7.43 (br d, $J=6.60$ Hz, 1H), 7.25 (br d, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.69-7.12 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.45-3.63 (m, 2H), 3.27 (ddd, $J=4.18, 8.14, 12.54$ Hz, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.15 (ddd, $J=3.30, 5.01, 8.42$ Hz, 1H), 1.65-1.86 (m, 4H), 1.10-1.33 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 2.3$ nM。

【0289】

實例59

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸



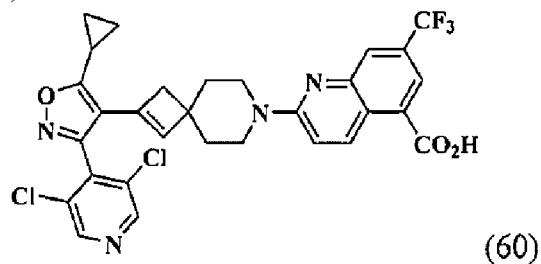
用2-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例47所描述來製備標題化合物。
 MS (ESI) m/z : 583.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.74 (s, 2H), 7.99 (d, $J=1.54$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=1.32$ Hz, 1H), 5.90-6.01 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.72-3.88 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 1.78 (br d, $J=4.18$ Hz, 4H), 1.12-1.37 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 4.1$ nM。

【0290】

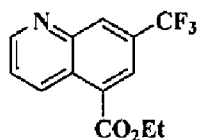
實例60

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬

-1-烯-7-基)-7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸



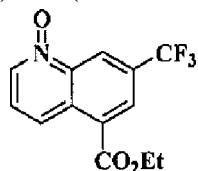
步驟1. 7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸乙酯



將3-胺基-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.51 g, 2.5 mmol)、甘油(0.36 mL, 5.0 mmol)及3-硝基苯磺酸鈉鹽(1.679 g, 7.46 mmol)於75% H₂SO₄ (5.9 mL)中之溶液加熱至100°C保持1.5小時，且接著加熱至140°C保持1小時。使反應混合物冷卻至室溫且接著添加EtOH (10 mL)，且將反應混合物加熱至85°C隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且與3.3 g NaOH一起倒入40 mL 冰水中。添加1 M K₂HPO₄直至溶液達到約pH 7。用EtOAc萃取溶液。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷，Isco 24 g管柱)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸乙酯及5-(三氟甲基)喹啉-7-甲酸乙酯之混合物(0.34 g, 1.3 mmol, 51%產率)。MS (ESI) m/z: 270.0 [M+H]⁺。

【0291】

步驟2. 1-氧化5-(乙氧基羰基)-7-(三氟甲基)喹啉

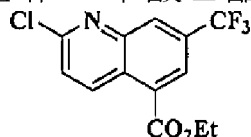


向7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸乙酯(0.18 g, 0.67 mmol)於二氯甲烷(5.1 mL)中之溶液中逐份添加間氯過氧苯甲酸(0.2 g, 0.87 mmol)。在室溫下

攪拌反應物隔夜。使溶劑體積減少達約25%且將粗反應混合物直接裝載至SiO₂管柱上以用於在SiO₂上藉由急驟層析(0-10% MeOH/DCM, Isco 24 g 管柱)純化，得到呈黃色固體狀之1-氧化5-(乙氧基羰基)-7-(三氟甲基)喹啉(0.20 g, 0.68 mmol, 100%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H), 8.97 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.64 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=9.1, 6.1 Hz, 1H), 4.53 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.50 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -62.91 (s)。

【0292】

步驟3. 2-氯-7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸乙酯



向1-氧化5-(乙氧基羰基)-7-(三氟甲基)喹啉(0.1 g, 0.35 mmol)於二氯甲烷(3.5 mL)中之0°C溶液中相繼添加氧氯化磷(0.039 mL, 0.42 mmol)及DMF (0.014 mL, 0.18 mmol)。在5分鐘之後，使反應混合物達到室溫。在室溫下攪拌30小時之後，在SiO₂上藉由急驟層析(0-70% EtOAc/hex, Isco 12 g管柱，產物溶離約20% EtOAc)純化粗反應混合物，得到呈白色固體狀之2-氯-7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸乙酯及2-氯-5-(三氟甲基)喹啉-7-甲酸乙酯之混合物。混合物用於下一步驟中。

【0293】

實例60. 2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸

用2-氯-7-(三氟甲基)喹啉-5-甲酸乙酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例47所描述來製備標題化合物。

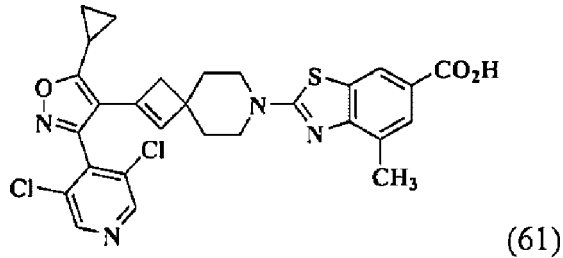
MS (ESI) *m/z*: 615.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (br d,

$J=9.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.18 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.15 (br d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.07-3.83 (m, 2H), 3.66-3.49 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.30-2.12 (m, 1H), 1.73 (br s, 4H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.20 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 7.2$ nM。

【0294】

實例61

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸

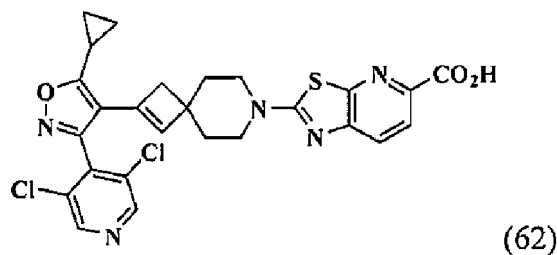


用2-溴-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例47所描述來製備標題化合物。
 MS (ESI) m/z : 566.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.64 (s, 2H), 8.09 (d, $J=1.10$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=0.66$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.67-6.00 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.54 (br d, $J=8.36$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.64-1.89 (m, 4H), 1.05-1.44 (m, 5H); FXR $EC_{50} = 7.2$ nM。

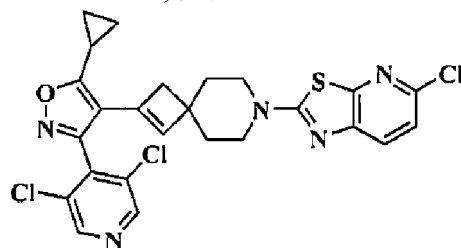
【0295】

實例62

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸



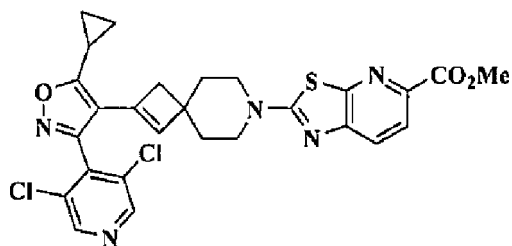
步驟1. 4-(7-(5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑



在50℃下加熱5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)異噁唑(150 mg, 0.40 mmol)、2-溴-5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶(119 mg, 0.48 mmol)及碳酸鉍(325 mg, 1.0 mmol)於DMA (1.2 mL)中之懸浮液3小時。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷, Isco 40 g管柱)直接純化粗反應混合物, 得到呈膠狀之4-(7-(5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑(166 mg, 0.29 mmol, 73%產率)。MS (ESI) m/z: 543.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 2H), 7.60 (d, *J*=8.36 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.36 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.73 (td, *J*=5.06, 13.42 Hz, 2H), 3.49 (ddd, *J*=4.62, 8.03, 13.09 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.10-2.25 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.13-1.36 (m, 4H)。

【0296】

步驟2. 2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯



在85°C下，在壓力瓶中，在CO (48 psi)下加熱4-(7-(5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑(100 mg，0.18 mmol)、甲醇(5 mL，0.18 mmol)、1,3-雙(二苯基磷烷基)丙烷(9.1 mg，0.022 mmol)、乙酸鈹(II)(4.9 mg，0.022 mmol)及碳酸鉀(40.6 mg，0.29 mmol)於DMF (2.5 mL)中之混合物一天。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋混合物且經由矽藻土過濾。在真空下濃縮濾液至乾燥。使殘餘物溶解於乙酸乙酯(20 mL)中且用水(10 mL)洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷，Isco 40 g管柱)純化殘餘物，得到2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯，其具有約85%純度。該物質未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z: 568.0 [M+H]⁺.

【0297】

實例62. 2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸

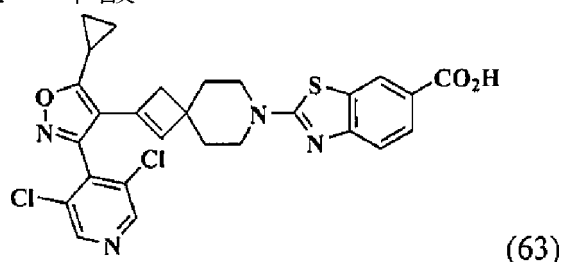
向2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯(20 mg，0.04 mmol)於1:1甲醇/THF (0.35 mL)中之溶液中添加1 N NaOH (0.11 mL，0.11 mmol)。將反應混合物加熱至60°C 保持15分鐘。粗反應混合物用TFA酸化且藉由C-18逆相急驟層析(10-100% B/A，A=10:90:0.1 MeCN:H₂O:TFA，

B=90:10:0.1 MeCN:H₂O:TFA，18分鐘線性梯度，Isco 12 g C-18金管柱) 直接純化，得到呈紅色固體狀之2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸(11 mg，0.019 mmol，54%產率)。MS (ESI) *m/z*: 554.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 2H), 8.17 (d, *J*=8.36 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.74-5.95 (m, 1H), 3.75-3.98 (m, 2H), 3.48-3.69 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.11-2.26 (m, 1H), 1.82 (br t, *J*=4.95 Hz, 4H), 1.14-1.51 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 24 nM。

【0298】

實例63

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸

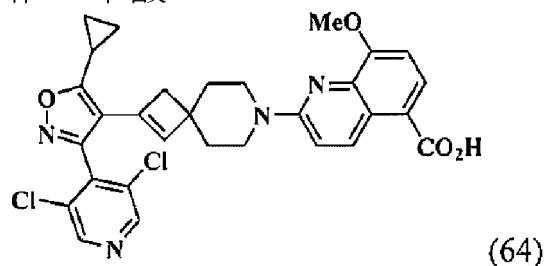


用2-氯苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例47所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 552.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.67 (s, 2H), 8.31 (d, *J*=1.54 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=1.76, 8.58 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=8.58 Hz, 1H), 5.76-5.99 (m, 1H), 3.79 (br d, *J*=13.64 Hz, 2H), 3.48-3.68 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.15-2.34 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.70-1.89 (m, 4H), 1.16-1.40 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 62 nM。

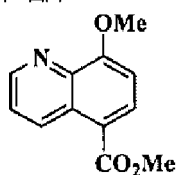
【0299】

實例64

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-8-甲氧基喹啉-5-甲酸



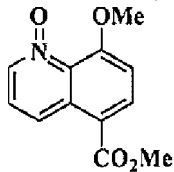
步驟1. 8-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯



將3-氨基-4-甲氧基苯甲酸(3.3 g, 19.7 mmol)、甘油(2.9 mL, 39.5 mmol)及3-硝基苯磺酸鈉鹽(13.3 g, 59.2 mmol)於75% H₂SO₄ (47.0 mL)中之溶液加熱至100°C保持2小時，且接著加熱至140°C保持1小時。使反應混合物冷卻至室溫且接著添加MeOH (40 mL)，且將反應混合物加熱至60°C隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且倒入冰水中，且用12 M NH₄OH使其呈鹼性。用EtOAc萃取所得混合物。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層(2次)。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗產物乾式裝載至SiO₂上且在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之8-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯(2.2 g, 9.9 mmol, 50%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (dd, *J*=8.8, 1.7 Hz, 1H), 9.00 (dd, *J*=3.9, 1.7 Hz, 1H), 8.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.8, 4.1 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.00 (s, 3H)。

【0300】

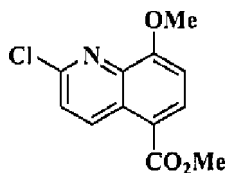
步驟2. 1-氧化8-甲氧基-5-(甲氧基羰基)喹啉



向8-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯(0.72 g, 3.3 mmol)於二氯甲烷(25.5 mL)中之溶液中逐份添加間氯過氧苯甲酸(0.97 g, 4.3 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。使溶劑體積減少達約25%且將粗反應混合物直接裝載至SiO₂管柱上以用於在SiO₂上藉由急驟層析(0-10% MeOH/DCM, Isco 40 g管柱)純化，得到呈黃色固體狀之1-氧化8-甲氧基-5-(甲氧基羰基)喹啉(0.6 g, 2.6 mmol, 78%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (dd, *J*=8.9, 1.0 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*=6.2, 1.1 Hz, 1H), 8.31 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)。

【0301】

步驟3. 2-氯-8-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯



向1-氧化8-甲氧基-5-(甲氧基羰基)喹啉(0.6 g, 2.6 mmol)於二氯甲烷(26 mL)中之0°C溶液中相繼添加氧氯化磷(0.29 mL, 3.1 mmol)及DMF (0.10 mL, 1.3 mmol)。在5分鐘之後，使反應混合物達到室溫。在24小時之後，在SiO₂上藉由急驟層析(0-85% EtOAc/己烷，接著0-10% DCM/MeOH, Isco 40 g管柱)純化粗反應混合物，得到呈白色固體狀之2-氯-8-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯(0.58 g, 2.3 mmol, 90%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H),

7.78 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)。

【0302】

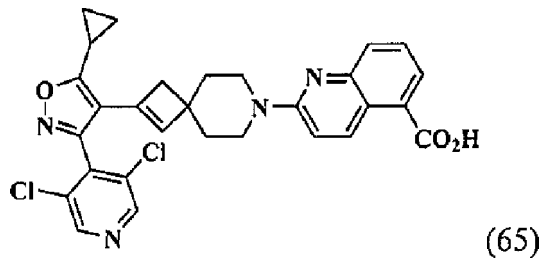
實例64. 2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-8-甲氧基喹啉-5-甲酸

用2-氯-8-甲氧基喹啉-5-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例47所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 577.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (br d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.08 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.09 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.92 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02-3.83 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.62-3.47 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.26-2.11 (m, 1H), 1.73 (br s, 4H), 1.29 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H), 1.17 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 49 nM。

【0303】

實例65

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-5-甲酸



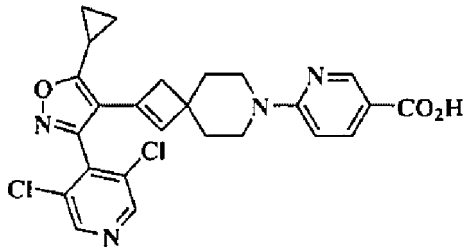
用2-氯喹啉-5-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例47所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 547.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.92-8.86 (m, 1H), 8.85

(s, 2H), 7.79 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.73 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.57 (br t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.31 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.48 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.39 (br s, 3H), 1.59 (br s, 4H), 1.33-1.19 (m, 3H), 1.16 (br s, 2H); FXR $EC_{50} = 65$ nM。

【0304】

實例66

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼酸



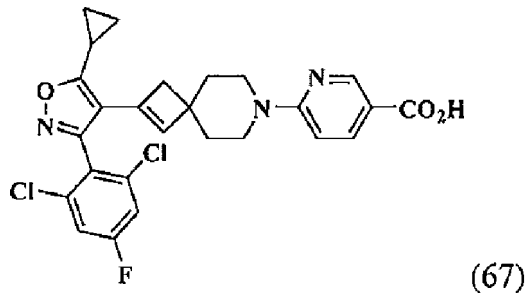
(66)

用6-氟菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例47所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 497.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 2H), 8.60 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=9.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.93-3.74 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 3H), 1.56 (br s, 4H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.17 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 342$ nM。

【0305】

實例67

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼酸

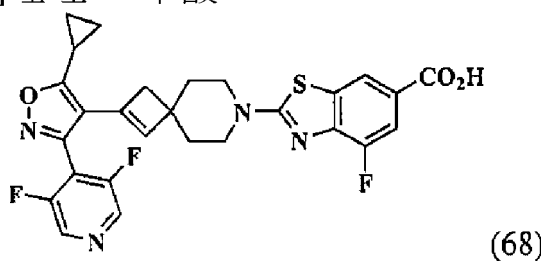


用2,6-二氯-4-氟苯甲醛置換3,5-二氯異菸鹼醛，如通用方法A中關於製備實例66所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.78 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.85 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 2.44-2.29 (m, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.57 (br s, 4H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.17 (br s, 2H); 歸因於 1H NMR中之水抑制之其他信號損失; FXR EC_{50} = 493 nM。

【0306】

實例68

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氟吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

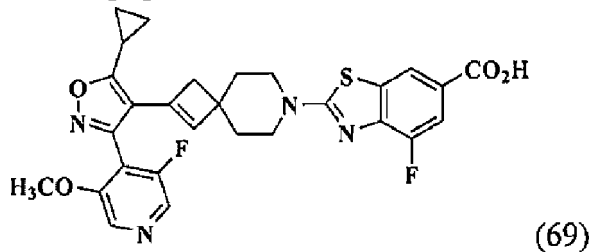


用3,5-二氟異菸鹼醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 539.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 1.5, 11.5$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.88-3.40 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.70 (dd, $J = 4.7, 7.0$ Hz, 4H), 1.30-1.06 (m, 4H); FXR EC_{50} = 442 nM。

【0307】

實例69

2-(2-(5-環丙基-3-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

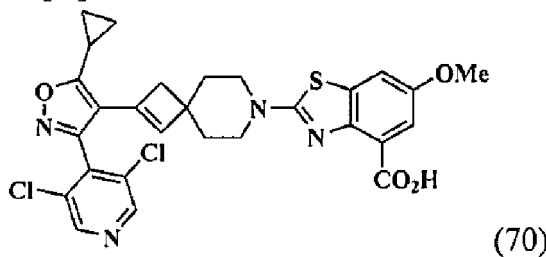


藉由用MeOH使一個氟移位，在實例68之製備期間以另一分離物形式獲得標題化合物。MS (ESI) m/z : 551.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 1.5, 11.6$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (dt, $J = 4.9, 13.7$ Hz, 2H), 3.61 (ddd, $J = 4.2, 8.2, 13.0$ Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.32 (tt, $J = 5.4, 8.0$ Hz, 1H), 1.79 (dt, $J = 5.0, 10.2$ Hz, 4H), 1.22 (ddd, $J = 2.5, 6.3, 7.7$ Hz, 4H); FXR $EC_{50} = 730$ nM。

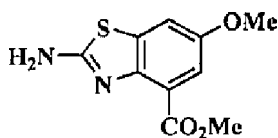
【0308】

實例70

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸



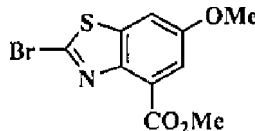
步驟1. 2-胺基-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯



使2-胺基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(190 mg, 1.0 mmol)溶解於乙腈(5.2 mL)中。添加硫代氰酸銨(120 mg, 1.6 mmol)，接著在3.5小時之後添加三溴化苯甲基三甲基銨(409 mg, 1.0 mmol)，反應混合物用EtOAc稀釋，相繼用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷，17分鐘梯度，Isco 12 g管柱)純化粗物質，得到2-胺基-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯(100 mg, 0.42 mmol, 40%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 5.89 (br. s., 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

【0309】

步驟2. 2-溴-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯



使溴化銅(II)(159 mg, 0.71 mmol)及亞硝酸第三丁酯(85 μL, 0.71 mmol)溶解於MeCN (1.7 mL)中且攪拌10分鐘。使2-胺基-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯(100 mg, 0.42 mmol)溶解於MeCN (2.5 mL)中且添加銅溶液。在2小時之後，反應混合物用EtOAc稀釋，用1 N HCl、飽和NaHCO₃洗滌，接著用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到2-溴-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯。產物未經進一步純化即使用。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。

【0310】

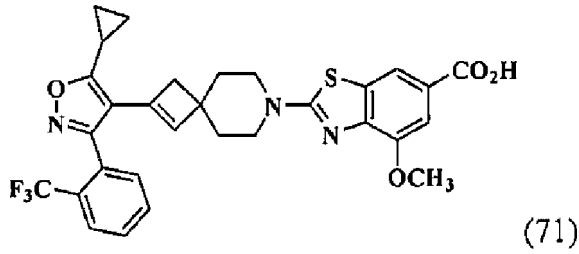
實例70. 2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸

用2-溴-6-甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法B中關於製備實例47所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 583.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.36 (td, $J = 4.3, 8.5$ Hz, 1H), 1.70 (br t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 1.28-1.13 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 4400$ nM。

【0311】

實例71

2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸

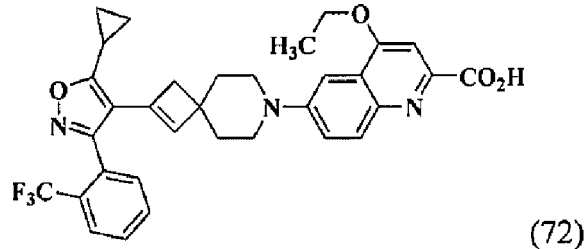


用2-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例29所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 582.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.98 (d, $J=1.54$ Hz, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.75 (br d, $J=1.98$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=1.54$ Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70-3.89 (m, 2H), 3.56 (br d, $J=8.36$ Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.62-1.83 (m, 4H), 1.11-1.30 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 9.4$ nM。

【0312】

實例72

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸

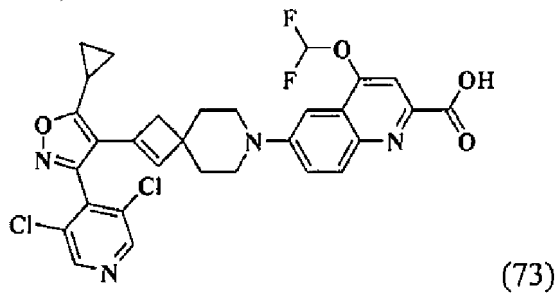


用6-溴-4-乙氧基喹啉-2-甲酸甲酯置換7-氯吡啉-3-甲酸乙酯鹽酸鹽，如通用方法B中關於製備實例54所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 590.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ 8.57-8.80 (m, 1H), 7.71-7.88 (m, 3H), 7.56-7.68 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.38 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.58 (d, $J=7.04$ Hz, 2H), 3.47-3.70 (m, 2H), 3.33 (br dd, $J=4.18, 9.02$ Hz, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.09-2.21 (m, 1H), 1.76 (br t, $J=4.95$ Hz, 4H), 1.67 (t, $J=7.04$ Hz, 3H), 1.28 (dd, $J=2.53, 4.95$ Hz, 2H), 1.15 (dd, $J=2.64, 8.36$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 10$ nM。

【0313】

實例73

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸



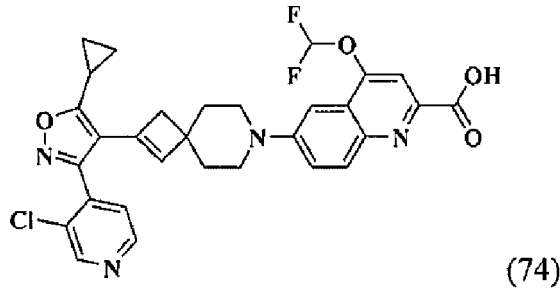
用3,5-二氯異菸鹼醛置換2-(三氟甲基)苯甲醛，如通用方法B中關於

製備實例58所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 613.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 2H), 7.95 (d, $J=9.24$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=2.75, 9.57$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.44-3.64 (m, 2H), 3.29 (br s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.19 (ddd, $J=3.30, 5.01, 8.42$ Hz, 1H), 1.68-1.93 (m, 5H), 1.31-1.37 (m, 2H), 1.18 (s, 2H); FXR $EC_{50} = 16$ nM。

【0314】

實例74

6-(2-(3-(3-氯吡啶-4-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸



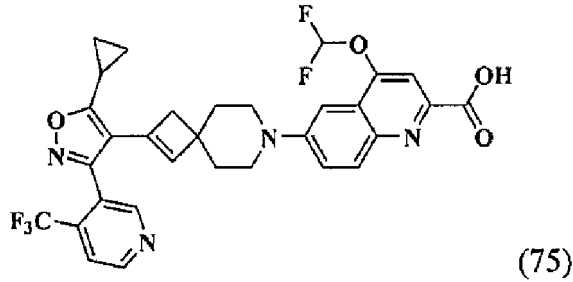
自實例73之製備以少量分離物形式獲得標題化合物。MS (ESI) m/z : 579.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, $J=4.95$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=9.63$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=2.48, 9.63$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.44 (ddd, $J=3.71, 8.60, 12.72$ Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.29-2.37 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 4H), 1.17-1.27 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 38$ nM。

【0315】

實例75

6-(2-(5-環丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺

[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸

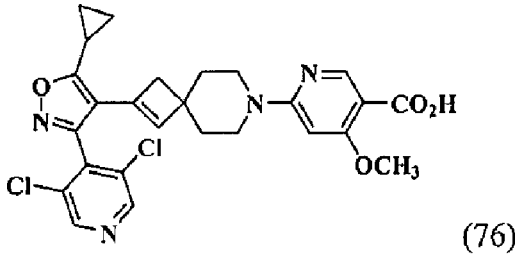


用4-(三氟甲基)菸鹼醛置換2-(三氟甲基)苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例58所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 613.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.94-8.82 (m, 1H), 8.12-7.98 (m, 2H), 7.84-7.70 (m, 3H), 7.58-7.18 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.65-3.53 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.32 (tt, $J = 5.5, 8.0$ Hz, 1H), 1.78 (dt, $J = 4.9, 10.3$ Hz, 4H), 1.29-1.15 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 35$ nM。

【0316】

實例76

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基菸鹼酸

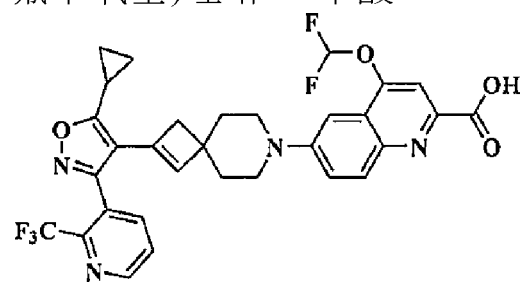


用6-氯-4-甲氧基菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例47所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 527.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.83-3.70 (m, 6H), 3.48-3.36 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 3H), 1.57 (br s, 4H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 2149$ nM。

【0317】

實例77

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸

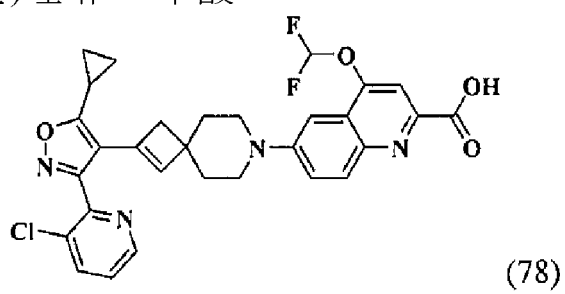


用2-(三氟甲基)菸鹼醛置換2-(三氟甲基)苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例58所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 613.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 9.02-8.93 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.60-7.20 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.72-3.49 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.33 (tt, $J = 5.6, 7.9$ Hz, 1H), 1.78 (dt, $J = 4.8, 10.1$ Hz, 4H), 1.35-1.10 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 68$ nM。

【0318】

實例78

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸



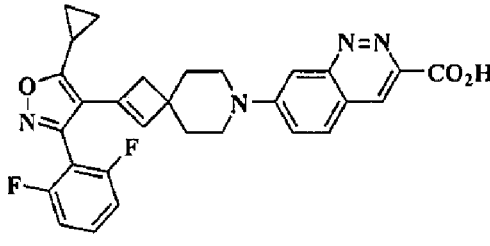
用3-氯吡啶甲醛置換2-(三氟甲基)苯甲醛，如通用方法B中關於製備

實例58所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 579.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.65 (dd, $J = 1.4, 4.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 1.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.66-7.27 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.34 (tt, $J = 5.7, 7.6$ Hz, 1H), 1.81 (dt, $J = 4.5, 9.5$ Hz, 4H), 1.23 (ddq, $J = 2.4, 5.1, 7.3$ Hz, 4H); FXR $EC_{50} = 121$ nM。

【0319】

實例79

7-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶-3-甲酸



(79)

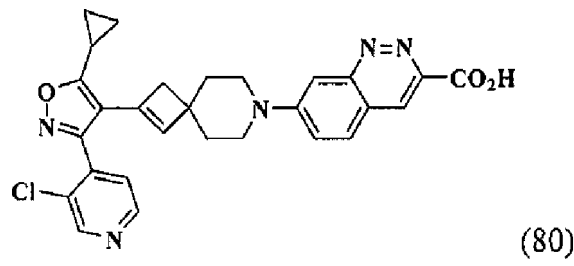
用2,6-二氟苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例53所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 515.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 6.6, 8.4, 15.1$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.35 (td, $J = 4.0, 8.2$ Hz, 1H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.18 (ddt, $J = 2.7, 5.4, 25.3$ Hz, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $EC_{50} = 733$ nM。

【0320】

實例80

7-(2-(3-(3-氯吡啶-4-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-

烯-7-基)吡啶-3-甲酸

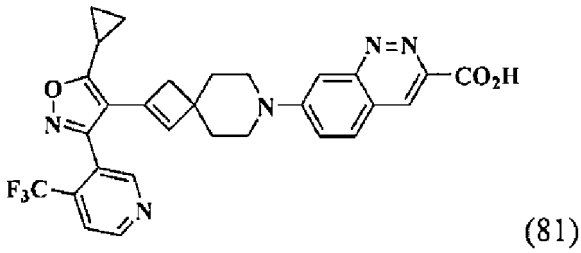


藉由在Pd催化之布赫瓦爾德偶合步驟期間使一個氯還原，在實例55之製備期間以少量分離物形式獲得標題化合物。MS (ESI) m/z : 514.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, $J=4.95$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=9.63$ Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.55 (d, $J=4.95$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=1.93$ Hz, 1H), 5.95-6.01 (m, 1H), 3.90-4.09 (m, 2H), 3.67 (br dd, $J=5.36, 8.12$ Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.85 (br s, 4H), 1.17-1.41 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 1360$ nM。

【0321】

實例81

7-(2-(5-環丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡啶-3-甲酸



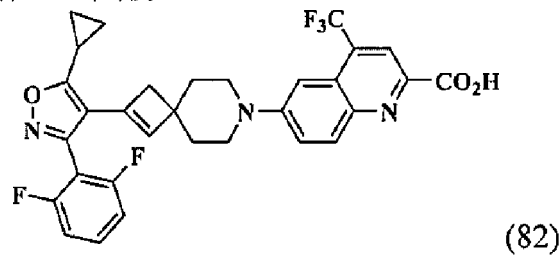
用4-(三氟甲基)菸鹼醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例53所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 548.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 4H),

1.18 (dt, $J = 5.1, 38.7$ Hz, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $EC_{50} = 1540$ nM。

【0322】

實例82

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

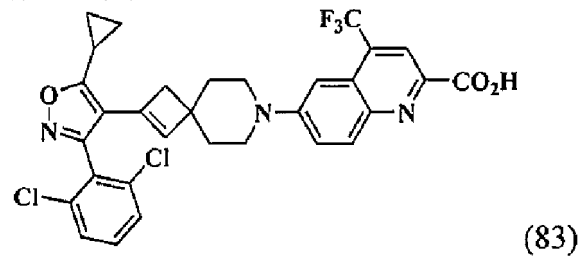


用6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯置換7-氯吡啶-3-甲酸乙酯鹽酸鹽，如通用方法B中關於製備實例79所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 582.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.69 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 4H), 1.24-1.12 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $EC_{50} = 356$ nM。

【0323】

實例83

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

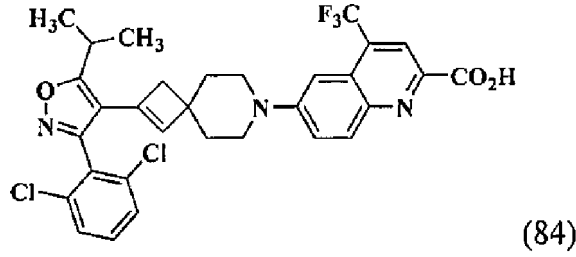


用2,6-二氯苯甲醛置換2,6-二氟苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例82所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 614.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79 (br d, $J=8.85$ Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.31-3.51 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (br s, 4H), 1.17-1.25 (m, 2H), 1.13 (br s, 2H); FXR EC_{50} = 38 nM。

【0324】

實例84

6-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-5-異丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



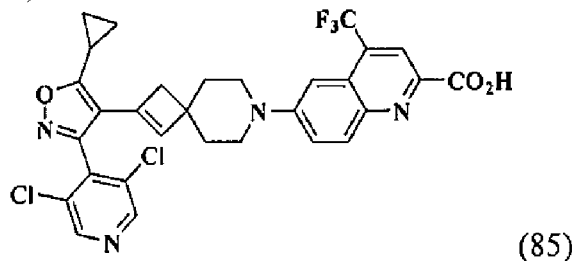
用異丙基乙炔置換環丙基乙炔，如通用方法B中關於製備實例83所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 612.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46-8.30 (m, 1H), 8.06-7.95 (m, 1H), 7.56 (td, $J=4.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.40-3.19 (m, 4H), 2.33 (br s, 3H), 1.43 (d, $J=6.9$ Hz, 8H), 1.26 (s, 1H); FXR EC_{50} = 127 nM。

【0325】

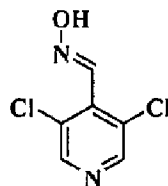
實例85

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬

-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



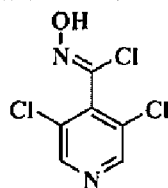
步驟1. 3,5-二氯異菸鹼醛肟



向3,5-二氯異菸鹼醛(20 g, 114 mmol)於吡啶(50 mL)中之室溫溶液中添加脛胺鹽酸鹽(11.8 g, 170 mmol)。在10分鐘之後，在真空中濃縮反應混合物以移除過量吡啶。藉由抽濾來收集固體，用水洗滌且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之3,5-二氯異菸鹼醛肟(21.7 g, 114 mmol, 100% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.28 (s, 1H)。

【0326】

步驟2. 3,5-二氯-N-羟基異菸鹼醯亞胺基氯

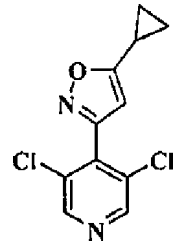


使3,5-二氯異菸鹼醛肟(21.7 g, 114 mmol)懸浮於DMF (114 mL)中。分三份添加N-氯丁二醯亞胺(16.7 g, 125 mmol)，得到澄清的黃色溶液。在攪拌3小時之後，將反應混合物倒在冰上且用Et₂O萃取。有機層用鹽水洗滌且合併之水層用Et₂O反萃取。合併之有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。在SiO₂上藉由急驟層析(0-60% EtOAc/hex, Isco 120

g管柱)純化殘餘物，得到呈灰白色晶體狀之3,5-二氯-N-羥基異菸鹼醯亞胺基氯(24.8 g，110 mmol，97%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 2H)。

【0327】

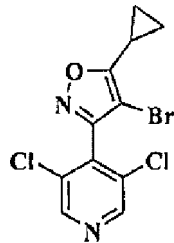
步驟3. 5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑



向3,5-二氯-N-羥基異菸鹼醯亞胺基氯(24.8 g，110 mmol)於DCM (440 mL)中之室溫溶液中相繼添加乙炔基環丙烷(12.1 mL，143 mmol)及 Et₃N (18.4 mL，132 mmol)。在室溫下攪拌隔夜之後，反應混合物在真空中濃縮至乾燥且接著溶解於EtOAc/水中。有機層用鹽水洗滌且合併之水層用EtOAc反萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑(27.3 g，107 mmol，97%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H), 1.23-1.07 (m, 4H)。

【0328】

步驟4. 4-溴-5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑

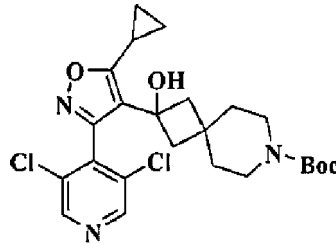


向5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑(27.3 g，107 mmol)於DMF (143 mL)中之室溫溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(24.8 g，139 mmol)。在

室溫下攪拌反應混合物度過週末。將反應混合物倒在冰上且用Et₂O萃取。有機層用鹽水洗滌且水層用Et₂O反萃取。合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到黃色固體。在SiO₂上藉由急驟層析(0-30% EtOAc/hex，Isco 220 g管柱)純化殘餘物，呈白色固體狀之4-溴-5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑(29.0 g，74.9 mmol，81%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 2H), 2.19 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 2H)。

【0329】

步驟5. 2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯

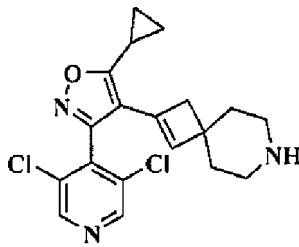


向4-溴-5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑(15 g，44.9 mmol)於THF (150 mL)中之-78°C溶液中緩慢(經約30分鐘跨度)添加正丁基鋰(22.5 mL，56.1 mmol)。在10分鐘之後，向冷攪拌混合物中緩慢添加2-側氧基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(10.8 g，44.9 mmol)於8 mL THF中之溶液。在2.5小時之後，藉由緩慢添加15 mL飽和NH₄Cl水溶液來淬滅反應物。用EtOAc萃取混合物且用鹽水洗滌有機層。合併之水層用EtOAc進一步萃取且合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到橙色固體殘餘物。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/DCM，Isco 220 g管柱，產物以寬低峰形式溶離)純化殘餘物，得到呈褐色發泡體狀之2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬

烷-7-甲酸第三丁酯(6.6 g, 13.4 mmol, 30%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 4H), 2.09 (s, 1H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 11H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.22-1.11 (m, 2H)。

【0330】

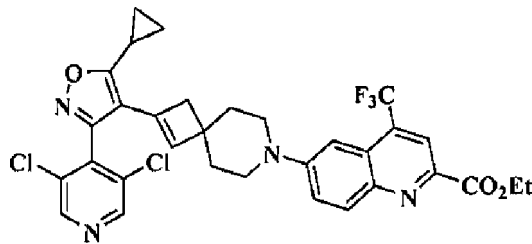
步驟6. 5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)異噁唑



向含有2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(3.8 g, 7.6 mmol)之燒瓶中添加三氟乙酸(5.8 mL, 76 mmol)。在3小時之後，將反應混合物濃縮至乾燥。使殘餘物溶解於EtOAc中且用飽和K₂CO₃水溶液鹼化。有機層用鹽水洗滌且合併之水層用EtOAc反萃取。有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈褐色發泡體狀之5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)異噁唑，其未經進一步純化即使用。

【0331】

步驟7. 6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯



藉由使N₂經由攪拌混合物鼓泡10分鐘來使5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)異噁唑(2.0 g, 5.3 mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯(1.9 g, 6.4 mmol)及Cs₂CO₃ (3.5 g, 10.6 mmol)於二噁烷(35 mL)中之漿料脫氣。添加氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈦(II)(RuPhos-Pd-G2)(0.20 g, 0.27 mmol)且密封反應容器且加熱至70℃。在加熱隔夜之後，反應混合物用EtOAc稀釋，經由矽藻土過濾且在真空中濃縮至乾燥。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/hex, Isco 80 g管柱)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯(1.2 g, 1.8 mmol, 34% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.56 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.32 (ddd, *J*=12.8, 8.5, 3.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.20 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.89-1.72 (m, 4H), 1.49 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.36-1.29 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -62.65 (s, 3F)。

【0332】

實例85. 6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

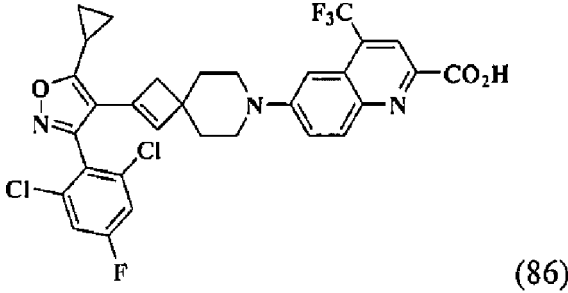
使6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯(1.2 g, 1.8 mmol)溶解於THF (12 mL)、水(4.8 mL)及MeOH (1.2 mL)中，且接著向混合物中添加氫氧化鋰(0.43 g, 18.0 mmol)。密封反應物且加熱至50℃。在加熱30分

鐘之後，將粗反應混合物裝載至矽藻土上以用於藉由C-18逆相急驟層析(10-100% B/A，A=10:90:0.1 MeCN:H₂O:TFA，B=90:10:0.1 MeCN:H₂O:TFA，18分鐘線性梯度，Isco 100 g C-18金管柱)純化，合併所需溶離份且濃縮，得到呈紅色固體狀之6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸，實例85 (1.0 g，1.6 mmol，89%產率)。MS (ESI) *m/z*: 615.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -62.85 (s, 3F); FXR EC₅₀ = 53 nM; 活體內小鼠(3 mg/kg, 在6 h下): *Cyp7a1* = -94%, *Fgf15* = +19x。

【0333】

實例86

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



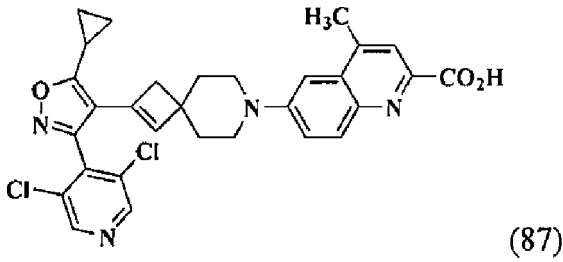
用2,6-二氯-4-氟苯甲醛置換2,6-二氟苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例82所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 632.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.08 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.88 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.08 (br s, 1H), 5.94

(s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.16 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 68$ nM。

【0334】

實例87

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基喹啉-2-甲酸

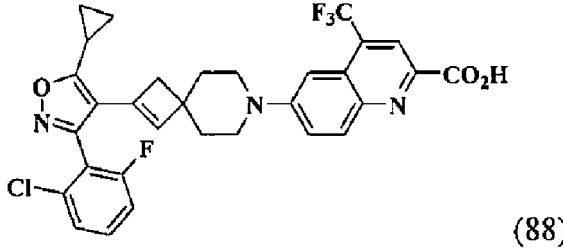


用6-溴-4-甲基喹啉-2-甲酸乙酯置換6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯，如關於製備實例85所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 561.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 2H), 7.90-8.14 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.79-5.91 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.27 (ddd, $J=3.74, 8.58, 12.54$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.78-2.03 (m, 4H), 1.27-1.39 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 76$ nM。

【0335】

實例88

6-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

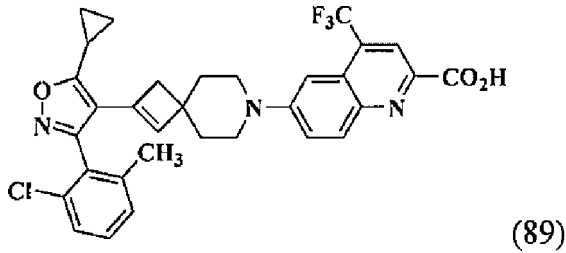


用2-氯-6-氟苯甲醛置換2,6-二氟苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例82所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 597.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 6.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.32 (td, $J = 4.3, 8.5$ Hz, 1H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.26-1.09 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 150$ nM。

【0336】

實例89

6-(2-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

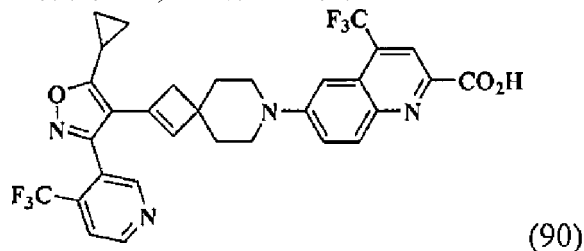


用2-氯-6-甲基苯甲醛置換2,6-二氟苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例82所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 594.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.6, 9.5$ Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 2.9, 5.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 202$ nM。

【0337】

實例90

6-(2-(5-環丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

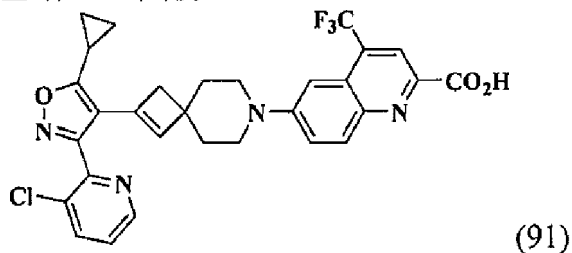


用4-(三氟甲基)菸鹼醛置換2,6-二氟苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例82所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 615.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.28-1.11 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 195$ nM。

【0338】

實例91

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



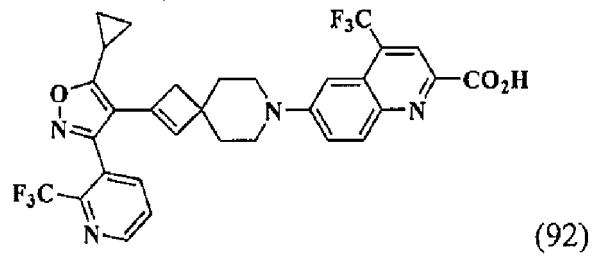
用3-氯吡啶甲醛置換2,6-二氟苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例82所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 581.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.07 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.86 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.63

(dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.70-3.52 (m, 1H), 3.31 (br t, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.42-2.27 (m, 3H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 2H), 1.14 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 219$ nM。

【0339】

實例92

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

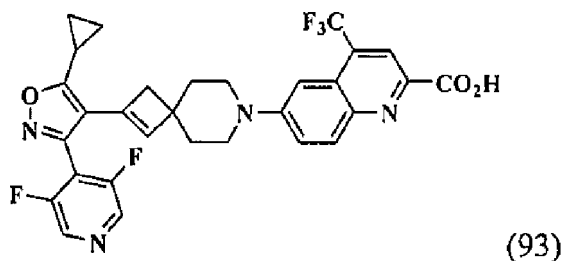


用2-(三氟甲基)菸鹼醛置換2,6-二氟苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例82所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 615.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (dd, $J = 1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 4.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.83-7.72 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 3H), 1.65 (ddd, $J = 6.0, 11.1, 18.2$ Hz, 4H), 1.27-1.08 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 253$ nM。

【0340】

實例93

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氟吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

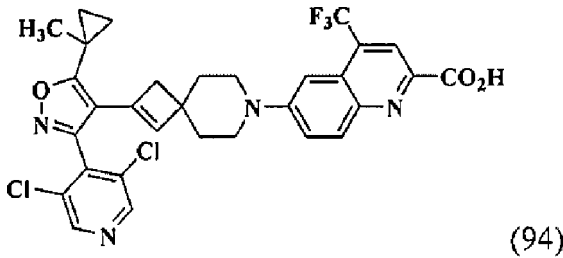


用3,5-二氟異菸鹼醛置換2,6-二氟苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例82所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 583.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 2.6, 9.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.43-3.27 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.41-2.30 (m, 1H), 1.72 (q, $J = 4.9, 5.4$ Hz, 4H), 1.27-1.10 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 511$ nM。

【0341】

實例94

6-(2-(3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-5-(1-甲基環丙基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



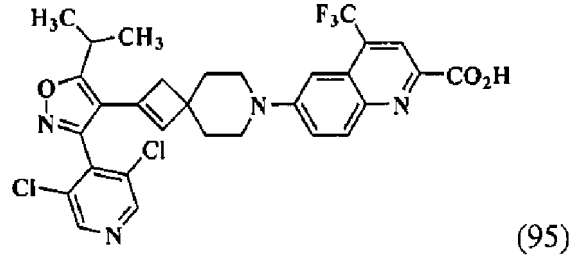
用1-乙炔基-1-甲基環丙烷置換環丙基乙炔，如關於製備實例85所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 629.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 2H), 8.22 (br s, 1H), 8.08 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.85 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.36 (s, 2H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.18 (br t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.08 (br

s, 2H), 0.99 (br s, 2H); FXR EC₅₀ = 507 nM。

【0342】

實例95

6-(2-(3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-5-異丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

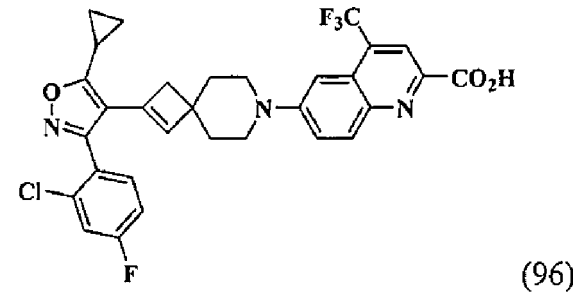


用異丙基乙炔置換環丙基乙炔，如關於製備實例85所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 617.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.90-8.52 (m, 2H), 8.42 (br d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.18-7.93 (m, 1H), 7.70-7.45 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.56 (br s, 2H), 3.42-3.25 (m, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.78 (br s, 4H), 1.44 (br d, *J*=6.9 Hz, 6H), 未觀測到酸OH, 在CDCl₃峰下一個喹啉C-H; FXR EC₅₀ = 37 nM。

【0343】

實例96

6-(2-(3-(2-氯-4-氟苯基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



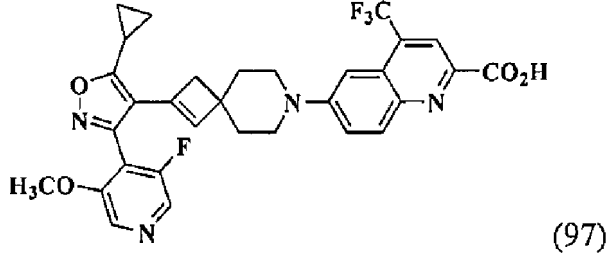
藉由在Pd催化之布赫瓦爾德偶合步驟期間使一個氯還原，在實例86之製備期間以少量分離物形式獲得標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 598.2

[M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.86 (br d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.56 (br dd, *J*=8.3, 6.1 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.61 (br d, *J*=13.8 Hz, 2H), 3.44-3.24 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.35-1.05 (m, 5H); 歸因於¹H NMR實驗中之水抑制之其他信號丟失; FXR EC₅₀ = 869 nM。

【0344】

實例97

6-(2-(5-環丙基-3-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



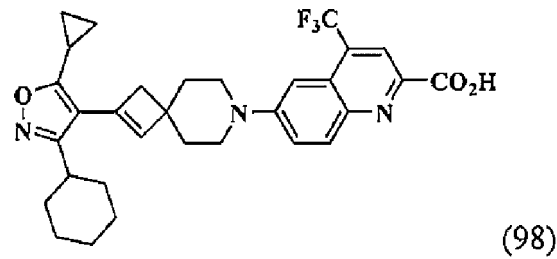
在水解步驟期間藉由MeOH使一個氟移位，在實例93之製備期間以另一分離物形式獲得標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 595.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.34 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 8.18 (br s, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.21 (q, *J* = 3.5, 6.1 Hz, 4H); FXR EC₅₀ = 1940 nM。

【0345】

實例98

6-(2-(3-環己基-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-

4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

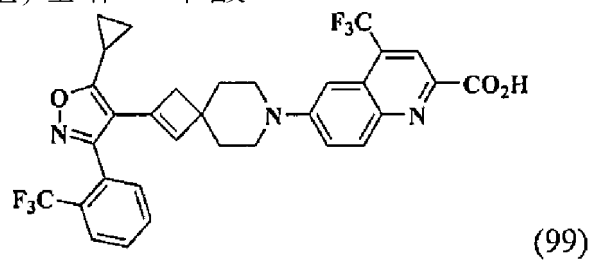


用環己烷甲醛置換2,6-二氟苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例82所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 552.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 3H), 2.21 (dq, J = 5.3, 8.6 Hz, 1H), 1.97-1.22 (m, 8H), 1.47-1.19 (m, 6H), 1.12-0.94 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC₅₀ = 1720 nM。

【0346】

實例99

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸



用2-(三氟甲基)苯甲醛置換2,6-二氟苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例82所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 614.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, J =9.35 Hz, 1H), 7.89 (d, J =7.15 Hz, 1H), 7.68-7.81 (m, 3H), 7.51 (d, J =7.15 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 5.67-5.86 (m, 1H), 3.60 (br s, 2H), 3.36 (br d, J =3.58 Hz, 2H),

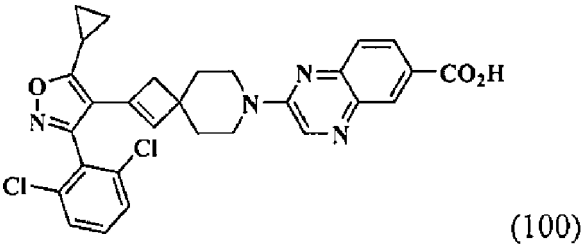
2.42 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.66-1.94 (m, 4H), 1.11-1.40 (m, 4H); FXR
EC₅₀ = 92 nM。

【0347】

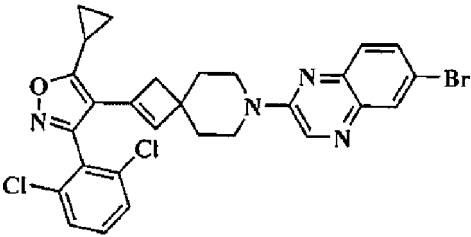
通用方法D

實例100

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯
-7-基)喹喏啉-6-甲酸



步驟1. 4-(7-(6-溴喹喏啉-2-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-環丙
基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑

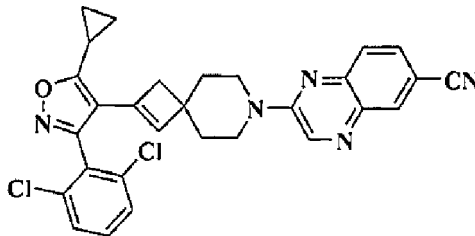


藉由使氮氣經由混合物鼓泡5分鐘來使5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-
(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)異噁唑(25 mg，0.07 mmol，通用方法A中描
述之合成)、6-溴-2-氯喹喏啉(19.5 mg，0.08 mmol)及Cs₂CO₃ (43.4 mg，
0.13 mmol)於二噁烷(0.3 mL)中之漿料脫氣。添加氯(2-二環己基膦基-
2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)(RuPhos-Pd-
G2)(2.59 mg，3.33 μmol)且密封反應混合物且加熱至90℃保持6小時。在
SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷，Isco 12 g管柱)直接純化粗反
應混合物，得到呈膠狀之4-(7-(6-溴喹喏啉-2-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-

2-基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(26 mg, 0.04 mmol, 64%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.94 (dt, *J*=13.5, 5.1 Hz, 2H), 3.66-3.50 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.21 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.76 (t, *J*=5.6 Hz, 4H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 2H)。

【0348】

步驟2. 2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲腈



含有4-(7-(6-溴喹啉-2-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(20 mg, 0.03 mmol)、氧雜蒽膦(4.0 mg, 6.9 μmol)、Pd₂(dba)₃ (6.3 mg, 6.9 μmol)及氰化鋅(4.0 mg, 0.03 mmol)之微波小瓶用氮氣吹掃三次且添加無水DMF (0.5 mL)。在110℃下，在微波照射下加熱反應混合物1.5小時。反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋且用鹽水(10 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。在SiO₂上藉由急驟層析(0至100% EtOAc/己烷，Isco 12 g管柱)純化粗產物，得到呈膠狀之2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲腈(11.5 mg, 0.02 mmol, 60%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H),

5.79 (s, 1H), 4.02 (dt, $J=13.5, 5.0$ Hz, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.20 (tt, $J=8.4, 5.1$ Hz, 1H), 1.77 (t, $J=5.6$ Hz, 4H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 2H)。

【0349】

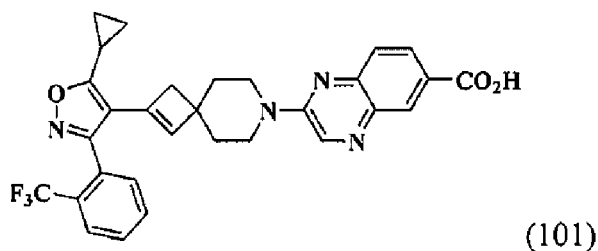
實例100. 2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲酸

向2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲腈(11.5 mg, 0.02 mmol)於EtOH (72.5 μ L)中之溶液中添加NaOH (21.8 μ L, 0.11 mmol)。密封反應混合物且加熱至90°C保持2小時。藉由C-18逆相急驟層析(10-100% B/A, A=10:90:0.1 MeCN:H₂O:TFA, B=90:10:0.1 MeCN:H₂O:TFA, 18分鐘線性梯度, Isco 24 g C-18金管柱)純化粗反應混合物, 合併所需溶離份且濃縮, 得到呈黃色固體狀之2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲酸(9.6 mg, 0.017 mmol, 79%產率)。MS (ESI) m/z : 546.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.69 (s, 1H), 8.44 (d, $J=1.98$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=1.87, 8.69$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.58$ Hz, 1H), 7.37-7.52 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 4.03 (td, $J=4.98, 13.59$ Hz, 2H), 3.52-3.73 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.18-2.32 (m, 1H), 1.72 (br t, $J=5.50$ Hz, 4H), 1.07-1.40 (m, 6H); FXR EC₅₀ = 33 nM。

【0350】

實例101

2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲酸

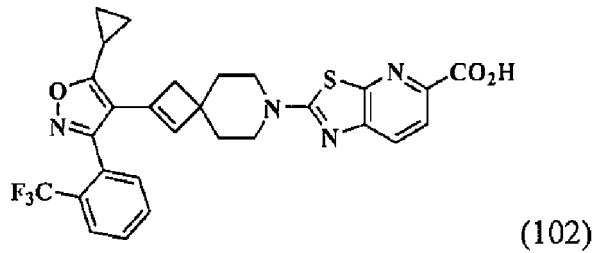


用2-(三氟甲基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如關於製備實例100所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 547.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.81-8.91 (m, 1H), 8.50 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=1.98$, 8.80 Hz, 1H), 7.85-7.99 (m, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.96-4.35 (m, 2H), 3.60-3.89 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.63-1.90 (m, 4H), 1.10-1.44 (m, 4H); FXR EC_{50} = 17 nM。

【0351】

實例102

2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲酸



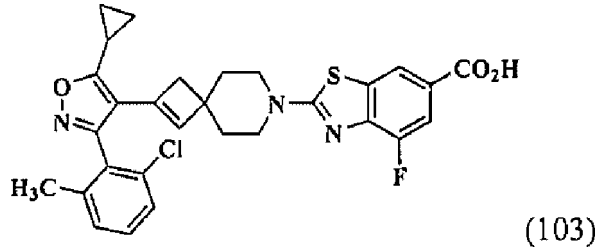
用2-(三氟甲基)苯甲醛置換3,5-二氯異菸鹼醛，如關於製備實例62所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 553.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (br d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J=7.43$ Hz, 1H), 7.76 (br d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.46 (br d, $J=6.60$ Hz, 1H), 5.57-5.82 (m, 1H), 3.78 (br d, $J=11.55$ Hz, 2H), 3.46-3.65 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.15 (br d, $J=4.68$ Hz, 1H), 1.24-1.38 (m, 4H), 1.18 (m,

4H); FXR EC₅₀ = 18 nM。

【0352】

實例103

2-(2-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

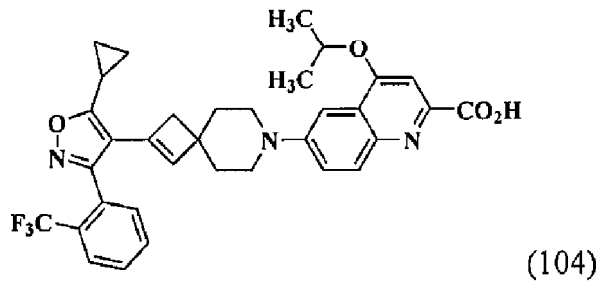


用2-氯-6-甲基苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 549.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.66 (br s, 4H), 1.24-1.10 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 19 nM。

【0353】

實例104

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸



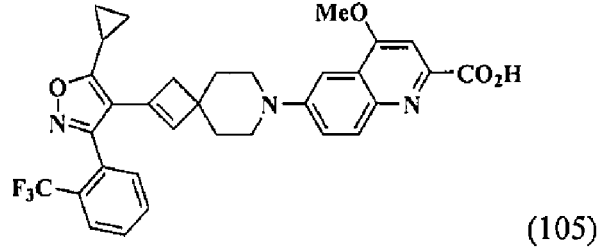
用6-溴-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸乙酯置換6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸甲酯，如通用方法B關於製備實例99中所描述來製備標題化合物。MS

(ESI) m/z : 604.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.08-8.36 (m, 1H), 7.83-8.03 (m, 2H), 7.64-7.82 (m, 3H), 7.51 (br d, $J=6.60$ Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 5.63-5.84 (m, 1H), 5.20-5.46 (m, 1H), 3.62 (br s, 4H), 2.42 (br s, 2H), 2.29 (br d, $J=4.40$ Hz, 1H), 1.75 (br s, 4H), 1.60 (br s, 6H), 1.20 (br s, 4H); FXR EC_{50} = 59 nM。

【0354】

實例105

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸

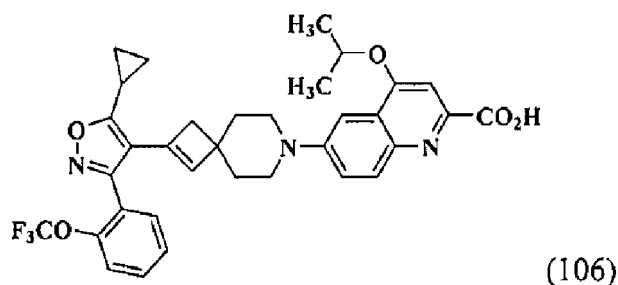


用6-溴-4-甲氧基喹啉-2-甲酸甲酯置換6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸甲酯，如通用方法B關於製備實例99中所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 576.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.10 (d, $J=9.46$ Hz, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.60 (m, 1H), 7.43 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 5.61-5.86 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.51-3.68 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.23-2.36 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 4H), 1.11-1.22 (m, 4H); FXR EC_{50} = 62 nM。

【0355】

實例106

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸

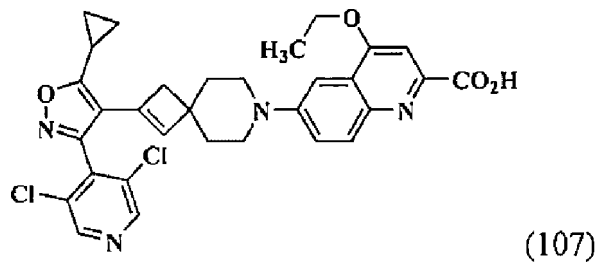


用2-(三氟甲氧基)苯甲醛置換2-(三氟甲基)苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例104所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 620.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (br d, $J=9.63$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J=7.70$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.52 (dd, $J=1.38$, 7.70 Hz, 1H), 7.42 (br d, $J=7.15$ Hz, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.16-5.27 (m, 1H), 3.53-3.66 (m, 2H), 3.39 (td, $J=3.78$, 12.52 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.19 (br t, $J=4.95$ Hz, 1H), 1.79-1.93 (m, 4H), 1.62 (d, $J=6.05$ Hz, 6H), 1.30 (dd, $J=2.34$, 4.81 Hz, 2H), 1.17 (dd, $J=2.61$, 8.39 Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 21$ nM。

【0356】

實例107

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸



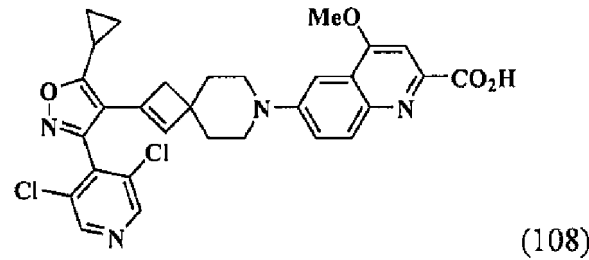
用3,5-二氯異菸鹼醛置換2-(三氟甲基)苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例72所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 591.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (br d, $J=9.46$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.79-7.87 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39 (d, $J=2.42$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H),

4.59 (d, $J=7.04$ Hz, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.14-2.27 (m, 1H), 1.82 (br s, 4H), 1.67 (t, $J=7.04$ Hz, 3H), 1.06-1.50 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 31$ nM。

【0357】

實例108

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸

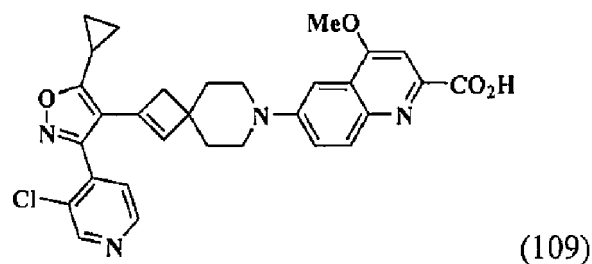


用6-溴-4-甲氧基喹啉-2-甲酸甲酯置換6-溴-4-乙氧基喹啉-2-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例107所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 577.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.68 (s, 2H), 8.11 (d, $J=9.46$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=2.53, 9.57$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=2.42$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.57 (br s, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.13-2.36 (m, 1H), 1.81 (br d, $J=4.18$ Hz, 4H), 1.17-1.34 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 32$ nM; 活體內小鼠(3 mg/kg, 在6 h下): $Cyp7a1 = -97\%$, $Fgfl5 = +14x$ 。

【0358】

實例109

6-(2-(3-(3-氯吡啶-4-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸

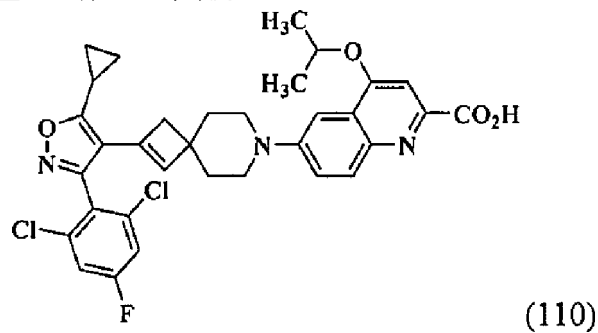


藉由在Pd催化之布赫瓦爾德偶合步驟期間使一個氯還原，在實例108之製備期間以少量分離物形式獲得標題化合物。MS (ESI) m/z : 543.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 2H), 8.03 (d, $J=9.24$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.12-3.37 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.82 (br d, $J=2.42$ Hz, 7H), 1.13-1.44 (m, 8H), 0.91 (s, 3H); FXR EC_{50} = 140 nM。

【0359】

實例110

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸



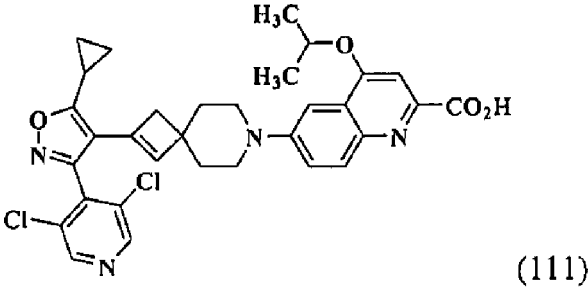
用2,6-二氯-4-氟苯甲醛置換2-(三氟甲基)苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例104所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 622.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.43-7.27 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.02-4.88 (m, 1H), 3.46 (br s, 3H), 3.36-3.15 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.81 (br d, $J=10.2$ Hz, 4H), 1.50 (br s, 6H), 1.28 (br s, 2H), 1.14 (br d, $J=7.4$

Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 37 nM。

【0360】

實例111

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-異丙氧基喹啉-2-甲酸

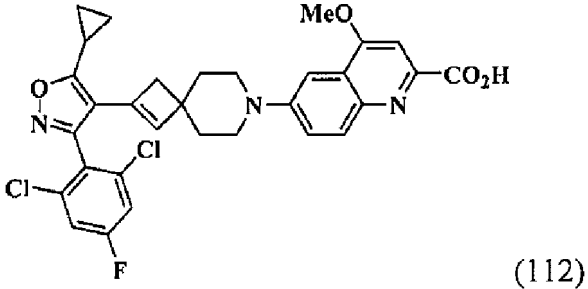


用2,6-二氯-4-氟苯甲醛置換2-(三氟甲基)苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例104所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 605.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.73 (s, 2H), 8.18 (d, *J*=9.63 Hz, 1H), 7.98 (br d, *J*=2.75 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=2.75 Hz, 1H), 5.87-6.03 (m, 1H), 5.28-5.46 (m, 1H), 3.56-3.78 (m, 2H), 3.40 (td, *J*=4.47, 8.67 Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 1.71-1.94 (m, 4H), 1.61 (d, *J*=6.05 Hz, 6H), 1.03-1.34 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 47 nM。

【0361】

實例112

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸

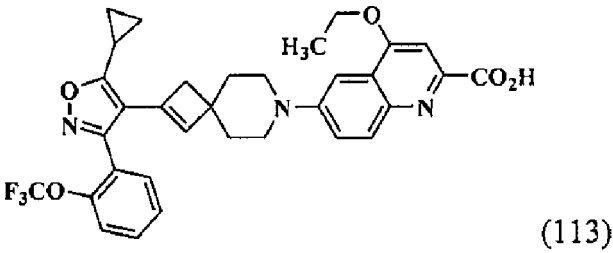


用2,6-二氯-4-氟苯甲醛置換3,5-二氯異菸鹼醛，如通用方法B中關於製備實例108所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 594.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (br d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.21 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.61-3.39 (m, 2H), 3.39-3.19 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 1.83 (br d, $J=12.4$ Hz, 4H), 1.30 (br d, $J=3.7$ Hz, 2H), 1.17 (br d, $J=7.0$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 54 nM。

【0362】

實例113

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸

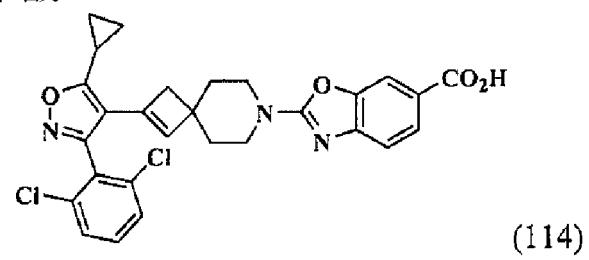


用2-(三氟甲氧基)苯甲醛置換2-(三氟甲基)苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例72所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 606.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (br d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.72-8.01 (m, 2H), 7.47-7.66 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 5.70-5.99 (m, 1H), 4.60 (q, $J=6.97$ Hz, 2H), 3.53-3.77 (m, 3H), 3.37-3.43 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.13-2.23 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 4H), 1.66-1.78 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.11-1.23 (m, 2H); FXR EC_{50} = 116 nM。

【0363】

實例114

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)苯并[d]噁唑-6-甲酸

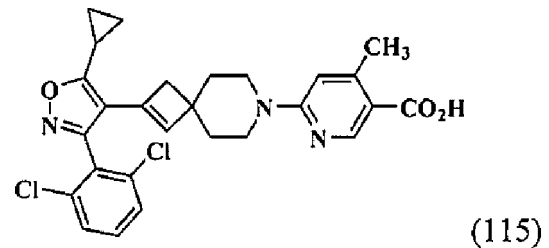


用2-氯苯并[d]噁唑-6-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 536.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78-7.92 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.16$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.65-3.81 (m, 2H), 3.46-3.57 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.23-2.36 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 4H), 1.11-1.29 (m, 4H); FXR EC_{50} = 127 nM。

【0364】

實例115

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲基菸鹼酸



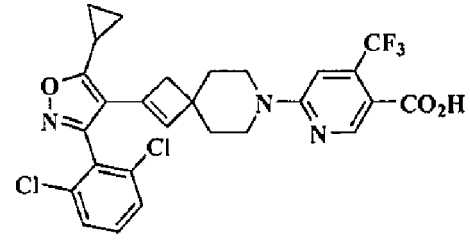
用6-氟-4-甲基菸鹼甲酸置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 510.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.71-6.02 (m, 1H), 3.81 (br d, $J=13.43$ Hz, 2H), 3.26-3.40 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (br

s, 4H), 1.08-1.34 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 132 nM。

【0365】

實例116

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)菸鹼酸

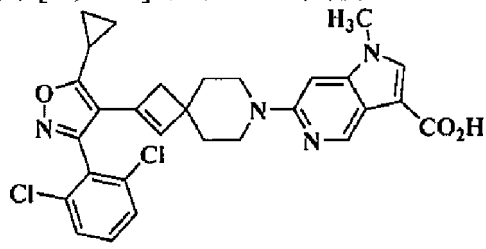


用6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 564.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.60 (dd, *J*=7.02, 8.85 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.77-6.14 (m, 1H), 3.88 (br d, *J*=13.43 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 1.56 (br s, 4H), 1.21 (br d, *J*=8.24 Hz, 2H), 1.11-1.17 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 135 nM。

【0366】

實例117

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-3-甲酸



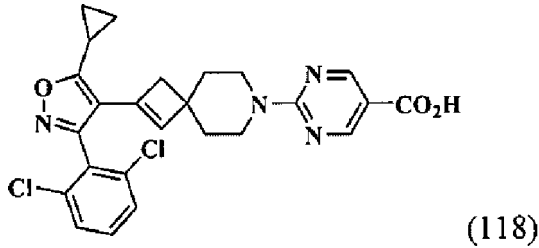
用6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-3-甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 549.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.60 (br d, $J=7.02$ Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 1H), 6.97-7.09 (m, 1H), 5.74-5.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (br s, 1H), 3.29 (br s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (br d, $J=16.48$ Hz, 4H), 1.05-1.36 (m, 4H); FXR EC_{50} = 139 nM。

【0367】

實例118

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)嘧啶-5-甲酸



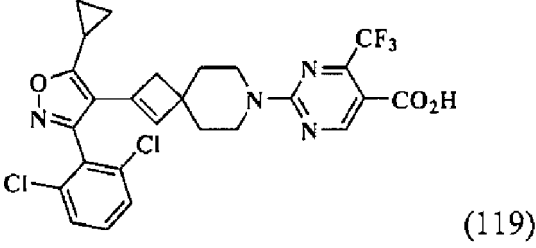
用2-氯嘧啶-5-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 497.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 2H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 5.80-5.92 (m, 1H), 3.94-4.27 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 1.54 (br s, 4H), 1.08-1.30 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC_{50} = 171 nM。

【0368】

實例119

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯

-7-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸

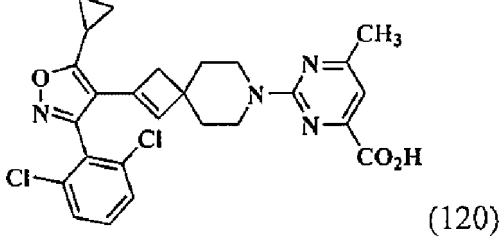


用2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸乙酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 565.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.60 (br d, $J=7.02$ Hz, 1H), 5.79-5.92 (m, 1H), 4.01 (br s, 2H), 2.34 (m, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.09-1.30 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC_{50} = 316 nM。

【0369】

實例120

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸

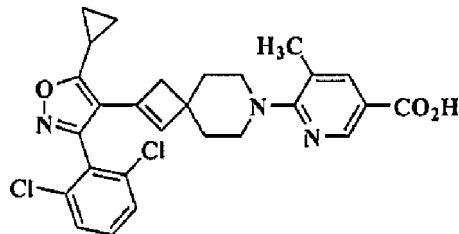


用2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 511.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63-7.71 (m, 2H), 7.60 (br d, $J=7.32$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.84-5.90 (m, 1H), 3.99 (br d, $J=12.82$ Hz, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (br s, 4H), 1.07-1.26 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC_{50} = 1390 nM。

【0370】

實例121

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-5-甲基菸鹼酸



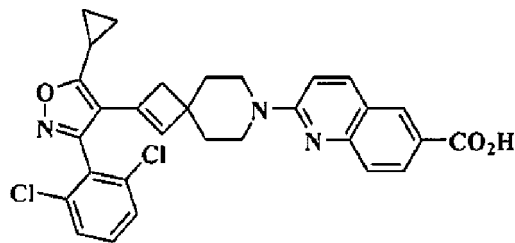
(121)

用6-氯-5-甲基菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 510.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.52-7.76 (m, 3H), 5.74-5.94 (m, 1H), 3.08-3.45 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.52-1.85 (m, 4H), 1.18-1.35 (m, 4H); FXR EC_{50} = 2590 nM。

【0371】

實例122

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲酸



(122)

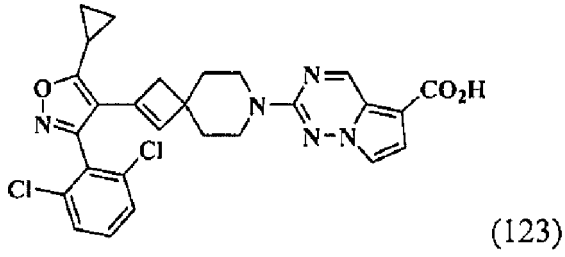
用2-氯喹啉-6-甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 546.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52-8.61 (m,

1H), 8.45 (d, $J=9.63$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J=1.51, 8.67$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.11 (br d, $J=14.03$ Hz, 2H), 3.65-3.90 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.90 (br t, $J=4.26$ Hz, 4H), 1.14-1.33 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 40 nM。

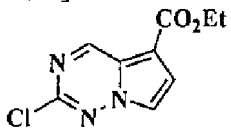
【0372】

實例123

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸



步驟1. 2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸乙酯



在氫氣氛圍(氣球壓力)下，在室溫下攪拌2,4-二氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸乙酯(1.3 g, 3.4 mmol)及乙酸鈉(3.8 g, 45.9 mmol)於EtOAc (80 mL)及2-丙醇(16 mL)之混合物中之混合物。在2.5小時之後，所得混合物經由矽藻土墊過濾且在減壓下蒸發濾液。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷，Isco 80 g管柱)純化粗殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸乙酯(470 mg, 2.1 mmol, 61%產率)。MS (ESI) m/z : 226.1 $[M+H]^+$; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (s, 1H), 7.77 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

【0373】

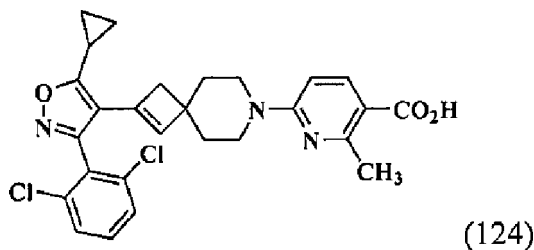
實例123. 2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸

用2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸乙酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 535.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (br s, 1H), 7.57-7.69 (m, 4H), 7.04 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.75-3.96 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 1.56 (br s, 4H), 1.17-1.27 (m, 2H), 1.09-1.17 (m, 2H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC_{50} = 40 nM。

【0374】

實例124

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-2-甲基菸鹼酸

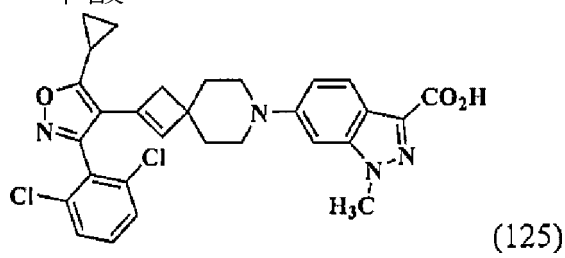


用6-氯-2-甲基菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 510.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (br d, $J=9.00$ Hz, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 6.65 (br d, $J=8.92$ Hz, 1H), 5.76-5.97 (m, 1H), 3.78-3.96 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.33 (br s, 3H), 1.52 (br s, 4H), 1.10-1.25 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC_{50} = 78 nM。

【0375】

實例125

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸

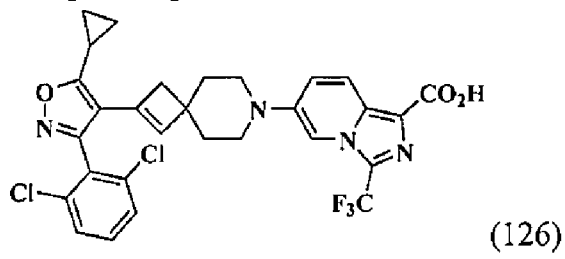


用6-溴-1-甲基-3a,7a-二氫-1H-吡唑-3-甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 549.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.19-8.31 (m, 1H), 7.95 (d, *J*=1.38 Hz, 1H), 7.53-7.70 (m, 3H), 7.49 (d, *J*=9.35 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.53 (s, 3H), 3.52-3.85 (m, 5H), 2.61 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.97-2.22 (m, 5H), 1.09-1.51 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 96 nM。

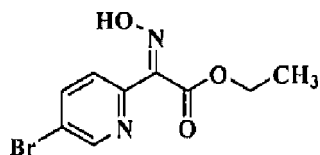
【0376】

實例126

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸



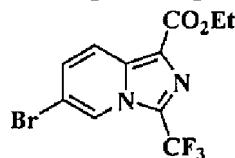
步驟1. 2-(5-溴吡啶-2-基)-2-(羥基亞胺基)乙酸乙酯



在0°C 下，向2-(5-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯(100 mg，0.41 mmol)於AcOH (0.5 mL)中之混合物中添加含亞硝酸鈉(28.3 mg，0.41 mmol)之水(0.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時且添加水(0.5 mL)。保持攪拌1小時且反應混合物用1 M K₂HPO₄水溶液鹼化至pH 8-9。水層用EtOAc萃取且有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗產物直接用於下一步驟中。

【0377】

步驟2. 6-溴-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯



使2-(5-溴吡啶-2-基)-2-(羥基亞胺基)乙酸乙酯(4.5 g，16.5 mmol)懸浮於THF (50 mL)中。添加TFA (6.2 mL)，接著逐份添加鋅粉(2.2 g，33.0 mmol)。添加三氟乙酸酐(4.7 mL，33.0 mmol)且攪拌反應混合物1小時。混合物經由矽藻土過濾且在真空中濃縮。向殘餘物中添加吡啶(25 mL)，接著緩慢添加三氟乙酸酐(4.7 mL，33.0 mmol)。在1小時之後，在真空中濃縮反應混合物且在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷，Isco 80 g管柱)純化，得到呈黃色固體狀之6-溴-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(5 g，14.8 mmol，90%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.24 (dd, *J*=9.7, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=9.6, 1.4 Hz, 1H), 4.50 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.46 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

【0378】

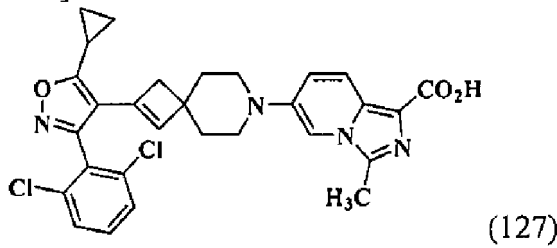
實例126. 6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

用6-溴-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 603.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.11-8.18 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.46 (dd, $J=1.79, 10.04$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.06 (ddd, $J=3.30, 8.60, 12.04$ Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.59-1.91 (m, 4H), 1.05-1.37 (m, 5H); FXR $EC_{50} = 102$ nM。

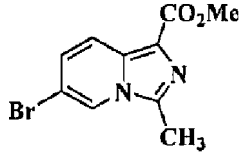
【0379】

實例127

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸



步驟1. 6-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯



向6-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(0.1 g, 0.39 mmol)於DMF (0.78 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.14 g, 0.98 mmol)。在5分鐘之後，向黏稠漿料中添加碘甲烷(0.04 mL, 0.59 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用Et₂O及水稀釋反應混合物。有機層用鹽水洗滌且合併之水層用

Et₂O反萃取。合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到白色晶體，其具有適於用於下一步驟之純度。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, J=9.6, 1.0 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.14 (dd, J=9.7, 1.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

【0380】

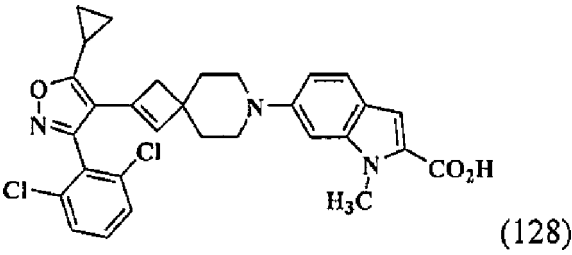
實例127. 6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

用6-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯置換6-溴-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯，如通用方法B中關於製備實例126所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 549.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.96-8.14 (m, 1H), 7.41-7.70 (m, 5H), 5.86 (s, 1H), 3.35-3.49 (m, 2H), 3.13 (ddd, *J*=3.58, 8.73, 12.17 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.25-2.37 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.66-1.90 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 267 nM。

【0381】

實例128

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸



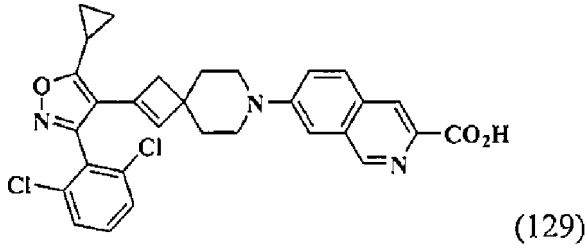
用6-溴-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標

題化合物。MS (ESI) m/z : 548.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.10-8.23 (m, 1H), 8.04 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.44-7.67 (m, 3H), 7.18 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.87 (s, 3H), 3.48 (br dd, $J=5.09, 11.97$ Hz, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.04-3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18-2.35 (m, 1H), 1.61-1.97 (m, 4H), 1.04-1.36 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 287$ nM。

【0382】

實例129

7-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)異喹啉-3-甲酸



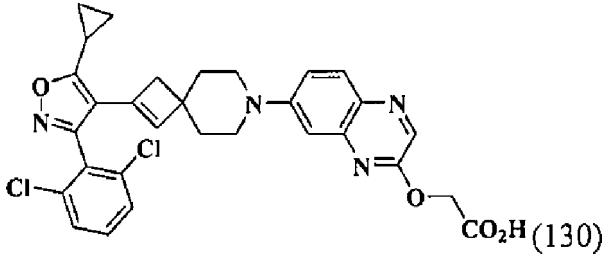
用7-氯異喹啉-3-甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 546.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19-8.84 (m, 1H), 8.66-8.34 (m, 1H), 8.05-7.69 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 1H), 7.49-7.29 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 3.52 (br d, $J=2.6$ Hz, 3H), 3.39-3.21 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 1H), 1.78 (br s, 4H), 1.38-1.23 (m, 2H), 1.22-1.09 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 341$ nM。

【0383】

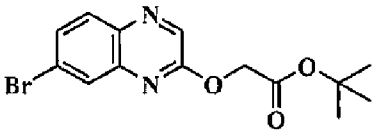
實例130

2-(((7-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-

1-烯-7-基)喹啉-2-基)氧基)乙酸



步驟1. 2-((7-溴喹啉-2-基)氧基)乙酸第三丁酯



向7-溴喹啉-2-醇(11 g, 0.5 mmol)於丙酮(5 mL)中之室溫溶液中添加碳酸鉀(0.10 g, 0.75 mmol)。在5分鐘之後，添加2-溴乙酸第三丁酯(0.15 g, 0.75 mmol)且在25℃下攪拌反應混合物隔夜。添加飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)且用Et₂O (3×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷，Isco 40 g管柱)純化粗產物，得到2-((7-溴喹啉-2-基)氧基)乙酸第三丁酯(26 mg, 0.07 mmol, 15%產率)。MS (ESI) *m/z*: 340.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48-8.67 (m, 1H), 7.98 (d, *J*=1.98 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=8.80 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=2.20, 8.80 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.51 (s, 9H)。

【0384】

實例130. 2-((7-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-基)氧基)乙酸

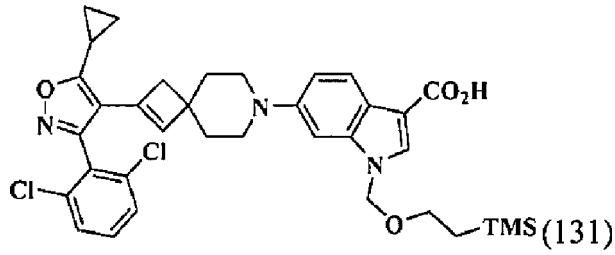
用2-((7-溴喹啉-2-基)氧基)乙酸第三丁酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-甲酸甲酯且用TFA代替LiOH.進行第三丁酯之水解，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*:

577.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.37 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.02 Hz, 1H), 7.48-7.61 (m, 4H), 7.37 (d, *J*=2.64 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.39 (dt, *J*=4.29, 8.53 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.76-1.96 (m, 4H), 1.16-1.30 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 373 nM。

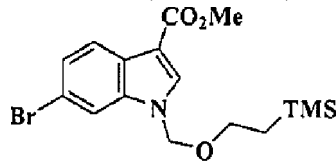
【0385】

實例131

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酸



步驟1. 6-溴-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酸甲酯



向6-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯(0.25 g, 1.0 mmol)於THF (50 mL)中之室溫溶液中添加氫化鈉(48.0 mg, 1.2 mmol)。在攪拌15分鐘之後，添加 SEM-Cl (0.21 mL, 1.2 mmol)且在25℃下攪拌所得懸浮液隔夜。向反應混合物中添加水(50 mL)，得到黏性沈澱物。傾析溶劑且在SiO₂上藉由急驟層析(0-30% EtOAc/己烷，Isco 24 g管柱)純化殘餘物，得到呈膠狀之6-溴-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酸甲酯(0.36 g, 0.83 mmol)。MS (ESI) *m/z*: 384.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J*=8.53 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=1.65 Hz, 1H), 7.43 (dd,

$J=1.65, 8.53$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.29 (br t, $J=7.15$ Hz, 3H), -0.23-0.22 (m, 11H)。

【0386】

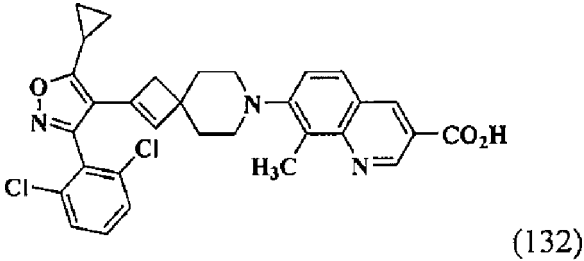
實例131. 6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酸

用6-溴-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 664.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.10-8.23 (m, 1H), 8.04 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.44-7.67 (m, 3H), 7.18 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.87 (s, 3H), 3.48 (br dd, $J=5.09, 11.97$ Hz, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.04-3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18-2.35 (m, 1H), 1.61-1.97 (m, 4H), 1.04-1.36 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 445$ nM。

【0387】

實例132

7-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-8-甲基喹啉-3-甲酸



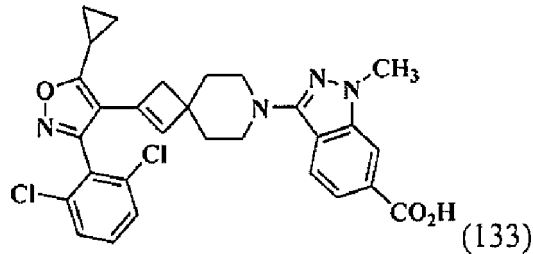
用7-溴-8-甲基喹啉-3-甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 560.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 9.11-

9.45 (m, 2H), 8.14 (d, $J=9.08$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=9.08$ Hz, 1H), 7.42-7.65 (m, 3H), 5.83-6.00 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.66-1.94 (m, 4H), 1.18-1.43 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 958$ nM。

【0388】

實例133

3-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-甲酸

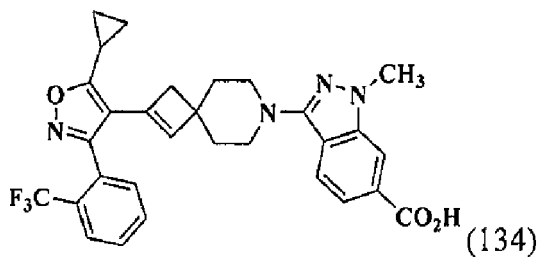


用3-溴-1-甲基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯置換6-氯-1-甲基-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-3-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例7所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 549.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.19-8.31 (m, 1H), 7.95 (d, $J=1.38$ Hz, 1H), 7.53-7.70 (m, 3H), 7.49 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.53 (s, 3H), 3.52-3.85 (m, 5H), 2.61 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.97-2.22 (m, 5H), 1.09-1.51 (m, 5H); FXR $EC_{50} = 1175$ nM。

【0389】

實例134

3-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-甲酸

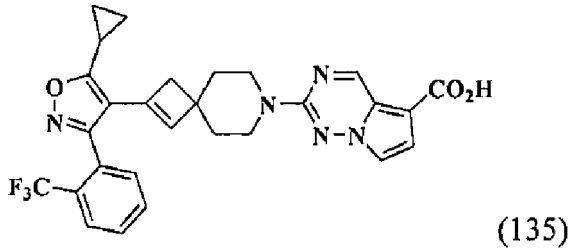


用2-(三氟甲基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例133所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 549.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.07-8.17 (m, 1H), 7.86-7.96 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 3H), 7.69 (br d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=6.88$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.43-3.71 (m, 4H), 3.12-3.28 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.58-1.97 (m, 5H), 1.06-1.33 (m, 5H); FXR EC_{50} = 3314 nM。

【0390】

實例135

2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸



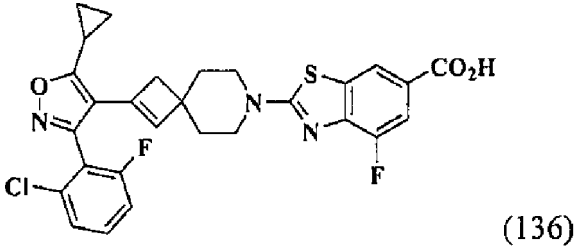
用2-(三氟甲基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例123所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 536.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 9.00-9.33 (m, 2H), 8.10 (d, $J=9.46$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.67-7.83 (m, 3H), 7.51 (dd, $J=1.65, 7.15$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.76-4.07 (m, 2H), 3.58 (br dd, $J=6.05, 13.75$ Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.76

(t, $J=5.61$ Hz, 4H), 1.10-1.38 (m, 5H); FXR $EC_{50} = 87$ nM。

【0391】

實例136

2-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

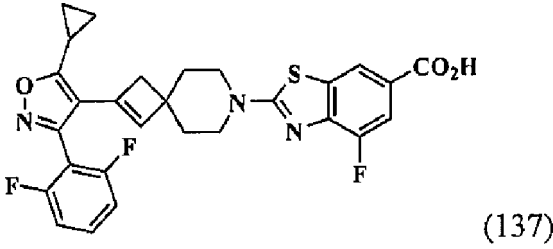


用2-氯-6-氟苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 554.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.33 (dt, $J = 3.4, 8.3$ Hz, 1H), 1.65 (q, $J = 4.8, 5.3$ Hz, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $EC_{50} = 37$ nM。

【0392】

實例137

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



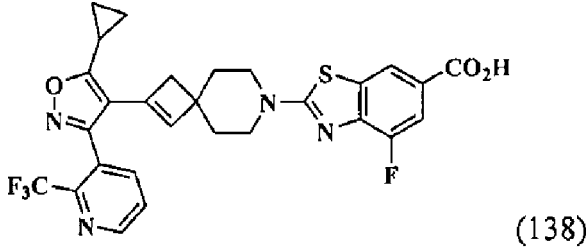
用2,6-二氟苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實

例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 538.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (br s, 1H), 7.75-7.50 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.18 (dtd, J = 3.6, 6.5, 29.1 Hz, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC_{50} = 155 nM。

【0393】

實例138

2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

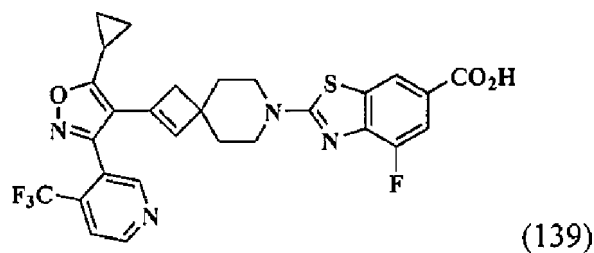


用2-(三氟甲基)菸鹼醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 571.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 4.8, 7.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.5, 11.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.28-1.06 (m, 4H); FXR EC_{50} = 319 nM。

【0394】

實例139

2-(2-(5-環丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

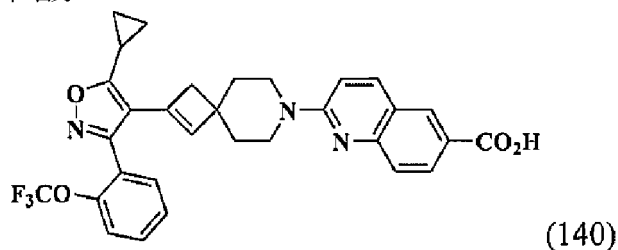


用4-(三氟甲基)菸鹼醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例1所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 571.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.63 (br s, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $EC_{50} = 482$ nM。

【0395】

實例140

2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-6-甲酸



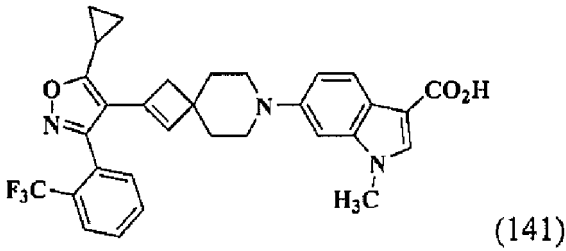
用2-(三氟甲氧基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例122所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 562.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, $J=9.34$ Hz, 1H), 7.88-8.05 (m, 1H), 7.68 (br t, $J=7.70$ Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 4H), 7.25 (br d, $J=9.34$ Hz, 1H), 5.79-6.01 (m, 1H), 3.95 (br d, $J=12.79$ Hz, 2H), 3.75 (br s, 2H), 3.43-3.64 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.21-2.37 (m, 1H), 1.57

(br s, 4H), 1.12-1.27 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 133 nM。

【0396】

實例141

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-甲酸

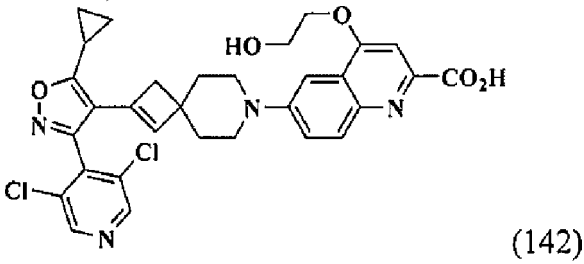


用2-(三氟甲基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例8所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 548.1 [M+H]⁺; H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.27 (d, *J*=8.58 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.87 (d, *J*=1.98 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.46 (dd, *J*=2.20, 8.80 Hz, 1H), 5.55-6.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59-3.82 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.01-2.21 (m, 5H), 1.01-1.45 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 142 nM。

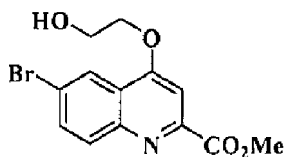
【0397】

實例142

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(2-羥基乙氧基)喹啉-2-甲酸



步驟1. 6-溴-4-(2-羥基乙氧基)喹啉-2-甲酸甲酯



將含6-溴-4-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(0.25 g, 0.87 mmol)、2-溴乙-1-醇(0.19 mL, 2.7 mmol)及碳酸鉀(0.37 g, 2.7 mmol)之乙腈(15 mL)加熱至80℃。在16小時之後，再添加2-溴乙-1-醇(0.19 mL, 2.7 mmol)。在16小時之後，反應混合物用水(25 mL)稀釋，用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。使用矽膠層析純化殘餘物，以分離6-溴-4-(2-羥基乙氧基)喹啉-2-甲酸甲酯(0.25 g, 0.78 mmol, 88%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.35 (t, *J*=4.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91-3.84 (m, 2H)。

【0398】

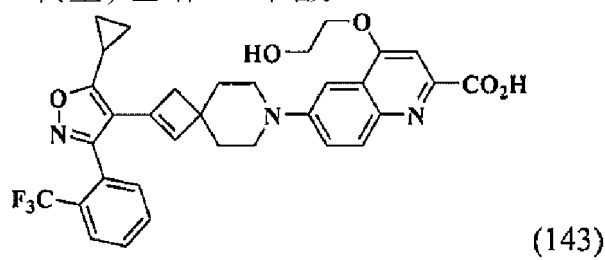
實例142. 6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(2-羥基乙氧基)喹啉-2-甲酸

用6-溴-4-(2-羥基乙氧基)喹啉-2-甲酸甲酯置換6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯，如關於製備實例85所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 606.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.74 (s, 2H), 8.13 (d, *J*=9.63 Hz, 1H), 7.83-7.93 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 5.89-5.97 (m, 1H), 4.52-4.66 (m, 2H), 4.11 (br d, *J*=3.85 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 1.73-1.91 (m, 4H), 1.28-1.55 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 147 nM。

【0399】

實例143

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(2-羥基乙氧基)喹啉-2-甲酸

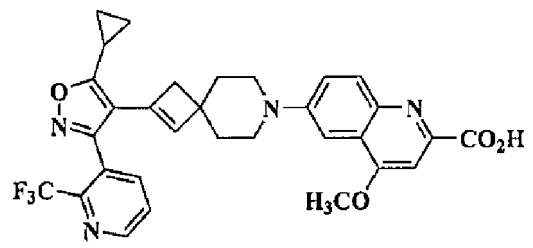


用2-(三氟甲基)苯甲醛置換3,5-二氯異菸鹼醛，如通用方法B中關於製備實例142所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 606.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.84-7.99 (m, 2H), 7.76 (t, *J*=8.12 Hz, 2H), 7.48-7.58 (m, 4H), 5.65-5.90 (m, 1H), 4.36 (t, *J*=4.54 Hz, 2H), 3.97-4.14 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.24-2.36 (m, 1H), 1.63-1.89 (m, 4H), 1.00-1.33 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 159 nM。

【0400】

實例144

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸



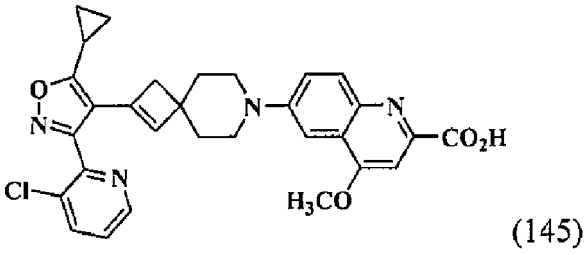
用2-(三氟甲基)菸鹼醛置換3,5-二氯異菸鹼醛，如通用方法B中關於製備實例108所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 577.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.13-7.96 (m, 2H), 7.85 (dd, *J* = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.42 (br s, 2H), 3.13 (br s, 2H),

2.29 (br s, 3H), 1.59 (br s, 4H), 1.23-1.05 (m, 4H); FXR EC_{50} = 156 nM。

【0401】

實例145

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸

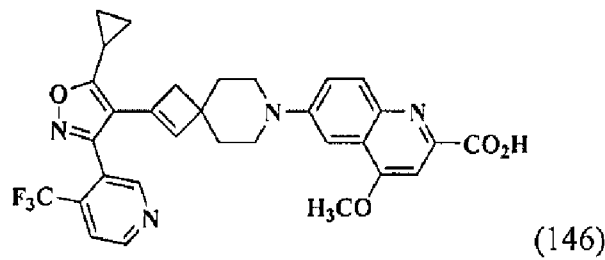


用3-氯吡啶甲醛置換3,5-二氯異菸鹼醛，如通用方法B中關於製備實例108所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 543.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 4.7, 8.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.18 (br t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.34 (br s, 3H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.24-1.09 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC_{50} = 160 nM。

【0402】

實例146

6-(2-(5-環丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸

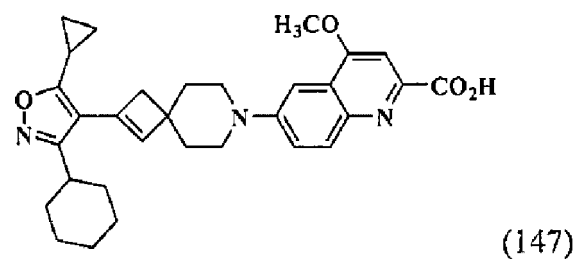


用4-(三氟甲基)菸鹼醛置換3,5-二氯異菸鹼醛，如通用方法B中關於製備實例108所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 577.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.02-7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.32 (br s, 3H), 1.71-1.59 (m, 4H), δ 1.25-1.08 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC_{50} = 185 nM。

【0403】

實例147

6-(2-(3-環己基-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基喹啉-2-甲酸



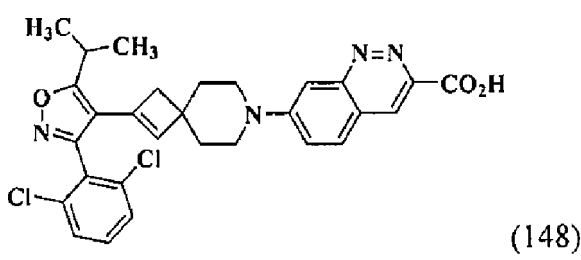
用環己烷甲醛置換3,5-二氯異菸鹼醛，如通用方法B中關於製備實例108所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.73 (br s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.00-1.62 (m, 8H), 1.48-1.18 (m, 6H), 1.11-0.95 (m, 4H); FXR EC_{50} =

1063 nM。

【0404】

實例148

7-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-5-異丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-3-甲酸

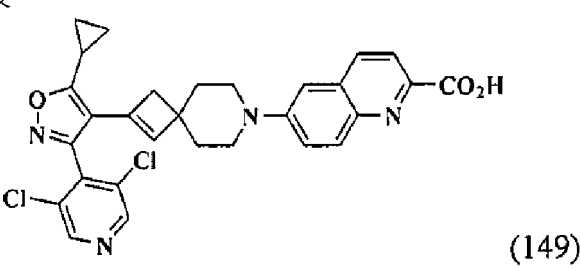


用異丙基乙炔置換環丙基乙炔，如通用方法B中關於製備實例53所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 549.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (br dd, $J=4.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.35 (s, 1H), 1.78 (br s, 4H), 1.43 (br d, $J=6.9$ Hz, 6H); FXR $EC_{50} = 548$ nM。

【0405】

實例149

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸



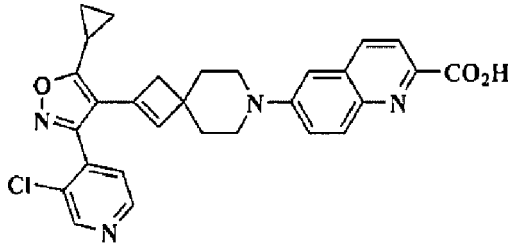
用3,5-二氯異菸鹼醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備

實例20所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 547.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 2H), 8.18 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=12.7, 9.0$ Hz, 2H), 7.75-7.57 (m, 1H), 7.21 (br d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 4H), 1.31-1.21 (m, 4H), 1.17 (br d, $J=2.6$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 205$ nM。

【0406】

實例150

6-(2-(3-(3-氯吡啶-4-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸



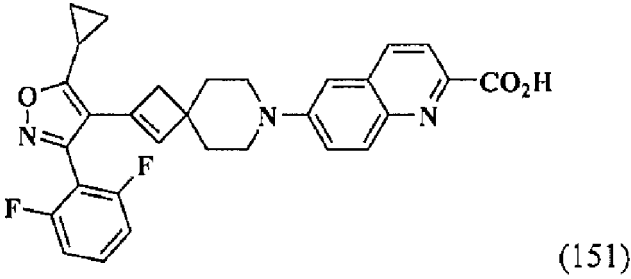
(150)

藉由在Pd催化之布赫瓦爾德偶合步驟期間使一個氯還原，在實例149之製備期間以少量分離物形式獲得標題化合物。MS (ESI) m/z : 513.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.69 (br d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.20 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94 (br dd, $J=12.1, 9.0$ Hz, 2H), 7.68 (br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.65-3.44 (m, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 3H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 4345$ nM。

【0407】

實例151

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

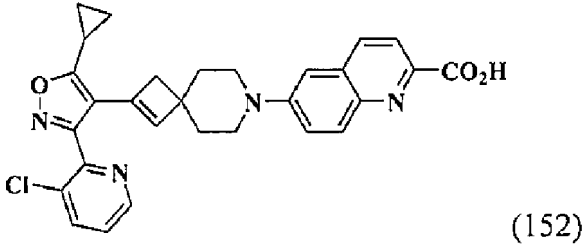


用2,6-二氟苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例20所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 514.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 9.0, 13.8$ Hz, 2H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.22 (dd, $J = 12.1, 22.7$ Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.35 (ddd, $J = 5.2, 8.5, 13.2$ Hz, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.28-1.09 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 1991$ nM。

【0408】

實例152

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸



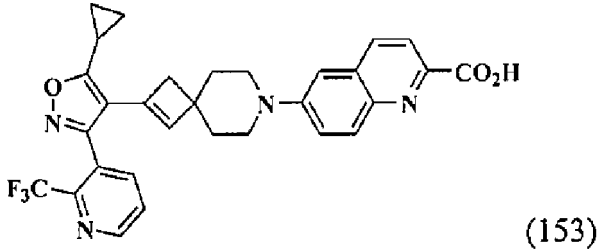
用3-氯吡啶甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例20所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 513.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (br d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.13 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.68 (br d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.62

(dd, $J=8.0, 4.6$ Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.26 (br d, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.41-2.25 (m, 3H), 1.69 (br s, 4H), 1.20 (br d, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.14 (br d, $J=2.0$ Hz, 2H); 在DMSO信號下之其他峰損失; FXR $EC_{50} = 1633$ nM。

【0409】

實例153

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

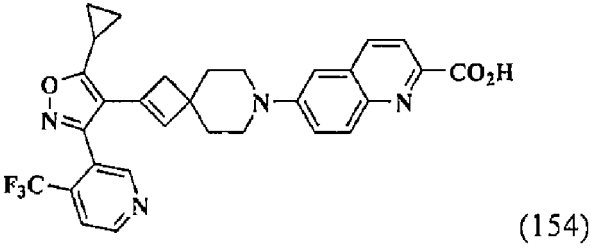


用2-(三氟甲基)菸鹼醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例20所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 547.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 4.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.29 (br s, 3H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.26-1.06 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 1282$ nM。

【0410】

實例154

6-(2-(5-環丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

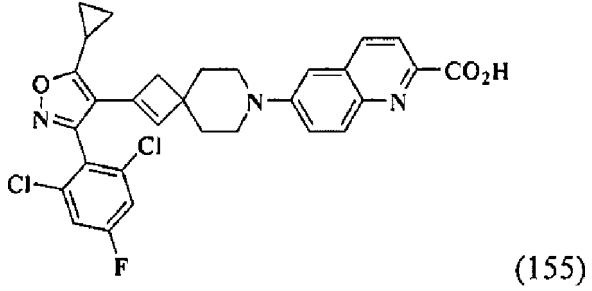


用4-(三氟甲基)菸鹼醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例20所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 547.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.99-7.88 (m, 3H), 7.66 (dd, $J = 2.5, 9.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.24-1.11 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $EC_{50} = 554$ nM。

【0411】

實例155

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯-4-氟苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸



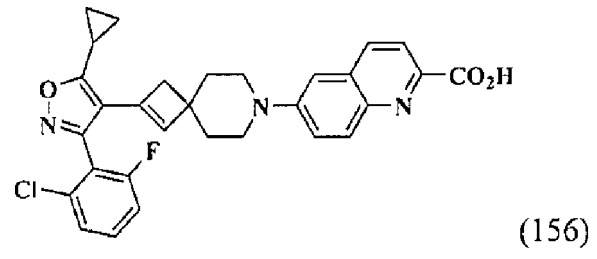
用2,6-二氯-4-氟苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例20所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 564.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.96 (br t, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.69 (br d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.54 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.35-3.07 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 3H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.22 (br d, $J=7.9$

Hz, 2H), 1.15 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H); 歸因於 ^1H NMR中之水抑制之其他信號損失; FXR $\text{EC}_{50} = 523$ nM。

【0412】

實例156

6-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

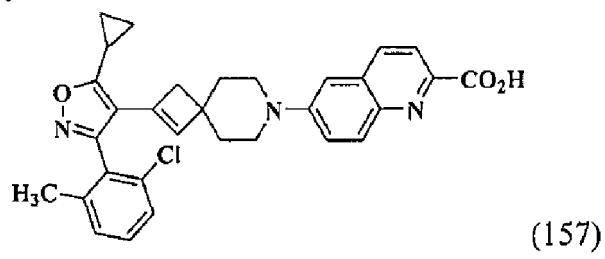


用2-氯-6-氟苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例20所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 530.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 9.0, 15.1$ Hz, 2H), 7.66 (q, $J = 7.4, 10.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.21 (br s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.26-1.08 (m, 4H); FXR $\text{EC}_{50} = 326$ nM。

【0413】

實例157

6-(2-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

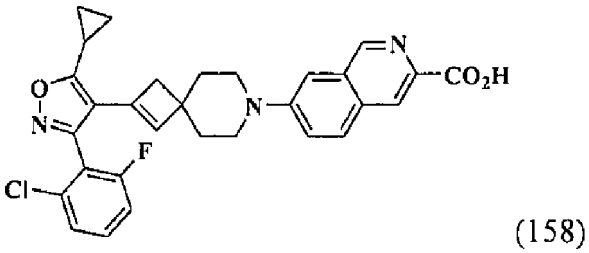


用2-氯-6-甲基苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例20所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 526.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.35 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.24-3.14(m, 2H), 2.35 (q, $J = 12.5$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $EC_{50} = 223$ nM。

【0414】

實例158

7-(2-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)異喹啉-3-甲酸

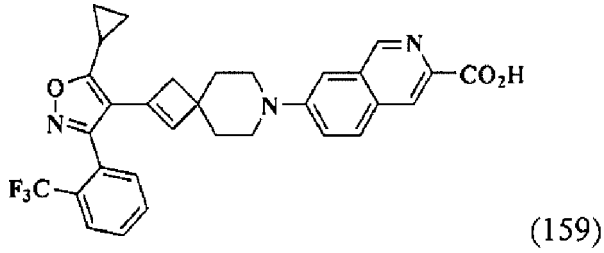


用2-氯-6-氟苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例129所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 530.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.73-7.59 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.34 (tt, $J = 5.0, 8.2$ Hz, 1H), 1.73-1.59 (m, 4H), 1.27-1.09 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $EC_{50} = 459$ nM。

【0415】

實例159

7-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)異喹啉-3-甲酸

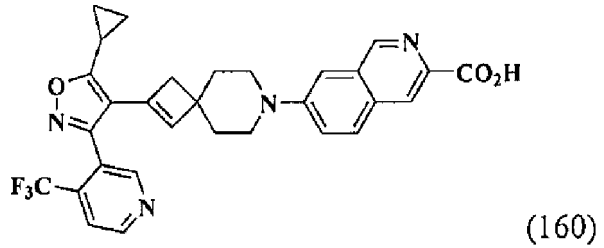


用2-(三氟甲基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例129所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 546.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=13.4, 8.4$ Hz, 2H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.66 (dd, $J=9.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.52 (br dd, $J=12.6, 5.2$ Hz, 2H), 2.36-2.20 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 4H), 1.26-1.17 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.02 (d, $J=6.2$ Hz, 1H); 其他質子信號由於水抑制而損失; FXR $EC_{50} = 254$ nM。

【0416】

實例160

7-(2-(5-環丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)異喹啉-3-甲酸



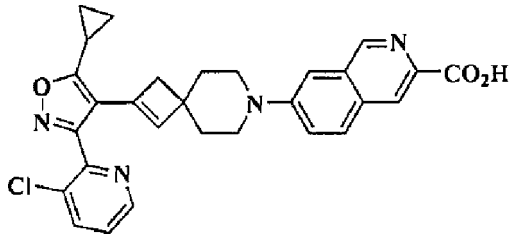
用4-(三氟甲基)菸鹼醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例129所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 547.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H),

8.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $EC_{50} = 1608$ nM。

【0417】

實例161

7-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基) 異喹啉-3-甲酸



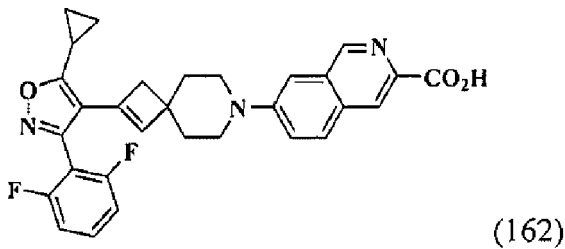
(161)

用4-(三氟甲基)菸鹼醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例129所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 513.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.69 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.96 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.69 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.67-3.41 (m, 1H), 3.37-3.12 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 3H), 1.81-1.55 (m, 5H), 1.21 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.14 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 2324$ nM。

【0418】

實例162

7-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)異喹啉-3-甲酸

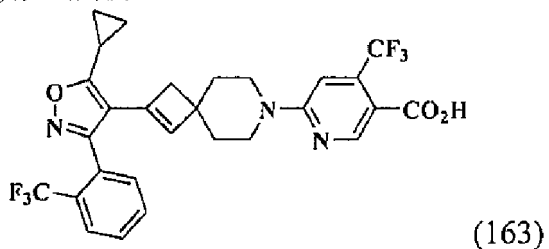


用2,6-二氟苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例129所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 514.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.70 (q, *J* = 6.7, 7.3 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.77-1.57 (m, 4H), 1.28-1.08 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 2824 nM。

【0419】

實例163

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)菸鹼酸



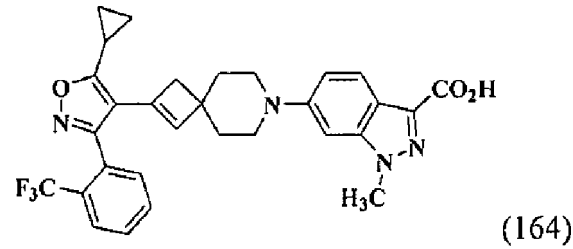
用2-(三氟甲基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例116所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 564.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.92 (br d, *J*=7.93 Hz, 1H), 7.79 (br dd, *J*=7.63, 11.90 Hz, 2H), 7.56 (br d, *J*=7.02 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.72-4.11 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.41-1.64 (m, 4H), 1.15-1.24 (m, 2H), 1.11 (br d, *J*=2.44 Hz, 2H), 歸因於水信

號抑制之其他信號丟失; FXR EC₅₀ = 344 nM。

【0420】

實例164

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸

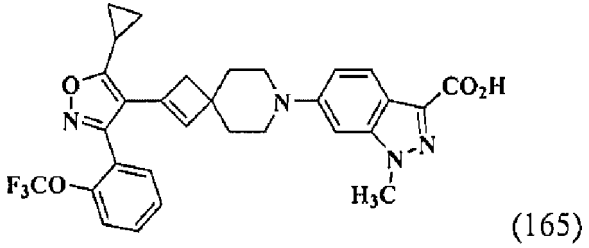


用2-(三氟甲基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例125所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 549.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.27 (d, *J*=8.58 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.87 (d, *J*=1.98 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.46 (dd, *J*=2.20, 8.80 Hz, 1H), 5.55-6.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59-3.82 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.01-2.21 (m, 5H), 1.01-1.45 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 392 nM。

【0421】

實例165

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸



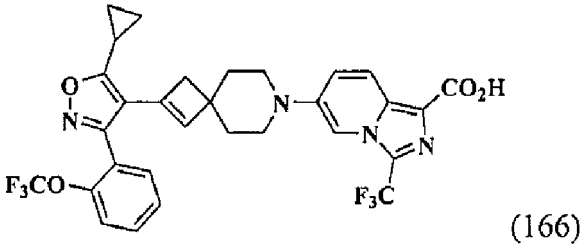
用2-(三氟甲氧基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於

製備實例125所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 565.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74-7.67 (m, 1H), 7.65 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.62-7.47 (m, 4H), 7.38 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.27 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 4H), 1.24 (s, 2H), 1.21-1.15 (m, 2H), 1.12 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H); FXR EC_{50} = 2975 nM。

【0422】

實例166

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

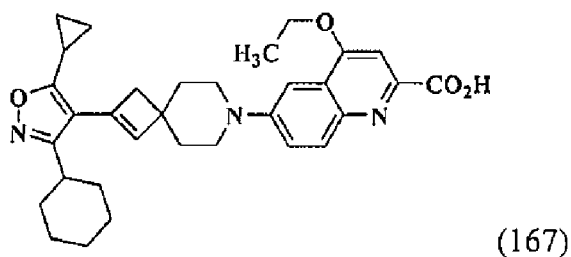


用2-(三氟甲氧基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例126所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 619.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, $J=9.77$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47-7.61 (m, 5H), 5.82-5.99 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.23-2.35 (m, 1H), 1.56-1.86 (m, 4H), 1.05-1.33 (m, 4H); FXR EC_{50} = 494 nM。

【0423】

實例167

6-(2-(3-環己基-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-乙氧基喹啉-2-甲酸

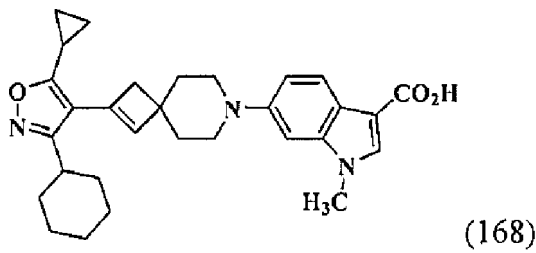


用環己烷甲醛置換2-(三氟甲基)苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例72所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 528.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.41 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.73 (br s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.17-1.61 (m, 8H), 1.51 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.47-1.16 (m, 6H), 1.11-0.94 (m, 4H); FXR $\text{EC}_{50} = 3096$ nM。

【0424】

實例168

6-(2-(3-環己基-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-甲酸



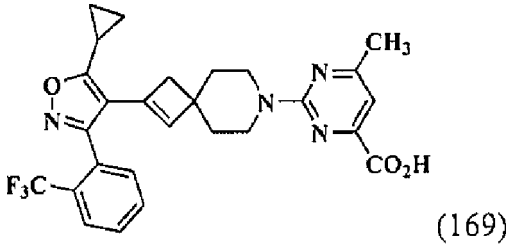
用環己烷甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例8所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 486.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 br (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (br s, 2H), 2.77-2.69 (m, 3H), 2.20 (tt, $J = 5.1, 8.7$ Hz, 1H), 2.04-1.64 (m, 8H), 1.52-1.19 (m, 6H), 1.12-0.94 (m, 4H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $\text{EC}_{50} = 3972$

nM。

【0425】

實例169

2-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸

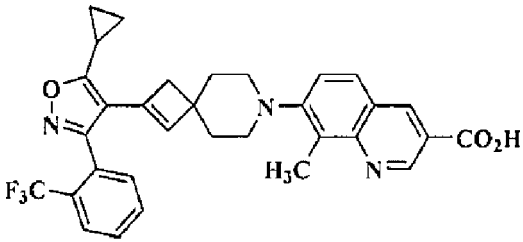


用2-(三氟甲基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例120所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 511.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (br d, $J=7.63$ Hz, 1H), 7.70-7.87 (m, 2H), 7.56 (br d, $J=7.32$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.64-5.92 (m, 1H), 3.97 (br d, $J=13.12$ Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.47 (br s, 4H), 1.15-1.26 (m, 2H), 1.11 (br d, $J=2.14$ Hz, 2H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC_{50} = 1300 nM。

【0426】

實例170

7-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-8-甲基喹啉-3-甲酸



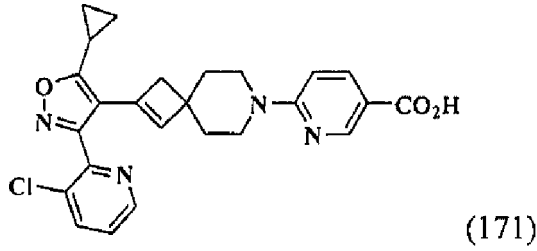
用2-(三氟甲基)苯甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法B中關於製

備實例132所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 560.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.10-8.23 (m, 1H), 8.04 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.44-7.67 (m, 3H), 7.18 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.87 (s, 3H), 3.48 (br dd, $J=5.09, 11.97$ Hz, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.04-3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18-2.35 (m, 1H), 1.61-1.97 (m, 4H), 1.04-1.36 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 1747$ nM。

【0427】

實例171

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼酸



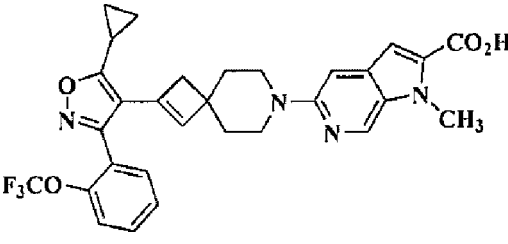
用3-氯吡啶甲醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法A中關於製備實例2所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 463.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=9.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8.2, 4.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.27 (dd, $J=10.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.41-2.24 (m, 3H), 1.53 (br t, $J=5.2$ Hz, 4H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.01 (d, $J=6.1$ Hz, 1H); FXR $EC_{50} = 1871$ nM。

【0428】

實例172

5-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]

壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸



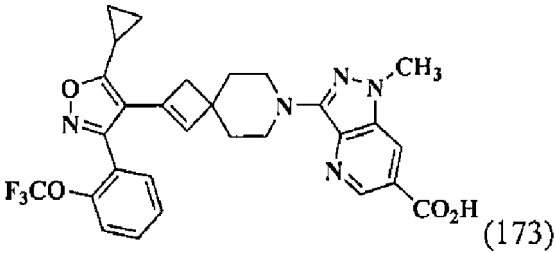
用5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例17所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 565.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.66-7.77 (m, 1H), 7.47-7.64 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.52-3.68 (m, 2H), 3.15 (br d, $J=9.16$ Hz, 2H), 2.38 (m, 3H), 1.52-1.78 (m, 4H), 1.09-1.37 (m, 4H); FXR EC_{50} = 2366 nM。

【0429】

實例173

3-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]

壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-6-甲酸



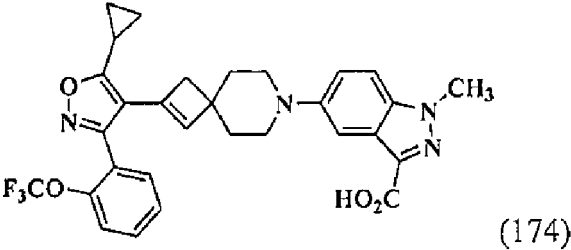
用3-溴-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯置換6-溴-4-乙氧基喹啉-2-甲酸甲酯，如通用方法B中關於製備實例113所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 566.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.40-7.63 (m, 3H), 5.91 (s,

1H), 3.83-3.84 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.36-2.44 (m, 2H), 2.32 (br s, 1H), 1.59-1.77 (m, 4H), 1.15-1.23 (m, 2H), 1.11 (br d, $J=2.44$ Hz, 2H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $EC_{50} = 2791$ nM。

【0430】

實例174

5-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸

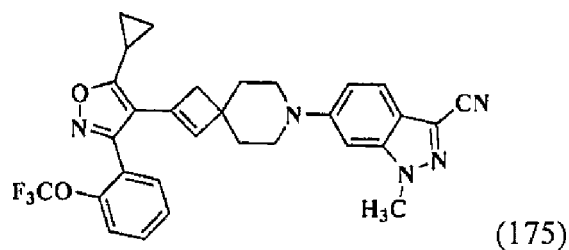


在通用方法D中關於製備實例100所描述之條件下，經由5-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈之水解來獲得標題化合物。MS (ESI) m/z : 565.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67-7.76 (m, 1H), 7.65 (br d, $J=9.16$ Hz, 1H), 7.48-7.61 (m, 3H), 7.38 (br d, $J=8.54$ Hz, 1H), 7.02-7.31 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.27 (br d, $J=4.58$ Hz, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 1.59-1.89 (m, 4H), 1.05-1.21 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 236$ nM。

【0431】

實例175

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈

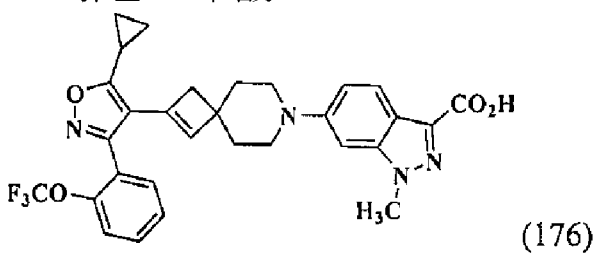


藉由使氮經由混合物鼓泡5分鐘來使5-環丙基-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(18 mg, 0.046 mmol)、6-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-甲腈(16.3 mg, 0.069 mmol)及Cs₂CO₃ (30.0 mg, 0.092 mmol)於二噁烷(154 μL)中之漿料脫氣。添加氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)(RuPhos-Pd-G2)(1.791 mg, 2.305 μmol)且密封反應混合物且加熱至90℃。在24小時之後，添加2 mL甲醇，過濾固體且在以下條件下經由製備型LC/MS純化濾液：管柱：XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95 乙腈:水(具有0.1%三氟乙酸)；移動相B：95:5 乙腈:水(具有0.1%三氟乙酸)；梯度：經25分鐘35-75% B，接著在100% B下保持5分鐘；流動速率：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且乾燥，得到6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲腈(11.1 mg, 0.019 mmol, 42%產率)。MS (ESI) *m/z*: 545.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63-7.80 (m, 4H), 7.48-7.62 (m, 3H), 7.32 (br d, *J*=9.77 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.80-6.18 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.19-3.51 (m, 2H), 3.04 (br t, *J*=9.16 Hz, 2H), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.54-1.81 (m, 4H), 1.03-1.33 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 3244 nM。

【0432】

實例176

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸

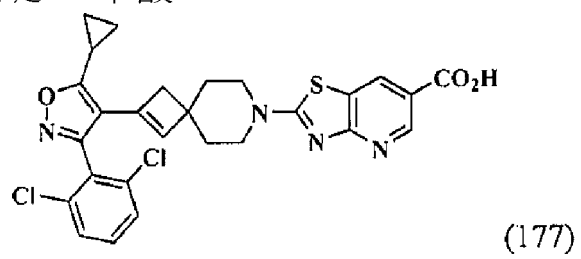


在通用方法D中關於製備實例100所描述之條件下，經由6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(實例175)之水解來獲得標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 565.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 (br d, *J*=8.85 Hz, 1H), 7.64-7.75 (m, 1H), 7.49-7.62 (m, 4H), 7.08 (br d, *J*=8.54 Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 5.80-6.02 (m, 1H), 4.01 (br s, 3H), 3.08 (br t, *J*=9.16 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.22-2.35 (m, 1H), 1.59-1.74 (m, 4H), 1.18 (br d, *J*=7.93 Hz, 2H), 1.11 (br d, *J*=2.14 Hz, 2H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC₅₀ = 2975 nM。

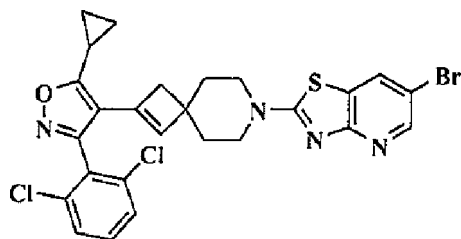
【0433】

實例177

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基) 噻唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲酸



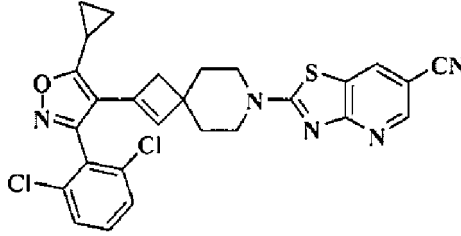
步驟1. 4-(7-(6-溴噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑



向5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)異噁唑(50 mg, 0.102 mmol, 通用方法A中描述之合成)及6-溴-2-氯噻唑并[4,5-b]吡啶(38.2 mg, 0.15 mmol)於DMA (0.25 mL)中之室溫溶液中添加碳酸鉍(83 mg, 0.26 mmol)。將反應混合物加熱至50°C 保持4小時且在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷, Isco 12 g管柱)純化粗反應混合物, 得到4-(7-(6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(51 mg, 0.082 mmol, 81%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J*=2.20 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=1.93 Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.68-3.94 (m, 2H), 3.40-3.63 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.14-2.28 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 5H), 1.28-1.39 (m, 3H), 1.10-1.22 (m, 2H)。

【0434】

步驟2. 2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



含有4-(7-(6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(30 mg, 0.051 mmol)、氧雜蒽膦(5.9 mg, 10.2 μmol)、Pd₂(dba)₃ (9.3 mg, 10.2 μmol)及氰化鋅(6.0

mg, 0.051 mmol)之微波小瓶用氮氣吹掃三次且接著添加無水DMF (0.5 mL)。在110°C下，在微波照射下加熱反應混合物1.5小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷，Isco 12 g管柱)純化殘餘物，得到呈膠狀之2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(15.5 mg, 0.028 mmol, 54%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54-8.79 (m, 1H), 7.87-8.19 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 2H), 5.71-5.87 (m, 1H), 3.75-4.02 (m, 2H), 3.63 (br d, *J*=3.96 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.12-2.36 (m, 2H), 1.79 (t, *J*=5.72 Hz, 4H), 1.62 (br s, 3H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.09-1.25 (m, 3H), 0.88 (dd, *J*=3.30, 7.92 Hz, 1H)。

【0435】

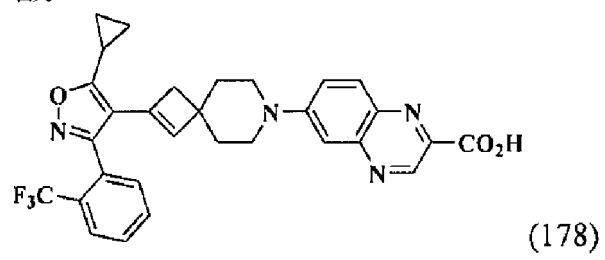
實例177. 2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸

在通用方法D中關於製備實例100所描述之條件下，經由2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈之水解來獲得標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 552.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.93 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 7.45-7.70 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 3.58-4.43 (m, 5H), 2.52 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.83 (t, *J*=5.72 Hz, 4H), 1.10-1.43 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 121 nM。

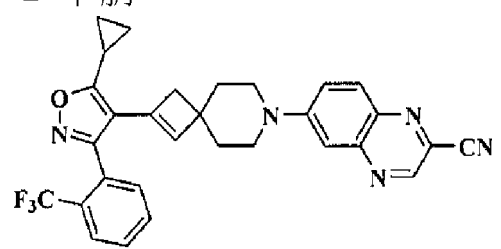
【0436】

實例178

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸



步驟1. 6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲腈



藉由使氮氣經由混合物鼓泡5分鐘來使5-環丙基-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑(30 mg, 0.08 mmol, 通用方法A中描述之合成)、6-氯喹啉-2-甲腈(18.7 mg, 0.10 mmol)及Cs₂CO₃(52.2 mg, 0.16 mmol)於二噁烷(0.40 mL)中之漿料脫氣。接著，添加氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)(RuPhos-Pd-G2)(3.11 mg, 4.01 μmol)且密封反應混合物且加熱至90 °C保持6小時。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷, Isco 12 g管柱)直接純化粗混合物，得到呈膠狀之6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲腈(31 mg, 0.056 mmol, 70%產率)。MS (ESI) *m/z*: 528.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.58 (dd, *J*=9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.61 (dt, *J*=13.4, 5.0 Hz, 2H),

3.38 (ddd, $J=13.0, 8.1, 4.4$ Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.15 (tt, $J=8.4, 5.1$ Hz, 1H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H)。

【0437】

實例178. 6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲酸

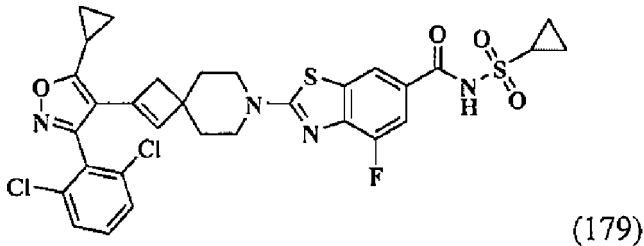
在通用方法D中關於製備實例100所描述之條件下，經由6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)喹啉-2-甲腈之水解來獲得標題化合物。MS (ESI) m/z : 547.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.82 (br d, $J=7.43$ Hz, 1H), 7.55-7.74 (m, 3H), 7.39-7.55 (m, 1H), 7.31 (d, $J=1.93$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.51-3.66 (m, 2H), 3.31-3.51 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.98-2.20 (m, 1H), 1.62-1.81 (m, 4H), 1.24-1.37 (m, 2H), 1.09-1.24 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 172$ nM。

【0438】

通用方法E

實例179

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(環丙基磺酰基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酰胺



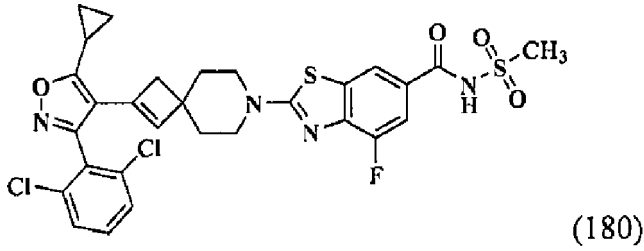
在氮氣下，在配備有磁性攪拌器之5 mL圓底燒瓶中，使2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并

[d]噻唑-6-甲酸(實例1, 15 mg, 0.03 mmol, 通用方法A中描述之合成)溶解於THF (0.26 mL)中。添加CDI (12.8 mg, 0.08 mmol)且在60°C下加熱混合物1小時, 接著添加環丙烷磺醯胺(12.7 mg, 0.10 mmol)及DBU (11.9 μ L, 0.08 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物6小時。在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗混合物: 管柱: XBridge C18, 19 \times 200 mm, 5 μ m粒子; 移動相A: 5:95 乙腈:水(具有0.1% TFA); 移動相B: 95:5 乙腈:水(具有0.1% TFA); 梯度: 經20分鐘5-100% B, 接著保持在100% B下; 流動速率: 20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且乾燥, 得到2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(環丙基磺醯基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲醯胺(12.0 mg, 0.02 mmol, 64%產率)。MS (ESI) m/z : 673.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (d, $J=1.54$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=1.43, 11.99$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=0.66$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 2.06-2.18 (s, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 4H), 0.64-0.92 (m, 8H); FXR EC_{50} = 13 nM。

【0439】

實例180

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-(甲基磺醯基)苯并[d]噻唑-6-甲醯胺



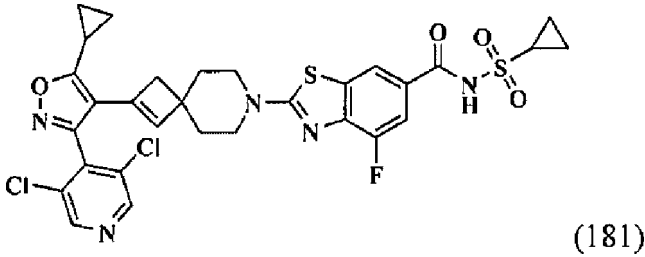
用甲烷磺醯胺置換環丙烷磺醯胺, 如通用方法E中關於製備實例179

所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 646.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.54-7.65 (m, 2H), 6.94-7.35 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28-2.44 (s, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 4H), 1.22 (br d, $J=7.93$ Hz, 2H), 1.12-1.18 (m, 2H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC_{50} = 35 nM。

【0440】

實例181

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(環丙基磺醯基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲醯胺

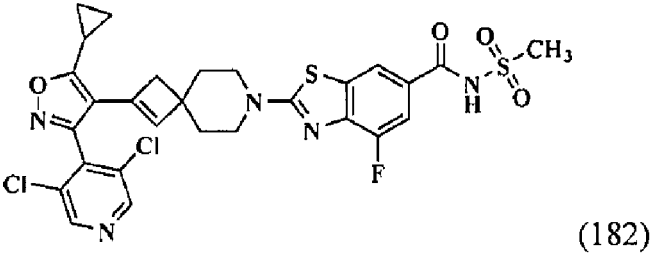


用3,5-二氯異菸鹼醛置換2,6-二氯苯甲醛，如通用方法E中關於製備實例179所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 674.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (br s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.92 (d, $J=1.38$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=1.24, 10.87$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.71-3.94 (m, 2H), 3.58 (ddd, $J=4.54, 7.84, 12.93$ Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.07-2.30 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 4H), 1.47 (dd, $J=1.93, 4.68$ Hz, 2H), 1.34 (dd, $J=2.34, 4.81$ Hz, 2H), 1.10-1.29 (m, 4H); FXR EC_{50} = 60 nM。

【0441】

實例182

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-(甲基磺醯基)苯并[d]噻唑-6-甲醯胺

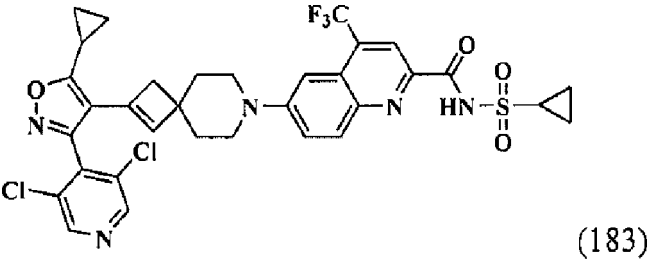


用甲烷磺醯胺置換環丙烷磺醯胺，如通用方法E中關於製備實例181所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 648.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 2H), 8.03 (d, $J=9.24$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.12-3.37 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.82 (br d, $J=2.42$ Hz, 7H), 1.13-1.44 (m, 8H), 0.91 (s, 3H); FXR EC₅₀ = 688 nM。

【0442】

實例183

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(環丙基磺醯基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲醯胺



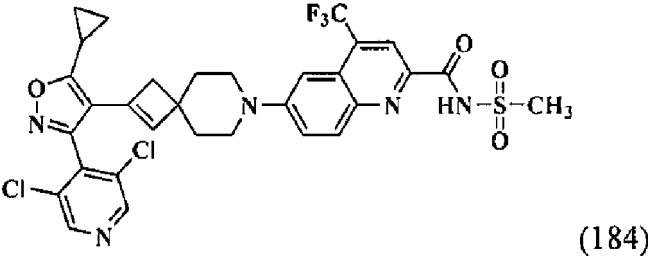
用6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(實例85)置換2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(實例1)，如通用方法E中關於製備實例179所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 718.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.62-8.83 (m, 1H), 8.43 (br d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.11 (br dd, $J=1.87$, 8.69 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.32-7.69 (m, 2H), 3.89-4.29 (m, 2H), 3.47-3.80 (m,

2H), 2.38-2.62 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 0.95-1.34 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 55 nM。

【0443】

實例184

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(甲基磺醯基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲醯胺

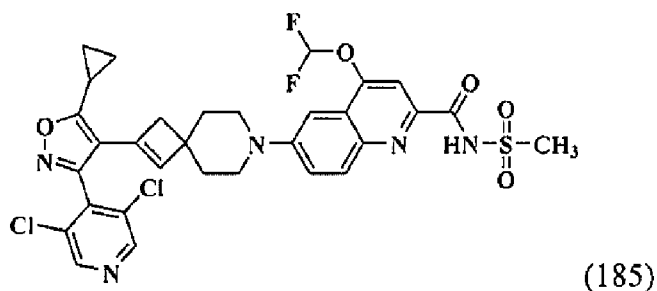


用甲烷磺醯胺置換環丙烷磺醯胺，如通用方法E中關於製備實例183所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 691.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.62-8.83 (m, 1H), 8.43 (br d, *J*=1.76 Hz, 1H), 8.11 (br dd, *J*=1.87, 8.69 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.32-7.69 (m, 2H), 3.89-4.29 (m, 2H), 3.47-3.80 (m, 2H), 2.38-2.62 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 0.95-1.34 (m, 5H); FXR EC₅₀ = 73 nM; 活體內小鼠(3 mg/kg, 在 6 h 下): *Cyp7a1* = -99%, *Fgf15* = +28x。

【0444】

實例185

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺醯基)喹啉-2-甲醯胺

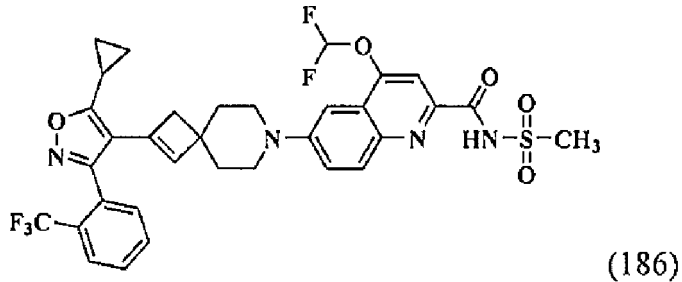


用6-溴-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲酸甲酯置換6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯，如通用方法E中關於製備實例184所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 690.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.75 (br s, 2H), 8.14 (br d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.10-7.65 (m, 2H), 5.81-6.14 (m, 1H), 3.67 (br d, $J=5.50$ Hz, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.54 (br s, 3H), 2.23-2.48 (m, 1H), 1.70-1.93 (m, 4H), 1.11-1.56 (m, 4H); FXR EC_{50} = 16 nM。

【0445】

實例186

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺醯基)喹啉-2-甲醯胺



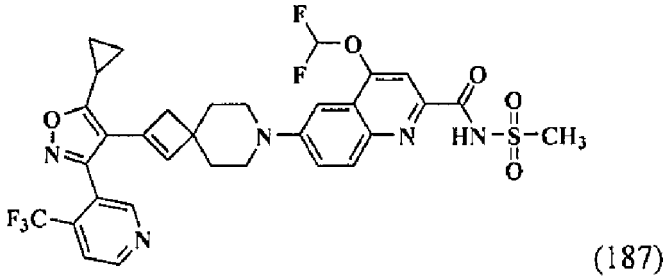
用2-(三氟甲基)苯甲醛置換3,5-二氯異菸鹼醛，如通用方法E中關於製備實例185所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 689.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.03 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67-7.81 (m, 4H), 7.51 (d, $J=7.15$ Hz, 1H), 7.20-7.49 (m, 1H), 7.32 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.50-3.68 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 2H), 2.42

(s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.67-1.87 (m, 4H), 1.14-1.29 (m, 4H);
FXR EC₅₀ = 13 nM。

【0446】

實例187

6-(2-(5-環丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺
[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺醯基)喹啉-2-甲醯胺

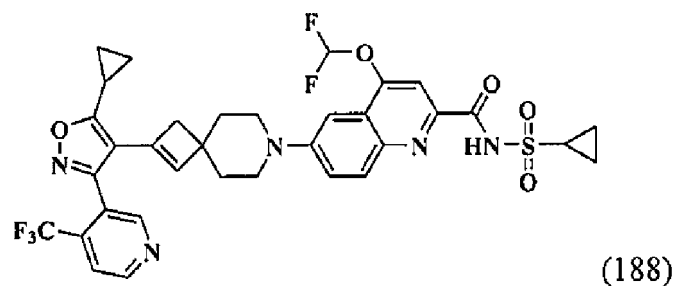


用4-(三氟甲基)菸鹼醛置換3,5-二氯異菸鹼醛，如通用方法E中關於
製備實例185所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 690.3 [M+H]⁺; ¹H
NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9
Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 4.8, 7.9 Hz, 1H), 7.86-
7.55 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H),
2.38-2.28 (m, 3H).1.66 (q, *J* = 7.1, 7.7 Hz, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), 歸因
於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC₅₀ = 63 nM。

【0447】

實例188

6-(2-(5-環丙基-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺
[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(環丙基磺醯基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲醯胺

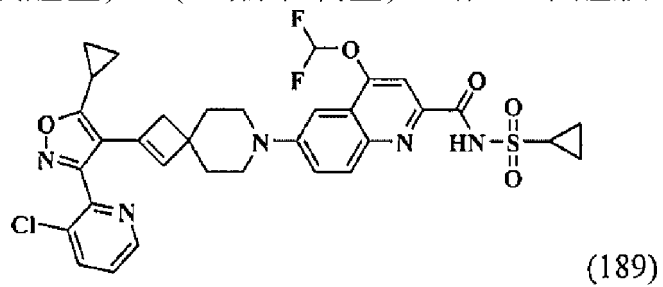


用環丙烷磺醯胺置換甲烷磺醯胺，如通用方法E中關於製備實例187所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 716.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 4.7, 8.0$ Hz, 1H), 7.84-7.49 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.38-3.19 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.25-1.01 (m, 8H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $\text{EC}_{50} = 43$ nM。

【0448】

實例189

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(環丙基磺醯基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲醯胺



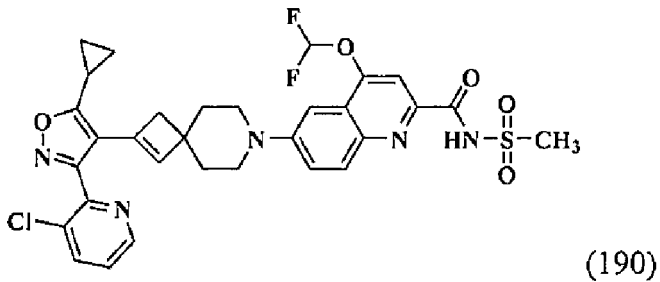
用3-氯吡啶甲醛置換4-(三氟甲基)菸鹼醛，如通用方法E中關於製備實例188所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 682.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.84-7.45 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.04 (br s, 1H), 2.38-2.28 (m, 3H), 1.73-1.61

(m, 4H), 1.26-0.87 (m, 8H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $EC_{50} = 48 \text{ nM}$ 。

【0449】

實例190

6-(2-(3-(3-氯吡啶-2-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺醯基)喹啉-2-甲醯胺

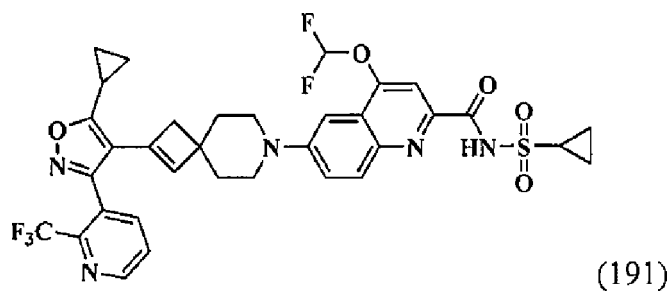


用甲烷磺醯胺置換環丙烷磺醯胺，如通用方法E中關於製備實例189所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 655.8 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.90-7.55 (m, 4H), 7.16 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.23-1.10 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 168 \text{ nM}$ 。

【0450】

實例191

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(環丙基磺醯基)-4-(二氟甲氧基)喹啉-2-甲醯胺

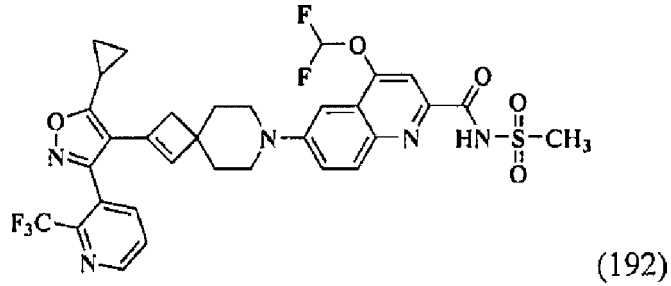


用2-(三氟甲基)菸鹼醛置換4-(三氟甲基)菸鹼醛，如通用方法E中關於製備實例188所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 716.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.88-7.54 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.09 (dq, $J = 3.6, 4.2, 8.1$ Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 4H), 1.26-0.97 (m, 8H), 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR $\text{EC}_{50} = 140$ nM。

【0451】

實例192

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(二氟甲氧基)-N-(甲基磺醯基)喹啉-2-甲醯胺



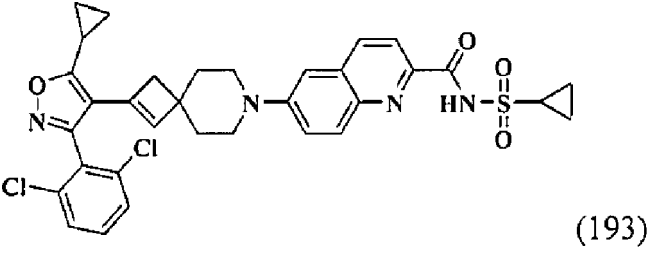
用甲烷磺醯胺置換環丙烷磺醯胺，如通用方法E中關於製備實例191所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 690.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.77-7.42 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.39-2.27 (m,

3H), 1.74-1.57 (m, 4H), 1.26-1.07 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 238 nM。

【0452】

實例193

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(環丙基磺醯基)喹啉-2-甲醯胺

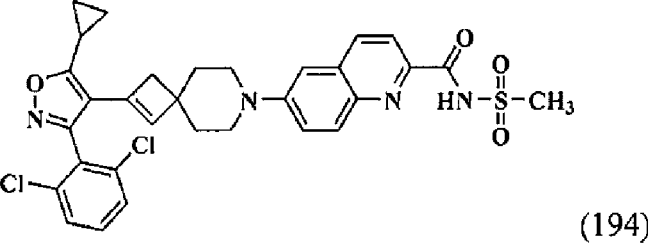


用6-溴喹啉-2-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸乙酯，如關於製備實例179所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 649.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (d, *J*=8.58 Hz, 1H), 7.94-8.05 (m, 2H), 7.73 (br d, *J*=9.51 Hz, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.60 (dd, *J*=7.24, 8.92 Hz, 1H), 7.18-7.33 (m, 1H), 5.76-6.04 (m, 1H), 3.55 (br d, *J*=12.79 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.27-2.41 (m, 2H), 1.56-1.74 (m, 4H), 1.05-1.27 (m, 8H) 歸因於水信號抑制之其他信號丟失; FXR EC₅₀ = 178 nM。

【0453】

實例194

6-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-(甲基磺醯基)喹啉-2-甲醯胺

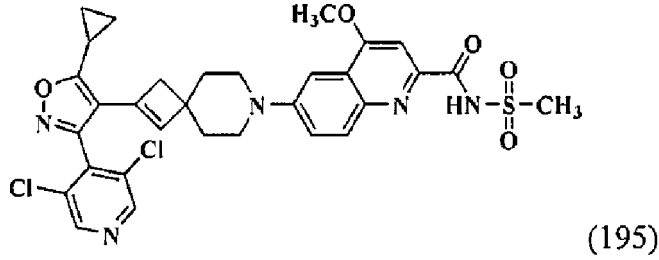


用甲烷磺醯胺置換環丙烷磺醯胺，如通用方法E中關於製備實例193所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 623.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (d, $J=8.54$ Hz, 1H), 7.94-8.07 (m, 2H), 7.75 (dd, $J=2.14$, 9.46 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.26 (d, $J=2.14$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.47-3.69 (m, 2H), 3.06-3.39 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (m, 3H), 1.53-1.84 (m, 4H), 0.93-1.29 (m, 4H); FXR EC_{50} = 255 nM。

【0454】

實例195

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基-N-(甲基磺醯基)喹啉-2-甲醯胺

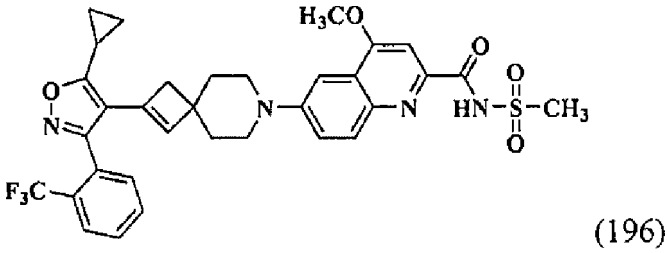


用6-溴-4-甲氧基喹啉-2-甲酸甲酯置換6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯，如通用方法E中關於製備實例184所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 653.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.73 (s, 2H), 8.15 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.83-7.98 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 5.85-6.07 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.59-3.80 (m, 2H), 3.47 (br d, $J=13.20$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.74-2.02 (m, 4H), 1.19-1.32 (m, 4H); FXR EC_{50} = 75 nM。

【0455】

實例196

6-(2-(5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-甲氧基-N-(甲基磺醯基)喹啉-2-甲醯胺

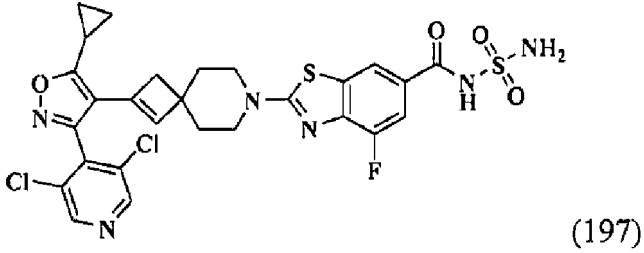


用2-(三氟甲基)苯甲醛置換3,5-二氯異菸鹼醛，如通用方法E中關於製備實例195所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 653.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.08 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 7.89 (br d, $J=7.15$ Hz, 1H), 7.69-7.83 (m, 4H), 7.42-7.57 (m, 2H), 5.63-5.98 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.21 (m, 4H); FXR EC_{50} = 155 nM。

【0456】

實例197

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-胺磺醯基苯并[d]噻唑-6-甲醯胺



用硫酸二醯胺置換環丙烷磺醯胺，如通用方法E中關於製備實例181所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 649.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (br d, $J=11.28$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.66-3.84 (m, 2H), 3.44-3.59 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.07-2.21 (m, 1H), 1.72 (br s, 4H), 1.21-1.34 (m, 2H), 1.16 (br d, $J=6.05$ Hz,

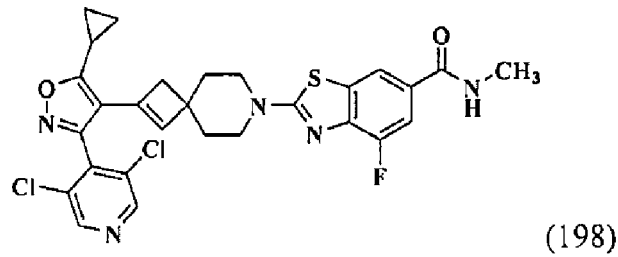
2H); FXR EC₅₀ = 381 nM。

【0457】

通用方法F

實例198

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-甲基苯并[d]噻唑-6-甲醯胺

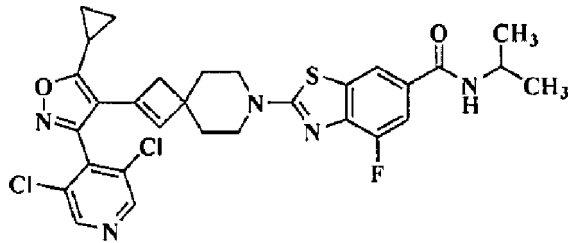


使2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(15 mg, 0.03 mmol)溶解於DCE (1 mL)中。向反應混合物中添加2,4,6-三氧化2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷(T3P)(0.03 mL, 0.05 mmol)，接著添加甲胺(1.6 mg, 0.05 mmol)及吡啶(6.4 μ L, 0.08 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液6小時。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷，Isco 12 g管柱)直接純化粗反應混合物，得到呈白色固體狀之2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-甲基苯并[d]噻唑-6-甲醯胺(10 mg, 0.016 mmol, 62%產率)。MS (ESI) *m/z*: 584.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 2H), 7.85 (d, *J*=1.54 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=1.54, 11.22 Hz, 1H), 6.04 (br d, *J*=4.62 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.65-3.88 (m, 2H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.01 (d, *J*=4.84 Hz, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.06-2.24 (m, 1H), 1.66-1.89 (m, 4H), 1.32 (dd, *J*=2.53, 4.95 Hz, 2H), 1.07-1.21 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 311 nM。

【0458】

實例199

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟-N-異丙基苯并[d]噻唑-6-甲醯胺



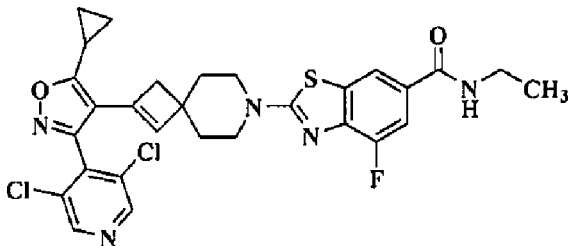
(199)

用異丙胺置換甲胺，如通用方法F中關於製備實例198所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 612.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 2H), 7.76-7.95 (m, 1H), 7.38 (d, $J=11.22$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.64-3.93 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.73-1.94 (m, 4H), 1.32 (m, 2H), 1.26 (d, $J=6.60$ Hz, 6H), 1.20 (m, 2H); FXR EC_{50} = 431 nM。

【0459】

實例200

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-N-乙基-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲醯胺



(200)

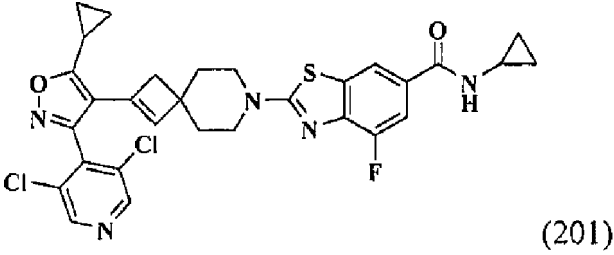
用乙胺置換甲胺，如通用方法F中關於製備實例198所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 598.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 2H), 7.78 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=1.54, 11.22$ Hz, 1H),

6.02 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.30-3.56 (m, 5H), 2.37 (s, 2H), 1.98-2.21 (m, 2H), 1.45-1.77 (m, 7H), 0.74-1.33 (m, 13H); FXR EC_{50} = 68 nM。

【0460】

實例201

N-環丙基-2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲醯胺

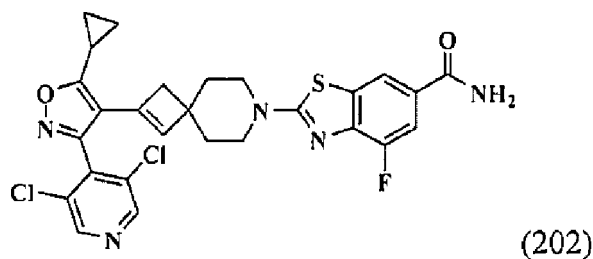


用環丙胺置換甲胺，如通用方法F中關於製備實例198所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 610.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.63 (s, 2H), 7.83 (d, J =1.54 Hz, 1H), 7.36 (dd, J =1.54, 11.22 Hz, 1H), 6.20 (br d, J =2.64 Hz, 1H), 3.76 (td, J =5.06, 13.20 Hz, 2H), 3.45-3.64 (m, 2H), 2.89 (dt, J =3.30, 6.93 Hz, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.18 (tt, J =5.03, 8.39 Hz, 1H), 1.69-1.81 (m, 4H), 1.31 (dd, J =2.53, 4.95 Hz, 2H), 1.13-1.24 (m, 2H), 0.87 (br d, J =5.50 Hz, 2H), 0.55-0.69 (m, 2H); FXR EC_{50} = 150 nM。

【0461】

實例202

2-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲醯胺

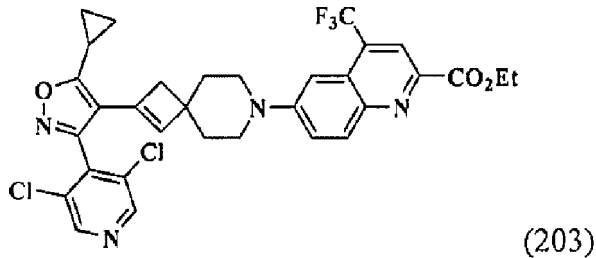


用氯化銨置換甲胺，如通用方法F中關於製備實例198所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 570.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.63 (s, 2H), 7.92 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=1.54, 11.66$ Hz, 1H), 5.72-5.99 (m, 1H), 3.72 (br d, $J=13.64$ Hz, 2H), 3.43-3.57 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 4H), 1.08-1.17 (m, 4H); FXR $EC_{50} = 155$ nM。

【0462】

實例203

6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯



藉由使氮氣經由混合物鼓泡5分鐘來使5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)異噁唑(0.1 g, 0.27 mmol, 通用方法A中描述之合成)、6-氯-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯(0.097 g, 0.32 mmol)及 Cs_2CO_3 (0.17 g, 0.53 mmol)於二噁烷(1.8 mL)中之漿料脫氣。接著，添加氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈦(II)(RuPhos-Pd-G2)(10.3 mg, 0.013 mmol)且密封反應混合物且加熱至70°C。在加熱3小時之後，反應混合物用EtOAc稀釋，過濾且

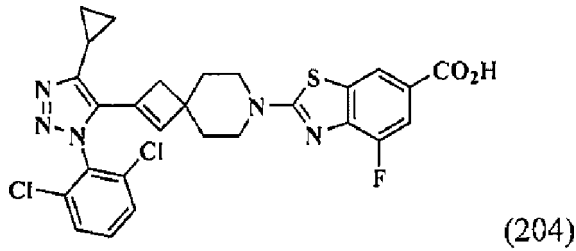
在真空中濃縮濾液。在SiO₂上藉由急驟層析(0-80% EtOAc/己烷，Isco 40 g管柱)純化殘餘物，得到呈紅色固體狀之6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯(61.7 mg，0.095 mmol，36%產率)。MS (ESI) *m/z*: 643.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.57 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.34 (ddd, *J*=12.8, 8.6, 4.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.50 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 946 nM。

【0463】

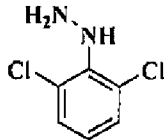
通用方法G

實例204

2-(2-(4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



步驟1. (2,6-二氯苯基)肼

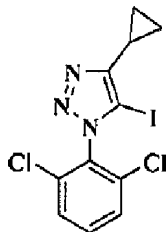


向2,6-二氯苯胺(5.0 g，30.9 mmol)於TFA (50 mL)中之溶液中添加水(10 mL)。使反應混合物冷卻至0℃且經0.5小時添加亞硝酸鈉(2.1 g，30.9 mmol)，接著逐漸添加溶解於最小體積之水中之疊氮化鈉(5.1 g，

78.0 mmol)。在0℃下攪拌混合物10分鐘且使其升溫至室溫。在2小時之後，過濾反應混合物，用水洗滌固體，風乾且收集。濾液用EtOAc稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。在SiO₂上藉由急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物。合併先前分離之固體及來自層析之產物，得到呈褐色固體狀之2-疊氮基-1,3-二氯苯(5.6 g, 29.9 mmol, 97%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.06 (t, *J*=8.1 Hz, 1H)。

【0464】

步驟2. 4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-5-碘基-1H-1,2,3-三唑

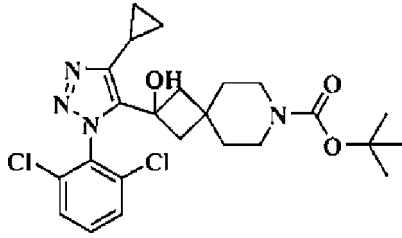


向2-疊氮基-1,3-二氯苯(4.5 g, 23.7 mmol)於THF (120 mL)中之室溫溶液中添加碘化鉀(15.8 g, 95 mmol)及六水合過氯酸銅(II)(15.8 g, 42.7 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物5分鐘，接著添加DBU (3.9 mL, 26.1 mmol)及環丙基乙炔(2.3 mL, 27.3 mmol)。在室溫下攪拌所得棕色混合物隔夜。反應混合物經由SiO₂墊過濾且在真空中濃縮至乾燥。在SiO₂上藉由急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-5-碘基-1H-1,2,3-三唑(1.8 g, 4.8 mmol, 20%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.55 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.14-1.21 (m, 2H), 1.03-1.10 (m, 2H)。

【0465】

步驟3. 2-(4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-羥基-

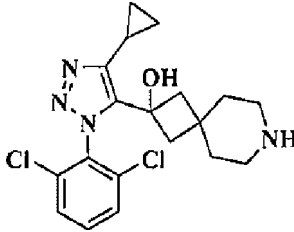
7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯



向4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-5-碘基-1H-1,2,3-三唑(0.2 g, 0.53 mmol)於THF (2.1 mL)中之-78°C溶液中緩慢添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中, 0.26 mL, 0.66 mmol), 得到深棕色溶液。在5分鐘之後, 經由注射器緩慢添加2-側氧基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(0.15 g, 0.63 mmol)於0.25 mL THF中之溶液。反應在-78°C下繼續進行2小時且使其達到0°C保持45分鐘。藉由緩慢添加約1 mL MeOH來淬滅反應且接著在SiO₂上濃縮以用於純化。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷, Isco 24 g管柱)純化殘餘物, 得到呈白色發泡體狀之2-(4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(75 mg, 0.15 mmol, 29%產率)。

【0466】

步驟4. 2-(4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-醇

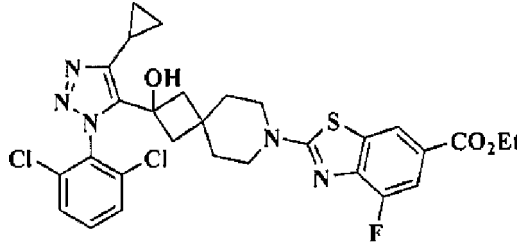


使2-(4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(75 mg, 0.152 mmol)溶解於TFA (117 µL, 1.520 mmol)中。在1小時之後, 在真空中移除過量TFA。固體在真空中乾

燥隔夜且接著直接用於下一步驟中。MS (ESI) m/z : 393.1 $[M+H]^+$ 。

【0467】

步驟5. 2-(2-(4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯



向三氟乙酸2-(4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-醇(38.6 mg, 0.08 mmol)於DMA (0.22 mL)中之室溫溶液中相繼添加碳酸鉀(61.9 mg, 0.19 mmol)及2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(34.7 mg, 0.11 mmol)且將反應混合物加熱至90℃。在加熱2小時之後，將粗反應混合物直接裝載至12 g Isco SiO₂濾筒上以用於藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷，Isco 12 g管柱)純化，得到2-(2-(4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(48 mg, 0.08 mmol, 100%產率)。MS (ESI) m/z : 616.2 $[M+H]^+$ 。

【0468】

實例204. 2-(2-(4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

向含有2-(2-(4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(中間物33, 10 mg, 0.02 mmol)之小瓶中相繼添加氯氧化磷(V)(45.4 μL, 0.49 mmol)及Et₃N (22.6 μL, 0.16 mmol)。將反應混合物加熱至60℃保持5小時且在真空中

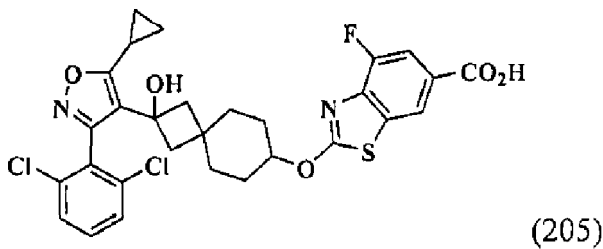
濃縮以移除過量POCl₃。使殘餘物溶解於THF (133 μL)、水(53.3 μL)、MeOH (13.33 μL)中且向混合物中添加單水合氫氧化鋰(8.4 mg, 0.20 mmol)。密封反應容器且加熱至80℃且在加熱度過週末之後，用1 N HCl淬滅，用MeOH稀釋且過濾。在以下條件下經由製備型LC/MS純化溶液：管柱：XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；移動相B：95:5 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；梯度：經19分鐘10-60% B，接著在100% B下保持5分鐘；流動速率：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發來乾燥，得到2-(2-(4-環丙基-1-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(4.6 mg, 8.1 mmol, 40%產率)。MS (ESI) *m/z*: 570.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.58 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.73 (br d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.53 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 4H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.99 (br d, *J*=2.7 Hz, 2H); FXR EC₅₀ = 26 nM。

【0469】

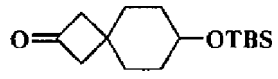
通用方法H

實例205

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



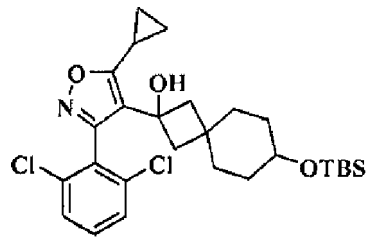
步驟1. 7-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)螺[3.5]壬-2-酮



向7-羥基螺[3.5]壬-2-酮(0.25 g, 1.6 mmol)及咪唑(0.22 g, 3.2 mmol)於DCM (5 mL)中之0°C溶液中緩慢添加第三丁基二甲基氯矽烷(0.28 g, 1.9 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液。移除冰浴且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空中濃縮反應混合物且將殘餘物分配於EtOAc與飽和NaHCO₃水溶液之間。分離有機相，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之7-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)螺[3.5]壬-2-酮(0.408 g, 1.520 mmol, 94%產率)。MS (ESI) *m/z*: 269.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.90-3.56 (m, 1H), 2.75 (br d, *J*=5.5 Hz, 4H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

【0470】

步驟2. 7-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-2-醇

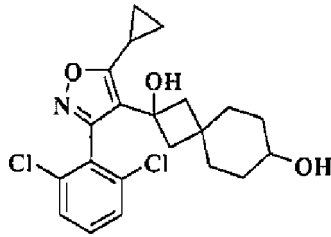


向4-溴-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(0.49 g, 1.5 mmol, 通用方法A中描述之合成)於THF (5.9 mL)中之-78°C溶液中緩慢添加正丁基鋰(0.74 mL, 1.8 mmol)，得到淺棕色溶液。在10分鐘之後，以於約3 mL THF中之溶液形式添加7-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)螺[3.5]壬-2-酮(0.40 g, 1.5 mmol)。反應在-78°C下繼續進行且在30分鐘後，藉由緩慢添

加5 mL MeOH來淬滅且接著在真空中濃縮。在SiO₂上藉由急驟層析(0-30% EtOAc/己烷，40g Isco SiO₂濾筒)純化所得殘餘物，得到呈白色發泡體狀之7-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-2-醇(0.48 g，0.92 mmol，62%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.41 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.21-2.08 (m, 3H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.60 (br d, *J*=12.1 Hz, 2H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.34-1.18 (m, 6H), 1.17-1.08 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

【0471】

步驟3. 2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬烷-2,7-二醇

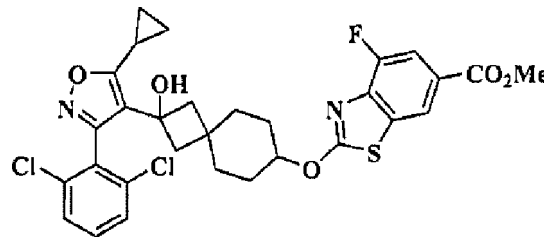


向7-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-2-醇(0.23 g，0.43 mmol)於THF (2 mL)中之室溫溶液中添加氟化四丁基銨(1 M於THF中，0.86 mL，0.86 mmol)。攪拌反應混合物隔夜，用1.5 M磷酸鉀水溶液淬滅且用EtOAc萃取兩次。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。在SiO₂上藉由急驟層析(24 g，經7分鐘0-100% EtOAc/己烷，接著在100%下保持5分鐘，Isco 24 g SiO₂管柱)純化殘餘物，得到呈白色發泡體狀之2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬烷-2,7-二醇(0.16 g，0.39 mmol，91%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.42 (m, 2H),

7.41-7.35 (m, 1H), 3.57 (br s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.22-2.09 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H), 1.36-1.23 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 3H)。

【0472】

步驟4. 2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3,5]壬-7-基氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯



在室溫下，向2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬烷-2,7-二醇(33 mg，0.081 mmol)於無水THF (1 mL)中之溶液中添加KO^tBu (19.0 mg，0.17 mmol)。在5分鐘之後，添加2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(28.1 mg，0.097 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。反應物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且所得混合物用EtOAc萃取三次。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。在SiO₂上藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷，Isco 12 g管柱)純化殘餘物，得到呈白色發泡體狀之2-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-7-基)氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(33 mg，0.053 mmol，66%產率)。MS (ESI) *m/z*: 617.2 [M+H]⁺。

【0473】

實例205. 2-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3,5]壬-7-基)氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

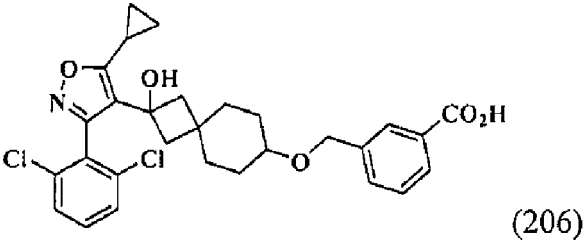
向2-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-

7-基)氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(33 mg, 0.053 mmol)之混合物中添加MeOH (0.1 mL)、水(0.40 mL)及THF (0.50 mL), 接著添加單水合氫氧化鋰(9.1 mg, 0.22 mmol)。在70°C下攪拌反應混合物30分鐘且在真空中濃縮以移除THF及MeOH。反應混合物用1 N HCl水溶液中中和至約pH 4且所得懸浮液用EtOAc萃取三次。合併之EtOAc萃取物在真空中濃縮且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗物質：管柱：XBridge C18, 19×200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；移動相B：95:5 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；梯度：經19分鐘20-100% B, 接著在100% B下保持5分鐘。合併所需溶離份且濃縮, 得到呈灰白色固體狀之2-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3,5]壬-7-基)氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(5 mg, 8.2 μmol, 15%產率)。MS (ESI) m/z : 603.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (br s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 5.18-5.02 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.17-1.02 (m, 4H); GAL-FXR EC_{50} = 2618 nM。

【0474】

實例206

3-(((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-7-基)氧基)甲基)苯甲酸



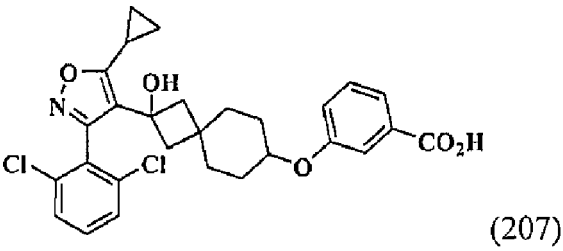
用3-(溴甲基)苯甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯，如通用方法H中關於製備實例205所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 542.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90-7.78 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.41-1.17 (m, 4H), 1.16-1.03 (m, 5H); GAL-FXR EC_{50} = 4711 nM。

【0475】

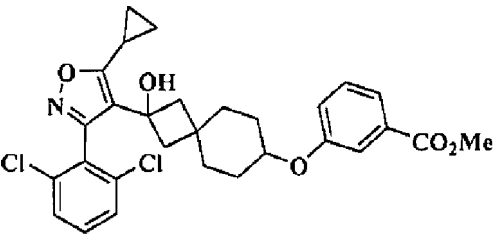
通用方法I

實例207

3-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸



步驟1. 3-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸甲酯



在密封小瓶中，使2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬烷-2,7-二醇(30 mg, 0.073 mmol, 通用方法H中描述之合成)、3-羥基苯甲酸甲酯(12.3 mg, 0.081 mmol)、Bu₃P (0.029 mL, 0.12 mmol)及1,1'-(氮雜二羰基)二哌啶(29.7 mg, 0.12 mmol)溶解於無水二噁烷(0.3 mL)中。在攪拌下，在110°C下加熱反應混合物兩小時。在冷卻至室溫後，混合物用水稀釋且用EtOAc萃取三次。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。在SiO₂上藉由急驟層析(0-50% EtOAc/己烷，Isco 12 g管柱)純化殘餘物，得到呈白色發泡體狀之3-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸甲酯(10 mg, 0.018 mmol, 25%產率)。MS (ESI) *m/z*: 542.2 [M+H]⁺。

【0476】

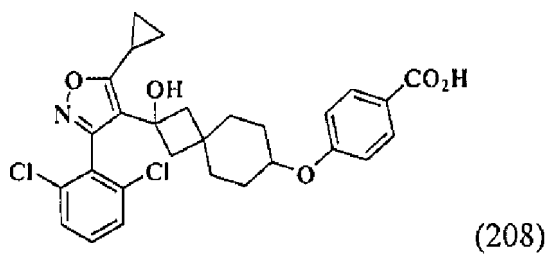
實例207. 3-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸

如通用方法H關於製備實例206中所描述來實現3-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸甲酯之水解。MS (ESI) *m/z*: 528.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.46 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.12 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.35-4.21 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 4473 nM。

【0477】

實例208

4-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-7-基)氧基)苯甲酸

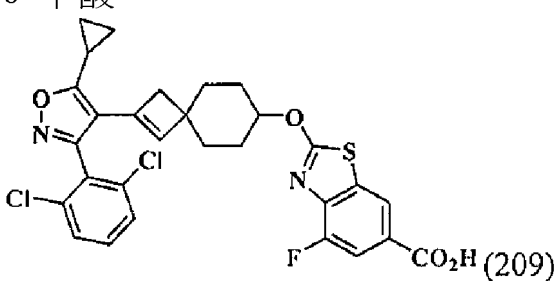


用4-羥基苯甲酸乙酯置換3-羥基苯甲酸甲酯，如通用方法I中關於製備實例207所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 528.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.92 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 4H); GAL-FXR EC_{50} = 6660 nM。

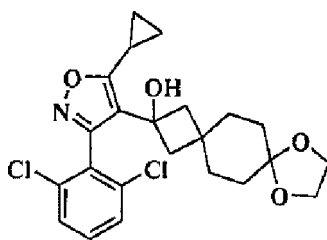
【0478】

實例209

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



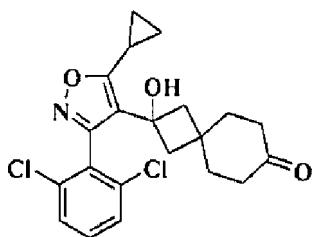
步驟1. 2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8,11-二氧雜二螺[3.2.4^{7.2}]⁴十三-2-醇



向4-溴-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(0.80 g, 2.4 mmol, 通用方法A中描述之合成)於THF (9.6 mL)中之-78°C溶液中緩慢添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中, 1.2 mL, 3.0 mmol)。在10分鐘之後, 添加8,11-二氧雜二螺[3.2.4^{7.2}⁴]十三-2-酮(0.47 mg, 2.4 mmol)於約0.5 mL THF中之溶液。在30分鐘後, 藉由緩慢添加約5 mL MeOH淬滅反應物且接著在真空中濃縮至乾燥。在SiO₂上藉由急驟層析(0-60% EtOAc/己烷, Isco 40 g管柱)純化所得殘餘物, 得到呈白色發泡體狀之2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8,11-二氧雜二螺[3.2.4^{7.2}⁴]十三-2-醇(0.76 g, 1.69 mmol, 70%產率)。

【0479】

步驟2. 2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-7-酮

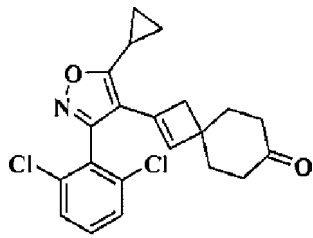


在室溫下, 向2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-8,11-二氧雜二螺[3.2.4^{7.2}⁴]十三-2-醇(0.40 g, 0.89 mmol)於MeOH (4 mL)及水(4 mL)中之混合物中添加單水合對甲苯磺酸(84 mg, 0.44 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時且再添加單水合對甲苯磺酸(84 mg, 0.44 mmol)。在一小時之後, 反應物用1 M K₂HPO₄ (20 mL)淬滅且用EtOAc

萃取兩次。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。在 SiO_2 上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/hex，Isco 24 g管柱)純化殘餘物，得到呈灰白色發泡體狀之2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-7-酮(0.32 g，0.79 mmol，89%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.43 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 5H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.75 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.33-1.24 (m, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H)。

【0480】

步驟3. 2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-酮

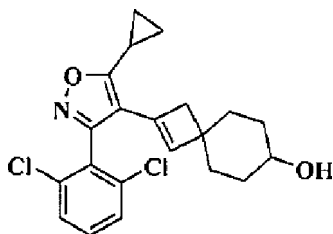


向含有2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-7-酮(0.37 g，0.91 mmol)之反應瓶中添加TFA (1 mL，13.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘且在真空中濃縮。用EtOAc稀釋殘餘物，用1 M K_2HPO_4 、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。在 SiO_2 上藉由急驟層析(0-30% EtOAc/己烷，Isco 24 g濾筒)純化殘餘物，得到呈白色發泡體狀之2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-酮(0.28 g，0.73 mmol，80%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.18 (tt, $J=8.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.99-1.82 (m, 4H), 1.34-1.28

(m, 2H), 1.21-1.12 (m, 2H)。

【0481】

步驟4. 2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-醇



在0℃下，以若干份形式向2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-酮(165 mg, 0.42 mmol)於MeOH (2.1 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (17.7 mg, 0.47 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘且在真空中濃縮。用EtOAc稀釋殘餘物，用H₂O及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/己烷，Isco 12 g管柱)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-醇(0.14 g, 0.36 mmol, 84%產率)。

【0482】

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

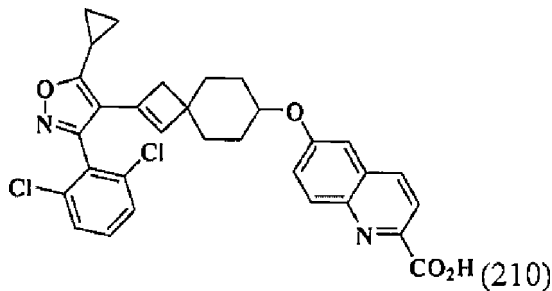
用2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-醇置換2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬烷-2,7-二醇，如通用方法H中關於製備實例205所描述來製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 585.1 [M+H]⁺; NMR表示異構體之1:1混合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 2H), 7.78-7.56 (m, 8H), 6.00 (s, 1H), 5.77 (s, 1H),

5.29-5.11 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.38-2.19 (m, 4H), 2.09-1.74 (m, 8H), 1.69-1.47 (m, 8H), 1.23-1.17 (m, 4H), 1.13-1.08 (m, 4H); FXR EC₅₀ = 1281 nM。

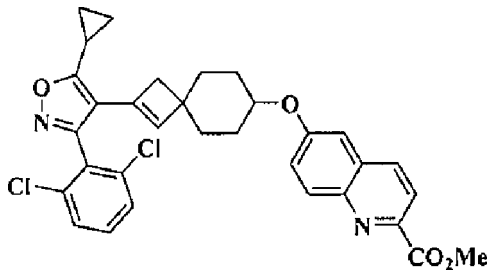
【0483】

實例210

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



步驟1. 6-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧基)喹啉-2-甲酸甲酯



使2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-醇(32 mg, 0.082 mmol)、6-羥基喹啉-2-甲酸甲酯(20 mg, 0.098 mmol)、1,1'-(氮雜二羰基)二哌啶(33 mg, 0.13 mmol)及Bu₃P (32 μL, 0.13 mmol)溶解於無水二噁烷(0.41 mL)中。在密封壓力瓶中，在100℃下攪拌反應混合物隔夜。在冷卻至室溫後，添加水，且用EtOAc萃取所得混合物兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。在SiO₂上藉由急驟層析(0-60% EtOAc/己烷，10分鐘梯度，接著在60%下保持5

分鐘，Isco 12 g濾筒)純化殘餘物，得到呈無色油狀之6-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧基)喹啉-2-甲酸甲酯(24 mg，0.042 mmol，51%產率，非對映異構體之混合物)。

【0484】

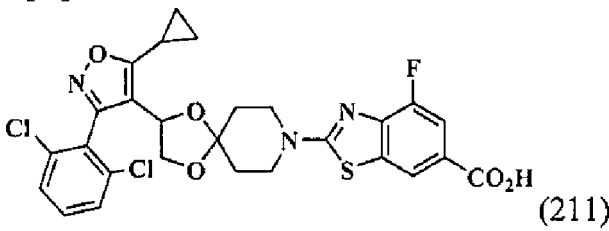
實例210. 6-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧基)喹啉-2-甲酸

用6-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)螺[3.5]壬-1-烯-7-基)氧基)喹啉-2-甲酸甲酯置換2-((2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-2-羥基螺[3.5]壬-7-基)氧基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯，如通用方法H中關於製備實例205所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 560.9 $[M+H]^+$; 1H NMR表示1:1混合物。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41-8.32 (m, 2H), 8.03 (d, $J=8.5$ Hz, 4H), 7.70-7.56 (m, 6H), 7.50-7.38 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.64-4.43 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.71-1.41 (m, 12H), 1.24-1.18 (m, 4H), 1.12-1.07 (m, 4H); FXR EC_{50} = 485 nM。

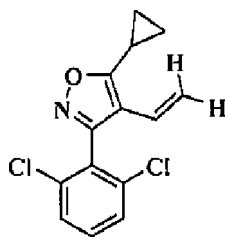
【0485】

實例211

2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,4-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸



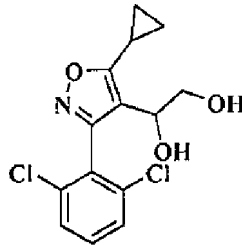
步驟1. 5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-乙烯基異噁唑



在0℃下，經10分鐘向溴化甲基三苯基鏷(1.1 g，3.2 mmol)於THF (7.5 mL)中之溶液中逐滴添加KO^tBu (1 M於THF中，3.8 mL，3.8 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘，接著添加5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-甲醛(0.6 g，2.1 mmol，通用方法C中描述之合成)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘且在SiO₂上藉由急驟層析(0-25% EtOAc/己烷)直接純化，得到呈白色結晶固體狀之5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-乙炔基異噁唑(0.59 g，2.1 mmol，99%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 6.39 (dd, *J*=17.9, 11.6 Hz, 1H), 5.11 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 5.07-4.98 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 1H), 1.32-1.24 (m, 2H), 1.15 (br dd, *J*=8.1, 2.3 Hz, 2H)。

【0486】

步驟2. 1-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烷-1,2-二醇

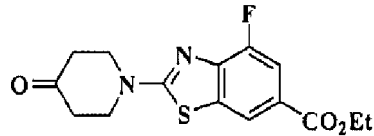


向5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-4-乙炔基異噁唑(0.50 g，1.8 mmol)於THF (5.3 mL)及水(5.3 mL)中之0℃溶液中相繼添加N-氧化4-甲基嗎啉(0.31 g，2.7 mmol)及四氧化鐵(2.5%於^tBuOH中，0.36 mL，0.036 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物2小時且接著使其升溫至室溫。在攪拌隔夜之後，反應混合物用EtOAc稀釋且用水洗滌。使有機物濃縮成粗固體，

接著在SiO₂上藉由急驟層析(0-75% EtOAc/己烷)純化，得到呈灰白色結晶固體狀之1-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烷-1,2-二醇(0.49 g，1.5 mmol，87%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.45 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 2.42 (br d, *J*=1.93 Hz, 1H), 2.34 (ddd, *J*=3.58, 5.02, 8.46 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.29-1.36 (m, 1H), 1.21-1.28 (m, 1H), 1.09-1.17 (m, 2H)。

【0487】

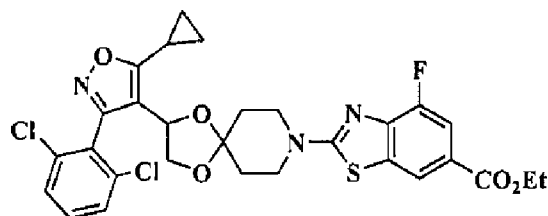
步驟3. 4-氟-2-(4-側氧基哌啶-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯



在60℃下加熱哌啶-4-酮(48.9 mg，0.49 mmol)、2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(150 mg，0.49 mmol)及Cs₂CO₃ (402 mg，1.2 mmol)於DMF (1.5 mL)中之混合物1小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用水洗滌。在真空中濃縮有機層且在SiO₂上藉由急驟層析(0-60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之4-氟-2-(4-側氧基哌啶-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(41 mg，0.13 mmol，26%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.80-7.68 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 2H), 4.09-3.94 (m, 4H), 2.67 (t, *J*=6.3 Hz, 4H), 1.47-1.34 (m, 3H)。

【0488】

步驟4. 2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,4-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯



向1-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)乙烷-1,2-二醇(20.0 mg, 0.064 mmol, 來自步驟2)及4-氟-2-(4-側氧基哌啶-1-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(20.5 mg, 0.064 mmol, 來自步驟3)於DCE (0.5 mL)中之混合物中添加單水合對甲苯磺酸(24.2 mg, 0.13 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在SiO₂上藉由急驟層析(0-30% EtOAc/hex)直接純化反應混合物, 得到呈褐色固體狀之2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,4-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(19.0 mg, 0.031 mmol, 48%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.07 (m, 1H), 7.72 (dd, *J*=11.3, 1.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 2H), 4.16 (dd, *J*=8.3, 6.1 Hz, 1H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 3H), 1.30 (br dd, *J*=5.0, 2.2 Hz, 3H), 1.20-1.13 (m, 2H)。

【0489】

實例211. 2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,4-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

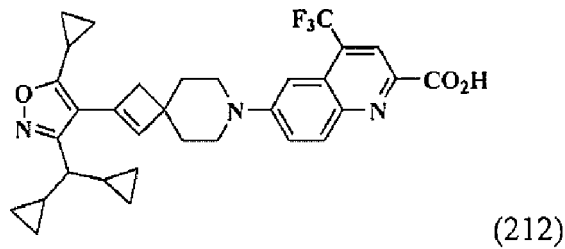
如通用方法C中關於製備實例39所描述實現2-(2-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)-1,4-二氧-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯之水解, 得到標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 590.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12-8.21 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 5.23 (br t, *J*=7.36 Hz, 1H), 4.24 (t, *J*=7.15 Hz, 1H),

3.51 (br d, $J=9.51$ Hz, 1H), 3.21-3.40 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.34-2.40 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 2H), 1.37 (br s, 1H), 1.17 (br d, $J=8.25$ Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H), 0.93-1.07 (m, 2H); FXR $EC_{50} = 1360$ nM。

【0490】

實例212

6-(2-(5-環丙基-3-(二環丙基甲基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸

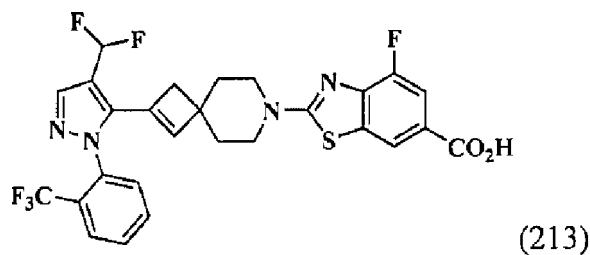


用2,2-二環丙基乙醛置換2,6-二氟苯甲醛，如通用方法B中關於製備實例82所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 564.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.03 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.14 (br s, 1H), 1.82 (br t, $J=8.7$ Hz, 1H), 1.70 (br s, 4H), 1.15 (br s, 2H), 1.10 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.01 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 0.93 (br s, 2H), 0.43 (br d, $J=3.7$ Hz, 2H), 0.32-0.24 (m, 2H), 0.21 (br dd, $J=9.0, 4.4$ Hz, 2H); FXR $EC_{50} = 1546$ nM。

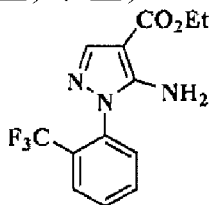
【0491】

實例213

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



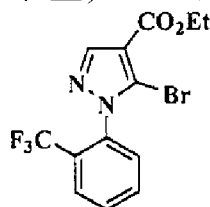
步驟1. 5-胺基-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



在密封管中，將(*E*)-2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯(1.6 g, 9.4 mmol)及(2-(三氟甲基)苯基)肼(1.5 g, 8.5 mmol)於乙醇(8.52 mL)中之溶液加熱至85℃。持續加熱隔夜，使反應混合物濃縮至最小體積且在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/hex, Isco 40 g管柱)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之5-胺基-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(2.6 g, 8.5 mmol, 100%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.48 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.32 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -60.60 (s)。

【0492】

步驟2. 5-溴-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

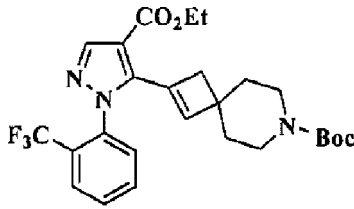


向溴化銅(II)(0.20 g, 0.92 mmol)及5-胺基-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.25 g, 0.84 mmol)於乙腈(8.4 mL)中之室溫懸浮液中緩慢添加亞硝酸第三丁酯(0.14 mL, 1.0 mmol)。在1小時之後，用飽和

NaHCO₃水溶液淬滅反應物。使混合物溶解於EtOAc中且用水及鹽水洗滌。合併之水層用EtOAc反萃取且合併之有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。在SiO₂上藉由急驟層析(0-50% EtOAc/hex，Isco 12 g管柱)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之5-溴-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(0.19 g，0.52 mmol，62%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.43 (dd, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H), 4.40 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.42 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -60.52 (s)。

【0493】

步驟3. 2-(4-(乙氧基羰基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯

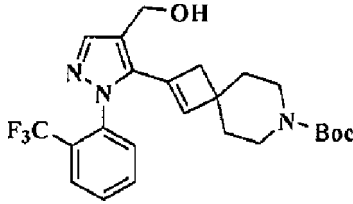


使三-鄰-甲苯基膦(15.8 mg，0.05 mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯(0.20 g，0.57 mmol)、5-溴-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(0.19 g，0.52 mmol)及2.0 M磷酸鉀水溶液(0.85 mL，1.7 mmol)溶解於二噁烷(3.3 mL)中且藉由用氮氣鼓泡20分鐘來使混合物脫氣。添加PdOAc₂ (5.8 mg，0.03 mmol)且使氮氣經由所得混合物鼓泡10分鐘。密封反應容器且加熱至80 °C。在3小時之後，反應混合物用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。合併之水層用EtOAc反萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。在SiO₂上藉由急驟層析(0-80% EtOAc/hex，Isco 12 g管柱)純化殘餘物，得到呈黏性固體狀之2-(4-(乙氧基羰基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡

唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯(0.24 g, 0.48 mmol, 92%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 1H), 6.39 (br s, 1H), 4.34 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.47 (dt, *J*=13.2, 5.1 Hz, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.18 (br s, 2H), 1.55-1.44 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -60.51 (s, 1F)。

【0494】

步驟4. 2-(4-(羥基甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯

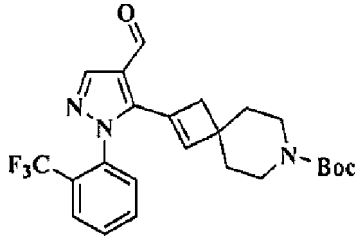


向2-(4-(乙氧基羰基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯(1.1 g, 2.1 mmol)於THF (8.3 mL)中之-50℃溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(2.5 mL, 2.5 mmol, 於THF中之1 M溶液)。使混合物升溫至-10℃保持35分鐘且接著達到0℃保持40分鐘。在0℃下, 藉由依序添加0.1 mL水、0.1 mL 15% NaOH水溶液及0.3 mL水來淬滅反應物。混合物在0℃下攪拌10分鐘且在室溫下攪拌30分鐘。分離各層且用水及鹽水洗滌有機層。水層用EtOAc反萃取且合併之有機物經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮至乾燥。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/hex, Isco 24 g管柱)純化殘餘物, 得到呈灰白色發泡體狀之呈灰白色泡沫狀之2-(4-(羥基甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯(0.78 g, 1.7 mmol, 81%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.83 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.64

(m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 4.64 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 1.59 (t, $J=5.8$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -60.46 (s)。

【0495】

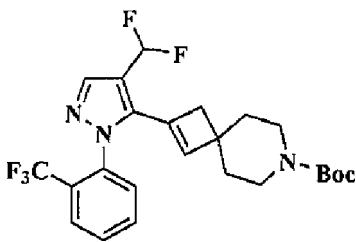
步驟5. 2-(4-甲醯基-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯



向2-(4-(羥基甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯(0.11 g, 0.23 mmol)於二氯甲烷(1.3 mL)及DMSO (1.0 mL)中之0℃溶液中相繼添加三乙胺(97 μL , 0.69 mmol)及1-丙烷膦酸酐(0.41 mL, 0.69 mmol, 於EtOAc中之50%溶液)。在20分鐘之後，反應物用鹽水淬滅且用EtOAc稀釋。水層用EtOAc反萃取且合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。在 SiO_2 上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/hex, Isco 12 g管柱)純化殘餘物，得到呈白色發泡體狀之2-(4-甲醯基-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯(0.085 g, 0.18 mmol, 80%產率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 6.27 (br d, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.16 (ddd, $J=13.2, 8.9, 3.7$ Hz, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.44 (m, 13H)。

【0496】

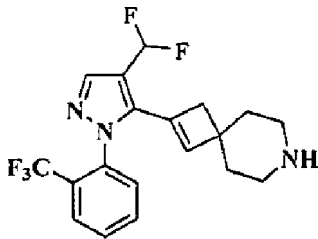
步驟6. 2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯



向2-(4-甲醯基-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯(85 mg, 0.18 mmol)於二氯甲烷(1.8 mL)中之室溫溶液中添加三氟化二乙基胺基硫(73.0 μ L, 0.55 mmol)。在攪拌度過週末之後，在SiO₂上藉由急驟層析(0-80% EtOAc/hex, Isco 12 g管柱)直接純化反應混合物，得到呈白色發泡體狀之2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯(66 mg, 0.14 mmol, 74%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.83 (m, 2H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 6.98-6.61 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.16 (ddd, J =13.2, 8.7, 4.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

【0497】

步驟7. 2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯



向2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯(66 mg, 0.14 mmol)於二氯甲烷(1.4 mL)中之室溫溶液中添加三氟乙酸(0.21 mL, 2.7 mmol)。在2小時之後，使反應混合物濃縮至乾燥，得到三氟乙酸2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-

1H-吡啶-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯。產物未經進一步純化或表徵即用於後續步驟中。

【0498】

實例213. 2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻啶-6-甲酸

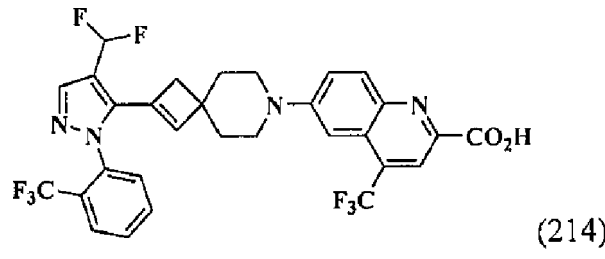
在密封燒瓶中，將三氟乙酸2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯(30 mg, 0.06 mmol, 來自步驟7)、2-溴-4-氟苯并[d]噻啶-6-甲酸乙酯(19 mg, 0.06 mmol)及Cs₂CO₃ (59 mg, 0.18 mmol)於二噁烷(0.3 mL)中之漿料加熱至80°C。在1.5小時之後，使反應混合物冷卻至室溫且添加THF/H₂O/MeOH (10:4:1, 0.6 mL)及LiOH單水合物(13 mg, 0.3 mmol)。密封反應混合物且加熱至80°C保持2小時。藉由添加0.5 mL AcOH來淬滅反應物且在真空中濃縮至乾燥。使殘餘物溶解於2 mL MeOH中，過濾且在以下條件下經由製備型LC/MS純化粗物質：管柱：XBridge C18, 200 mm×19 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；移動相B：95:5 乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；梯度：在19% B下保持0分鐘，經20分鐘19-59% B，接著在100% B下保持4分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25°C。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發來乾燥，得到2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-氟苯并[d]噻啶-6-甲酸(23 mg, 0.04 mmol, 67%產率)。MS (ESI) *m/z*: 579.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.03-7.93 (m, 2H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.30-7.02 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.76-

3.65 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.22 (br s, 2H), 1.69-1.48 (m, 4H); 歸因於水抑制之其他峰丟失; $EC_{50} = 48 \text{ nM}$ 。

【0499】

實例214

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

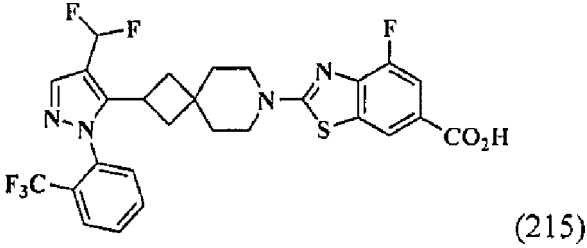


用2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯置換5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-4-(7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-2-基)異噁唑，如通用方法B中關於製備實例82所描述來製備標題化合物。
MS (ESI) m/z : 623.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, $J=9.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.93-7.80 (m, 3H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.33-7.02 (m, 2H), 5.98-5.92 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.23 (br s, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.60 (br s, 2H); 歸因於水抑制之其他峰丟失; $EC_{50} = 26 \text{ nM}$ 。

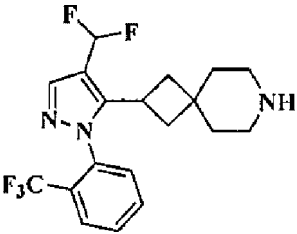
【0500】

實例215

2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸



步驟1. 2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷



藉由使氮氣經由混合物鼓泡5分鐘來使2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-甲酸第三丁酯(23.4 mg, 0.048 mmol)於MeOH (0.69 mL)中之溶液去氧化。向混合物中添加鈹/碳(10重量%, 25.8 mg, 0.024 mmol)且反應瓶用氮氣鼓泡。固定氮氣球且在室溫下攪拌混合物。在2小時之後, 反應混合物經由矽藻土(EtOAc 洗滌液)過濾且在真空中濃縮。使殘餘物溶解於二氯甲烷(0.47 mL)中且向溶液中添加三氟乙酸(46.8 μ L)。在1小時之後, 在真空中移除溶劑且所得物質直接用於下一步驟中。

【0501】

實例215. 2-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸

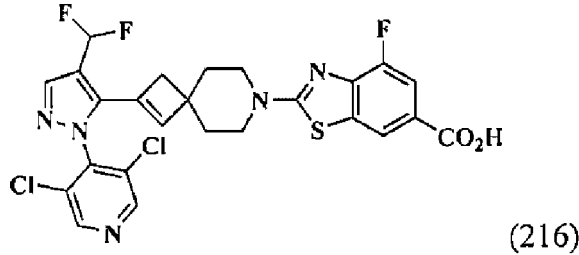
用2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷置換2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯, 如通用方法A中關於製備實例213所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 581.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ

8.16 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.62 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.56 (br d, $J=11.3$ Hz, 1H), 7.33-7.06 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.97 (br t, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.86 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.63 (br d, $J=1.5$ Hz, 2H), 1.50 (br s, 2H); 在水峰下之其他峰損失; $EC_{50} = 995$ nM。

【0502】

實例216

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

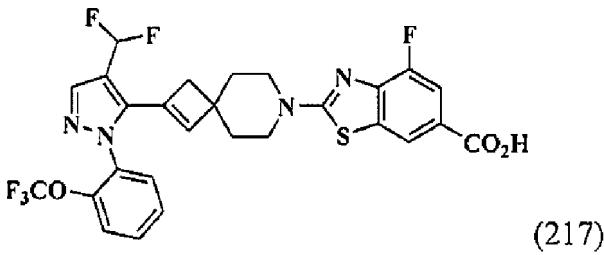


用3,5-二氯-4-肼基吡啶置換(2-(三氟甲基)苯基)肼，如通用方法A中關於製備實例213所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 580.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.01-6.62 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.89-1.68 (m, 4H); $EC_{50} = 88$ nM。

【0503】

實例217

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

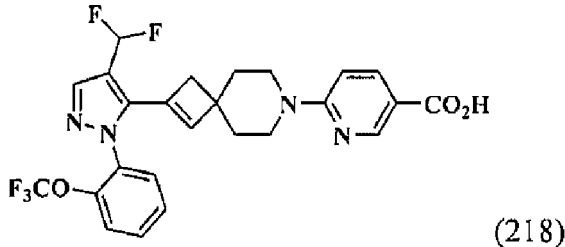


用(2-(三氟甲氧基)苯基)肼置換(2-(三氟甲基)苯基)肼，如通用方法A中關於製備實例213所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 559.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 3H), 7.15 (t, $J = 55.0$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.67 - 3.44 (m, 4H), 2.31 (s, 2H), 1.63 (dt, $J = 4.9, 17.0$ Hz, 4H); $EC_{50} = 230$ nM。

【0504】

實例218

6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼酸

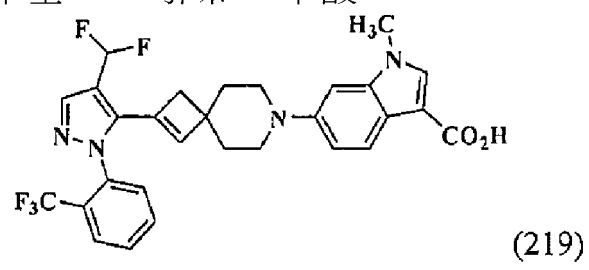


用6-氟菸鹼酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例217所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 521.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 55.1$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.86 - 7.78 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H),); $EC_{50} = 1085$ nM。

【0505】

實例219

6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-甲酸

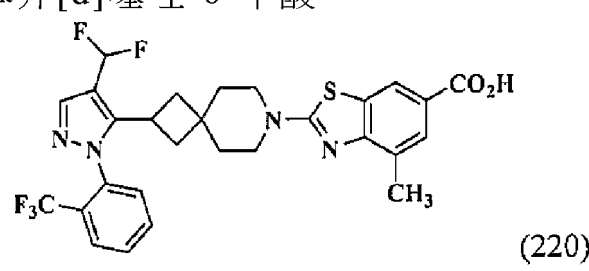


用6-溴-1-甲基-1H-吲哚-3-甲酸甲酯置換6-溴-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸乙酯，如通用方法B關於製備實例214中所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 557.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.91 (br t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 2H); EC_{50} = 180 nM。

【0506】

實例220

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



用2-溴-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-

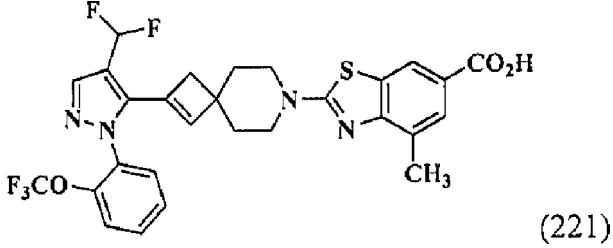
甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例215所描述來製備標題化合物。

MS (ESI) m/z : 577.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.91-7.79 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 3.70-3.40 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.86 (br d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 1.63 (br s, 2H), 1.50 (br s, 2H); $EC_{50} = 378$ nM。

【0507】

實例221

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



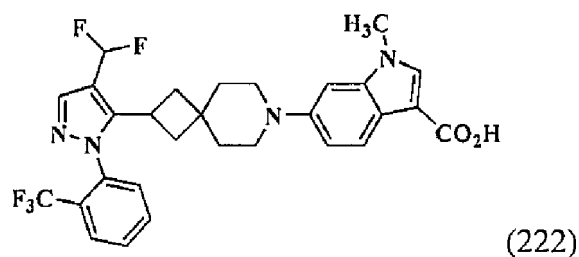
用2-溴-4-甲基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯置換2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，如通用方法A中關於製備實例217所描述來製備標題化合物。

MS (ESI) m/z : 591.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78-7.56 (m, 5H), 7.16 (t, $J = 55.0$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.63-3.43 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.71-1.56 (m, 4H); $EC_{50} = 182$ nM。

【0508】

實例222

6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酸

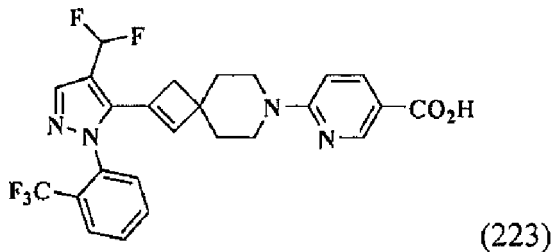


用三氟乙酸2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷置換2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯，如通用方法B中關於製備實例219所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 559.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 55.5$ Hz, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.81 (br d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 1.65 (br s, 2H), 1.52 (br s, 2H), 歸因於水抑制之其他峰丟失; $EC_{50} = 275$ nM。

【0509】

實例223

6-(2-(4-(二氟甲基)-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)菸鹼酸



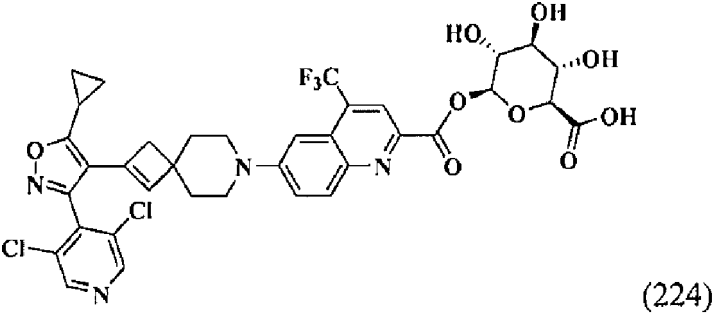
用(2-(三氟甲基)苯基)肼置換(2-(三氟甲氧基)苯基)肼，如通用方法A中關於製備實例218所描述來製備標題化合物。MS (ESI) m/z : 505.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.98

(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.60-1.39 (m, 4H); $EC_{50} = 205$ nM。

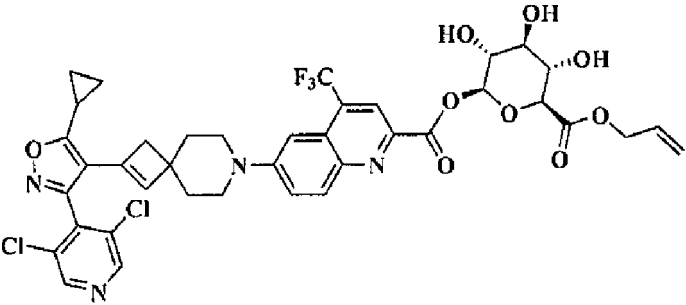
【0510】

實例224

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-((6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-羧基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-嘧喃-2-甲酸



步驟1. 6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-((烯丙基氧基)羧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-嘧喃-2-基酯



在室溫下，向6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(實例85，36.5 mg，0.059 mmol)及HATU (24.8 mg，0.065 mmol)於乙腈(0.5 mL)中之混合物中添加N-甲基嗎啉(0.013 mL，0.12 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物25

分鐘，接著添加(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5,6-四羥基四氫-2*H*-哌喃-2-甲酸烯丙酯(16.7 mg, 0.071 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1.5小時且用氮氣吹掃以移除溶劑。在SiO₂上藉由急驟層析(0-100% EtOAc/CH₂Cl₂, Isco 12 g管柱)純化殘餘物，得到呈橙色固體狀之6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-((烯丙基氧基)羰基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-哌喃-2-基 酯(31.8 mg, 0.038 mmol, 64%產 率)。MS (ESI) *m/z*: 831.5[M+H]⁺。

【0511】

步驟2. 實例224.

在0°C下，向6-(2-(5-環丙基-3-(3,5-二氯吡啶-4-基)異噁唑-4-基)-7-氮雜螺[3.5]壬-1-烯-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-((烯丙基氧基)羰基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-哌喃-2-基 酯(0.50 g, 0.60 mmol)及肆(三苯基膦)鈹(0)(69.5 mg, 0.060 mmol)於THF (8.0 mL)中之混合物中添加Et₃N (0.13 mL, 0.96 mmol)。在0°C下攪拌40分鐘之後，相繼添加乙腈及矽藻土。接著，蒸發混合物以移除溶劑，裝載至濾筒中且接著藉由C-18逆相急驟層析(100 g Isco HP C-18管柱，10-100% B/A，移動相A=10:90 乙腈:水(具有0.05%三氟乙酸)；移動相B=90:10 乙腈:水(具有0.05%三氟乙酸))純化。用氮氣吹掃所收集之含有所需產物之溶離份以移除溶劑且將殘餘物凍乾，得到呈淺棕色固體狀之(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-((6-(2-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-4-(三氟甲基)喹啉-2-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-哌喃-2-甲酸(0.34 g, 0.43 mmol, 67%產 率)。MS (ESI) *m/z*: 791.2[M+H]⁺; ¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.98-12.86 (m, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.89 (br dd, J=9.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H); FXR EC₅₀ = 73 nM。

【0512】

生物分析法

在瞬時人類FXR/Gal4-螢光素酶報導子分析法中測試本發明之例示化合物，且在實例章節中報導子分析法結果及其他分析資料。

【0513】 使用Gal4-hFXR融合構築體報導子系統作為主要分析法以表徵化合物活性。包括螢火蟲螢光素酶報導子cDNA上游之Gal4啟動子反應元件之5個複本的構築體在HEK293細胞中穩定表現。將此報導子細胞株在潮濕的5% CO₂氛圍中，在37°C下維持於補充有1%青黴素-鏈黴素(P/S)溶液、500 μ g/mL之吉歐黴素(Zeocin)及經10%炭/聚葡萄糖處理之胎牛血清(cs-FBS)之杜貝克改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle's medium; DMEM; Gibco)中。構築另一質體，其中pcDNA3.1載體中之人類巨細胞病毒啟動子引導編碼融合蛋白之cDNA之表現，該融合蛋白包含來自Gal4轉錄因子之DNA結合域，該轉錄因子與來自人類FXR之配位體結合域融合。

【0514】 在轉染前一天，用胰蛋白酶自盤剝離培養物中之報導子細胞且以足以在第二天上午實現約90%匯合之密度塗佈於T75燒瓶中。藉由以下步驟製備轉染試劑：分別在1.87 mL Opti-MEM (Thermo-Fisher)中

稀釋25 μg pcDNA3.1-Gal4-FXR質體及在1.87 mL Opti-MEM中稀釋40 μL Lipofectamine 2000 (Thermo-Fisher)，且接著將經稀釋之DNA溶液添加至經稀釋之Lipofectamine 2000溶液中且在室溫下培育15-20分鐘。在即將轉移至細胞中之前，混合物用10 mL包含DMEM、10% cs-FBS及1% P/S之溶液進一步稀釋。自細胞抽吸維持培養基且添加最終轉染混合物，隨後細胞在潮濕的5% CO_2 氛圍中，在37°C下培育隔夜。此方案可按比例擴大，且經短暫轉染之細胞可以分析法備用形式低溫保藏。

【0515】 對於化合物測試，用Echo聲學分配器(Labcyte)將100 nL 化合物(於DMSO中之連續稀釋物)分配至Corning/Costar透明底部384孔白色盤之孔中。收集經轉染之細胞，計數且稀釋，使得10-25,000個細胞(25 μL)塗佈至384孔化合物分析盤之各孔中。經化合物處理之細胞在潮濕的5% CO_2 氛圍中，在37°C下培育隔夜。第二天上午，向盤之各孔中添加25 μL Steady-Glo (Promega)，混合物在振盪下培育15分鐘且用Envision (Perkin Elmer)盤讀取器量測螢光。來自僅用DMSO處理之細胞之背景計數減去所有未經處理之計數，且將校正值轉化成用8 μM GW-4064實現的對照反應之百分比。針對4參數對數促效劑反應方程式擬合此等資料以計算 EC_{50} 值。

【0516】

活體內急性小鼠分析法：

自Taconic Labs (Hudson, NY)購得體重為25-28 g之雄性C57BL6/NTac小鼠且保持Teklad Global 18% Protein Rodent Diet (Harlan Laboratories)。在1週環境適應之後，基於體重將小鼠分配至各組中。向小鼠投與單次口服劑量之媒劑或實驗化合物。在來源於血液之血漿

中評估全身性化合物暴露，該血液係在給藥後1小時及在研究終止時(6小時)經由頷下靜脈收集。在研究終止時，處死動物且快速解剖。分割肝臟之內側葉，其中一半經均質化且用於分析化合物暴露，且另一半保存於RNAlater (Thermo-Fisher Scientific)中。亦解剖回腸且保藏於RNAlater中。RNAlater中之組織樣品用MP Biomedicals之珠粒均質化。使用MagMax-96 Total RNA Isolation套組(Thermo-Fisher Scientific)根據製造商方案提取RNA。用Nano-Drop 8000分光光度計(Thermo Fisher)測定RNA濃度。用Invitrogen之SuperScript® VILO cDNA合成套組根據製造商方案進行逆轉錄。用Applied Biosystems之Taqman PCR主要混合物根據製造商方案進行實時PCR。所有引子皆購自Thermo-Fisher Scientific。所分析之小鼠基因包括肝臟中之Nr0b2 (其編碼小型雜二聚體搭配物，SHP)、Abcb11 (其編碼膽汁鹽分泌泵，BSEP)、Cyp7a1及Cyp8b1以及回腸中之Fgf15、Fabp6 (其編碼回腸膽酸結合蛋白，I-BABP)、Slc51a (其編碼有機溶質轉運子 α 子單元，OSTA)及Slc51b (其編碼有機溶質轉運子 β 子單元，OSTB)。相對於媒劑對照物，FGF15基因表現中之統計顯著變化表示為增加倍數且CYP_{7A1}表現中之統計顯著變化表示為降低百分比。

本發明之其他特徵在例示性實施例之以上描述中應變得顯而易見，提供該等例示性實施例以用於說明本發明且不意欲對其進行限制。本發明可在不偏離其精神或基本特質之情況下以其他特定形式來實施。本發明涵蓋本文中所提及之本發明之較佳態樣之所有組合。應理解，本發明之任何及所有實施例皆可與任何其他實施例結合以描述額外實施例。亦應理解，實施例中之各個別要素為其自身的獨立實施例。此外，一個實施例之任何要素意欲與來自任何實施例之任何及所有其他要素組合以描述另一實施例。

201922737

【發明摘要】

【中文發明名稱】

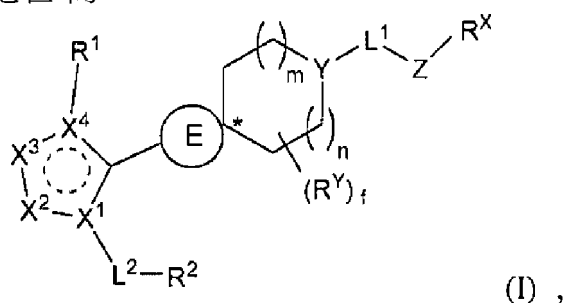
作為法尼醇X受體調節劑之螺環化合物

【英文發明名稱】

SPIROCYCLIC COMPOUNDS AS FARNESOID X RECEPTOR MODULATORS

【中文】

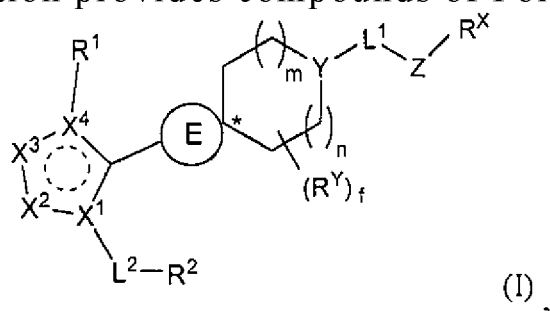
本發明提供式(I)化合物：



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

【英文】

The present invention provides compounds of Formula (I):



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

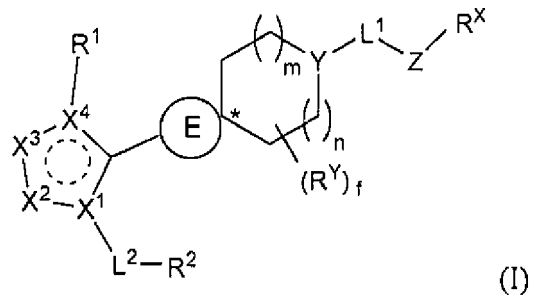
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

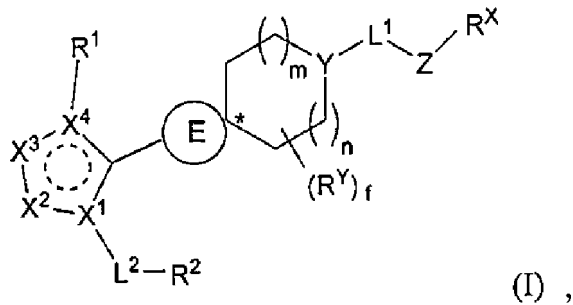
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；

其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為C或N；

X^2 及 X^3 各自獨立地為 CR^5 、N、 NR^6 、O或S；

E環為4至6員碳環基或雜環基，其中碳環基及雜環基各自獨立地經0至3個 R^3 取代；

*表示螺碳原子；

Y為 CR^7 或N；

m及n各自獨立地為整數0、1或2；

f為整數0、1、2或3；

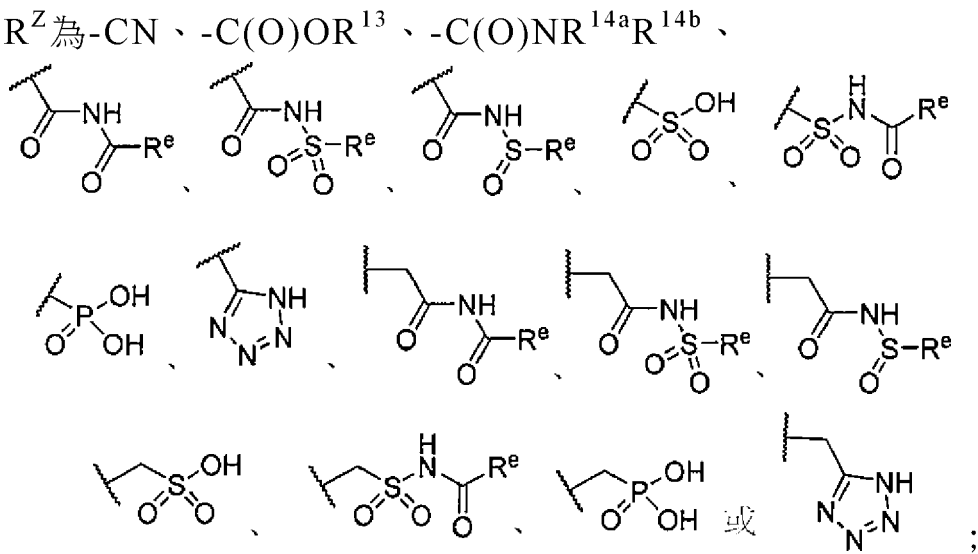
Z為6至10員芳基；含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至10員雜芳基；3至10員碳環基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之4至10員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基獨立地經0至5個 R^8 取代；

L^1 為共價鍵、O、S、 $-NR^{16}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 C_{1-3} 伸烷基、 C_{1-3} 伸雜烷基、 C_{2-4} 伸烯基、 C_{2-4} 伸炔基、芳基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原

子之5至6員雜芳基，其含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子；其中該伸烷基、伸烯基、芳基、伸雜烷基及雜芳基各自獨立地經0至3個R¹¹取代；

L²為共價鍵、O、S、-NR¹⁷-、C₁₋₃伸烷基或C₁₋₃伸雜烷基，其中該伸烷基及伸雜烷基獨立地經0至3個R¹⁵取代；R^x為-L³-R^z；

L³為共價鍵、C₁₋₃伸烷基、-C(O)NR¹²-CH₂-或-OCH₂-，其中該C₁₋₃伸烷基經0至3個R⁴取代；



R^e為C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基或芳基；

R^Y 各自獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷基、烷基胺基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；或兩個 R^Y 與其所連接之碳原子共同形成橋聯部分；且其限制條件為當Y為N且 R^Y 連接至與Y相鄰之碳原子時，則 R^Y 不為鹵基、氰基、羥基、胺基、烷氧基或鹵烷氧基；

R¹為C₁₋₆烷基、C₃₋₅環烷基或C₄₋₆雜環基，其中該烷基、環烷基及雜環基各自經0至3個R⁹取代；

R^2 為6至10員芳基；含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至10員雜芳基；3至10員碳環基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之4至10員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基獨立地經0至5個 R^{10} 取代；

R^3 、 R^5 及 R^7 各自獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷基、烷基胺基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；

R^4 各自獨立地為鹵基、側氧基、氰基、羥基、胺基、烷基、烷氧基或烷基胺基；或兩個 R^4 與其所連接之原子共同形成碳環基或雜環基部分；

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

R^8 及 R^{10} 各自獨立地為鹵基、氰基、羥基、胺基、側氧基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NHR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 、 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、碳環基或雜環基；其中該烷基、芳基、雜芳基、碳環基及雜環基本身或作為另一基團之一部分各自獨立地經0至5個 R^d 取代；

R^a 各自獨立地為 C_{1-6} 烷基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、碳環基、碳環基烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^b 各自獨立地為氫或 R^a ；

R^c 各自獨立地為 R^b ，或者兩個 R^c 與其所結合之氮原子共同形成含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之4、5、6或7員雜環基；

R^d 各自獨立地為 R^a 、烷氧基、鹵烷氧基、烷基胺基、環烷胺基、雜環胺基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、環烷氧基、雜環基氧基、鹵烷氧基、烷氧基烷氧基、鹵烷胺基、烷氧基烷胺基、鹵烷氧基烷胺基、芳基胺基、芳烷基胺基、芳基氧基、芳烷氧基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、烷硫基、鹵基、氰基、羥基、胺基、側氧基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NH$ 、 $=N-OH$ 、 $=NR^a$ 、 $=N-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NHR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 或 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ ；

R^9 各自獨立地為鹵基、氰基、羥基、胺基或 C_{1-6} 烷基；

R^{11} 及 R^{15} 各自獨立地為鹵基、側氧基、氰基、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{4-6} 雜環基、烷基胺基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基；

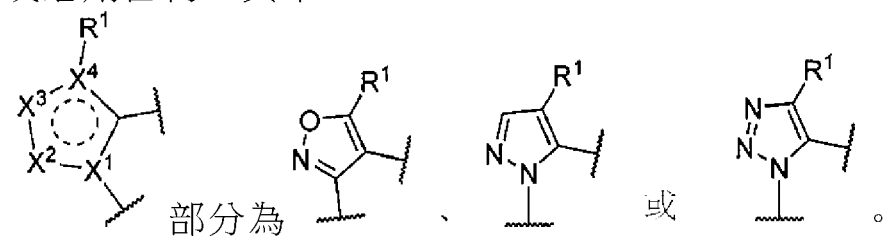
R^{12} 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{13} 為氫、 C_{1-10} 烷基、糖苷基或羧基(三羥基)四氫吡喃基；及

R^{14a} 及 R^{14b} 各自獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{4-6} 雜環基、烷基胺基、鹵烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧基或鹵烷氧基。

【第2項】

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：



【第3項】

如請求項1或2之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

L^1 為共價鍵、O、S、NH、 C_{1-3} 伸烷基、 $-(C_{1-3}伸烷基)_a-O-(C_{1-3}伸烷基)_b-$ 、 $-(C_{1-3}伸烷基)_a-S-(C_{1-3}伸烷基)_b-$ 或 $-(C_{1-3}伸烷基)_a-NH-(C_{1-3}伸烷基)_b-$ ，其中該 C_{1-3} 伸烷基經0至3個 R^{11} 取代；

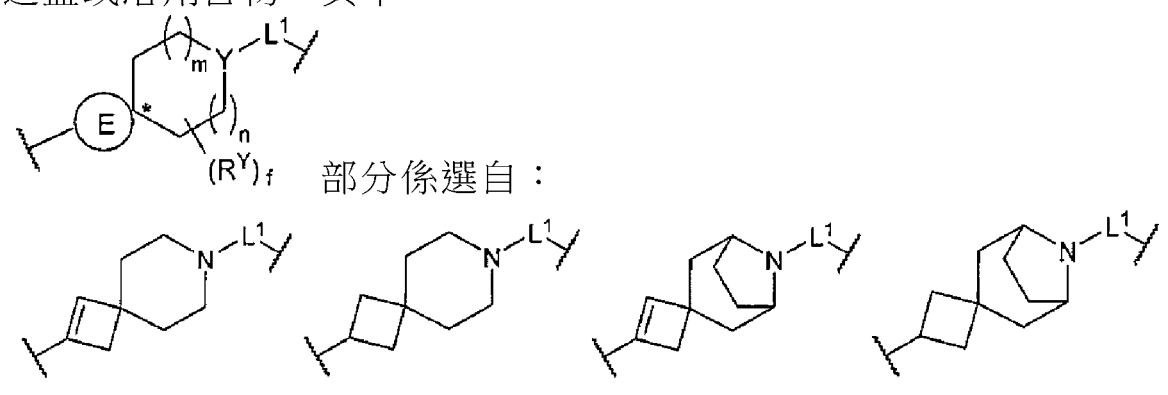
a為整數0或1；

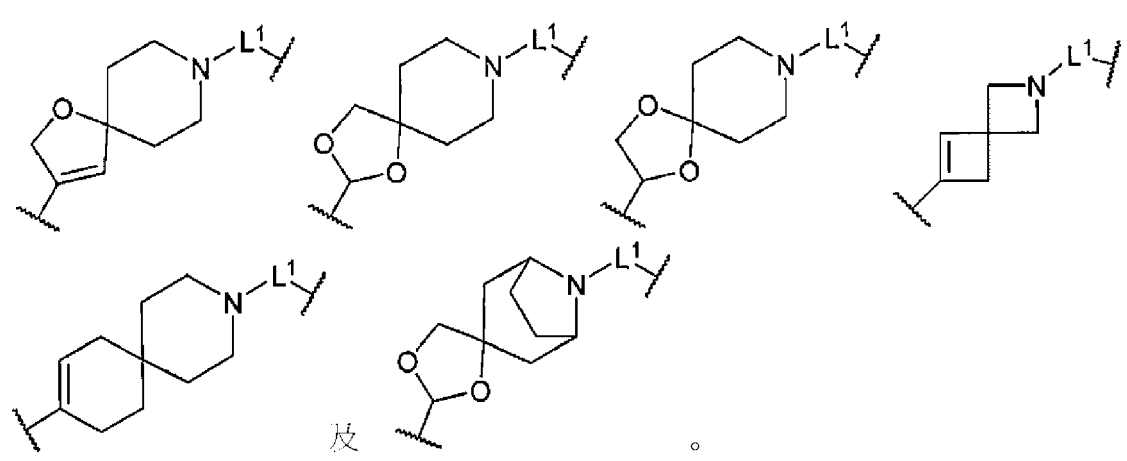
b為整數0或1；限制條件為a及b不皆為1；及

L^2 為共價鍵。

【第4項】

如請求項1或2之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：



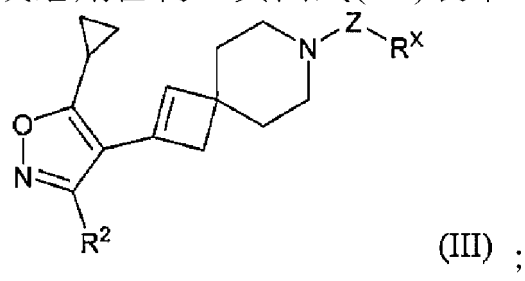


【第5項】

如請求項1或2之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中Z為苯基或含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至10員雜芳基，其中該苯基及雜芳基獨立地經0至5個 R^8 取代。

【第6項】

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其由式(III)表示：



其中：

Z為含有1或2個氮原子之6員單環雜芳基，或含有1或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之9至10員雙環雜芳基，其中該單環或雙環雜芳基獨立地經0至3個 R^8 取代；

R^2 為苯基或吡啶基，其中該苯基及吡啶基各自獨立地經0至2個 R^{10} 取代；

R^8 各自獨立地為鹵基、氰基、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷

氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；

R¹⁰各自獨立地為鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；

R^X為-C(O)OH或-C(O)NH-S(O)₂R^e；及

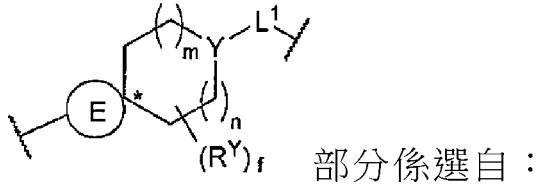
R^e為C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基。

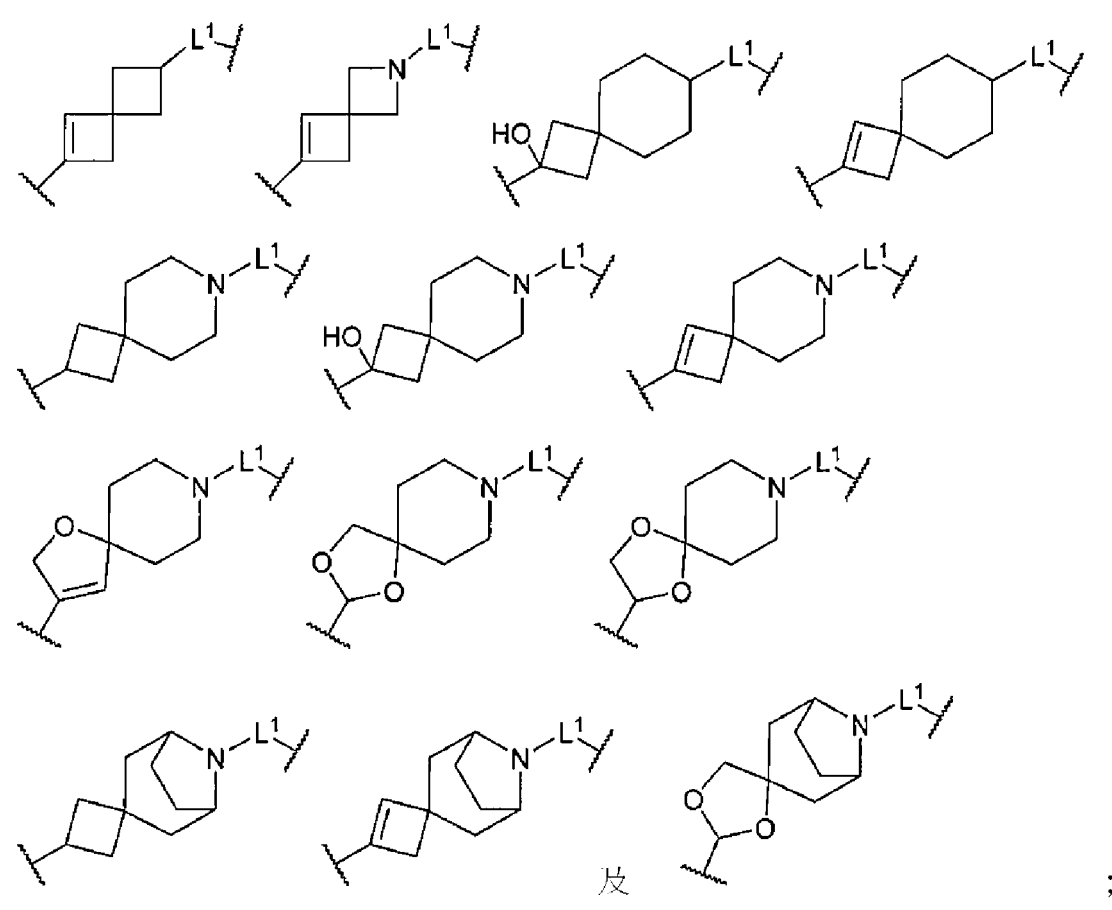
【第7項】

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

X¹為C，X²為N，X³為O且X⁴為C； 或X¹為N，X²為N，X³為C且X⁴為C；

Y為CH或N；





L^1 為共價鍵、O或-OCH₂-，限制條件為當Y為N時， L^1 為共價鍵；

Z為苯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并[d]噁二唑基、苯并[d]噻唑基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吲唑基、吲哚基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基或喹啉基，各自經零至1個 R^8 取代；

R^8 為F、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₂OH或-CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃；

R^x 為-CN、-C(O)OH、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NHCH₂CH₃、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-C(O)NH(環丙基)、-C(O)NHCH₂C(O)OH、-C(O)NHS(O)₂CH₃、-C(O)NHS(O)₂(環丙基)

基)、 $-OCH_2C(O)OH$ 或 $-C(O)O$ (羧基(三羟基)四氫吡喃基)；

L^2 為共價鍵；

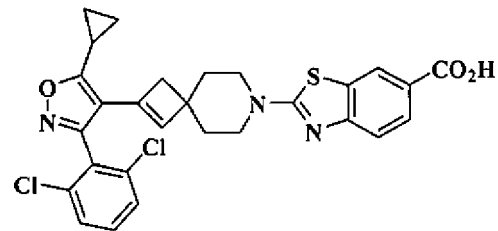
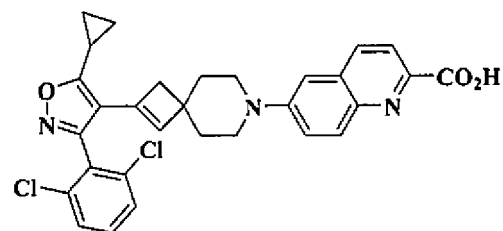
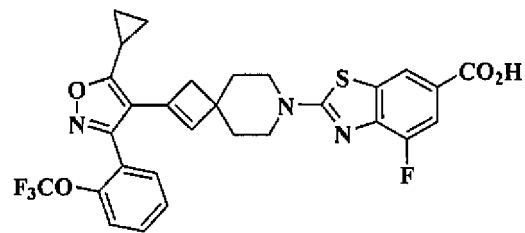
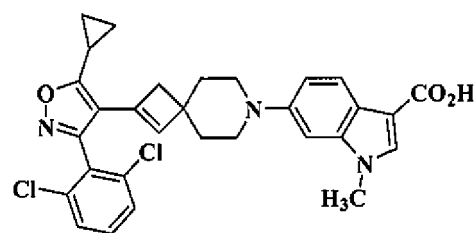
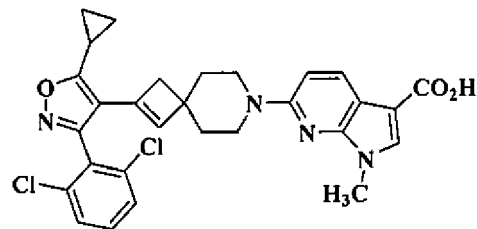
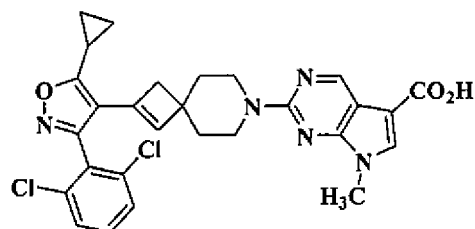
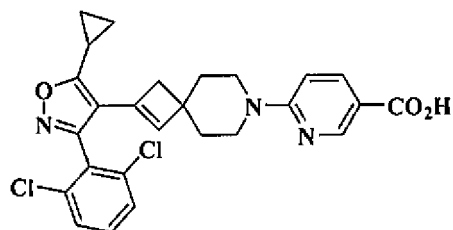
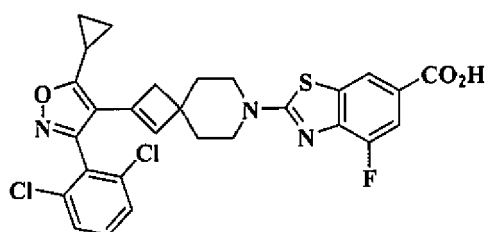
R¹為-CHF₂、-CH(CH₃)₂、環丙基或甲基環丙基；

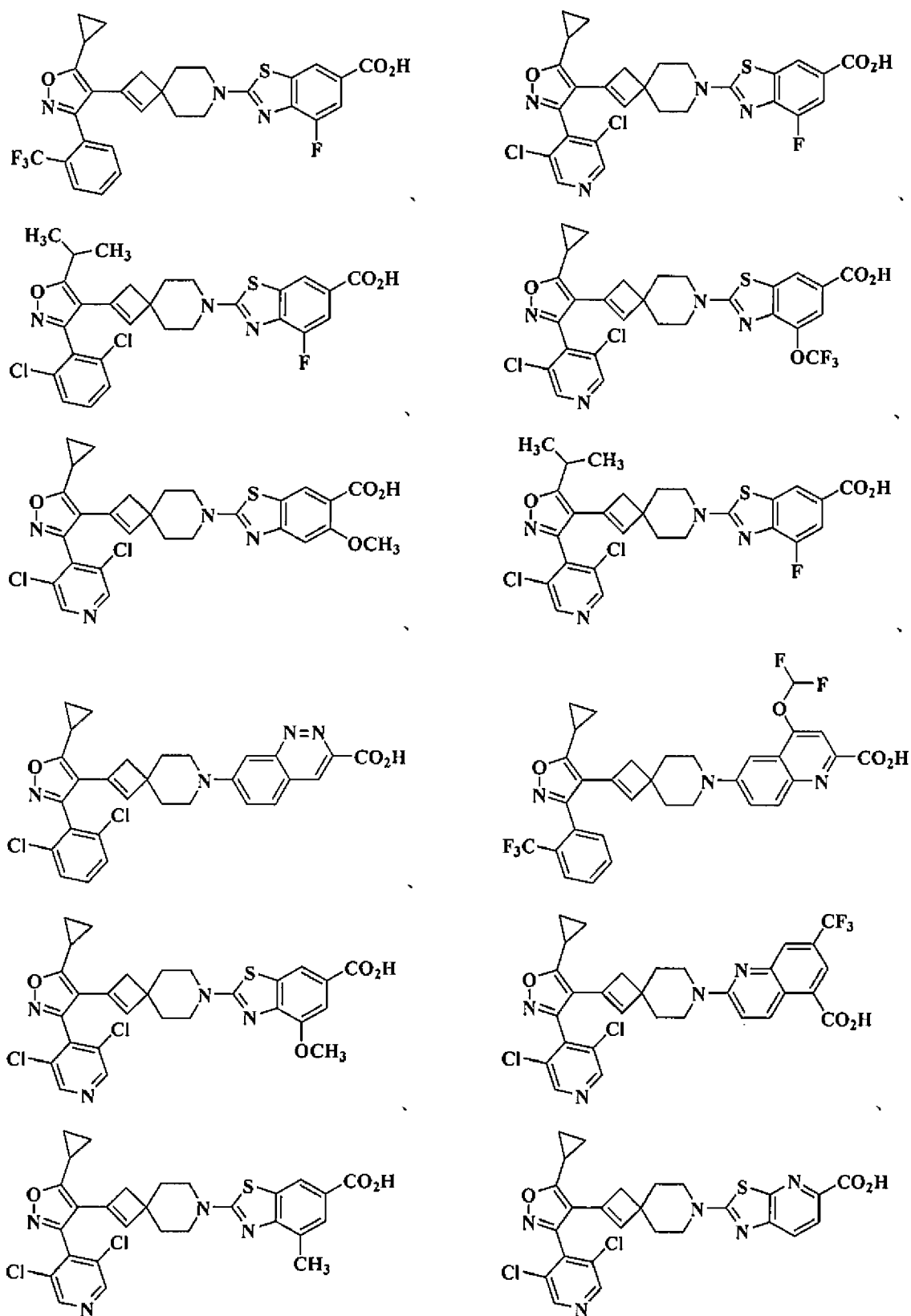
R²為環己基、苯基或吡啶基，其中該苯基及吡啶基獨立地經1至3個R¹⁰取代；及

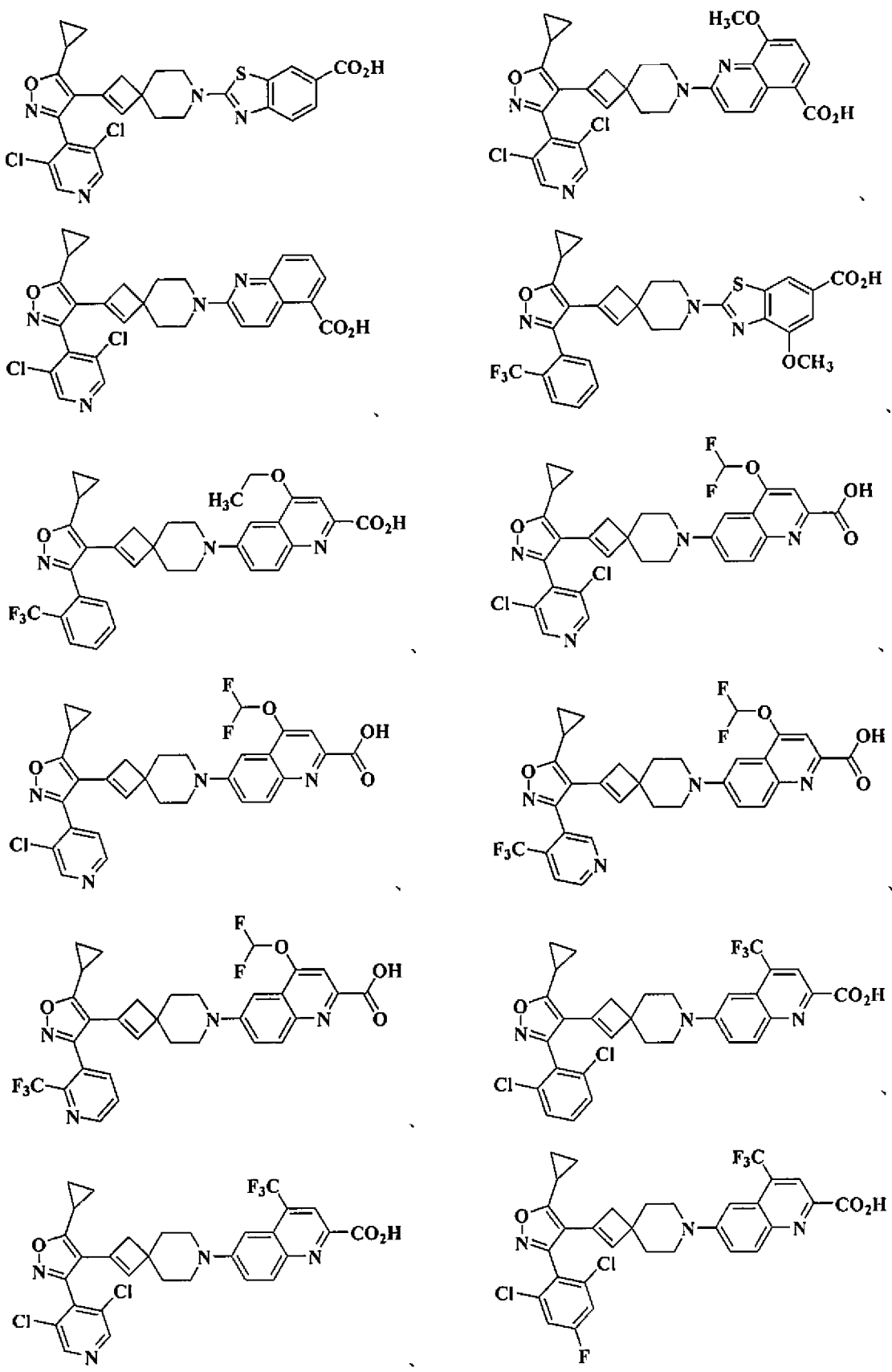
R¹⁰各自獨立地為F、Cl、-CH₃、-CF₃、-OCH₃或-OCF₃。

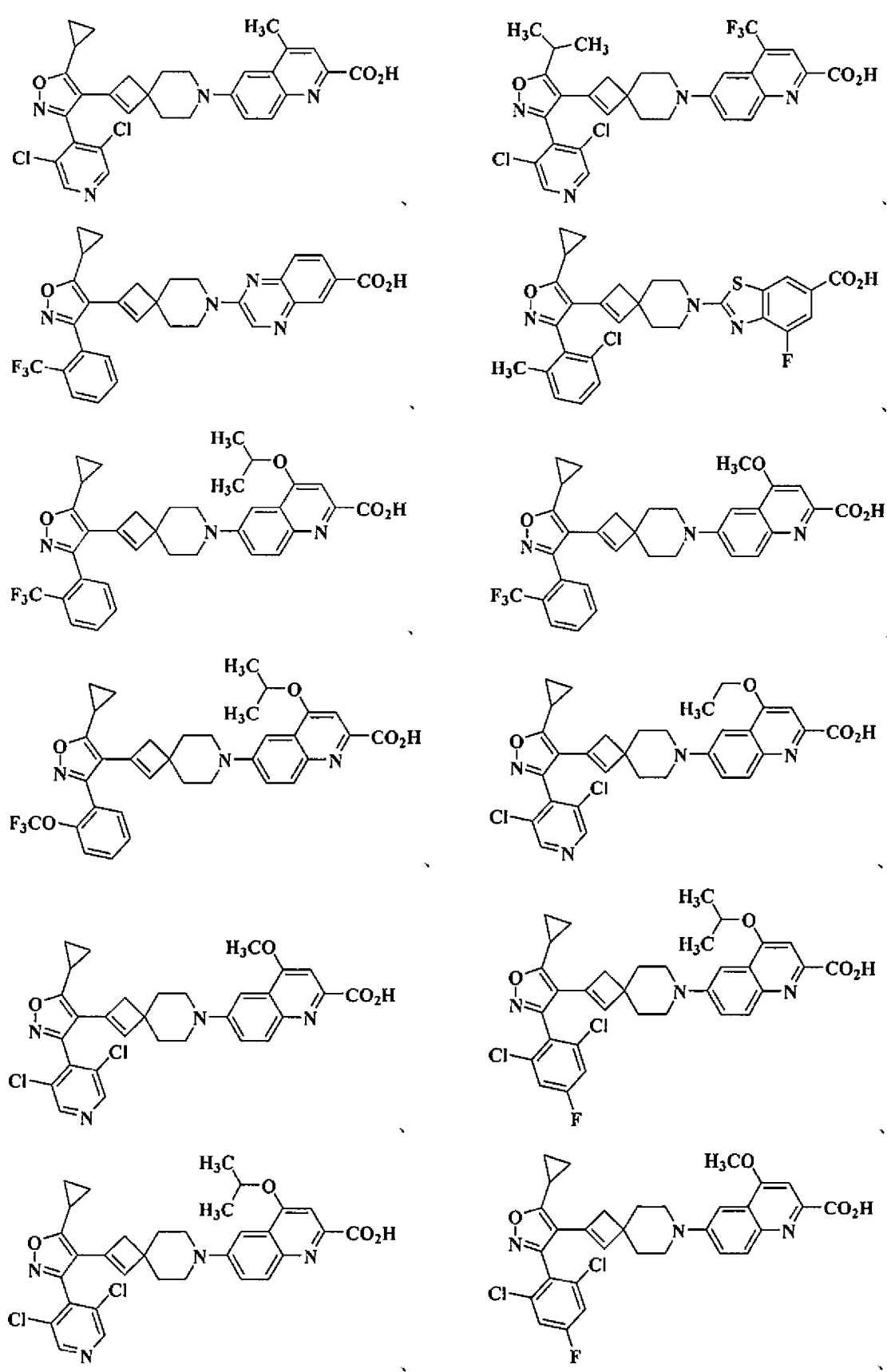
【第8項】

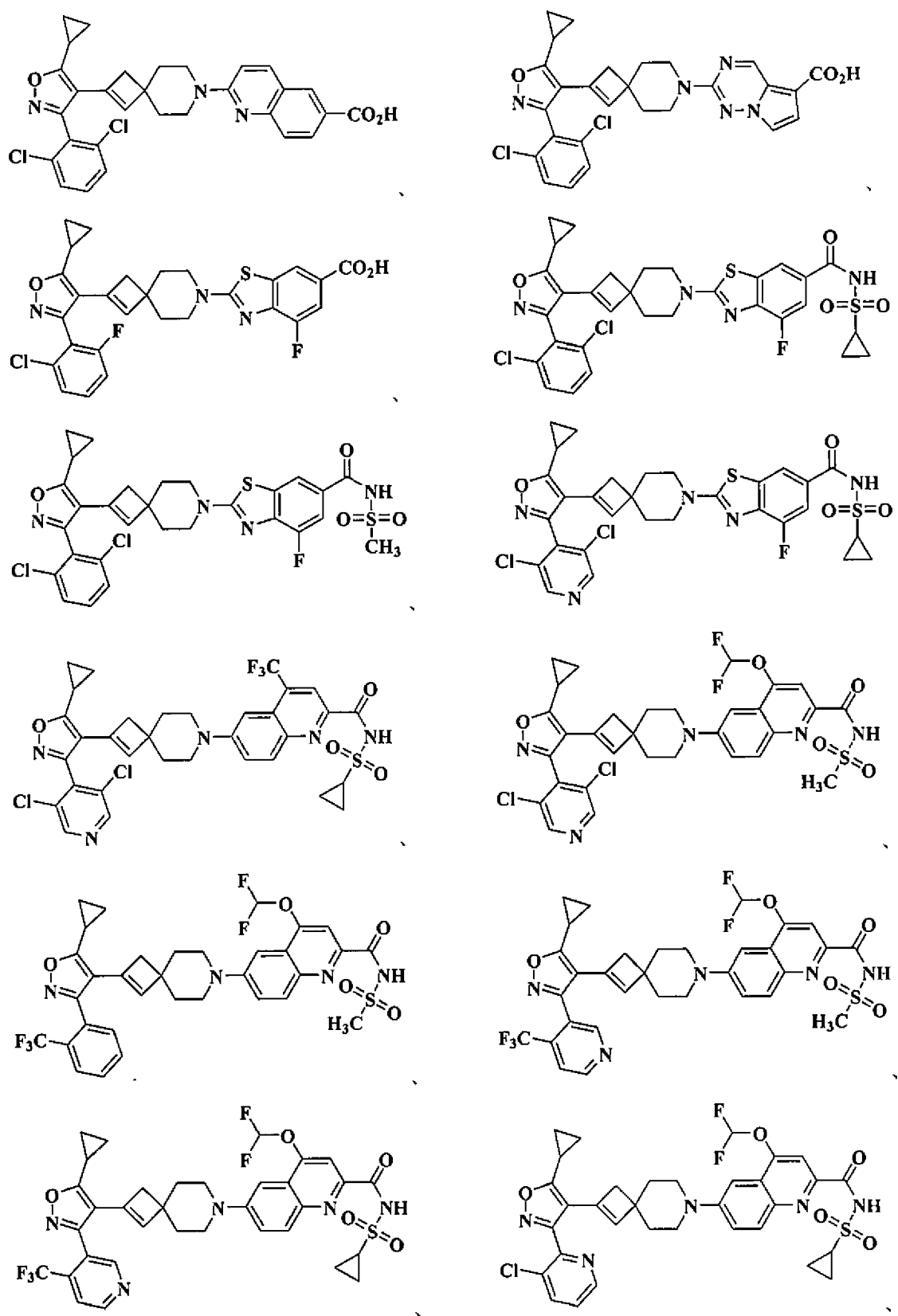
如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係選自以下：

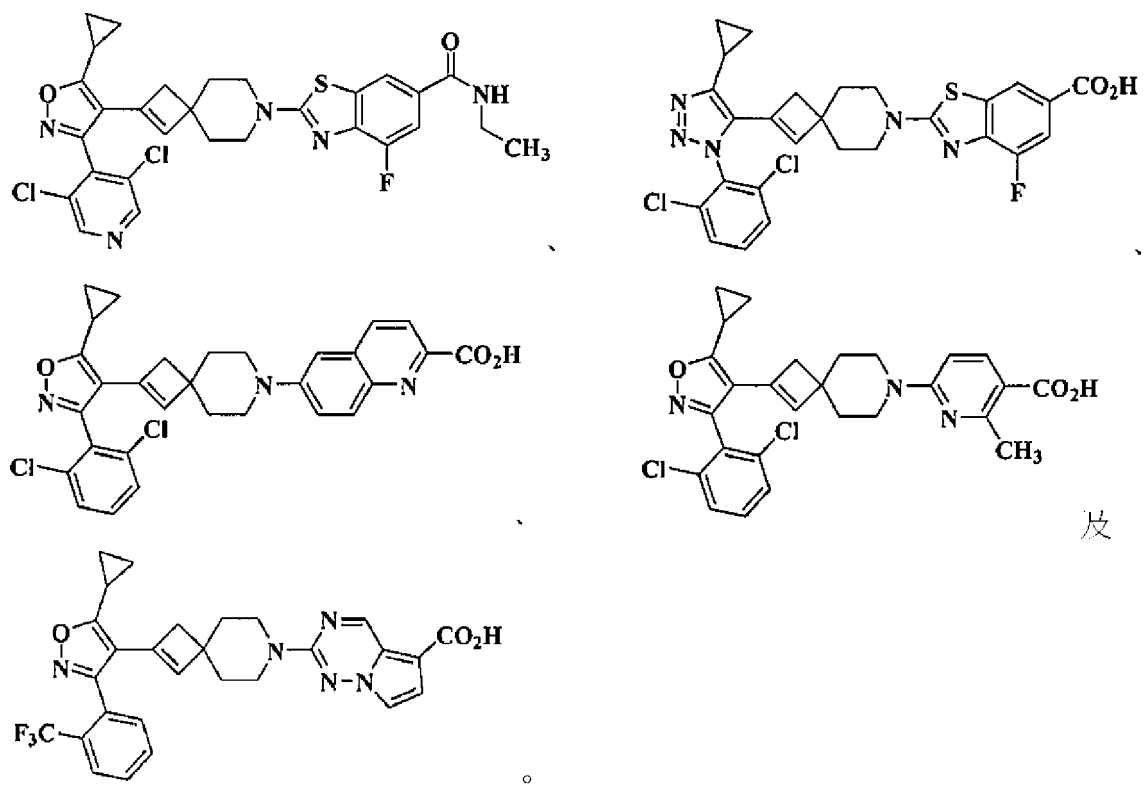












及

【第9項】

一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及如請求項1至8中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【第10項】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項9之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療病理性纖維化、癌症、發炎性病徵、代謝或膽汁鬱積性病徵之藥劑。

【第11項】

如請求項10之用途，其中該病理性纖維化為肝纖維化、腎纖維化、膽纖維化或胰臟纖維化。

【第12項】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項9之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、慢性腎病、糖尿病性腎病、原發性硬化性膽管炎(PSC)或原發性膽汁性肝硬化症(PBC)之藥劑。

【第13項】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項9之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療特發性肺纖維化(IPF)之藥劑。