



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201628615 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：104142545

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 17 日

(51)Int. Cl. : A61K31/439 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/12/18 美國

62/093,586

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：巴德曼 麥克 BADMAN, MICHAEL (GB)；克力克斯登 洛伊德 B KLINKSTEIN, LLOYD B. (US)；拉菲特 布萊恩 A LAFFITTE, BRYAN A. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：1 共 42 頁

(54)名稱

F X R 促效劑之使用方法

METHODS FOR USING FXR AGONISTS

(57)摘要

本發明提供使用式(I)或(II)化合物調節類法尼醇 X 受體(FXR)之活性的方法。特定言之，本發明提供式(I)或(II)化合物或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於治療或預防肝臟及腸胃疾病。

The invention provides methods for modulating the activity of farnesoid X receptors (FXRs) using compounds of Formula (I) or (II). In particular, the invention provides for the use of compounds of Formula (I) or (II), or a stereoisomer, enantiomer or pharmaceutically acceptable salt thereof, for treating or preventing liver and gastrointestinal diseases.

指定代表圖：

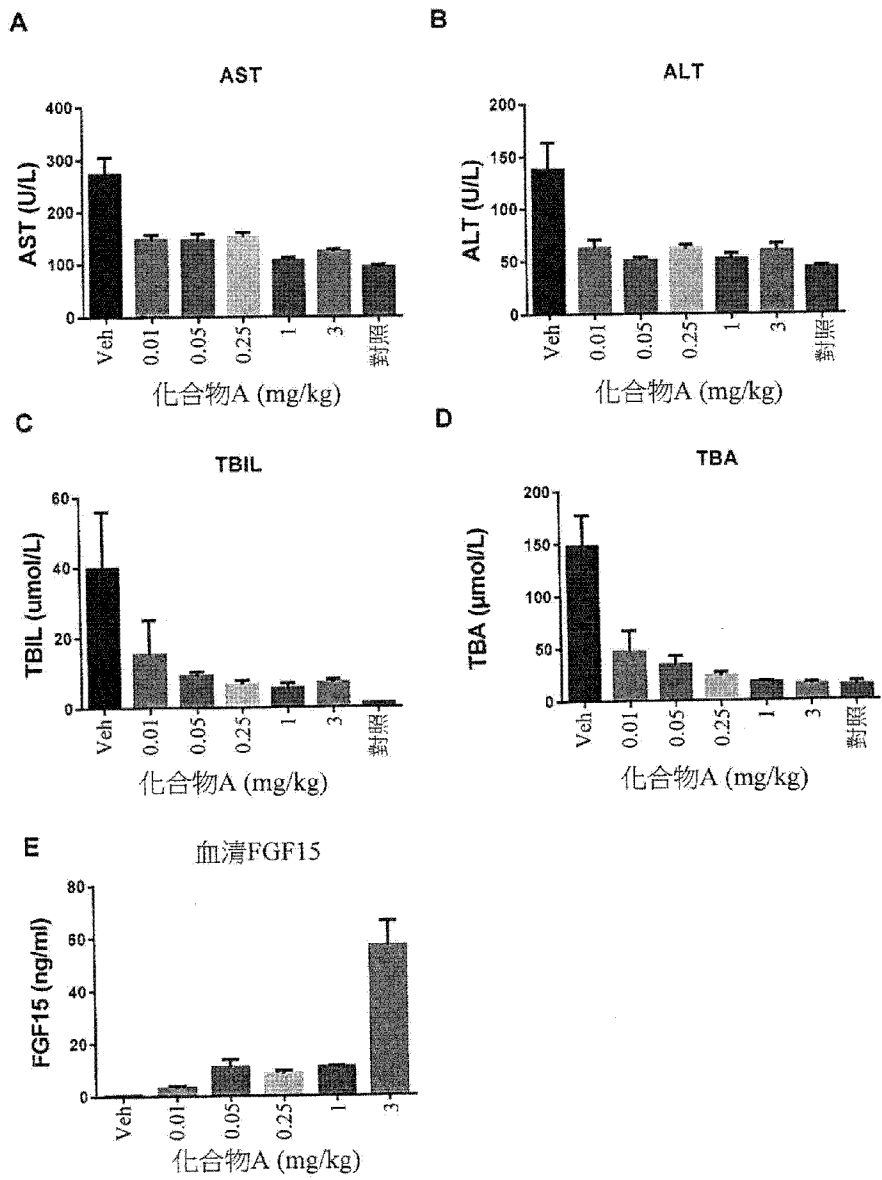
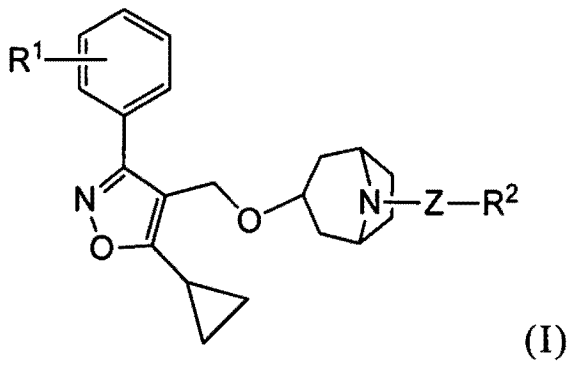


圖1

特徵化學式：



發明摘要

201628615

※ 申請案號：104142545

※ 申請日：104.12.17

※IPC 分類：A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

【發明名稱】

FXR促效劑之使用方法

METHODS FOR USING FXR AGONISTS

【中文】

● 本發明提供使用式(I)或(II)化合物調節類法尼醇X受體(FXR)之活性的方法。特定言之，本發明提供式(I)或(II)化合物或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於治療或預防肝臟及腸胃疾病。

【英文】

● The invention provides methods for modulating the activity of farnesoid X receptors (FXRs) using compounds of Formula (I) or (II). In particular, the invention provides for the use of compounds of Formula (I) or (II), or a stereoisomer, enantiomer or pharmaceutically acceptable salt thereof, for treating or preventing liver and gastrointestinal diseases.

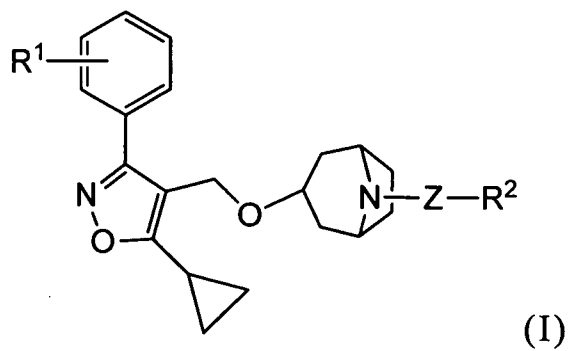
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

FXR促效劑之使用方法

METHODS FOR USING FXR AGONISTS

相關申請案的交叉參考

本申請案主張2014年12月18日申請之美國臨時申請案第62/093,586號之權益，其以全文引用之方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於用於治療或預防由類法尼醇X受體(farnesoid X receptor, FXR)介導之病狀的方法。

【先前技術】

類法尼醇X受體促效劑(FXR)為由膽汁酸活化之核受體(Calkin及Tontonoz (2012), Nature Reviews Molecular Cell Biology 13, 213-24)。FXR在膽汁酸代謝之主要部位(諸如肝臟、腸及腎臟)上表現，其中其以組織特異性方式介導對多個代謝路徑的作用。當活化時，FXR影響控制敏感、負反饋迴路之基因的表現，該迴路控制膽汁酸代謝中導致膽汁酸含量降低之多個態樣(Zollner等人(2006), Molecular Pharmaceutics 3: 231-51)。

在肝臟中，FXR藉由下調涉及膽汁酸合成之酶(諸如，膽固醇7 α -羥化酶(Cyp7a1)及固醇12- α 羥化酶(Cyp8b1))之表現來減少膽固醇轉化成膽汁酸。FXR亦藉由增加其他膽汁酸改質酶(包括磺基轉移酶2A1 (Sult2a1)、UDP-葡萄糖醛酸基轉移酶2B4 (Ugt2b4)及Cyp3a4)來減少肝臟中的膽汁酸毒性。膽汁酸在分泌至膽汁中之前，結合至甘胺酸或牛磺酸，此亦為受FXR控之過程。FXR藉由增加膽汁酸CoA合成酶

(BACS)及膽汁酸CoA-胺基酸N乙醯基轉移酶(BAAT)之表現來增強膽汁酸結合，且FXR經由膽汁鹽輸出泵(BSEP)、多藥耐藥性蛋白質2(MDR2)及MDR3 (Calkin及Tontonoz, 上述)促進膽汁酸輸送至膽囊。

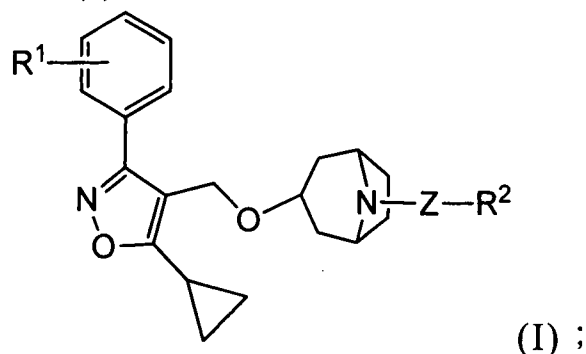
在腸內，FXR經由下調頂端鈉依賴性膽汁酸輸送體(ASBT)減少膽汁酸吸收，經由迴腸膽汁酸結合蛋白質(IBABP)促進跨越腸上皮細胞的膽汁酸運動，且經由有機溶質輸送體- α (OST α)及- β (OST β)促進膽汁酸再循環至肝臟。另外，FXR藉由減少有機陰離子輸送多肽(OATP)及牛磺膽汁酸鈉共輸送多肽(NTCP)之表現來減少肝攝取膽汁酸。FXR亦促進釋放來自腸的纖維母細胞生長因子15 (啮齒動物中的FGF15；人類中的FGF19)。FGF15/19行進至肝臟，作用於FGF4受體(FGF4R)上以減少Cyp7a1及Cyp8b1表現，且因此抑制膽汁酸合成。另外，FXR藉由經由抑制固醇調節元件結合蛋白質1C (SREBP1c)及脂肪酸合成酶(FAS)來減少脂肪生成，從而影響循環脂質含量。

【發明內容】

本發明係關於治療或預防由類法尼醇X受體(FXR)介導之病狀的方法；且更特定言之，關於FXR促效劑或部分促效劑用於治療或預防肝病及腸胃疾病之用途。

本文中描述本發明之多個(列舉)實施例。應認識到在各實施例中指定之特徵可與其他指定特徵組合，以提供本發明之其他實施例。

實施例1：一種式(I)化合物之用途

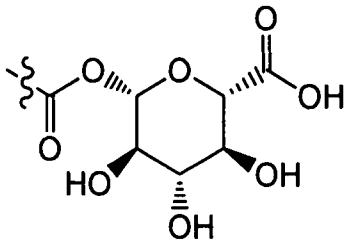


或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽；

其中Z為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基或苯并噻唑基；其中之每一者視情況經選自鹵素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基之1至2個R³基團取代；

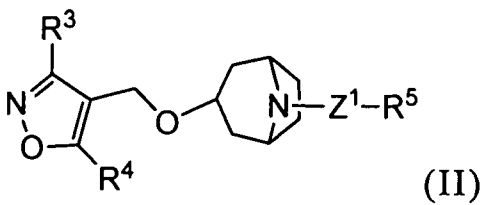
R¹為鹵C₁₋₆烷基或鹵C₁₋₆烷氧基；

R² 為 -CO₂R 、 -CONR-(CR₂)-CO₂R 、 -CONR-(CR₂)₂-SO₃R 或



；且各R獨立地為氫或C₁₋₆烷基；

或式(II)化合物



或其立體異構體、對映異構體、醫藥上可接受之鹽、胺基酸結合物或醯基葡萄糖苷酸結合物；

其中Z¹為伸苯基、伸吡啶基、伸嘧啶基、伸吡嗪基、伸噻嗪基、伸噻唑基、苯并噻唑基、苯并[d]異噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、1H-吡啶基、吡咯并[1,2-b]噻嗪基、苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吡啶基、苯并[d]異噻唑基、喹啉基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡啶并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]噻嗪基、吡啶并[1,5-a]吡啶基；其中之每一者視情況經選自以下各者之1至2個R⁶基團取代：鹵素、C₁₋₆烷基、鹵C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵C₁₋₆烷氧基或環丙基；

R³為苯基、吡啶基、雙環[3.1.0]己基、螺[2.3]己基、雙環[3.1.1]庚基、螺[2.5]辛基、雙環[4.1.0]庚基、雙環[3.1.0]己-6-基、螺[2.3]己-5-基、雙環[3.1.1]庚-3-基、螺[2.5]辛-4-基、雙環[4.1.0]庚-3-基、環己基或環戊基，其中之每一者視情況經1至3個R^{3a}取代；或R³為視情況經1至2個R^{3a}或苯基取代之環丙基；

R^{3a} 為鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷氧基或環丙基；

R^4 為 C_{1-3} 烷基、鹵 C_{1-3} 烷基或環丙基，其視情況經 C_{1-3} 烷基或鹵 C_{1-3} 烷基取代；

R^5 為 $-X-CO_2R^7$ 、羥基 C_{1-6} 烷基、 $CONR^7R^8$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^7$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^8$ 或四唑基；其中X為一鍵、 C_{1-2} 伸烷基或環丙基；
且

R 、 R^7 及 R^8 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

其用於製造供治療或預防由類法尼醇X受體(FXR)介導之病狀用的藥劑，其中該病狀為膽汁酸吸收障礙或膽汁酸腹瀉(例如為原發性或繼發性膽汁酸腹瀉)、膽汁回流胃炎、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、改道性結腸炎(diversion colitis)、不確定結腸炎、阿拉吉耶症候群(Alagille syndrome)、膽道閉鎖、膽管消失性肝臟移植排斥(ductopenic liver transplant rejection)、骨髓或幹細胞移植相關移植物抗宿主疾病、囊腫性纖維化肝病或非經腸營養相關肝病。

實施例2：如實施例1中所定義之式(I)或(II)化合物或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽；且視情況與第二治療劑組合，用於治療或預防由FXR介導之病狀；其中該由FXR介導之病狀為膽汁酸吸收障礙或膽汁酸腹瀉(例如原發性或繼發性膽汁酸腹瀉)、膽汁回流胃炎、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、改道性結腸炎、不確定結腸炎、阿拉吉耶症候群、膽道閉鎖、膽管消失性肝臟移植排斥、骨髓或幹細胞移植相關移植物抗宿主疾病、囊腫性纖維化肝病或非經腸營養相關肝病。

實施例3：根據實施例1之式(I)化合物之用途或根據實施例2使用之式(I)化合物，其中 R^1 為三氟甲基或三氟甲氧基。

實施例4：根據實施例1或3之式(I)化合物之用途或根據實施例2

或3使用之式(I)化合物，其中 R^2 為 $-CO_2R$ ；且R為氫或 C_{1-6} 烷基。

實施例5：根據實施例1及3至4中任一項之式(I)化合物之用途或根據實施例2至4中任一項使用之式(I)化合物，其中 R^3 為甲基、甲氧基或氟基。

實施例6：根據實施例1及3至5中任一項之式(I)化合物之用途或根據實施例2至5中任一項使用之式(I)化合物，其中Z為吡啶基。

實施例7：根據實施例1及3至5中任一項之式(I)化合物之用途或根據實施例2至5中任一項使用之式(I)化合物，其中Z為嘧啶基。

實施例8：根據實施例1及3至5中任一項之式(I)化合物之用途或根據實施例2至5中任一項使用之式(I)化合物，其中Z為吡嗪基。

實施例9：根據實施例1及3至5中任一項之式(I)化合物之用途或根據實施例2至5中任一項使用之式(I)化合物，其中Z為苯并噻唑基。

實施例10：根據實施例1之式(I)或(II)化合物之用途或根據實施例1使用之式(I)或(II)化合物，其中該式(I)或(II)化合物選自：

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-

氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧

基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-((2-[3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-((2-[(1R,3r,5S)-3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-((2-[3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-((6-[(1R,3r,5S)-3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-((6-[3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡嗪-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡嗪-2-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

6-((2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

6-((2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((6-((1R,3S,5S)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)菸鹼醯基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

6-((6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)菸鹼醯基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；或

其醫藥學上可接受之鹽。

實施例11：根據實施例1之式(I)或(II)化合物之用途或根據實施例1使用之式(I)或(II)化合物，其中該式(I)或(II)化合物選自：

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡嗪-2-甲酸；及

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例12：根據實施例1及3至11中任一項之式(I)或(II)化合物之用途或根據實施例2至11中任一項使用之式(I)或(II)化合物，其中該式(I)或(II)化合物為2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽；例如2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例13：根據實施例1及3至11中任一項之式(I)或(II)化合物之用途或根據實施例2至11中任一項使用之式(I)或(II)化合物，其中該式(I)或(II)化合物為2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽；例如2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例14：根據實施例1及3至11中任一項之式(I)或(II)化合物之用途或根據實施例2至11中任一項使用之式(I)或(II)化合物，其中該式(I)或(II)化合物為2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽；例如2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例15：根據實施例1及3至11中任一項之式(I)或(II)化合物之用途或根據實施例2至11中任一項使用之式(I)或(II)化合物，其中該式

(I)或(II)化合物為6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲酸或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽；例如6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例16：根據實施例1及3至11中任一項之式(I)或(II)化合物之用途或根據實施例2至11中任一項使用之式(I)或(II)化合物，其中該式(I)或(II)化合物為5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡嗪-2-甲酸或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽；例如5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡嗪-2-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例17：根據實施例1及3至11中任一項之式(I)或(II)化合物之用途或根據實施例2至11中任一項使用之式(I)或(II)化合物，其中該式(I)或(II)化合物為2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽；例如2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例18：根據實施例1及3至17中任一項之式(I)或(II)化合物之用途或用於實施例2至17中任一項之式(I)或(II)化合物，其中由FXR介導之病狀為膽汁酸吸收障礙。

實施例19：根據實施例1及3至18中任一項之式(I)或(II)化合物之用途或用於實施例2至18中任一項之式(I)或(II)化合物，其中由FXR介導之病狀為原發性膽汁酸腹瀉。

實施例20：根據實施例1及3至18中任一項之式(I)或(II)化合物之

用途或用於實施例2至18中任一項之式(I)或(II)化合物，其中由FXR介導之病狀為繼發性膽汁酸腹瀉。

實施例21：根據實施例1及3至18中任一項之式(I)或(II)化合物之用途或用於實施例2至18中任一項之式(I)或(II)化合物，其中該化合物之EC₅₀值在0.1 nM與500 nM之間。

實施例22：根據實施例21中任一項之式(I)或(II)化合物之用途，其中該化合物之EC₅₀值在0.1 nM與100 nM之間。

實施例23：根據實施例21中任一項之式(I)或(II)化合物之用途，其中該化合物之EC₅₀值在0.1 nM與50 nM之間。

實施例25：根據實施例21中任一項之式(I)或(II)化合物之用途，其中該化合物之EC₅₀值在0.1 nM與30 nM之間。

實施例26：根據實施例1及3至17中任一項之式(I)或(II)化合物之用途，其用於製造供治療由類法尼醇X受體(FXR)介導之病狀用的藥劑，其中該病狀為膽汁酸吸收障礙或膽汁酸腹瀉(例如原發性或繼發性膽汁酸腹瀉)、膽汁回流胃炎、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、改道性結腸炎、不確定結腸炎、阿拉吉耶症候群、膽道閉鎖、膽管消失性肝臟移植排斥、骨髓或幹細胞移植相關移植物抗宿主疾病、囊腫性纖維化肝病或非經腸營養相關肝病。

實施例27：根據實施例2至17中任一項之式(I)或(II)化合物或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽；且視情況與第二治療劑組合，用於治療由FXR介導之病狀；其中該由FXR介導之病狀為膽汁酸吸收障礙或膽汁酸腹瀉(例如原發性或繼發性膽汁酸腹瀉)、膽汁回流胃炎、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、改道性結腸炎、不確定結腸炎、阿拉吉耶症候群、膽道閉鎖、膽管消失性肝臟移植排斥、骨髓或幹細胞移植相關移植物抗宿主疾病、囊腫性纖維化肝病或非經腸營養相關肝病。

實施例28：一種用於治療或預防罹患由類法尼醇X受體(FXR)介導之病狀的個體之該病狀的方法，其包含向個體投與如實施例1及3至17中任一項所述之治療有效量之式(I)或(II)化合物或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽；且視情況與第二治療劑組合；其中該由FXR介導之病狀為膽汁酸吸收障礙或膽汁酸腹瀉(例如原發性或繼發性膽汁酸腹瀉)、膽汁回流胃炎、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、改道性結腸炎、不確定結腸炎、阿拉吉耶症候群、膽道閉鎖、膽管消失性肝臟移植排斥、骨髓或幹細胞移植相關移植物抗宿主疾病、囊腫性纖維化肝病或非經腸營養相關肝病。

實施例29：一種用於治療或預防罹患腹瀉或腹瀉疾病之個體的該腹瀉或腹瀉疾病的方法，其包含向個體投與如實施例1及3至17中任一項所述之治療有效量之式(I)或(II)化合物或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽。

本發明的詳細說明

定義

出於解釋本說明書之目的，將應用以下定義，且只要合適，以單數形式使用之術語亦將包括複數，且反之亦然。

如本文所用，術語「FXR促效劑」係指直接結合至FXR且上調FXR之活性之藥劑。

如本文所用，「立體異構體」係指由利用相同鍵鍵結之相同原子組成的化合物，但其具有不可互換的不同三維結構；且涵蓋多種立體異構體(包括非對映異構體及對映異構體)、立體異構體之混合物或單一立體異構體。

如本文所用，術語「治療有效量」係指足以達成所述作用的式(I)或(II)化合物之量。因此，用於治療或預防由FXR介導之病狀的式(I)或(II)化合物之治療有效量應為足夠用於治療或預防由FXR介導之

病狀的量。

如本文所用，術語「個體」係指動物。動物通常為哺乳動物。個體亦指例如靈長類動物(例如，人類，男性或女性)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥及其類似物。在某些實施例中，個體為靈長類動物。在又其他實施例中，個體為人類。

如本文所用，術語「治療(treat、treating或treatment)」任何疾病或病症在一個實施例中係指改善該疾病或病症(亦即，減緩或停滯或減少疾病或其至少一種臨床症狀之發展)。在另一實施例中，「治療」係指減輕或改善至少一種身體參數，包括患者可能無法辨別之身體參數。在又另一個實施例中，「治療」係指在身體上(例如，可辨別之症狀的穩定化)、生理上(例如身體參數之穩定化)或其兩方面上調節疾病或病症。在又一實施例中，「治療」係指預防或延緩疾病或病症之起始或發展或進程。

如本文所用，若個體將在生物學、醫學或生活品質上受益於治療，則該個體「需要」該治療。

如本文所用，術語「腹瀉」或「腹瀉疾病」涵蓋一種、複數種或所有腹瀉亞型，包括選自由以下組成之群的彼等亞型：與發炎疾病相關之腹瀉(例如，潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease))、感染性腹瀉(例如，大腸桿菌(E. Coli)、沙門氏菌(Salmonella)、難養芽胞梭菌(Clostridium difficile)、霍亂、曲狀桿菌屬(Campylobacter)、輪狀病毒等)、大腸急躁症(特定地，IBS-D亞型)、藥物誘導之腹瀉(例如，化學療法誘導之腹瀉)、膽汁酸誘導之腹瀉(例如，短腸症候群、膽囊切除術等)、糖尿病腹瀉(諸如，由腸病或藥物使用引起的彼等腹瀉)、過敏性腹瀉、與乳糜瀉相關之腹瀉及與類癌症候群相關之腹瀉。

【圖式簡單說明】

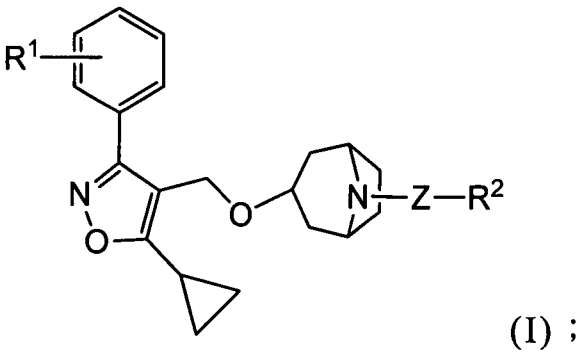
圖1A-1D展示式(I)化合物(「化合物A」)對慢性治療大鼠ANIT模型中之膽汁鬱積及肝臟損壞之血清標記物之作用。

圖1E展示在慢性大鼠ANIT誘導之膽汁鬱積模型中用式(I)化合物(「化合物A」)治療之後的血清FGF15蛋白質含量。

【實施方式】

本發明提供FXR促效劑或部分促效劑之用途，其用於治療或預防肝病及腸胃疾病。

在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物之用途

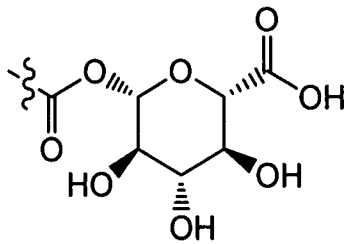


或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽；

其中Z為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基或苯并噻唑基；其中之每一者視情況經選自鹵素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基之1至2個R³基團取代；

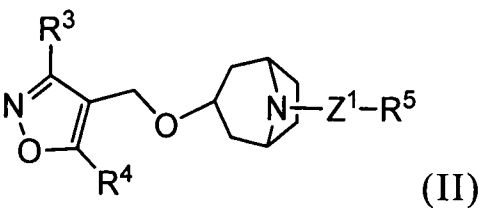
R¹為鹵C₁₋₆烷基或鹵C₁₋₆烷氧基；

R² 為 -CO₂R 、 -CONR-(CR₂)-CO₂R 、 -CONR-(CR₂)₂-SO₃R 或



；且各R獨立地為氫或C₁₋₆烷基；

或式(II)化合物



或其立體異構體、對映異構體、醫藥上可接受之鹽、胺基酸結合物或醯基葡萄糖苷酸結合物；

其中 Z^1 為伸苯基、伸吡啶基、伸嘧啶基、伸吡嗪基、伸噻嗪基、伸噻唑基、苯并噻唑基、苯并[d]異噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、1H-吲哚基、吡咯并[1,2-b]噻嗪基、苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吲唑基、苯并[d]異噁唑基、噻唑啉基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]噻嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基；其中之每一者視情況經選自以下各者之1至2個 R^6 基團取代：鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷氧基或環丙基；

R^3 為苯基、吡啶基、雙環[3.1.0]己基、螺[2.3]己基、雙環[3.1.1]庚基、螺[2.5]辛基、雙環[4.1.0]庚基、雙環[3.1.0]己-6-基、螺[2.3]己-5-基、雙環[3.1.1]庚-3-基、螺[2.5]辛-4-基、雙環[4.1.0]庚-3-基、環己基或環戊基，其中之每一者視情況經1至3個 R^{3a} 取代；或 R^3 為視情況經1至2個 R^{3a} 或苯基取代之環丙基；

R^{3a} 為鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷氧基或環丙基；

R^4 為 C_{1-3} 烷基、鹵 C_{1-3} 烷基或環丙基，其視情況經 C_{1-3} 烷基或鹵 C_{1-3} 烷基取代；

R^5 為 $-X-CO_2R^7$ 、羥基 C_{1-6} 烷基、 $CONR^7R^8$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^7$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^8$ 或四唑基；其中X為一鍵、 C_{1-2} 伸烷基或環丙基；且

R 、 R^7 及 R^8 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

其用於治療或預防肝病或腸胃疾病。

在另一態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造供治療或預防肝病或腸胃疾病用的藥劑。

在一個實施例中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽，其用於治療或預防膽汁鬱積性肝臟病症、尤其阿拉吉耶症候群、膽道閉鎖、膽管消失性肝臟移植排斥、骨髓或幹細胞移植相關移植物抗宿主疾病、囊腫性纖維化肝病及非經腸營養相關肝病(PNALD，亦稱為腸道衰竭相關肝病)。

非經腸營養相關肝病(PNALD)為不耐受經腸攝食之嬰兒、尤其患有後天性或先天性腸道疾病之彼等嬰兒的非經腸營養(PN)之嚴重併發症。近期報導已展示，輸注衍生自魚油(FO)而非大豆油(SO)的脂質乳液改善已建立之PNALD，且在PN溶液中的SO脂質劑量之降低減輕PNALD。SO乳液之組分中之一者植物甾醇已參與PNALD。機制研究已展現，在SO乳液中所存在之植物甾醇之中，豆固醇目前為止在抑制FXR之活性上為最有效的，其調節在培養之肝細胞中的膽汁酸輸送體之轉錄。基於活體外研究，豆固醇已表明當經由抑制核受體FXR促進膽汁鬱積時，其又將導致減少各種FXR依賴性基因之肝細胞表現，包括膽汁分泌之主要決定子、膽汁鹽輸出泵(BSEP) (*Abcb11*)。(Carter等人, *Pediatr. Res.* 62: 301-306 (2007); El Kasmi等人, *Sci. Transl. Med.* 5: 1-10 (2013))。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽，其用於治療或預防腸胃疾病、尤其膽汁酸吸收障礙或膽汁酸腹瀉(包括原發性膽汁酸腹瀉及繼發性膽汁酸腹瀉)、膽汁回流胃炎及發炎腸道疾病(IBD)、尤其膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、改道性結腸炎及不確定結腸炎。

原發性膽汁酸腹瀉(pBAD)為慢性腹瀉之常見病因，且其特徵為其中膽汁酸合成之反饋調節經中斷使得產生額外膽汁酸的循環。膽汁酸合成之反饋調節受內分泌路徑控制，其中核膽汁酸受體FXR之活化誘導嚙齒動物中之纖維母細胞生長因子15 (FGF15)及人類中之FGF19

的腸內表現。在肝臟中，FGF15或FGF19與FXR介導之較小雜二聚體搭配物表現共同起到抑制膽汁酸合成的作用(Jung等人, *Journal of Lipid Research* 48: 2693-2700 (2007) Walters JR, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 11(7):426-34 (2014))。

諸多患有pBAD之患者之迴腸激素纖維母細胞生長因子19(FGF19)含量降低，FGF19為肝膽汁酸合成之抑制性調節因子，其回應於FXR活化而分泌。在迴腸中的FGF19產生藉由膽汁酸結合至FXR且激活轉錄來刺激。近期研究展示，使用FXR促效劑之療法顯著增加原發性及繼發性BAD組中的FGF19，其又與減少之膽汁酸合成及臨床改善相關。(Walters JR等人, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 11(7):426-34 (2014)；Walters JR等人, *Aliment Pharmacol Ther.* 2014年10月20日. doi: 10.1111/apt.12999)。

來自十二指腸胃回流的膽汁酸促進發炎，且增加患胃食道癌症的風險。FXR為由膽汁酸(諸如CDCA(鵝去氧膽酸))調節之轉錄因子，且保護肝臟及腸道抵抗膽汁酸超載。(Lian等人, *Biochem J.* 438: 315-323 (2011))。

膠原性結腸炎(CC)為起源未知的發炎腸道疾病(IBD)。在相當大比例(44%)之患有膠原性結腸炎的患者中，患者遭受同時出現的膽汁酸吸收障礙。(Ung等人, *Gut* 46: 170-175 (2000))。膽汁酸吸收障礙在淋巴球性結腸炎中比在膠原性結腸炎中更不常見；然而，⁷⁵SeHCAAT值表明膽汁酸在淋巴球性結腸炎中之作用。兩名淋巴球性結腸炎患者轉變成膠原性結腸炎以及淋巴球性結腸炎中之膽汁酸吸收紊亂表明，淋巴球性結腸炎及膠原性結腸炎代表相同疾病之變化形式。(Ung等人, *Hepato-Gastroenterology* 49: 432-437 (2002))。FXR活化亦已展現會預防化學誘導之腸發炎，且結腸炎症狀改善。(Gadaleta等人, *Gut* 60:463-472 (2011))。

在另一態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於治療由類法尼醇X受體(FXR)介導之病狀，其中該病狀為膽汁酸吸收障礙(例如原發性或繼發性膽汁酸腹瀉)、膽汁回流胃炎、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、改道性結腸炎、不確定結腸炎、阿拉吉耶症候群、膽道閉鎖、膽管消失性肝臟移植排斥、骨髓或幹細胞移植相關移植物抗宿主疾病、囊腫性纖維化肝病或非經腸營養相關肝病。

在一個實施例中，用於以上實施例中之任一者的式(I)或(II)化合物之活性EC₅₀值在0.1 nM與500 nM之間，其可使用此項技術中已知的分析進行測定，諸如PCT/US2011/062724中所述之GST-FXR LBD共活化劑相互作用分析。在另一實施例中，用於以上實施例中之任一者的式(I)或(II)化合物之EC₅₀值在0.1 nM與100 nM之間；在0.1 nM與50 nM之間；或在0.1 nM與30 nM之間。在又一實施例中，用於以上實施例中之任一者的式(I)或(II)化合物之EC₅₀值<0.1 nM或>500 nM。

用於本發明方法之化合物可與一或多種其他治療劑同時或在其之前或之後投與。用於本發明方法之化合物可藉由相同或不同投藥途徑單獨投與，或與其他試劑在同一醫藥組合物中一起投與。

在用於本發明方法之組合療法中，式(I)或(II)化合物及其他治療劑可由相同或不同製造商製造及/或調配。此外，式(I)或(II)化合物及其他治療劑可在以下情況下彙集成組合療法：(i)在發放組合產品至醫師之前(例如在包含式(I)或(II)化合物及其他治療劑之套組的情況下)；(ii)在投藥之前不久由醫師自身(或在醫師指導下)；(iii)在患者自身中(例如在依序投與式(I)或(II)化合物及其他治療劑期間)。

因此，本發明提供式(I)或(II)化合物用於治療或預防由FXR介導之疾病或病狀的用途，其中所製備藥劑用於投藥或與另一種治療劑一起投與。本發明亦提供一種用於治療或預防由FXR介導之疾病或病狀

之方法的式(I)或(II)化合物，其中所製備式(I)或(II)化合物用於投藥或與另一種治療劑一起投與。本發明亦提供另一種用於治療或預防由FXR介導之疾病或病狀之方法的治療劑，其中所製備其他治療劑用於投藥或與式(I)或(II)化合物一起投與。

本發明亦提供式(I)或(II)化合物用於治療或預防由FXR介導之疾病或病狀的用途，其中患者已預先(例如在24小時內)用另一種治療劑治療。或者，本發明提供另一種治療劑用於治療或預防由FXR介導之疾病或病狀的用途，其中患者已預先(例如在24小時內)用式(I)或(II)化合物治療。

本發明進一步提供包含式(I)或(II)化合物之醫藥組合物或組合，其用於治療或預防如本文所述之肝病及腸胃疾病。化合物、醫藥組合物或其組合之治療上有效劑量取決於個體之物種、體重、年齡及個別病狀、所治療之病症或疾病或其嚴重度。一般熟練之醫師、臨床醫生或獸醫可容易地確定預防、治療或抑制病症或疾病之進展所需要的各活性成分之有效量。

在一個實施例中，式(I)或(II)化合物以日劑量投與。

在另一實施例中，式(I)或(II)化合物經腸投與；且更特定言之經口投與。

除非另外規定，否則用於本發明方法之化合物係指式(I)或(II)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、前藥及固有形成部分(例如，多晶型物、溶劑合物及/或水合物)。用於本發明方法之化合物可為立體異構體(包括非對映異構體及對映異構體)、立體異構體之混合物或單一立體異構體、互變異構體或經同位素標記之化合物(包括氘取代物)。本文給出之任何化學式亦意欲代表化合物之未經標記之形式以及經同位素標記之形式。

實例

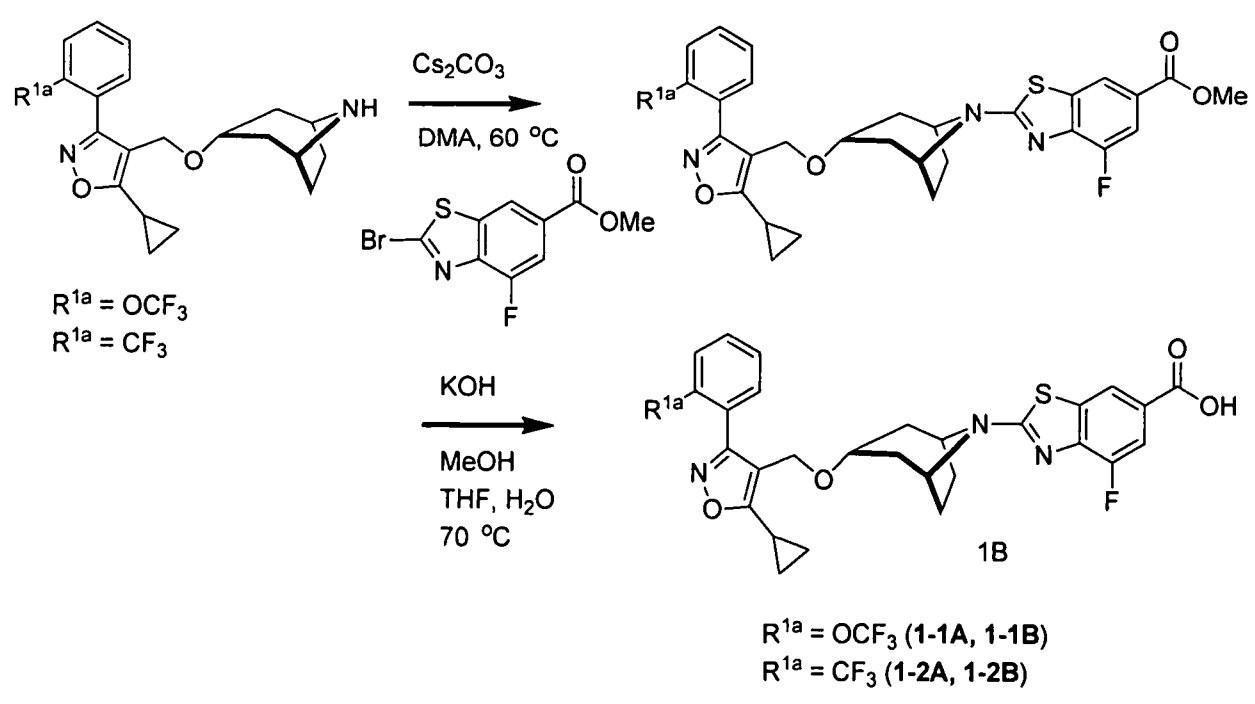
用於本發明方法之式(I)或(II)化合物之實例描述於PCT/US2011/062724中。提供以下實例以說明，但不限制用於本發明方法之化合物。

縮寫

AcOH	乙酸
ANIT	α -萘基-異硫氰酸酯
ALP	鹼性磷酸酶
ALT	丙胺酸轉胺酶
AST	天冬胺酸轉胺酶
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FGF15/19	纖維母細胞生長因子(在人類中稱為FGF19)
GGT	γ -麩胺醯基轉肽酶
LLQ	定量之下限
MeOH	甲醇
THF	四氫呋喃
TBA	總膽汁酸
TBIL	總膽紅素

實例1

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸(1-1B)及2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸(1-2B)

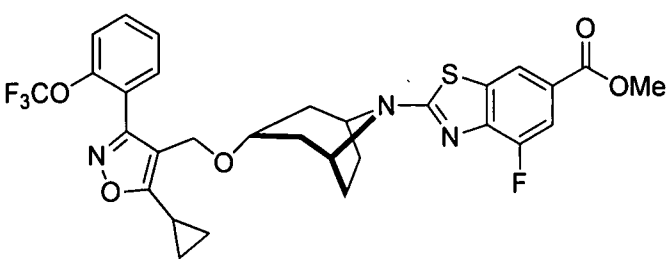


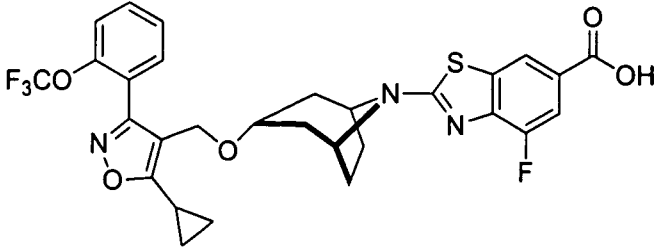
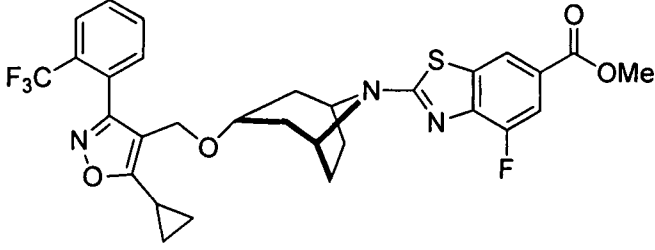
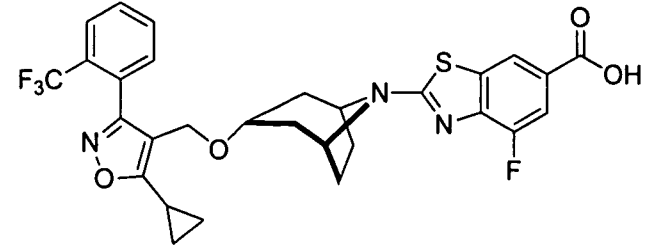
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸甲酯 (1-1A).向裝備有攪拌棒之25-mL圓底燒瓶中依序添加4-(((1R,3r,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(1.29 mmol)、N,N-二甲基乙醯胺(3.6 mL)、碳酸鉀(3.31 mmol)及2-溴-4-氟苯并[d]噁唑-6-甲酸甲酯(3.87 mmol)。在室溫下攪拌所得漿料10分鐘之後，接著混合物升溫至60℃，且攪拌1 h。使反應漿料冷卻至室溫，且用200 mL乙酸乙酯稀釋，且用水(3×30 mL)洗滌。有機萃取物在真空下濃縮，且使用正相矽膠層析法(40 g二氧化矽管柱)以10%至60%乙酸乙酯/己烷之15 min梯度直接純化。所需溶離份在真空中濃縮，且所得殘餘物在靜置後結晶，得到呈白色結晶固體形式的2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸甲酯(1-1A)。MS (m/z): 618.2 (M+1)。

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸 (1-1B).向裝備有攪拌棒之25-mL圓底燒瓶中添加酯(0.89 mmol)、THF (4

mL)、MeOH (2 mL)及3 N KOH水溶液(1 mL, 3 mmol)。所得均質溶液在70℃下攪拌1小時，冷卻至室溫，且接著用AcOH (約0.2 mL冰乙酸, 3 mmol)淬滅，直至pH=6達成(Whatman類pH條狀紙)。此時反應用乙酸乙酯(40 mL)稀釋，且用水(3×5 mL)洗滌。乙酸乙酯部分在真空下濃縮，得到含油殘餘物。接著向所得油狀物中添加MeOH (6 mL)。油狀物迅速溶解，接著即刻開始結晶。在靜置2.5小時後，取出母液，且洗滌晶體(3×2 mL冰冷MeOH)。晶體經由真空乾燥(10 mm Hg壓力在45℃下隔夜)，且接著自乙腈再結晶，過濾，且在真空下乾燥，得到2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸(1-1B)。2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸(1-2B)。

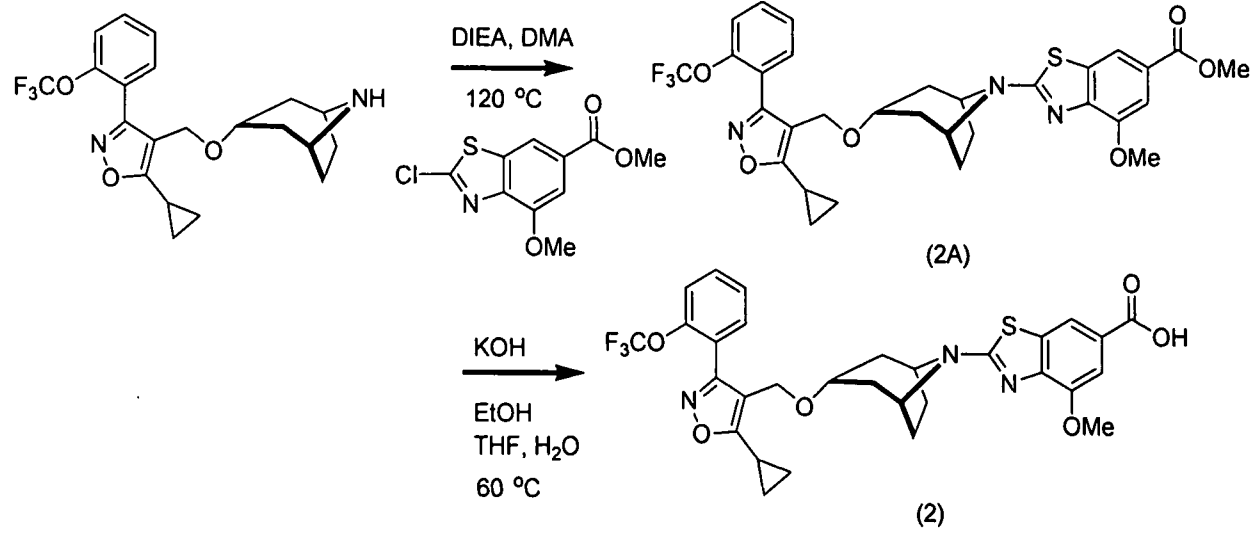
實例1-2A及對應酸1-2B可遵循相同程序自中間體4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑之反應製備。

實例		物理資料 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
1-1A		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 8.13 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.31 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.10 (app dt, <i>J</i> = 14.8, 4Hz, 2H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.83 (app d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2H), 1.19-1.15 (m, 4H)。MS (<i>m/z</i>): 618.2 (M+1)。

實例		物理資料 MS (m/z), ¹ H NMR
1-1B		¹ H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.03 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.41 (app t, <i>J</i> = 7.6, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.22 (寬峰 s, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.00 (app dt, <i>J</i> = 14.8, 4.0 Hz, 2H), 1.91-1.81 (m, 4H), 1.75 (d, <i>J</i> = 14.4, 2H), 1.10-1.05 (m, 4H) • MS (m/z): 604.2 (M+1) •
1-2A		¹ H NMR (DMSOd ₆ , 400 MHz): δ 8.26 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 4.26 (bs, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 6H), 1.18-1.06 (m, 4H) • MS (m/z): 602.3 (M+1) •
1-2B		¹ H NMR (DMSOd ₆ , 400 MHz): δ 8.21 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 4.26 (bs, 4H), 3.52 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 6H), 1.19-1.07 (m, 4H) • MS (m/z): 588.1 (M+1) •

實例2

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸

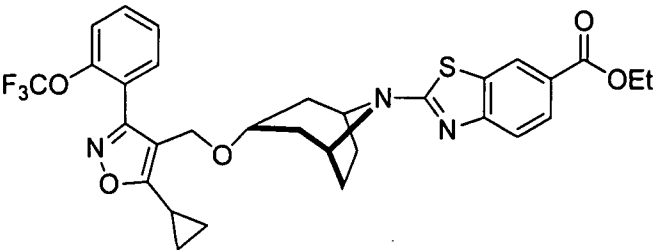
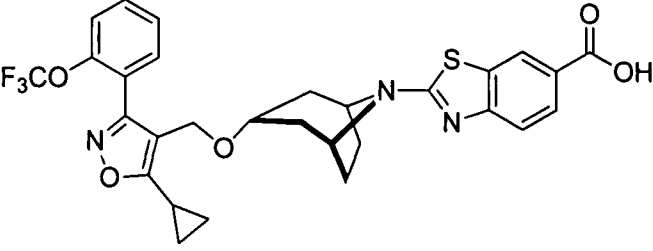


2-氯-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯 (0.48 mmol) 及 4-(((1R,3r,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑 (0.48 mmol) 及二異丙基乙胺 (0.1 mL, 0.7 mmol) 依序溶解於二甲基乙醯胺 (1 mL) 中，且加熱至 120°C 後隔夜。反應混合物冷卻至室溫，且接著用乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。分離有機物，使水層經受用乙酸乙酯再洗滌，且有機物經合併，且乾燥 (MgSO₄) 接著在真空中蒸發。在藉由矽膠層析法以 0-100% 乙酸乙酯/己烷之梯度純化之後獲得呈澄清油狀物之 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯 (2A)。MS (m/z): 630.1 (M+1)。

酯 (2A) (0.26 mmol) 溶解於四氫呋喃 (1 mL) 及乙醇 (1 mL) 中，且經受氫氧化鉀之水溶液 (2.5 mmol 於 2 mL 水中)。混合物加熱至 60°C 後持續 2 小時，且接著在真空中移除溶劑。混合物用 5% 檸檬酸水溶液稀釋，且用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取。有機物乾燥 (MgSO₄) 接著在真空中蒸發。產物藉由急驟二氧化矽層析法以 0-100% 乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到對應酸 (2)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.77 (s, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.51 (app t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.63 (bs, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.19-1.15 (m, 4H)。MS (m/z): 616.1 (M+1)。

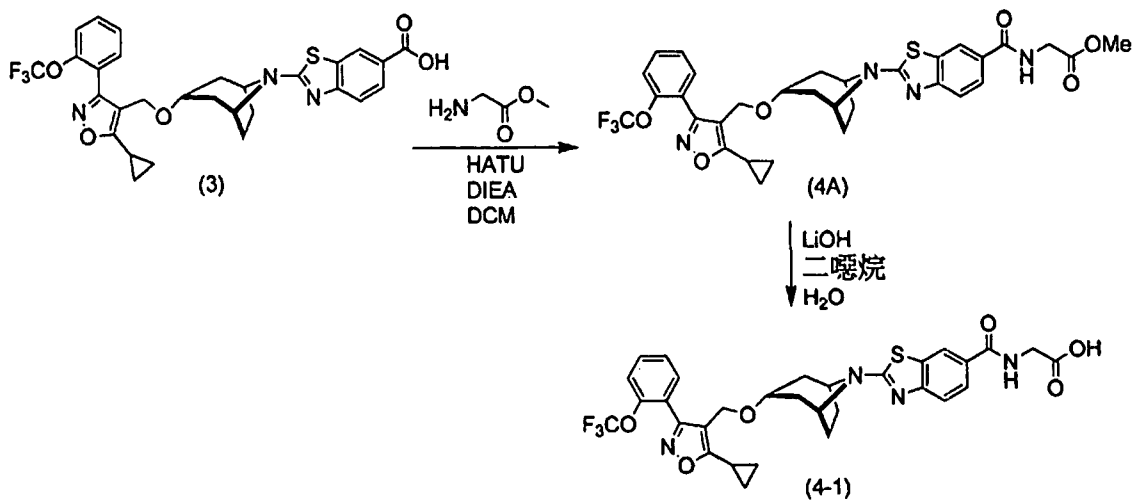
實例3

以下化合物根據針對實例1或2之製備所述的程序自 4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑及市售 2-氯苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯製備。

實例		物理資料 MS (m/z), ¹ H NMR
3A		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 8.37 (d, <i>J</i> = 1.6Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.29 (app q <i>J</i> = 7.2Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.56 (t, <i>J</i> = 4.4Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.98 (dt, <i>J</i> = 14.8, 4Hz, 2H), 1.85-1.80 (m, 4H), 1.74 (d, <i>J</i> = 14.4Hz, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 3H), 1.17-1.06 (m, 4H). • MS (m/z): 614.2 (M+1).
3B		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 8.30 (d, <i>J</i> = 1.6Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.19 (bs, 2H), 3.54 (t, <i>J</i> = 4.4Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.98 (dt, <i>J</i> = 14.8, 4Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 4H), 1.73 (app d, <i>J</i> = 16.4Hz, 2H), 1.17-1.04 (m, 4H). • MS (m/z): 586.2 (M+1).

實例4

2-((2-[(1R,3r,5S)-3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基)甲醯胺基)乙酸(4-1)

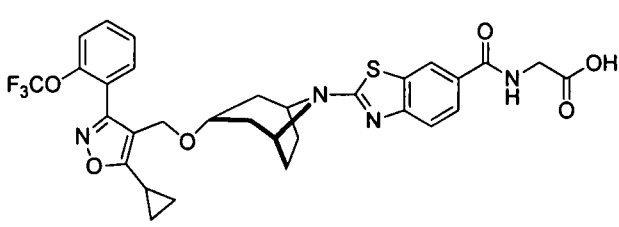
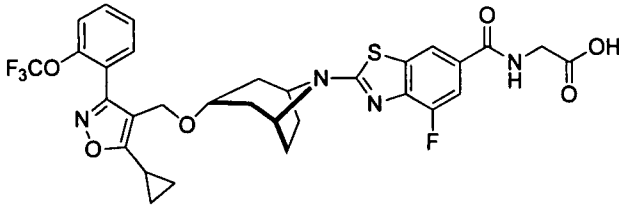


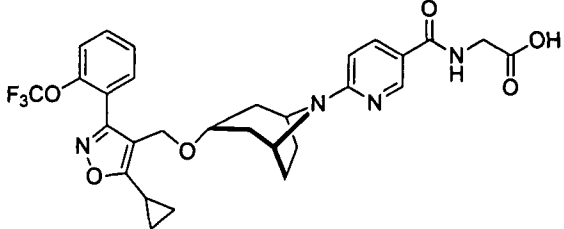
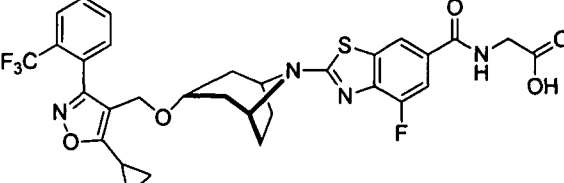
2-((1R,3r,5S)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸(實例3) (0.06

mmol)與甘胺酸甲酯鹽酸鹽(0.06 mmol)、HATU (六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲錄) (0.065 mmol)、二異丙基乙基乙酸酯(0.05 ml)及二氯甲烷(2 mL)合併。混合物攪拌1小時，接著在真空中移除溶劑。殘餘物懸浮於乙酸乙酯(15 mL)中，且用碳酸氫鈉溶液(5 mL)洗滌。有機物經合併，且乾燥(MgSO₄)接著在真空中蒸發。粗產物藉由急驟二氧化矽層析法以0-100%乙酸乙酯/己烷純化，得到酯(4A)。

使酯(4A)經受4N LiOH於水(2 mL)及二噁烷(2 mL)中之溶液，且攪拌2小時。溶劑在真空中減少，且混合物用5%檸檬酸(10 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(2×8 mL)萃取。有機物經合併，且乾燥(MgSO₄)接著在真空中蒸發。產物用急驟二氧化矽層析法以甲醇/二氯甲烷以0-40%梯度純化，得到呈白色固體形式之標題化合物。

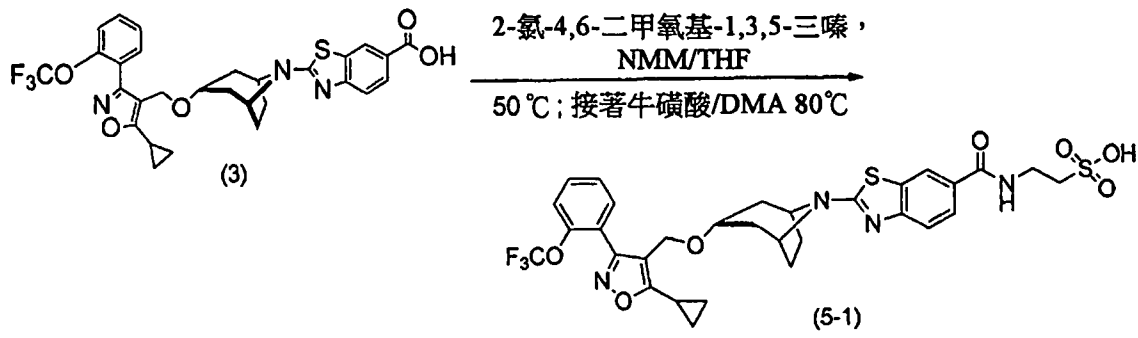
實例4-2、4-3及4-4可遵循相同程序使用適當中間物製備。

實例		物理資料 MS (m/z), ¹ H NMR
4-1		¹ H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.07 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.41 (app t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.16 (bs, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.00 (dt, <i>J</i> = 14.8, 4 Hz, 2H), 1.91-1.81 (m, 4H), 1.72 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2H), 1.09-1.05 (m, 4H). MS (m/z): 643.2 (M+1).
4-2		MS (m/z): 661.2 (M+1)

實例		物理資料 MS (m/z), ¹ H NMR
4-3		¹ H NMR (MeOH-d ₄ , 400 MHz): δ 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 7.64 (app dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (app dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.61 (app t, J = 4.4 Hz, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 8H), 1.19-1.15 (m, 4H). MS (m/z): 587.2 (M+1).
4-4		MS (m/z): 645.1 (M+1)

實例5

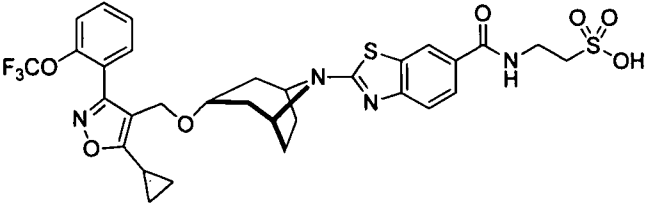
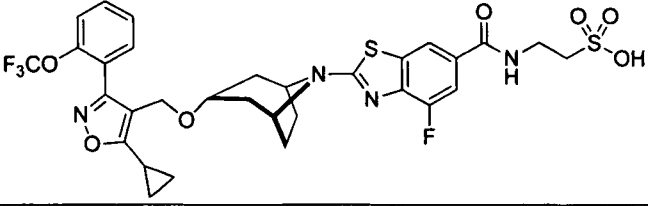
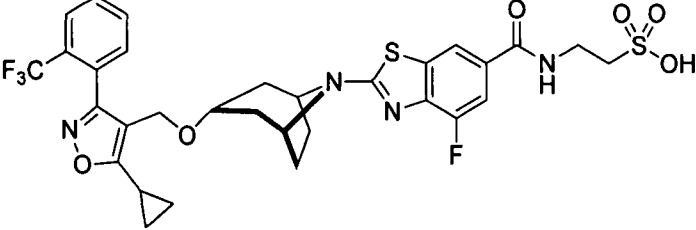
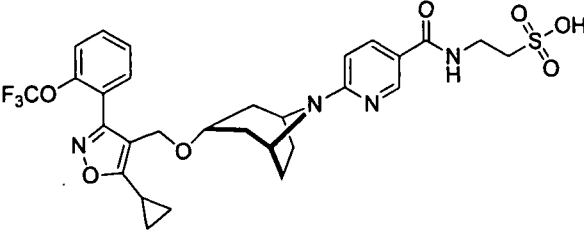
2-((1R,3r,5S)-3-((5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸(5-1)



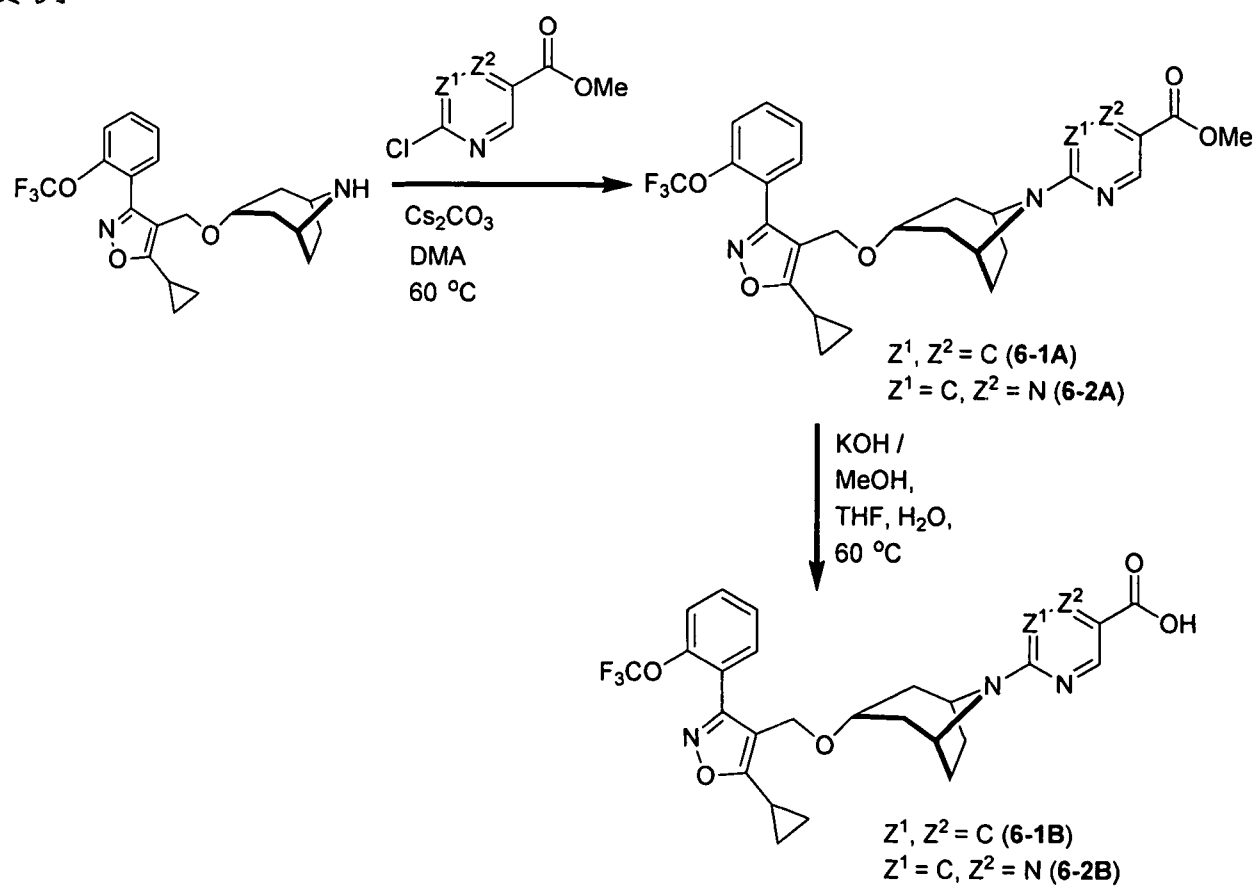
向可重密封且可耐受壓力之容器中以依序次序添加以下各者：2-((1R,3r,5S)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸(實例3)(0.1 mmol)、四氫呋喃(1.0 mL)、N-甲基嗎啉(約0.1 mL, 0.7 mmol)。懸浮液在室溫下攪拌若干分鐘直至起始酸完成溶解為止。接著添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(0.15 mmol)，且所得溶液在50℃下攪拌20分鐘直至形成精細白色沈澱物。此沈澱物以物理方式攪拌以確保所有材料充分混合。接著以二甲基乙醯胺(4 mL)懸浮液形式添加牛磺酸(0.40

mmol)。所得懸浮液密封於容器中，且加熱至80℃後持續2小時。混合物接著冷卻至室溫，用乙酸乙酯20 mL稀釋，且用水(2×3 mL)洗滌。有機物在真空下乾燥，所得殘餘物用3 mL MeOH稀釋，且液體使用質量引導之逆相HPLC使用具有乙酸銨(0.05%)作為改質劑的20至70%乙腈/水之梯度直接純化。所得產物經冷真空濃縮，得到呈白色粉末狀之標題化合物。

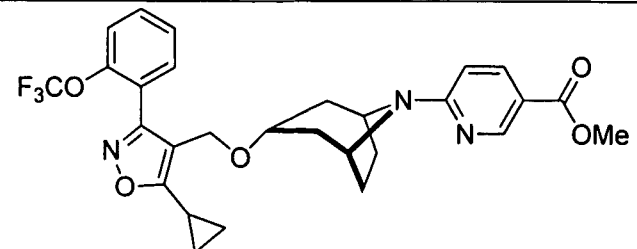
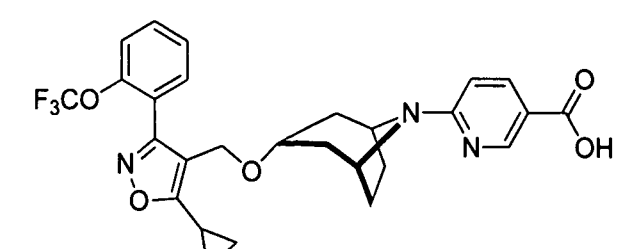
實例5-2、5-3及5-4可遵循相同程序使用適當中間物製備。

實例		物理資料 MS (m/z), ¹ H NMR
5-1		¹ H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.27 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.42 (app t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (br s, 4H), 3.81 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.18-1.93 (m, 8H), 1.72 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2H), 1.29-1.15 (m, 4H). MS (m/z): 693.2 (M+1).
5-2		MS (m/z): 711.2 (M+1)
5-3		MS (m/z): 695.3 (M+1)
5-4		¹ H NMR (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz): δ 8.30 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (app dt, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (app dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.78 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.60 (app t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.07 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 8H), 1.21-1.16 (m, 4H). MS (m/z): 637.2 (M+1).

實例6

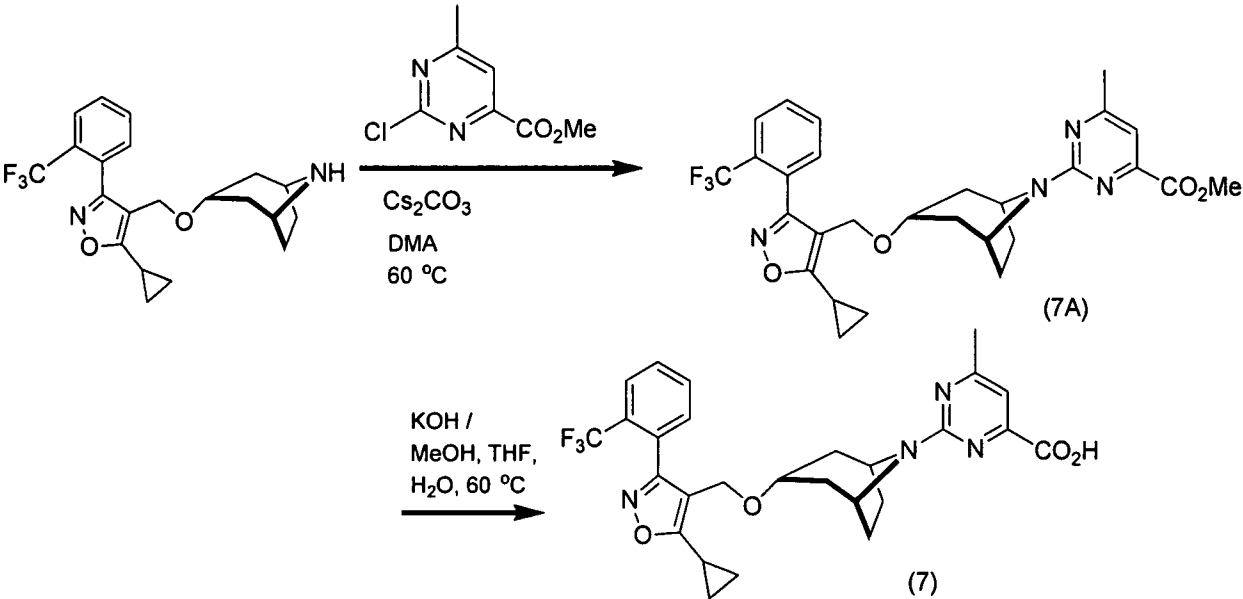


以下實例可遵循實例1中所述之程序自4-(((1R,3r,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(I-1)及對應吡啶基及吡嗪基衍生物之反應製備。

實例		物理資料 MS (m/z), ¹ H NMR
6-1A		MS (m/z): 544.2 (M+1)
6-1B		¹ H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.64 (d, J =2Hz, 1H), 7.98 (dd, J =8.8, 2.4Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 6.64 (d, J =9.2Hz, 1H), 4.43 (bs, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.52 (t, J =4.4Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.71 (d, J =14.4Hz, 2H), 1.18-1.14 (m, 4H)。 MS (m/z): 530.2 (M+1)。

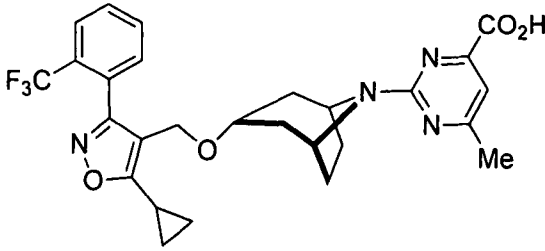
實例		物理資料 MS (m/z), ¹ H NMR
6-2A		MS (m/z): 545.2 (M+1)
6-2B		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 4.41 (bs, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.40 (t, J =4Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 6H), 1.57 (d, J =14.8Hz, 2H), 1.09-0.97 (m, 4H) • MS (m/z): 531.2 (M+1) •

實例 7



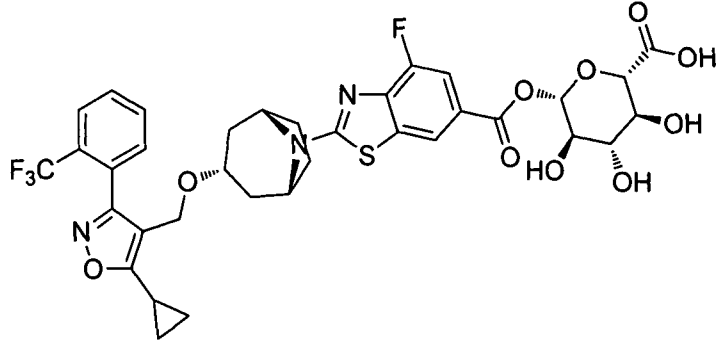
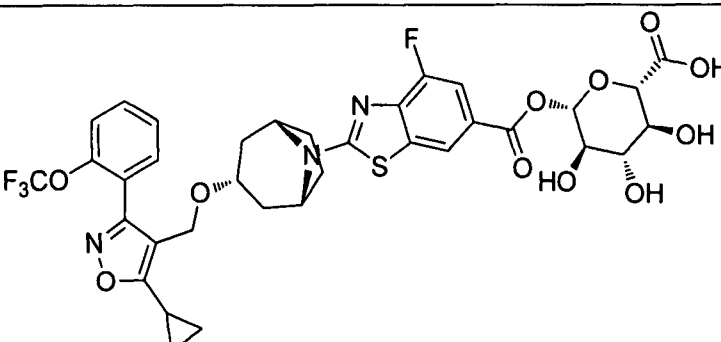
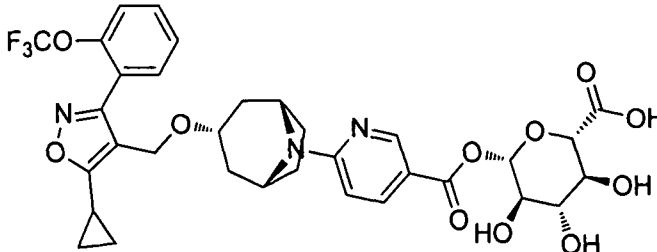
實例7遵循實例1中的程序自4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑(I-2)及對應嘧啶基試劑製備。

實例		物理資料 MS (m/z), ¹ H NMR
7A		MS (m/z): 515.3 (M+1)

實例		物理資料 MS (m/z), ¹ H NMR
7B		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 7.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.50 (bs, 2H), 4.23 (bs, 2H), 3.47-3.40(m, 1H), 2.38-2.29 (m, 4H), 1.81-1.61 (m, 8H), 1.16-1.04 (m, 4H) • MS (m/z): 529.3 (M+1) •

實例8

以下實例根據Kittelmann, M.等人, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 825 - 829中所述之程序製備。

實例		物理資料 MS (m/z), ¹ H NMR
8-1		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 600 MHz): δ 12.87 (br s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.61(d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.58 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.83 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.52 (app t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.43-3.31 (m, 4H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.96 (dt, <i>J</i> = 14.0, 4.0 Hz, 2H), 1.85-1.73 (m, 6H), 1.18-1.04 (m, 4H) • MS (m/z): 764.3 (M+1) •
8-2		MS (m/z): 780.2 (M+1)
8-3		MS (m/z): 706.3 (M+1)

實例9

測試化合物在慢性治療大鼠ANIT模型中的作用

式(I)化合物在膽汁鬱積之慢性治療模型中歷經0.01至3 mg/kg之劑量範圍評估。在用化合物A以所指示劑量治療之前，大鼠用ANIT (0.1% w/w)於食品中治療持續3天(「Veh」)。非膽汁鬱積性對照組在無ANIT之情況下餵食標準飲食，且充當非膽汁鬱積性對照動物(「對照」)。在14天口服給藥之後，所指示分析物在血清中量測。LLQ，定量之下限。平均值±SEM；n=5。

ANIT治療造成肝膽損傷指標升高，諸如升高含量之循環天冬胺酸轉胺酶(AST) (圖1A)、丙胺酸轉胺酶(ALT) (圖1B)、膽紅素(圖1C)及膽汁酸(圖1D) (「Veh」相對於「對照」)。此等資料展現經ANIT暴露誘導之深入膽汁鬱積及肝細胞損壞。相比之下，化合物A改善以低至0.01 mg/kg之劑量起始的諸多此等指標。觀測到在用化合物A治療後，血清膽汁酸及膽紅素濃度顯著降低。與化合物A之治療相關的降低含量之總膽汁酸(TBA)含量與藉由減少肝臟中的膽汁酸積累、促進膽道中的膽汁酸排泄且抑制膽汁酸合成的FXR促效劑之藥理學作用一致。藉由化合物A對血清結合之膽紅素(針對肝功能的直接指標)的改善暗示膽汁鬱積恢復，伴隨改善之膽汁排泄。

另外，化合物A在慢性治療大鼠ANIT模型中以劑量依賴性方式刺激血清FGF15表現(圖1E)。血清FGF15含量使用FGF15 Meso Scale Discovery (MSD)分析定量。來自R&D Systems (AF6755)之小鼠FGF15抗體在分析中用作捕捉及偵測抗體。MSD磺酸基-TAG NHS-酯用於標記FGF15抗體。MSD標準96孔盤塗佈有FGF15捕捉抗體，且該等盤用MSD阻斷劑A (R93AA-2)阻斷。在用PBS + 0.05% Tween 20洗滌盤之後，MSD稀釋劑4分配至各孔中，且培育30 min。25 µl校準器稀釋液或樣品(血清或EDTA血漿)分配至各孔中，且在振盪下在室溫下培育。在洗滌之後，添加偵測抗體，且在振盪下在室溫下培育1 h。在

洗滌且添加MSD讀取緩衝劑(R92TC-2)之後，盤在MSD SECTOR Imager 6000上讀取。標準曲線及未知樣品之圖使用MSD資料分析軟體計算。

在迴腸中的FXR之活化會誘導纖維母細胞生長因子15 (啮齒動物體中之FGF15；人類體中之FGF19)之表現，該纖維母細胞生長因子15為分泌於門靜脈血液中且向肝臟發訊號以與SHP協同抑制Cyp7a1表現的激素。FGF15/19之直接FXR依賴性誘導以及FGF15/19之抗膽汁鬱積性性質使其成為用於偵測FXR促效劑之目標接合的適宜的血清生物標記物。在化合物A之治療情況下觀測到的FGF15之顯著劑量依賴性誘導展現化合物A對FXR之目標接合。

圖1中所展現結果與式(I)化合物用於治療諸如以下各者之膽汁鬱積性肝臟病症之用途一致：膽汁酸吸收障礙(例如，原發性或繼發性膽汁酸腹瀉)、膽汁回流胃炎、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、改道性結腸炎、不確定結腸炎、阿拉吉耶症候群、膽道閉鎖、膽管消失性肝臟移植排斥、骨髓或幹細胞移植相關移植物抗宿主疾病、囊腫性纖維化肝病及非經腸營養相關肝病。

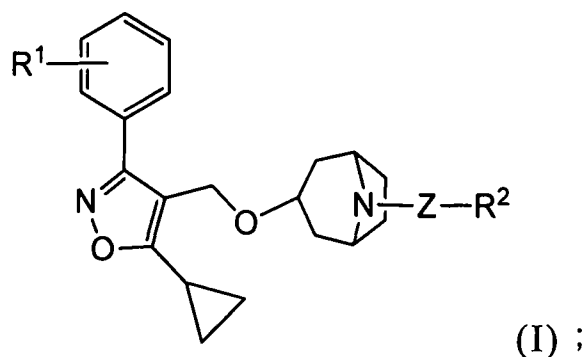
應理解，本文所述之實例及實施例僅出於說明之目的，且鑒於其而進行之各種修改或變化應由熟習此項技術者提出且包括在本申請案之精神及範圍以及所附申請專利範圍之範疇內。本文所引用之所有公開案、專利及專利申請案以引用之方式出於所有目的併入本文中。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物之用途

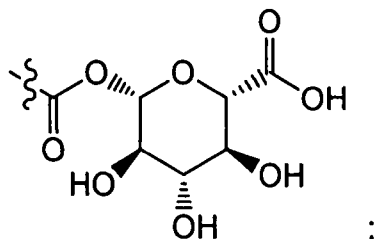


或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽；

其中Z為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基或苯并噻唑基；其中之每一者視情況經選自鹵素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基之1至2個R³基團取代；

R¹為鹵C₁₋₆烷基或鹵C₁₋₆烷氧基；

R² 為 -CO₂R、-CONR-(CR₂)-CO₂R、-CONR-(CR₂)₂-SO₃R 或



各R獨立地為氫或C₁₋₆烷基；且

其用於製造供治療或預防由類法尼醇X受體(FXR)介導之病狀用的藥劑，其中該病狀為膽汁酸吸收障礙、膽汁回流胃炎、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、改道性結腸炎、不確定結腸炎、阿拉吉耶症候群、膽道閉鎖、膽管消失性肝臟移植排斥、骨髓或幹細胞移植相關移植物抗宿主疾病、囊腫性纖維化肝病或非經腸營養相關肝病。

2. 如請求項1之式(1)化合物之用途，其中R¹為三氟甲基或三氟甲氧基。

3. 如請求項1或2之式(1)化合物之用途，其中 R^2 為 $-CO_2R$ ，且R為氫或 C_{1-6} 烷基。
4. 如請求項1或2之式(1)化合物之用途，其中 R^3 為甲基、甲氧基或氟基。
5. 如請求項1或2之式(1)化合物之用途，其中Z為吡啶基。
6. 如請求項1或2之式(1)化合物之用途，其中Z為嘧啶基。
7. 如請求項1或2之式(1)化合物之用途，其中Z為吡嗪基。
8. 如請求項1或2之式(1)化合物之用途，其中該Z為苯并噻唑基。
9. 如請求項1之式(1)化合物之用途，其中該式(I)化合物選自

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡嗪-2-甲酸；及

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項1之式(1)化合物之用途，其中該化合物為2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。
11. 如請求項1之式(1)化合物之用途，其中該化合物為2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。
12. 如請求項1之式(1)化合物之用途，其中該化合物為2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噁唑-6-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。
13. 如請求項1之式(1)化合物之用途，其中該化合物為6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡啶-3-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。
14. 如請求項1之式(1)化合物之用途，其中該化合物為5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-

氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]吡嗪-2-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。

15. 如請求項1之式(1)化合物之用途，其中該化合物為2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。
16. 如請求項1或2之式(1)化合物之用途，其中該由FXR介導之病狀為膽汁酸吸收障礙。
17. 如請求項16之式(1)化合物之用途，其中該膽汁酸吸收障礙為原發性或繼發性膽汁酸腹瀉。

圖式

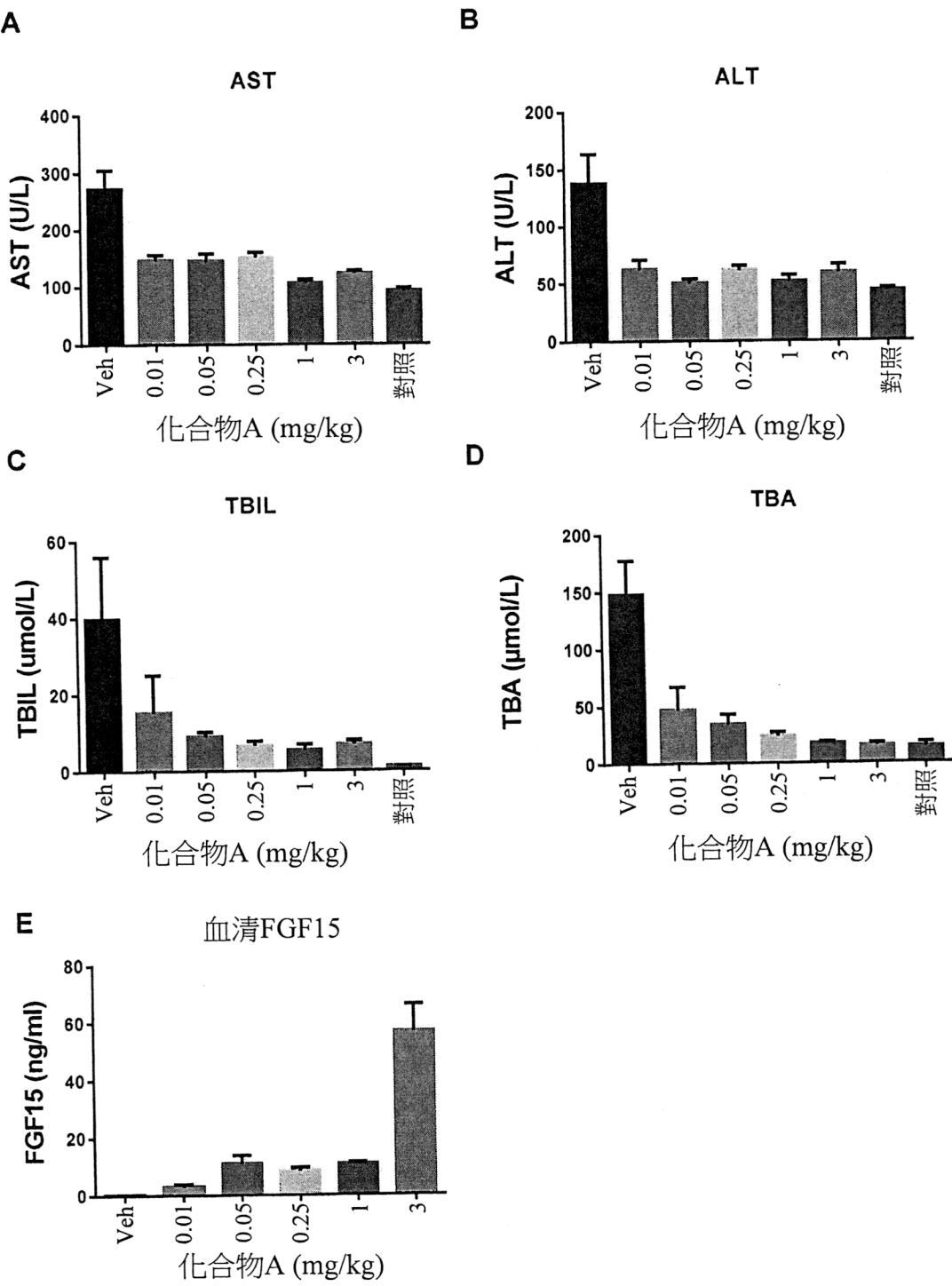


圖1