(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102186830 A
(43)申请公布日 2011.09.14

(21)申请号 200980140719.2

(22)申请日 2009.10.06

(30)优先权数据
08166706.5 2008.10.15 EP

(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.04.13

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2009/062936 2009.10.06

(87)PCT申请的公布数据
WO2010/043513 EN 2010.04.22

(71)申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 格雷戈里·马丁·本森
康拉德·辈莱切 冯松
尤伟·格雷瑟 贝恩德·库恩
勒内·E·马丁 让-马克·普朗谢
汉斯·理查德 斯文·泰勒

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
代理人 程金山

(51)Int.Cl.
C07D 235/18(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)

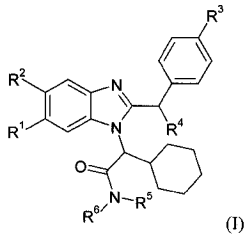
权利要求书 8 页 说明书 28 页

(54)发明名称

新型苯并咪唑衍生物

(57)摘要

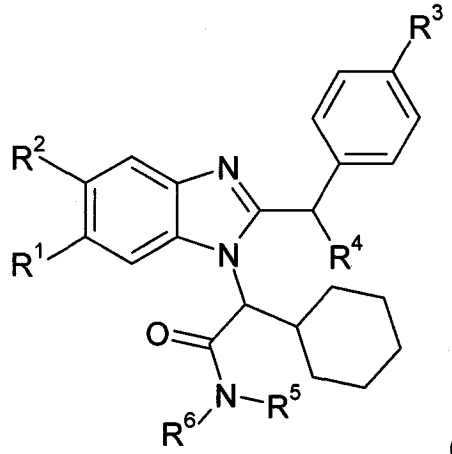
本发明涉及式(I)的新型的苯并咪唑衍生物及其生理上可接受的盐和酯，其中R^1至R^6如说明书和权利要求书中所定义。这些化合物可以用作药物。



(I)

CN 102186830 A

1. 式 (I) 的化合物



(I)

其中

R^1 是氢或卤素；

R^2 是氢或卤素；

R^3 是氢或卤素；

R^4 是羟基或烷氧基；

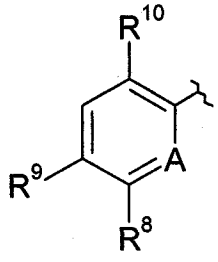
R^5 是氢或烷基；

R^6 是环己基、苯基或吡啶基，其中环己基、苯基和吡啶基被羟基、羧基、羧基烷基、羧基烷氧基、羧基环烷氧基或四唑基取代，并且其中环己基、苯基和吡啶基任选地被一个或两个取代基进一步取代，所述取代基独立选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基和氰基；

及其药用盐和酯。

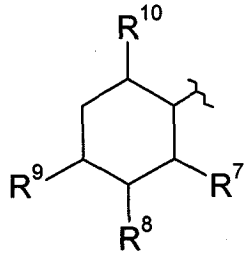
2. 根据权利要求 1 的化合物，其中

R^6 具有式 (II)



(II)；或

具有式 (III)



(III)；

其中

A 是氮或 CR^7 ;

R^7 是氢，卤素，烷基，卤代烷基，烷氧基，卤代烷氧基或氰基 ;

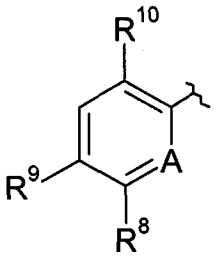
R^{10} 是氢，卤素，烷基，卤代烷基，烷氧基，卤代烷氧基或氰基 ;

并且其中

R^8 和 R^9 之一选自羟基，羧基，羧基烷基，羧基烷氧基羧基环烷氧基和四唑基，并且另一个是氢。

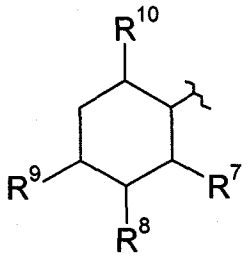
3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中

R^6 具有式 (II)



(II)；或

具有式 (III)



(III)；

A 是 CR^7 ;

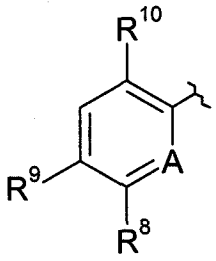
R^7 是氢，卤素，烷基，卤代烷基，卤代烷氧基或氰基 ;

R^{10} 是氢或卤素 ;

R^8 和 R^9 之一选自羟基，羧基，羧基烷基，羧基烷氧基和羧基环烷氧基，并且另一个是氢。

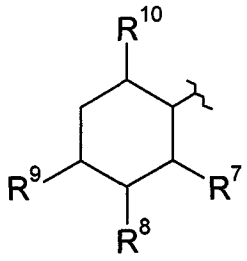
4. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中

R^6 具有式 (II)



(II)；或

具有式 (III)



(III);

A 是 CR^7 ;

R^7 是氢，氟，氯，甲基，三氟甲基，三氟甲氧基或氰基 ;

R^{10} 是氢或氟 ;

R^8 和 R^9 之一选自羟基，羧基，羧基甲基，羧基乙基，羧基乙氧基和羧基环丙氧基，并且另一个是氢。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物，其中 R^4 是羟基或甲氧基。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R^3 是氢或氟。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项的化合物，其中 R^1 是氟。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项的化合物，其中 R^2 是氟。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项的化合物，其中 R^5 是氢。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物，其中 R^6 是环己基、苯基或吡啶基，其中环己基、苯基和吡啶基被羟基、羧基、羧基甲基、羧基乙基、羧基乙氧基、羧基环丙氧基或四唑基取代，并且其中苯基和吡啶基任选地被一个或两个取代基进一步取代，所述取代基独立选自氟、氯、甲基、三氟甲氧基、氰基和三氟甲基。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项的化合物，其中 R^6 是羧基环己基，羧基甲基环己基，羧基苯基，被羧基和氟取代的苯基，被羧基和甲基取代的苯基，被羧基和氯取代的苯基，羧基吡啶基，被羧基和三氟甲氧基取代的苯基，被羧基和氰基和氟取代的苯基，羧基乙氧基苯基，被羧基和氰基取代的苯基，被羧基和三氟甲基取代的苯基，羧基环丙氧基苯基或被羧基乙基和氟取代的苯基。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物，其选自 :

4-{(R)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((S)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸 ;

4-{(S)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((S)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸 ;

4-{(R)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((R)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸 ;

4-{(S)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((R)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸 ;

4-{(R)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((S)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸 ;

4-{(S)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((S)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸 ;

4-{(R)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((R)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪

唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸 ;

4-{(S)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((R)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸 ;

4-{(R)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((S)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸 ;

4-{(S)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((S)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸 ;

4-{(R)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((R)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸 ;

4-{(S)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((R)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸 ;

3- 氯 -4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸 ;

3- 氯 -4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸 ;

3- 氯 -4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸 ;

3- 氯 -4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸 ;

6-{(R)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((S)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 烟酸 ;

6-{(S)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((S)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 烟酸 ;

6-{(R)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((S)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 烟酸 ;

6-{(S)-2- 环 己 基 -2-[5,6- 二 氟 -2-((S)- 甲 氧 基 - 苯 基 - 甲 基)- 苯 并 咪 唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 烟酸 ;

(反式 -4-{2- 环己基 -2-[5- 氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 环己基)- 乙酸 ;

反式 -4-{2- 环己基 -2-[5- 氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 环己烷甲酸 ;

4-(2- 环己基 -2-{5,6- 二氟 -2-[(4- 氟 - 苯基)- 羟基 - 甲基]- 苯并咪唑 -1- 基 }- 乙酰氨基)- 苯甲酸 ;

4-(2- 环己基 -2-{5,6- 二氟 -2-[(4- 氟 - 苯基)- 羟基 - 甲基]- 苯并咪唑 -1- 基 }- 乙酰氨基)-3- 氟 - 苯甲酸 ;

3- 氯 -4-(2- 环 己 基 -2-{5,6- 二 氟 -2-[(4- 氟 - 苯 基)- 羟 基 - 甲 基]- 苯 并 咪 唑 -1- 基 }- 乙酰氨基)- 苯甲酸 ;

4-(2- 环己基 -2-{5,6- 二氟 -2-[(4- 氟 - 苯基)- 羟基 - 甲基]- 苯并咪唑 -1- 基 }- 乙酰氨基)-3- 甲基 - 苯甲酸 ;

3-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-羟基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯甲酸；

4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯甲酸；

4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-3-氟-苯甲酸；

3-氯-4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯甲酸；

4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-3-甲基-苯甲酸；

3-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯甲酸；

4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-3-三氟甲氧基-苯甲酸；

3-氰基-4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-5-氟-苯甲酸；

2-[4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯氧基]-丙酸；

6-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-烟酸；

3-氰基-4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯甲酸；

4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-3-三氟甲基-苯甲酸；

1-[4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯氧基]-环丙烷甲酸；

3-[4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-3-氟-苯基]-丙酸；

反式-[4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-羟基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-环己基]-乙酸；和

[4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-环己基]-乙酸。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项的化合物，其选自：

4-{(S)-2-环己基-2-[5,6-二氟-2-((R)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-苯甲酸；

4-{(S)-2-环己基-2-[5,6-二氟-2-((R)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-3-氟-苯甲酸；

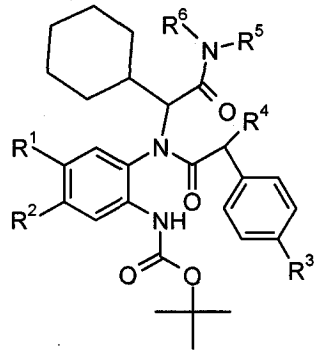
4-{(S)-2-环己基-2-[5,6-二氟-2-((R)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酸；

3- 氯 -4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸 ;和

6-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 烟酸。

14. 一种制备如权利要求 1-13 中任一项所定义的式 (I) 化合物的方法,所述方法包括下述步骤之一 :

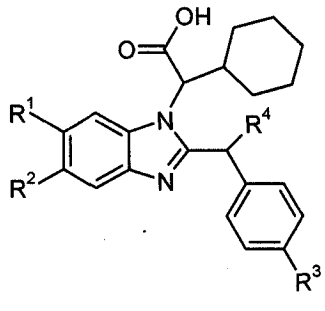
(a) 式 (II) 的化合物



(II)

在存在酸的条件下的反应,任选地接着在存在碱的条件下将得到的产物与 R^5-X 反应 ;

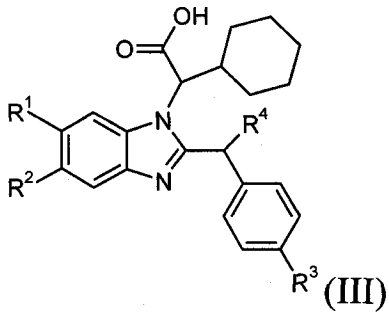
(b) 式 (III) 的化合物



(III)

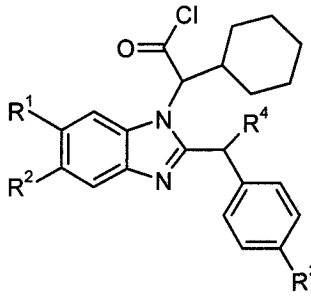
与 HNR^5R^6 在存在碱和肽偶联剂的条件下的反应 ;

(c) 式 (III) 的化合物



(III)

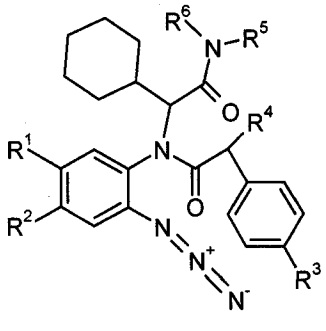
与亚硫酰氯和吡啶的反应,以得到式 (IV) 的化合物



(IV)

接着是式 (IV) 的化合物与 HNR^5R^6 在存在碱的条件下的反应；

(d) 式 (V) 的化合物



(V)

在存在膦的条件下的反应，任选地接着在存在碱的条件下将得到的产物与 R^5-X 反应；其中 R^1 至 R^6 如权利要求 1-11 中任一项所定义，并且其中 X 是离去基团。

15. 根据权利要求 1-13 中任一项的化合物，其由按照权利要求 14 的方法制备。

16. 药物组合物，其包含根据权利要求 1-13 中任一项的化合物和药用载体和 / 或辅剂。

17. 根据权利要求 1-13 中任一项的化合物，其用作治疗活性物质。

18. 根据权利要求 1-13 中任一项的化合物，其用作用于治疗性和 / 或预防性治疗升高的脂质和胆固醇水平症，特别是高 LDL- 胆固醇症，高甘油三酯症，低 HDL- 胆固醇症，异常脂肪血症，胆固醇吸收疾病，动脉粥样硬化病，外周阻塞性病，缺血性卒中，糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，代谢综合征，糖尿病肾病，肥胖症，胆固醇性胆石病，胆汁郁积 / 肝纤维化，非酒精性脂肪肝炎 (NASH)，非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，银屑病，癌症，特别是胃肠癌，骨质疏松症，帕金森病，阿尔茨海默病的治疗活性物质。

19. 一种用于治疗性和 / 或预防性治疗受 FXR 激动剂调节的疾病的方法，特别是用于治疗性和 / 或预防性治疗升高的脂质和胆固醇水平症，特别是高 LDL- 胆固醇症，高甘油三酯症，低 HDL- 胆固醇症，异常脂肪血症，胆固醇吸收疾病，动脉粥样硬化病，外周阻塞性病，缺血性卒中，糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，代谢综合征，糖尿病肾病，肥胖症，胆固醇性胆石病，胆汁郁积 / 肝纤维化，非酒精性脂肪肝炎 (NASH)，非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，银屑病，癌症，特别是胃肠癌，骨质疏松症，帕金森病，阿尔茨海默病的方法，该方法包括给药有效量的如权利要求 1-13 中任一项所定义的化合物。

20. 根据权利要求 1-13 中任一项的化合物的用途，用于治疗性和 / 或预防性治疗升高的脂质和胆固醇水平症，特别是高 LDL- 胆固醇症，高甘油三酯症，低 HDL- 胆固醇症，异常脂肪血症，胆固醇吸收疾病，动脉粥样硬化病，外周阻塞性病，缺血性卒中，糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，代谢综合征，糖尿病肾病，肥胖症，胆固醇性胆石病，胆汁郁积 / 肝纤维化，非酒精性脂肪肝炎 (NASH)，非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，银屑病，癌症，特别是胃肠

癌，骨质疏松症，帕金森病，阿尔茨海默病。

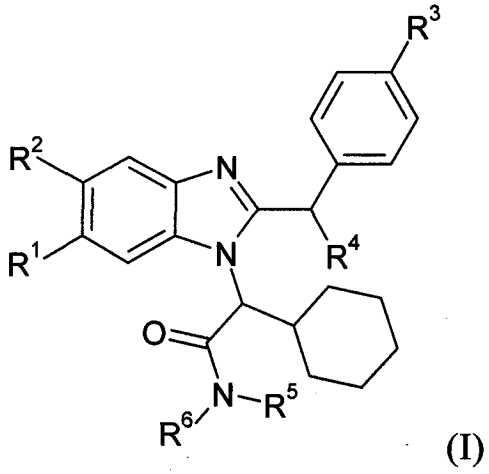
21. 根据权利要求 1-13 中任一项的化合物用于制备药物的应用，所述药物用于治疗性和 / 或预防性治疗升高的脂质和胆固醇水平症，特别是高 LDL- 胆固醇症，高甘油三酯症，低 HDL- 胆固醇症，异常脂肪血症，胆固醇吸收疾病，动脉粥样硬化病，外周阻塞性病，缺血性卒中，糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，代谢综合征，糖尿病肾病，肥胖症，胆固醇性胆石病，胆汁郁积 / 肝纤维化，非酒精性脂肪肝炎 (NASH)，非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，银屑病，癌症，特别是胃肠癌，骨质疏松症，帕金森病，阿尔茨海默病。

22. 如上所述的本发明。

新型苯并咪唑衍生物

[0001] 本发明涉及新型苯并咪唑衍生物，它们的制备以及它们作为药物的应用。具体而言，本发明涉及式 (I) 化合物：

[0002]



(I)

[0003] 其中

[0004] R^1 是氢或卤素；

[0005] R^2 是氢或卤素；

[0006] R^3 是氢或卤素；

[0007] R^4 是羟基或烷氧基；

[0008] R^5 是氢或烷基；

[0009] R^6 是环己基，苯基或吡啶基，其中环己基，苯基和吡啶基被羟基、羧基、羧基烷基、羧基烷氧基、羧基环烷氧基或四唑基取代，并且其中环己基，苯基和吡啶基任选被一个或两个取代基进一步取代，所述取代基独立地选自卤素，烷基，卤代烷基，烷氧基，卤代烷氧基和氰基；

[0010] 及其药用盐和酯。

[0011] 法尼醇 X 受体 (FXR) 是核激素受体超家族转录因子的成员。FXR 最初被鉴定为由法尼醇活化的受体，并且随后的研究显示 FXR 作为胆汁酸受体的主要角色 [Makishima, M., Okamoto, A.Y., Repa, J.J., Tu, H., Learned, R.M., Luk, A., Hull, M.V., Lustig, K.D., Mangelsdorf, D.J. 和 Shan, B. Identification of a nuclear receptor for bile acids. Science 1999, 284, 1362-1365]。在肝、肠、肾和肾上腺中表达 FXR。在人类中已经克隆出四种剪接异型。

[0012] 在主要的胆汁酸中，鹅脱氧胆酸是最有效的 FXR 激动剂。胆汁酸或合成配体结合到 FXR 导致小杂二聚体配偶体 (SHP) 的转录表达，所述的小杂二聚体配偶体是一种非典型核受体家族成员，其结合到包括 LRH-1 和 LXRα 在内的一些其它的核激素受体上，并且阻断它们的转录功能 [Lu, T.T., Makishima, M., Repa, J.J., Schoonjans, K., Kerr, T.A., Auwerx, J. 和 Mangelsdorf, D.J. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. Mol. Cell 2000, 6, 507-515]。CYP7A1 和 CYP8B 是参与

肝胆汁酸合成的酶。FXR 抑制它们经由 SHP 途径活化的表达。FXR 直接导致在肝细胞中的 ABC 家族用胆汁酸 - 输出转运蛋白的表达，所述的转运蛋白包括胆汁盐输出泵 (ABCB11) 和多药耐性相关蛋白 2(ABCC2)[Kast, H.R., Goodwin, B., Tarr, P.T., Jones, S.A., Anisfeld, A.M., Stoltz, C.M., Tontonoz, P., Kliewer, S., Willson, T.M. 和 Edwards, P.A. Regulation of multidrug resistance-associated protein 2(ABCC2)by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor. J. Biol. Chem. 2002, 277, 2908-2915 ; Ananthanarayanan, M., Balasubramanian, N., Makishima, M., Mangelsdorf, D.J. 和 Suchy, F.J. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. J. Biol. Chem. 2001, 276, 28857-28865]。FXR 敲除小鼠对胆汁酸引起的肝脏毒性的耐性受损，并且已经表明合成 FXR 激动剂在胆汁郁积的动物模型中具有肝保护性 [Liu, Y., Binz, J., Numerick, M.J., Dennis, S., Luo, G., Desai, B., MacKenzie, K.I., Mansfield, T.A., Kliewer, S.A., Goodwin, B. 和 Jones, S.A. Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonsit GW4064 in rat models of intra-and extrahepatic cholestasis. J. Clin. Invest. 2003, 112, 1678-1687 ; Sinal, C.J., Tohkin, M., Miyata, M., Ward, J.M., Lambert, G. 和 Gonzalez, F.J. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. Cell 2000, 102, 731-744]。这些数据表明：FXR 通过同时抑制胆汁酸的细胞合成和输入并且刺激它们的胆汁排泄而保护肝细胞不受胆汁酸毒性的影响。

[0013] 胆汁酸肠肝循环的过程也是血清胆固醇稳态的主要调节者。在肝中由胆固醇生物合成后，胆汁酸与胆汁一起分泌入小肠的腔中，以帮助脂肪和脂溶性维生素的消化和吸收。不同胆汁酸的比率决定它们增溶胆固醇的能力。FXR 活化降低尺寸并且改变该胆汁酸集合体的组成，从而降低胆固醇的肠内增溶，有效阻止其吸收。预期降低的吸收将导致降低血浆胆固醇水平。事实上，胆固醇吸收的直接抑制剂如依泽替米贝 (ezetimibe) 降低血浆胆固醇，从而提供支持此假设的一些证据。但是，依泽替米贝具有有限的功效，这似乎是由于试图补偿胆固醇消耗而在细胞中的胆固醇合成的反馈向上调节。最近的数据已经表明：FXR 通过直接抑制 HMGCoA 还原酶经由包括 SHP 和 LRH1 的途径的表达而部分地反抗此效果 [Datta, S., Wang, L., Moore, D.D. 和 Osborne, T.F. Regulation of 3-hydoxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase promoter by nuclear receptors liver receptor homologue-1 and small heterodimer partner : a mechanism for differential regulation of cholesterol synthesis and uptake. J. Biol. Chem. 2006, 281, 807-812]。FXR 通过由包括 SHP 和 LXRα 的备选途径抑制 SREBP1-c 表达，也降低甘油三酯的肝合成。因此，活化 FXR 的化合物可以显示优于目前治疗方法的对血浆胆固醇和甘油三酯降低的治疗功效。

[0014] 患有冠状动脉病的多数患者具有高血浆水平的致动脉粥样化 LDL。HMGCoA 还原酶抑制剂（抑制素）在使 LDL-C 水平正常化方面有效，但是将心血管事件如卒中和心肌梗死的风险降低仅约 30％。需要靶向进一步降低致动脉粥样化 LDL 以及其它的脂质风险因素如高血浆甘油三酯水平和低 HDL-C 水平的另外的治疗法。

[0015] 在美国高比例的 2 型糖尿病患者具有异常浓度的血浆脂蛋白。总胆固醇＞ 240mg/

dl 的发病率对于男性糖尿病患者为 37％，而对于女性糖尿病患者为 44％，并且 LDL-C ＞ 160mg/dl 的发病率在这些人口中分别为 31％和 44％。糖尿病是由于对胰岛素响应的部分受损而使患者控制血液中的葡萄糖水平的能力降低的疾病。在发达国家，II 型糖尿病 (T2D)，也称作非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 占所有糖尿病案例的 80-90％。在 T2D 中，朗格汉斯胰岛产生胰岛素，但是主要靶向组织（肌肉，肝和脂肪组织）对其作用出现极度的耐性。身体通过生产更多的胰岛素而补偿，最终导致胰的胰岛素生产能力的衰竭。因此，T2D 是与许多复合病变相关的心血管 - 代谢综合征，所述复合病变包括异常脂肪血症和胰岛素抗性，以及高血压，内皮功能紊乱和炎性动脉粥样硬化症。

[0016] 对于异常脂肪血症和糖尿病的第一线治疗是低脂肪和低葡萄糖饮食、锻炼和重量减轻。顺应性可能是温和的，并且用例如脂质调节剂如他汀类和贝特类、降糖药如磺脲类和二甲双胍，或噻唑烷二酮 (TZD) 类 PPAR γ 激动剂的胰岛素敏化剂治疗出现的各种代谢不足变成必须的。最近的研究提供下列证据 :FXR 调节剂通过提供 LDL-C 和甘油三酯水平这两者的优良正常化（这在目前只能用现有药物的组合而实现）而可以具有增强的治疗潜力，此外，可以避免对细胞胆固醇稳态的反馈效果。

[0017] 本发明的新型化合物超过本领域中已知的化合物，因为它们非常有效地结合 FXR 并且选择性调节 FXR。因而，减少了胆固醇吸收、降低了 LDL 胆固醇和甘油三酯，并且减少了炎性动脉粥样硬化症。由于 FXR 调节剂解决了组合的异常脂肪血症和胆固醇稳态的多个方面，因此预期它们与本领域中已知的化合物相比具有增强的治疗潜力。

[0018] 除非另外指出，阐明下列定义以举例说明和定义本文用于描述本发明的各术语的含义和范围。

[0019] 在本说明书中，术语 ″ 烷基 ″，单独或组合地，表示具有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基，优选具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，并且特别优选具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基。直链和支链 C1-C8 烷基的实例是甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基，异构的戊基，异构的己基，异构的庚基和异构的辛基，优选甲基和乙基，并且最优选甲基。术语 “低级烷基” 表示 C1-C4 烷基。

[0020] 术语 ″ 烷氧基 ″，单独或组合地，表示式烷基 -O- 的基团，其中术语 ″ 烷基 ″ 具有上面给出的含义，如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，异丁氧基，仲丁氧基和叔丁氧基，优选甲氧基和乙氧基，并且最优选甲氧基。

[0021] 术语 ″ 卤素 ″，单独或组合地，表示氟，氯，溴或碘，并且优选氟或氯。

[0022] 术语 “环烷氧基”，单独或组合地，表示式环烷基 -O- 的基团，其中术语 ″ 环烷基 ″ 表示具有 3 至 8 个碳原子的环烷基环，优选具有 3 至 6 个碳原子的环烷基环。C3-C8 环烷基的实例是环丙基，甲基 - 环丙基，二甲基环丙基，环丁基，甲基 - 环丁基，环戊基，甲基 - 环戊基，环己基，甲基 - 环己基，二甲基 - 环己基，环庚基和环辛基。环烷氧基的优选实例是环丙基氧基。

[0023] 术语 “卤代烷基”，单独或组合地，表示如上所定义的烷基，其中一个或多个氢原子，优选一个，两个或三个氢原子被卤素原子取代。卤代烷基的优选实例是三氟甲基。

[0024] 术语 “卤代烷氧基”，单独或组合地，表示如上所定义的烷氧基，其中一个或多个氢原子，优选一个，两个或三个氢原子被卤素原子取代。卤代烷氧基的优选实例是三氟甲氧基。

[0025] 术语“羧基”，单独或组合地，表示基团 -COOH。

[0026] 术语″氰基″，单独或组合地，表示基团 -CN。

[0027] 术语″氧基″，单独或组合地，表示 -O- 基团。

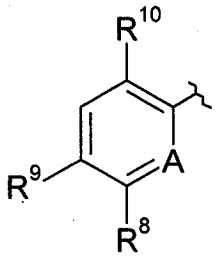
[0028] 式 (I) 化合物可以形成药用加成盐。这样的药用盐的实例是式 (I) 化合物与生理上相容的无机碱的盐，如碱金属、碱土金属和铵或取代的铵盐，如例如 Na-，K-，Ca- 和三甲基铵盐。术语″药用盐″是指这样的盐

[0029] 术语“药用酯”包括式 (I) 化合物的衍生物，其中羧基已经被转变成酯。烷基，羟基 - 烷基，烷氧基 - 烷基，氨基 - 烷基，单 - 或二 - 烷基 - 氨基 - 烷基，吗啉代 - 烷基，吡咯烷基 - 烷基，哌啶子基 - 烷基，哌嗪子基 - 烷基，烷基 - 哌嗪子基 - 烷基和芳烷基酯是合适的酯的实例。甲基、乙基、丙基、丁基和苄基酯是优选的酯。特别优选甲基和乙基酯。术语“药用酯”还包括对活生物体非毒性的、其中已经用无机或有机酸将羟基转变成相应的酯的式 (I) 化合物，所述的无机或有机酸如硝酸，硫酸，磷酸，柠檬酸，甲酸，马来酸，乙酸，琥珀酸，酒石酸，甲磺酸，对甲苯磺酸等。

[0030] 优选的如上所述式 (I) 的化合物是那些化合物，其中

[0031] R^6 具有式 (II)

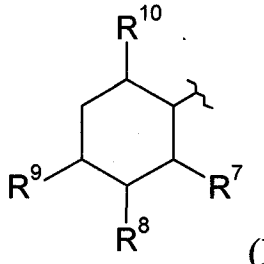
[0032]



(II)；或

[0033] 具有式 (III)

[0034]



(III)；

[0035] 其中

[0036] A 是氮或 CR^7；

[0037] R^7 是氢，卤素，烷基，卤代烷基，烷氧基，卤代烷氧基或氰基；

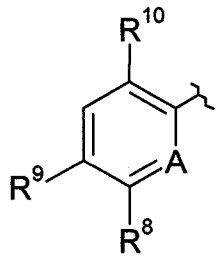
[0038] R^{10} 是氢，卤素，烷基，卤代烷基，烷氧基，卤代烷氧基或氰基；并且其中

[0039] R^8 和 R^9 之一选自羟基，羧基，羧基烷基，羧基烷氧基羧基环烷氧基和四唑基，并且另一个是氢。

[0040] 另外优选的是式 (I) 的化合物，其中

[0041] R^6 具有式 (II)

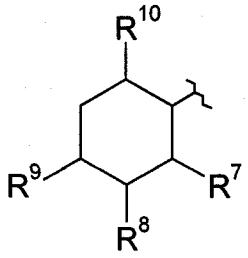
[0042]



(II)；或

[0043] 具有式 (III)

[0044]



(III)；

[0045] A 是 CR^7 ；

[0046] R^7 是氢，卤素，烷基，卤代烷基，卤代烷氧基或氰基 ；

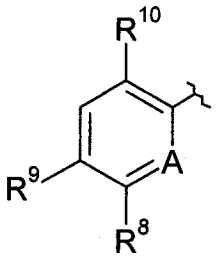
[0047] R^{10} 是氢或卤素 ；

[0048] R^8 和 R^9 之一选自羟基，羧基，羧基烷基，羧基烷氧基和羧基环烷氧基，并且另一个是氢。

[0049] 特别优选的是式 (I) 的化合物，其中

[0050] R^6 具有式 (II)

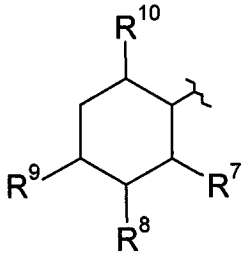
[0051]



(II)；或

[0052] 具有式 (III)

[0053]



(III)；

[0054] A 是 CR^7 ；

[0055] R^7 是氢，氟，氯，甲基，三氟甲基，三氟甲氧基或氰基 ；

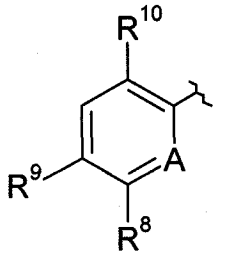
[0056] R^{10} 是氢或氟；

[0057] R^8 和 R^9 之一选自羟基，羧基，羧基甲基，羧基乙基，羧基乙氧基和羧基环丙氧基，并且另一个是氢。

[0058] 优选的是式 (I) 的化合物，其中

[0059] R^6 具有式 (II)

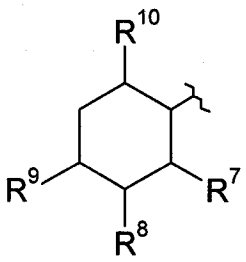
[0060]



(II)；或

[0061] 具有式 (III)

[0062]



(III)；

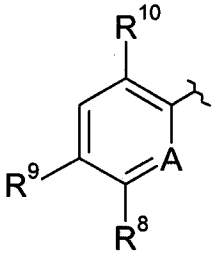
[0063] 其中 A，R^7 和 R^{10} 如上所定义，并且其中

[0064] R^8 和 R^9 之一选自羧基，羧基甲基，羧基乙基，羧基乙氧基和羧基环丙氧基，并且另一个是氢。

[0065] 另外优选的是式 (I) 的化合物，其中

[0066] R^6 具有式 (II)

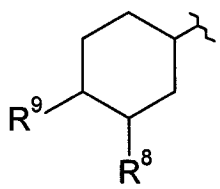
[0067]



(II)

[0068] 具有式 (III)

[0069]



(III)；

[0070] 其中 A，和 R^7-R^{10} 如上所定义。

[0071] 还特别优选的是式 (I) 的化合物，其中 R^7 是氢，氟，氯或甲基。

[0072] 另外优选的是式 (I) 的化合物，其中 R^{10} 是氢或氟。

[0073] 也优选式 (I) 的化合物，其中 A 是氮。

[0074] 另外优选的是式 (I) 的化合物，其中 R^{10} 是氢。

[0075] 特别优选的是式 (I) 的化合物，其中 R^8 和 R^9 之一选自羧基，羧基甲基，羧基乙基，羧基乙氧基和羧基环丙氧基，并且另一个是氢。

[0076] 另外优选的是式 (I) 的化合物，其中 R^9 是羧基。

[0077] 还优选的是式 (I) 的化合物，其中 R^4 是羟基或甲氧基，并且特别优选的是式 (I) 的化合物，其中 R^4 是甲氧基。

[0078] 优选式 (I) 的化合物，其中 R^3 是氢或氟，并且特别是式 (I) 的化合物，其中 R^3 是氢。

[0079] 优选式 (I) 的化合物，其中 R^1 是氟。

[0080] 还优选式 (I) 的化合物，其中 R^2 是氟。

[0081] 特别优选式 (I) 的化合物，其中 R^1 和 R^2 同时都是氟。

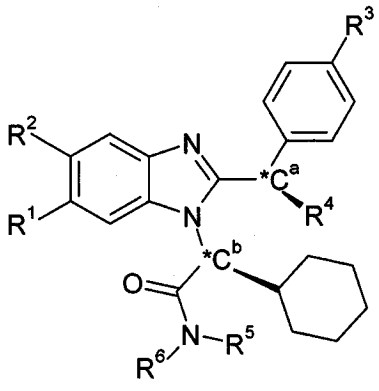
[0082] 还优选式 (I) 的化合物，其中 R^5 是氢。

[0083] 还优选式 (I) 的化合物，其中 R^6 是环己基，苯基或吡啶基，其中环己基，苯基和吡啶基被羟基、羧基、羧基甲基、羧基乙基、羧基乙氧基、羧基环丙氧基或四唑基取代，并且其中苯基和吡啶基任选被一个或两个取代基进一步取代，所述取代基独立选自氟，氯，甲基，三氟甲氧基，氰基和三氟甲基。

[0084] 另外优选式 (I) 的化合物，其中 R^6 是羧基环己基，羧基甲基环己基，羧基苯基，被羧基和氟取代的苯基，被羧基和甲基取代的苯基，被羧基和氯取代的苯基，羧基吡啶基，被羧基和三氟甲氧基取代的苯基，被羧基和氰基和氟取代的苯基，羧基乙氧基苯基，被羧基和氰基取代的苯基，被羧基和三氟甲基取代的苯基，羧基环丙氧基苯基或被羧基乙基和氟取代的苯基。

[0085] 特别地，优选式 (Ia) 的化合物

[0086]



(Ia)。

[0087] 优选式 (I) 的化合物，其中根据 Cahn-Ingold-Prelog 规则，不对称碳 $*C^a$ 具有 (S) 构型，并且特别优选具有 (R) 构型。

[0088] 优选式 (I) 的化合物，其中根据 Cahn-Ingold-Prelog 规则，不对称碳 $*C^b$ 具有 (R) 构型，并且特别优选具有 (S) 构型。

[0089] 在本发明的具体实施方案中，式 (I) 的化合物选自：

[0090] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸；

[0091] 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸；

[0092] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸；

[0093] 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸；

[0094] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸；

[0095] 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸；

[0096] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸；

[0097] 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸；

[0098] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸；

[0099] 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸；

[0100] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸；

[0101] 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸；

[0102] 3- 氯 -4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸；

[0103] 3- 氯 -4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸；

[0104] 3- 氯 -4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸；

[0105] 3- 氯 -4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸；

[0106] 6-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 烟酸；

[0107] 6-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 烟酸；

[0108] 6-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 烟酸；

[0109] 6-{(S)-2-环己基-2-[5,6-二氟-2-((S)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-烟酸；

[0110] (反式-4-{2-环己基-2-[5-氟-2-((R)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-环己基)-乙酸；

[0111] 反式-4-{2-环己基-2-[5-氟-2-((R)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-环己烷甲酸；

[0112] 4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-羟基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯甲酸；

[0113] 4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-羟基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-3-氟-苯甲酸；

[0114] 3-氯-4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-羟基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯甲酸；

[0115] 4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-羟基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-3-甲基-苯甲酸；

[0116] 3-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-羟基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯甲酸；

[0117] 4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯甲酸；

[0118] 4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-3-氟-苯甲酸；

[0119] 3-氯-4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯甲酸；

[0120] 4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-3-甲基-苯甲酸；

[0121] 3-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯甲酸；

[0122] 4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-3-三氟甲氧基-苯甲酸；

[0123] 3-氰基-4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-5-氟-苯甲酸；

[0124] 2-[4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯氧基]-丙酸；

[0125] 6-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-烟酸；

[0126] 3-氰基-4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-苯甲酸；

[0127] 4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪唑-1-基}-乙酰氨基)-3-三氟甲基-苯甲酸；

[0128] 1-[4-(2-环己基-2-{5,6-二氟-2-[(4-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-苯并咪

唑 -1- 基 }- 乙酰氨基)- 苯氧基]- 环丙烷甲酸 ;

[0129] 3-[4-(2- 环己基 -2-{5,6- 二氟 -2-[(4- 氟 - 苯基)- 甲氧基 - 甲基]- 苯并咪唑 -1- 基 }- 乙酰氨基)-3- 氟 - 苯基]- 丙酸 ;

[0130] 反式 -[4-(2- 环己基 -2-{5,6- 二氟 -2-[(4- 氟 - 苯基)- 羟基 - 甲基]- 苯并咪唑 -1- 基 }- 乙酰氨基)- 环己基]- 乙酸 ;和

[0131] [4-(2- 环己基 -2-{5,6- 二氟 -2-[(4- 氟 - 苯基)- 甲氧基 - 甲基]- 苯并咪唑 -1- 基 }- 乙酰氨基)- 环己基]- 乙酸。

[0132] 在本发明特别优选的实施方案中,式 (I) 的化合物选自 :

[0133] 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸 ;

[0134] 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸 ;

[0135] 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸 ;

[0136] 3- 氯 -4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸 ;和

[0137] 6-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 烟酸。

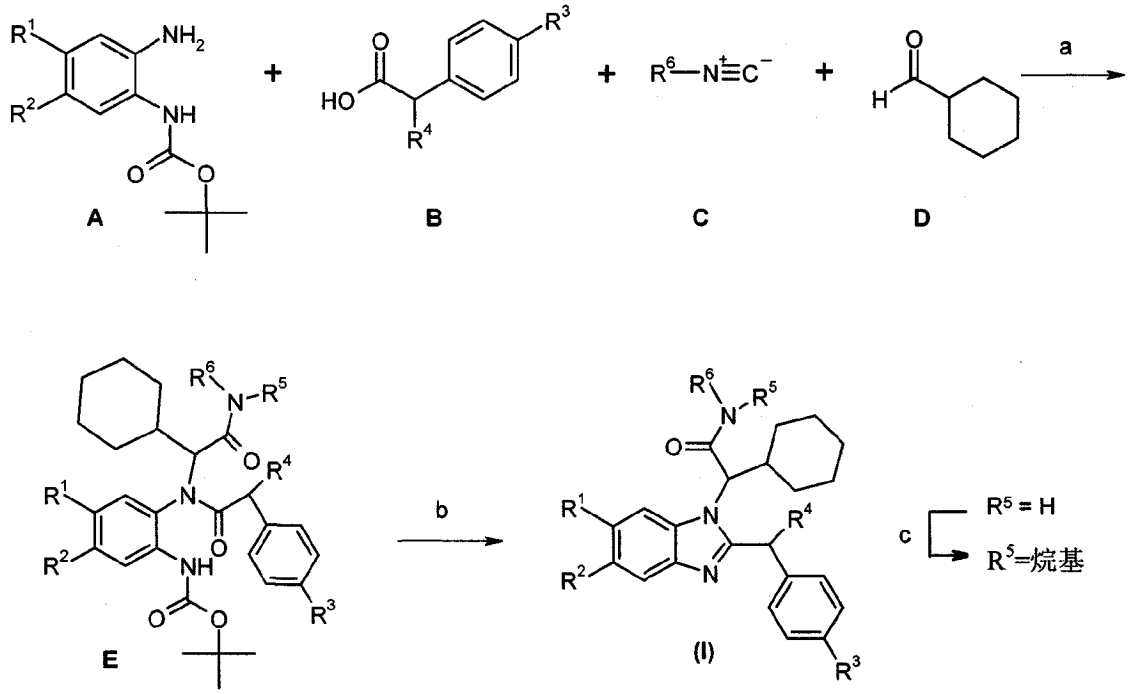
[0138] 式 (I) 的化合物具有一个或多个不对称 C 原子,因此可以作为对映体的混合物、非对映体的混合物或作为光学纯的化合物而存在。

[0139] 如果它们的制备没有描述于实施例中,则式 (I) 化合物及所有的中间体产物可以根据类似的方法或根据下文所列的方法制备。原料是可商购的,本领域中已知的,或者可以由与本文中所述的那些方法类似的方法制备。

[0140] 依照本发明的式 (I) 的化合物可以例如通过下文给出的方法和程序来制备。制备式 I 化合物的典型程序在方案 1 中举例说明。

[0141] 方案 1

[0142]



[0143] 在该方法中，将单叔丁基氧基羰基-保护的芳基邻二胺A，羧酸B，异腈C，和醛D在有机溶剂如例如甲醇中缩合，以Ugi-型多组分缩合提供双酰胺E（方案1，步骤a；典型程序可例如见于“The Peptides”，Gross & Meienhofer Vol.2，Academic Press，N.Y.，1980，pp 365-381）。用合适的酸（如三氟乙酸或盐酸）将双酰胺E去保护，并自发进行环化成为需要的苯并咪唑I（方案1，步骤b）。适用于该方法的典型程序描述于例如P.Tempest，V.Ma，S.Thomas，Z.Hua，M.G.Kelly和C.Hulme Tetrahedron Lett.2001，42，4959-4962以及P.Tempest，V.Ma，M.G.Kelly，W.Jones和C.Hulme Tetrahedron Lett.2001，42，4963-4968，或描述于W.Zhang和P.Tempest，Tetrahedron Lett.2004，45，6757-6760。任选地可通过用强碱（如NaH或LiHMDA）在合适的溶剂（如四氢呋喃）中去保护和随后用烷基化剂R^5-X处理将苯并咪唑I进行N-烷基化，其中X是典型的离去基团如例如Cl，Br，I，-SO_2烷基，-SO_2氟烷基，-SO_2芳基（方案1，步骤c）。

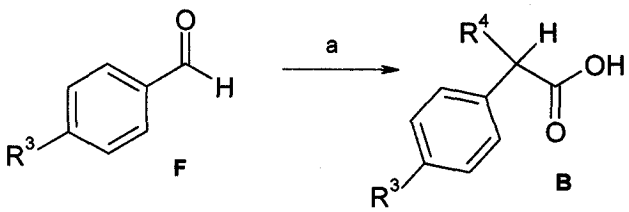
[0144] 许多构造单元A-D是可商购的。如果不能商购，它们可以从可商购的原材料，利用文献中描述和典型地对本领域技术人员已知的程序来制备。

[0145] 叔丁基氧基羰基-保护的芳基邻二胺A是可商购的，或可如下制备自相应的未保护的二胺：在存在碘作为催化剂的条件下，用二碳酸二叔丁酯在有机溶剂如甲醇中处理，如描述于例如R.Varala，S.Nuvula和S.R.Adapa，J.Org.Chem.，2006，71，8283；或在存在碱如例如二异丙基乙胺的条件下，用二碳酸二叔丁酯在合适的有机溶剂如四氢呋喃中处理。

[0146] 可通过碱-催化的醛F与卤仿（如氯仿）和醇（如甲醇）的缩合来合成α-烷氧基芳基乙酸B，如描述于W.Reeve，C.W.Woods，J.Am.Chem.Soc.1960，82，4062-4066和A.Carlsson，H.Corrodi，B.Waldeck Helv.Chim.Acta 1963，46，2271-2285（方案2，步骤a）。

[0147] 方案2

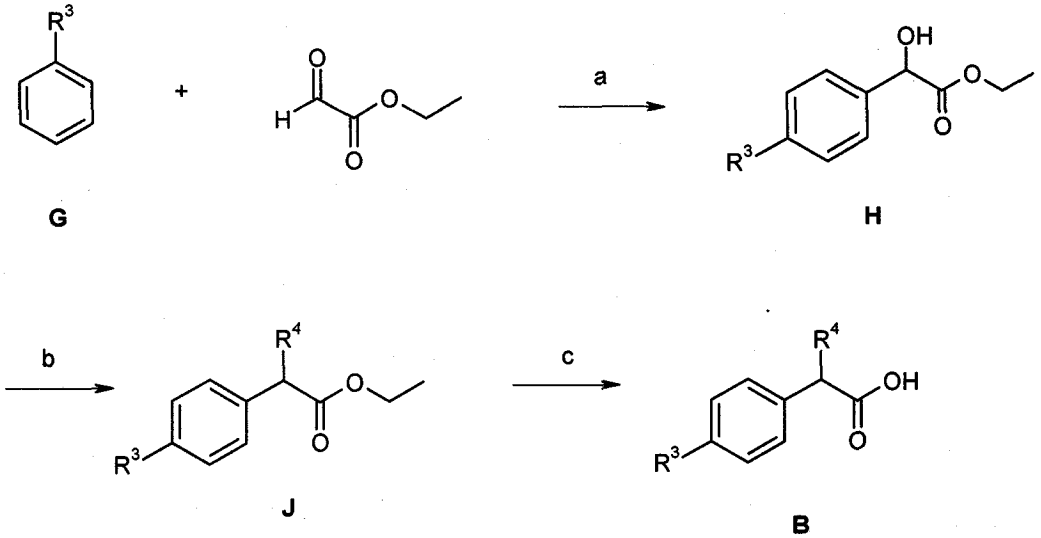
[0148]



[0149] 合成 α－烷氧基芳基乙酸 B 的一个备选途径是在低温（如 -100℃），在氮或氩的气氛下，用强碱如 n-BuLi，在惰性溶剂如无水四氢呋喃或醚中，锂化合适的化合物 G。缓慢添加乙醛酸乙酯至如此产生的锂亲核体，提供通式 H 的 α－羟基芳基乙酸（方案 3，步骤 a）。羟酸 H 的烷基化可以在溶剂如 DMF，二氯甲烷，二氯乙烷或丙酮中，用合适的卤化物，甲磺酸酯，甲苯磺酸酯（或转化为任何其它合适的离去基团 X 的醇），在环境温度或利用常规加热或通过微波辐射加热的升高的温度下，加入合适的叔胺碱（如三乙胺，N- 乙基二异丙基胺）或无机碱（如 Cs_2CO_3，K_2CO_3）或氧化银（I）(Ag_2O) 进行或通过类似的烷基化反应进行（方案 3，步骤 b）。备选地，式 J 的目标结构可通过 Mitsunobu 反应获得 (D. L. Hughes, The Mitsunobu Reaction, Organic Reactions, 第 42 卷, 1992, John Wiley & Sons, New York ; pp. 335-656)，该反应使用被膦和偶氮－化合物的混合物活化的醇，在通常用于该转化的溶剂如四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷等中进行，所述膦如三烷基膦，如三丁基膦 ($(n\text{-}Bu)_3P$)，或三芳基膦，如三苯膦 (Ph_3P) 等，所述偶氮－化合物如偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD)，偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD) 或偶氮二甲酸二叔丁酯等。对使用的溶剂的性质没有特别的限制，只要其对涉及的反应或试剂无不利的影响，并且其可以溶解试剂，至少是在一定程度上。可以在从环境温度至使用的溶剂的回流温度的广泛的温度范围内进行反应。提供目标结构 B 的化合物 J 的酯水解可通过应用本领域技术人员已知的用于该类型转化的标准反应条件来实现，如在室温或升高的温度（其中可以使用常规加热或通过微波辐射加热）下在溶剂混合物中与碱性氢氧化物（如 LiOH, NaOH, KOH）一起搅拌，所述溶剂混合物典型地由四氢呋喃和水组成。

[0150] 方案 3

[0151]



[0152] 异腈 C 或是可商购的，或可如下获得：例如通过用合适的试剂，诸如例如三光气，光气，$POCl_3$ 或 $Me_2N = CH^+Cl\ \ Cl^-$ 将相应的甲酰胺 R^6-NH-CHO 脱水，或通过在合适的溶剂诸

如甲醇中使相应的胺 R^6-NH_2 与 $CHCl_3$ 和 NaOH 反应。

[0153] 醛 D 或是可商购的，或是可以通过本领域技术人员已知的多种方法制备。合适的合成方法包括例如用合适的还原剂（如氢化二异丁基铝，在低温下，或 $LiAlH_4$，在升高的或环境温度下）在合适的溶剂中还原相应的羧酸酯，接着氧化伯醇（如用过钌酸 (perruthenate)(VII) 四丙基铵，活化的 MnO_2 或戴斯 - 马丁氧化剂 (Dess-Martin periodinane)) 以产生醛 D。

[0154] 如果原料或式 (I) 的化合物之一包含一种或多种官能团，所述官能团在一个或多个反应步骤的反应条件下不稳定或是反应性的，则可在关键步骤之前使用本领域熟知的方法引入适当的保护基（如描述于例如“Protective Groups in Organic Chemistry”，T.W.Greene 和 P.G.M.Wutts，3rd Ed.，1999，Wiley，New York）。所述保护基可以在合成的后续阶段利用文献中描述的标准方法去除。

[0155] 如果化合物 A，B，C 或 D 包含手性 (stereogenic) 中心，则化合物 (I) 可以作为非对映体或对映体的混合物而获得，所述非对映体或对映体的混合物可以通过本领域熟知的方法来分离，例如（手性）HPLC 或结晶。例如，通过用光学纯的酸或碱结晶，或通过利用手性吸附剂或手性洗脱剂的特定色谱法分离对映体，可以经由非对映异构的盐将外消旋化合物分离为它们的对映体。

[0156] 如果期望或需要，可以利用本领域技术人员已知的典型标准程序，将存在于 (I) 中的官能团（诸如 $-CO_2$ 烷基，氨基，氰基和其它官能团）衍化为其它官能团（如用 $LiAlH_4$ 还原 $-CO_2$ 烷基至 $-CH_2OH$，水解 $-CO_2$ 烷基至 $-CO_2H$ 和随后任选地转化为酰胺，氨基的酰化）。

[0157] 在上述方案中步骤 a 和 b，或步骤 a，b 和 c 后，存在于 (I) 中的 R^6 可利用一个或一系列反应步骤转化为其它 R^6，或用其它 R^6 代替。以下给出两个可能的实例：

[0158] a) R^6 = CH_2Ph，可以例如利用脱苄基条件去除（如在溶剂如甲醇中，在存在催化剂如在炭粉上的 Pd(0) 的条件下，氢解），并且可以引入新的 R^6，例如通过用强碱（如六甲基二甲硅烷基胺基锂）将得到的 $CONHR^5$ 脱质子化，和用烷基化试剂 R^6-X(X 是典型的离去基团如诸如 Cl，Br，I，$-SO_2$ 烷基，$-SO_2$ 氟烷基，$-SO_2$ 芳基，并且 R^6 是 C_{1-10}- 烷基，低级 - 烷氧基 - 低级 - 烷基，低级 - 烷氧基 - 羰基 - 低级 - 烷基，环烷基，环烷基 - 低级 - 烷基，芳基 - 低级 - 烷基，二 - 芳基 - 低级 - 烷基，杂芳基 - 低级 - 烷基或杂环基 - 低级 - 烷基）处理，或备选地通过 Pd(II)- 促进的与 R^6-X(R^6 是芳基或杂芳基并且 X 是 Cl，Br，I 或 $-OSO_2CF_3$) 的偶联。

[0159] b) 可以利用合适的条件进行 (I) 的 $-CCyCONR^5R^6$- 部分至 -CCyCOOH L 的水解 (Cy = 环己基)，诸如在存在 NaOH 或 LiOH 的条件下在异丙醇中加热进行。利用胺 HNR^5R^6 和典型的肽偶联剂，在存在合适的碱性胺（如三乙胺，N- 乙基二异丙基胺，吡啶）的条件下，在合适的溶剂（如二氯甲烷，乙腈或 N，N- 二甲基甲酰胺）中可以形成新的酰胺键，所述肽偶联剂如诸如 N，N’- 羰基二咪唑 (CDI)，N，N’- 二环己基碳二亚胺 (DCC)，1-(3- 二甲基 - 氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)，1-[双（二甲基氨基）亚甲基]-1H-1，2，3- 三唑并 [4，5-b] 吡啶鎓 -3- 氧化物六氟磷酸盐 (HATU)，1- 羟基 -1，2，3- 苯并三唑 (HOBT)，O- 苯并三唑 -1- 基 -N，N，N’，N’- 四甲基 - 脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU) 等。优选的偶联剂是 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 或 N，N’- 羰基二咪唑 (CDI)。备选地，通过将酸 -CCyCOOH 转化为相应的酰基氯 -CCyCOCl 可以形成新的酰胺键，所述转化通过与合适的氯化试剂如亚硫酰氯（在回流下），或亚硫酰氯（在存在合适的碱如吡啶的条件下），在

合适的溶剂如二氯甲烷中，在0℃至室温下反应（参见例如F.Matsuda,S.Itoh,N.Hattori,M.Yanagiya和T.Matsumoto,Tetrahedron,1985,41,3625）和通过随后与胺HNR^5R^6反应进行。

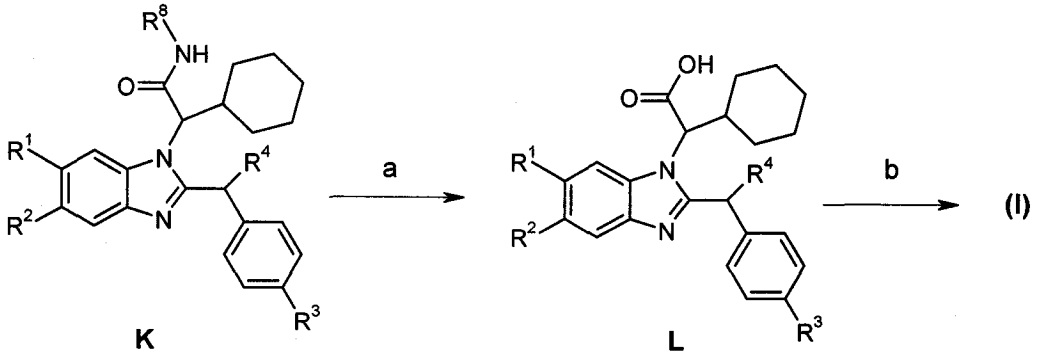
[0160] 在进行关键步骤前，使用本领域中熟知的方法，可以用合适的保护基来保护(I)中存在的官能团，所述官能团在一个或多个反应步骤的反应条件下是不稳定的或是反应性的（如描述于如“Protective Groups in Organic Synthesis”,T.W.Greene和P.G.M.Wutts,3rd Ed.,1999,Wiley,New York）。所述保护基可以在合成的后续阶段利用文献中描述的标准方法去除。

[0161] 裂解Ugi反应产物的备选方法是用亚硝酸钠在乙酸和乙酸酐的混合物中处理酰胺如K，以得到中间体重氮化反应产物，重排后，其可以通过与碱性氢氧化物（如LiOH,NaOH,KOH）和过氧化氢的混合物反应而裂解，得到相应的游离羧酸L（方案4，步骤a；参见例如E.H.White J.Am.Chem.Soc.1955,77,6011-6014；D.A:Evans,P.H.Carter,C.J.Dinsmore,J.C.Barrow,J.L.Katz,D.W.Kung Tetrahedron Lett.1997,38,4535-4538）。关于可以使用的酰胺的性质而言，酰胺裂解反应是广泛的，且绝不仅局限于苄基酰胺。

[0162] 裂解Ugi反应产物的备选方法是用二碳酸二叔丁酯在存在合适的碱如4-N,N-二甲基氨基吡啶的条件下，在合适的溶剂如乙腈中处理酰胺诸如K，以得到中间体叔丁基-保护的酰胺，其可以通过与碱性氢氧化物（如LiOH,NaOH,KOH）和过氧化氢的混合物反应而被裂解，以得到相应的游离羧酸L（方案2，步骤a；参见例如D.L.Flynn,R.E.Zelle和P.A.Grieco,J.Org.Chem.1983,48,2424）。关于可以使用的酰胺的性质而言，酰胺裂解反应是广泛的，且绝不仅局限于苄基酰胺。

[0163] 方案4

[0164]



[0165] R^8=保护基，诸如例如任选取代的苄基

[0166] 在Ugi反应步骤中使用手性酸导致形成非对映异构体，其可以通过在酰胺K的步骤或在游离酸L的步骤，在常规硅胶上的标准色谱来分离。备选地，手性酸L可通过本领域技术人员已知的标准方法诸如用手性胺结晶或通过手性色谱来拆分。

[0167] 式(I)化合物转化为药用盐可以通过用生理学上相容的碱处理来进行。一种形成该盐的可能的方法是例如通过向化合物在合适的溶剂（如乙醇，乙醇-水混合物，四氢呋喃-水混合物）中的溶液加入1/n当量的碱式盐诸如如$M(OH)_n$，其中M=金属或铵阳离子并且n=氢氧根阴离子的数目，并通过蒸发或冻干去除溶剂；另外，药用盐可以通过从合适的溶剂或溶剂混合物结晶来分离。另一种形成该盐的可能方法是例如通过加入有机碱诸如

赖氨酸，精氨酸，二乙醇胺，胆碱，胍和它们的衍生物等。

[0168] 式 (I) 的化合物转化为药用酯可以例如通过用醇诸如甲醇或乙醇，用缩合剂处理分子中存在的羧基，以产生羧酸酯来进行，所述缩合剂诸如苯并三唑 -1- 基氧基三 (二甲基氨基) 鏻六氟磷酸盐 (BOP)，N,N- 二环己基碳二亚胺 (DCC)，N-(3- 二甲基氨基丙基)-N'- 乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 或 O-(1,2- 二氢 -2- 氧代 -1- 吡啶基)-N,N,N,N- 四 - 甲基 - 脲鎓四氟硼酸盐 (TPTU)。备选地，式 (I) 的化合物的药用酯可以通过将单叔丁基氧基羰基保护的邻二胺 A 与羧酸 B，适当取代的异腈 C 和醛 D 反应来获得，如上对于制备式 (I) 的化合物所述。另外，式 (I) 化合物的可接受的酯可以通过将式 L 的化合物与适当取代的胺反应来获得，如上关于将 L 转化为 (I) 所述 (方案 4，步骤 b)。

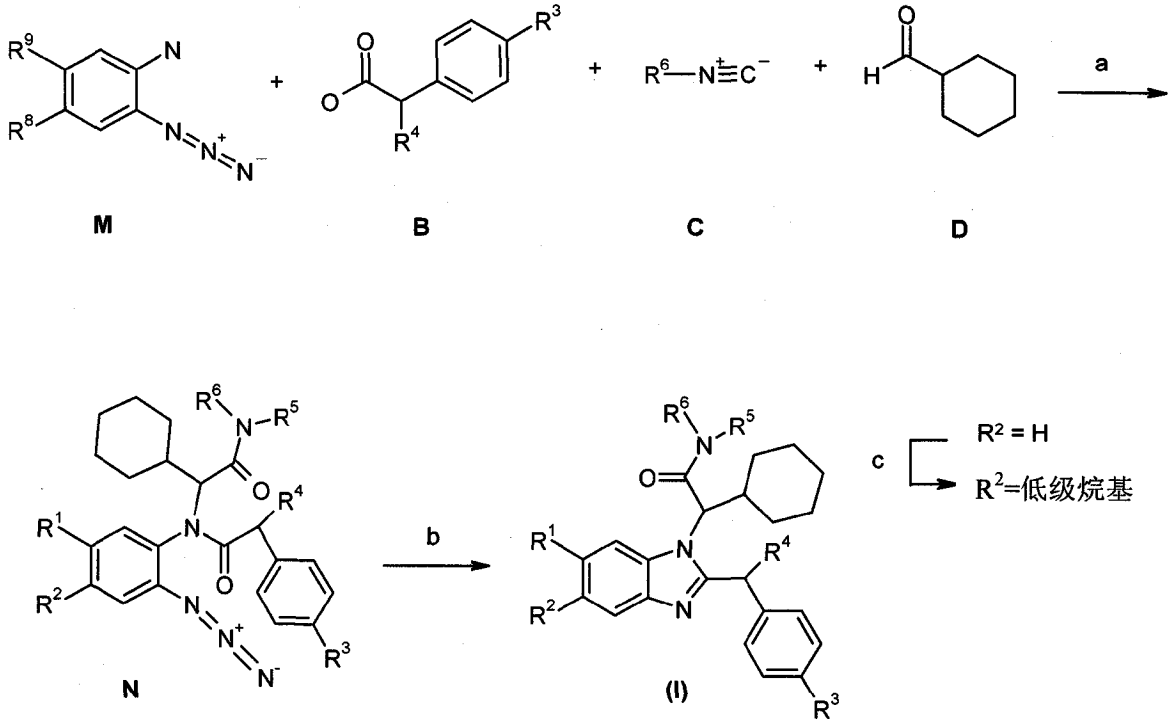
[0169] 如果它们的制备未描述于实施例中，式 (I) 的化合物以及所有中间产物可以按照类似的方法或如上所述的方法来制备。原料是可商购的，是本领域已知的，或者可以由与本文中所述的那些方法类似的方法制备。

[0170] 制备式 (I) 化合物的备选方法在方案 5 中举例说明。

[0171] 以所谓的 Ugi- 型反应，将 2- 叠氮基芳基胺 M，羧酸 B，异腈 C 和醛 D 在合适的有机溶剂诸如如甲醇中缩合，以提供N(方案5，步骤a ；典型的程序可例如见于“The Peptides”，Gross & Meienhofer Vol.2，Academic Press，N.Y.，1980，pp 365-381)。在随后的与合适的试剂诸如如 PPh_3 的分子内 Staudinger- 型反应中，将叠氮二酰胺 N 转化为苯并咪唑 (I)(方案 1，步骤 b)，其可以任选被 N- 烷基化，这通过用强碱 (如 NaH 或 LiHMDA) 在合适的溶剂中脱质子化，随后用烷基化试剂 R^5-X 处理进行，其中 X 是典型的离去基团，诸如如 Cl，Br，I，$-SO_2$ 烷基，$-SO_2$ 氟烷基，$-SO_2$ 芳基 (方案 5，步骤 c)。

[0172] 方案 5

[0173]



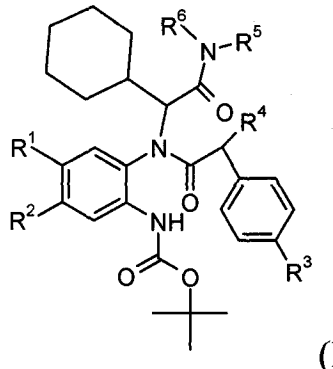
[0174] 2- 叠氮基芳基胺 M 通常从相应的 2- 氨基芳基羧酸以三个步骤来制备，其通过用

$NaNO_2$ 在合适的溶剂（如甲醇）中的重氮化和随后用合适的叠氮化物盐诸如 NaN_3 或三甲基叠氮基甲硅烷处理，或通过与亚硝酸叔丁酯和三甲基叠氮基甲硅烷反应而转化为 2- 叠氮基芳基羧酸。然后将得到的2-叠氮基芳基羧酸经由2-叠氮基芳基羧基叠氮化物的Curtius重排转化为 M，所述 2- 叠氮基芳基羧基叠氮化物由 2- 叠氮基芳基羧酸，通过用合适的试剂（如氯乙基甲酸酯，在存在碱诸如三乙胺的条件下）活化它和随后用合适的叠氮化物阴离子来源（如 NaN_3）处理而获得。备选地，2- 叠氮基芳基胺 M 可经由 2- 叠氮基芳基甲酰胺制备，所述 2- 叠氮基芳基甲酰胺通过用合适的试剂（如氯乙基甲酸酯，在存在碱诸如三乙胺的条件下）活化 2- 叠氮基芳基羧酸和随后用氨处理来获得。通过用合适的试剂诸如 NaOBr 处理，以所谓的 Hofmann- 重排将该酰胺转化为 M。

[0175] 本发明还涉及制备式 (I) 的化合物的方法，该方法包含下述步骤之一：

[0176] (a) 式 (II) 的化合物

[0177]

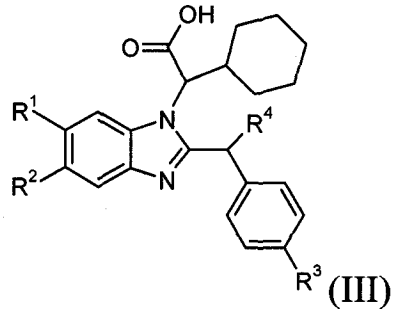


(II)

[0178] 在存在酸的条件下的反应，任选地接着在存在碱的条件下将得到的产物与 R^5-X 反应；

[0179] (b) 式 (III) 的化合物

[0180]

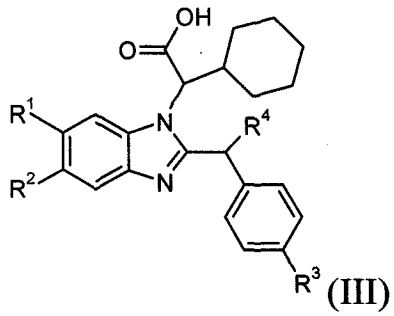


(III)

[0181] 与 HNR^5R^6 在存在碱和肽偶联剂的条件下的反应；

[0182] (c) 式 (III) 的化合物

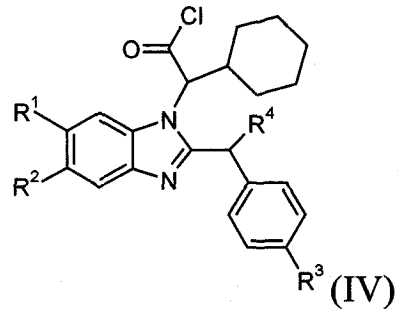
[0183]



(III)

[0184] 与亚硫酰氯和吡啶的反应，以得到式 (IV) 的化合物

[0185]

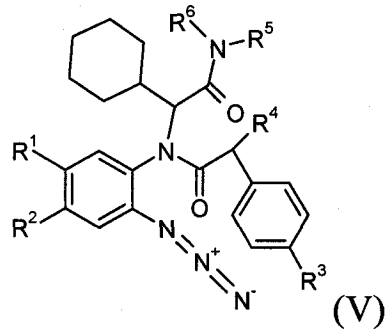


(IV)

[0186] 接着是式 (IV) 的化合物与 HNR^5R^6 在存在碱的条件下的反应；

[0187] (d) 式 (V) 的化合物

[0188]



(V)

[0189] 在存在膦的条件下的反应，任选地接着在存在碱的条件下将得到的产物与 R^5-X 反应；

[0190] 其中 R^1 至 R^6 如上所定义，并且其中 X 是离去基团。

[0191] 反应 (a) 中的酸优选是三氟乙酸或盐酸。反应 (a) 和 (d) 的碱优选是 NaH 或六甲基二甲硅烷基胺基锂 (LiHMDA)。

[0192] 在步骤 (b) 中，肽偶联剂优选 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 或 N，N' - 羰基二咪唑 (CDI)，并且碱优选碱性叔胺，优选乙基二异丙基胺。

[0193] 步骤 (c) 的碱优选是吡啶。

[0194] 步骤 (d) 的膦优选是三丁基膦或三苯基膦。

[0195] 优选地，离去基团 X 选自 Cl，Br，I，$-SO_2$ 烷基，$-SO_2$ 氟烷基和 $-SO_2$ 芳基。

[0196] 本发明还涉及通过如上定义的方法而制备的式 (I) 的化合物。

[0197] 如上所述，已经发现本发明的新的化合物结合和选择性活化 FXR。因此，它们可以用于治疗和预防受 FXR 调节剂，优选 FXR 激动剂影响的疾病。所述疾病包括升高的脂质和

胆固醇水平症，特别是高 LDL- 胆固醇症，高甘油三酯症，低 HDL- 胆固醇症，异常脂肪血症，胆固醇吸收疾病，动脉粥样硬化病，外周阻塞性病，缺血性卒中，糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，代谢综合征，糖尿病肾病，肥胖症，胆固醇性胆石病，胆汁郁积 / 肝纤维化，非酒精性脂肪肝炎 (NASH)，非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，银屑病，癌症，特别是胃肠癌，骨质疏松症，帕金森病，阿尔茨海默病。

[0198] 本发明的化合物在治疗和预防异常脂肪血症和 2 型糖尿病方面是特别有活性的。

[0199] 本文还包含组合疗法，该组合疗法利用本文提供的一种或多种化合物或组合物或其药用衍生物，与下列各项的一种或多种组合 ：胆固醇生物合成抑制剂 (HMG CoA 还原酶抑制剂，例如洛伐他汀，辛伐他汀，普伐他汀，氟伐他汀，阿托伐他汀，西立伐他汀，尼伐他汀 (nisvastatin) 和日伐他汀 (rivastatin) ；角鲨烯环氧酶抑制剂 (例如特比奈芬) ；血浆 HDL- 升高剂 (例如 CETP 抑制剂例如 anacetrapib，R1658) ；人过氧化物酶体增殖体激活受体 (PPAR) γ 激动剂 (例如噻唑烷二酮例如罗格列酮，曲格列酮，和吡格列酮) ；PPARα 激动剂 (例如氯贝特，非诺贝特和吉非贝齐 (gemfibronzil)) ；PPAR 双 α / γ 激动剂 (例如莫格列扎，阿格列扎，培格列扎) ；胆汁酸 (多价) 螯合剂 (例如阴离子交换树脂，或季胺 (例如消胆胺或考来替泊)) ；胆汁酸输送抑制剂 (BATi) ；烟酸，烟酰胺 ；胆固醇吸收抑制剂 (例如依泽麦布) ；酰基辅酶 A ：胆固醇 O- 酰基转移酶 (ACAT) 抑制剂 (例如阿伐麦布) ；选择性雌激素受体调节剂 (例如雷洛昔芬或他莫昔芬) ；LXRα 或 β 激动剂，拮抗剂或部分激动剂 (例如 22(R)- 羟基胆固醇，24(S)- 羟基胆固醇，T0901317 或 GW3965) ；微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 抑制剂，抗糖尿病剂如例如胰岛素和胰岛素类似物 (例如 LysPro 胰岛素，包含胰岛素的吸入制剂 ；磺脲类和类似物 (例如妥拉磺脲，氯磺丙脲，格列吡嗪，格列美脲，格列本脲 (glyburide)，格列本脲 (glibenclamide)，甲苯磺丁脲，醋磺己脲，格列吡嗪 (glypizide))，双胍 (例如二甲双胍或盐酸二甲双胍，苯乙双胍，丁福明) α 2- 拮抗剂和咪唑啉 (例如咪格列唑，伊格列哚，德格列哚，咪唑克生，依法克生，氟洛克生)，噻唑烷二酮 (例如盐酸吡格列酮，马来酸罗格列酮，环格列酮，曲格列酮或巴格列酮)，α - 葡 (萄) 糖苷酶抑制剂 (例如米格列醇，阿卡波糖，依帕司他，或伏格列波糖)，氯茴苯酸类 (例如瑞格列奈或那格列奈)，DPP-4 抑制剂 (例如西格列汀磷酸盐，沙格列汀，维格列汀，阿洛列汀 (alogliptin) 或地格列汀)，肠降血糖素 (例如胰高血糖素样肽 -1(GLP-1) 受体激动剂 (例如艾塞那肽 (Exenatide)(Byetta™)，NN2211(利拉 (Liraglutide))，GLP-1(7-36) 酰胺和它的类似物，GLP-1(7-37) 和它的类似物，AVE-0010(ZP-10)，R1583(他司鲁肽 (Taspoglutide))，GSK-716155(阿必鲁泰 (albiglutide)，GSK/ 人基因组科学 (Human Genome Sciences))，BRX-0585(Pfizer/Biorexis) 和 CJC-1134-PC(Exendin-4 ：PC-DAC™ 和葡萄糖依赖促胰岛素肽 (GIP)) ；胰岛淀粉样多肽激动剂 (例如普兰林肽，AC-137) ；胰岛素促分泌素 (例如利诺格列，那格列奈，瑞格列奈，水合米格列奈钙或美格列奈) ；SGLT-2 抑制剂 (例如 dapagliflozin(BMS)，舍格列净 (sergliflozin)(Kissei)，AVE 2268(Sanofi-Aventis) ；葡糖激酶活化剂如在例如 WO 00/58293A1 中公开的化合物 ；抗肥胖症剂如神经生长因子激动剂 (例如 axokine)，生长激素激动剂 (例如 AOD-9604)，肾上腺素摄取抑制剂 (例如 GW-320659)，5-HT(5- 羟色胺) 重摄取 / 转运蛋白抑制剂 (例如百忧解 (Prozac))，5-HT/NA(5- 羟色胺 / 去甲肾上腺素) 重摄取抑制剂 (例如西布曲明)，DA(多巴胺) 重摄取抑制剂 (例如安非他酮 (Buproprion))，5-HT，NA 和 DA 重摄取阻断剂，

甾族植物提取物（例如 P57），NPY1 或 5（神经肽 YY1 或 Y5）拮抗剂，NPY2（神经肽 YY2）激动剂，MC4（黑皮质素 4）激动剂，CCK-A（胆囊收缩素 -A）激动剂，GHSR1a（生长激素促分泌素受体）拮抗剂 / 反向激动剂，脑肠肽抗体，MCH1R（黑素浓缩激素 1R）拮抗剂（例如 SNAP 7941），MCH2R（黑素浓缩激素 2R）激动剂 / 拮抗剂，H3（组胺受体 3）反向激动剂或拮抗剂，H1（组胺 1 受体）激动剂，FAS（脂（肪）酸合成酶）抑制剂，ACC-2（乙酰 -CoA 羧化酶 -1）抑制剂，β 3（β 肾上腺素能受体 3）激动剂，DGAT-2（二酰基甘油酰基转移酶 2）抑制剂，DGAT-1（二酰基甘油酰基转移酶 1）抑制剂，CRF（促皮质激素释放因子）激动剂，甘丙肽拮抗剂，UCP-1（解偶联蛋白 -1）、2 或 3 激活剂，瘦蛋白或瘦蛋白衍生物，阿片类拮抗剂，食欲肽拮抗剂，BRS3 激动剂，GLP-1（胰高血糖素样肽 -1）激动剂，IL-6 激动剂，a-MSH 激动剂，AgRP 拮抗剂，BRS3（铃蟾肽受体亚型 3）激动剂，5-HT1B 激动剂，POMC 拮抗剂，CNTF（睫状神经营养因子或 CNTF 衍生物），NN2211，托吡酯 (Topiramate)，糖皮质（激）素拮抗剂，毒蜥唾液类 GLP-1 物质激动剂，5-HT_{2C}(5- 羟色胺受体 2C) 激动剂（例如洛卡色林），PDE（磷酸二酯酶）抑制剂，脂肪酸转运蛋白抑制剂，二羧酸转运蛋白抑制剂，葡萄糖转运蛋白抑制剂，CB-1（大麻素类 -1 受体）反向激动剂或拮抗剂（例如 SR141716），脂肪酶抑制剂（例如奥利司他）；环加氧酶 -2(COX-2) 抑制剂（例如罗非考昔和塞来考昔）；凝血酶抑制剂（例如肝素，阿加曲班，美拉加群，达比加群）；血小板聚集抑制剂（例如糖蛋白 IIb/IIIa 纤维蛋白原受体拮抗剂或阿司匹林）；维生素 B6 和其药用盐；维生素 B12；叶酸或其药用盐或酯；抗氧化剂维生素如 C 和 E 和 β 胡萝卜素；β 阻断药（例如血管紧张素 II 受体拮抗剂如氯沙坦 (losartan)，厄贝沙坦或缬沙坦；氯沙坦 (antiotensin) 转化酶抑制剂如依那普利和卡托普利；钙通道阻断药如硝苯地平和地尔硫䓬 (diltiazam)；内皮素 (endothelian) 拮抗剂；阿司匹林；增强 ATP- 结合盒式转运蛋白 -A1(ATP-Binding Cassette Transporter-A1) 基因表达的除 LXR 配体之外的试剂；和二膦酸盐化合物（例如阿仑膦酸钠）。

[0200] 本发明因此还涉及包含如上定义的化合物和药用载体和 / 或辅剂的药物组合物。

[0201] 本发明还包括如上所述的化合物用作治疗活性物质，特别是用作用于治疗和 / 或预防受 FXR 调节剂，优选 FXR 激动剂影响的疾病的治疗活性物质的应用。这些疾病包括升高的脂质和胆固醇水平症，特别是高 LDL- 胆固醇症，高甘油三酯症，低 HDL- 胆固醇症，异常脂肪血症，胆固醇吸收疾病，动脉粥样硬化病，外周阻塞性病，缺血性卒中，糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，代谢综合征，糖尿病肾病，肥胖症，胆固醇性胆石病，胆汁郁积 / 肝纤维化，非酒精性脂肪肝炎 (NASH)，非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，银屑病，癌症，特别是胃肠癌，骨质疏松症，帕金森病，阿尔茨海默病。

[0202] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及用于治疗性和 / 或预防性治疗受 FXR 调节剂，优选 FXR 激动剂影响的疾病的方法。这些疾病包括升高的脂质和胆固醇水平症，特别是高 LDL- 胆固醇症，高甘油三酯症，低 HDL- 胆固醇症，异常脂肪血症，胆固醇吸收疾病，动脉粥样硬化病，外周阻塞性病，缺血性卒中，糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，代谢综合征，糖尿病肾病，肥胖症，胆固醇性胆石病，胆汁郁积 / 肝纤维化，非酒精性脂肪肝炎 (NASH)，非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，银屑病，癌症，特别是胃肠癌，骨质疏松症，帕金森病，阿尔茨海默病，该方法包括给药有效量的式 (I) 化合物。

[0203] 本发明还包括如上定义的化合物的用途，其用于治疗性和 / 或预防性治疗受 FXR 调节剂，优选 FXR 激动剂影响的疾病。这些疾病包括升高的脂质和胆固醇水平症，特别是

高 LDL- 胆固醇症，高甘油三酯症，低 HDL- 胆固醇症，异常脂肪血症，胆固醇吸收疾病，动脉粥样硬化病，外周阻塞性病，缺血性卒中，糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，代谢综合征，糖尿病肾病，肥胖症，胆固醇性胆石病，胆汁郁积 / 肝纤维化，非酒精性脂肪肝炎 (NASH)，非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，银屑病，癌症，特别是胃肠癌，骨质疏松症，帕金森病，阿尔茨海默病。

[0204] 本发明还涉及如上所述的化合物用于制备药物的用途，所述药物用于治疗性和 / 或预防性治疗受 FXR 调节剂，优选 FXR 激动剂影响的疾病。这样的疾病包括升高的脂质和胆固醇水平症，特别是高 LDL- 胆固醇症，高甘油三酯症，低 HDL- 胆固醇症，异常脂肪血症，胆固醇吸收疾病，动脉粥样硬化病，外周阻塞性病，缺血性卒中，糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，代谢综合征，糖尿病肾病，肥胖症，胆固醇性胆石病，胆汁郁积 / 肝纤维化，非酒精性脂肪肝炎 (NASH)，非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，银屑病，癌症，特别是胃肠癌，骨质疏松症，帕金森病，阿尔茨海默病。这样的药物包含如上所述的化合物。

[0205] 优选预防和 / 或治疗高 LDL 胆固醇水平症，高甘油三酯症，异常脂肪血症，胆固醇性胆石病，癌症，非胰岛素依赖型糖尿病和代谢综合征，特别是高 LDL 胆固醇症，高甘油三酯水平症和异常脂肪血症。

[0206] 进行以下的试验的目的是确定式 (I) 化合物的活性。结合分析的背景信息可发现于：Nichols J S 等，“Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain”，(1998) Anal. Biochem. 257 :112-119。

[0207] 构建细菌和哺乳动物表达载体，以制备融合至人 FXR(aa 193-473) 配体结合域 (LBD) 的谷胱甘肽 -s- 转移酶 (GST) 和 Gal4DNA 结合域 (GAL) 蛋白。为了完成此任务，通过聚合酶链反应 (PCR)，由全长克隆通过 PCR 扩增编码 FXR LBD 的序列部分，然后亚克隆到质粒载体中。最后的克隆由 DNA 序列分析验证。

[0208] GST-LBD 融合蛋白的诱导、表达和随后的纯化是在大肠杆菌 (E. coli) 菌株 BL21(pLysS) 细胞中由标准方法 (Current Protocols in Molecular Biology，Wiley Press，ed. Ausubel 等) 进行的。

[0209] 放射性配体结合分析

[0210] 在放射性配体置换分析中评定试验物质到 FXR 配体结合域上的结合。该分析在由 50mM Hepes，pH 7.4，10mM NaCl，5mM $MgCl_2$，0.01％ CHAPS 组成的缓冲液中进行。对于在 96- 孔板中的每个反应孔，将 40nM 的 GST-FXR LBD 融合蛋白通过摇动而结合到 10μg 谷胱甘肽硅酸钇 (ytrium silicate)SPA 珠粒 (PharmaciaAmersham) 上，最终体积为 50μl。加入放射性配体 (如 20nM 的 2，N- 二环己基 -2-[2-(2,4- 二甲氧基 - 苯基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰胺) 和试验化合物，并且进行闪烁近似计数。在 96- 孔板中进行全部结合分析，并且在使用 OptiPlates 的 Packard TopCount(Packard) 上测量结合的配体量。在 $6x10^{-9}$M 至 $2.5x10^{-5}$M 的试验化合物浓度范围内，进行剂量响应曲线，并且计算 IC_{50} 值。

[0211] 根据式 (I) 的化合物在上述分析中的活性 (IC_{50}) 优选为 0.1nM-25μM，更优选 0.1nM-10μM，更优选 0.1nM-100nM。

[0212] 例如，下列化合物示出了在上面所述的试验中的下列 IC_{50} 值。

[0213]

实施例	FXR IC50 (μM)
1A	1.9
1B	1.0
2A	1.6
2B	0.3
3A	0.5
3B	0.4
4A	0.5
4B	0.03
5A	0.3
5B	1.1
6A	5
6B	0.06
7A	0.3
7B	0.02
8A	0.4
8B	0.06
9A	1.7
9B	2.6
10A	0.2
10B	0.1
11	21
12	6.8

[0214]

[0215] 式 I 化合物和 / 或它们的药用盐可以用作药物，例如用于肠内、肠胃外或局部给药的药物制剂的形式。例如，它们可以例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂的形式经口给药，例如以栓剂形式直肠给药，例如以注射液或混悬剂或输注液的形式肠胃外给药，或例如以软膏剂、乳膏剂或油剂的形式局部给药。优选口服给药。

[0216] 药物制剂的制备可以以本领域任何技术人员熟悉的方式进行，将所述式 I 化合物和 / 或它们的药用盐，任选地组合其它有治疗价值的物质，与适当的非毒性、惰性的、治疗上相容的固体或液体载体材料和常规药用辅剂（如果需要）一起形成盖仑给药形式。

[0217] 适当的载体材料不仅有无机载体材料，而且有有机载体材料。因此，例如乳糖，玉米淀粉或其衍生物，滑石，硬脂酸或其盐可以用作片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体材料。软明胶胶囊的适当的载体材料为，例如植物油，蜡，脂肪和半固体和液体多元醇（然而，根据活性成分的性质，在软明胶胶囊的情形中可以不需要载体）。用于制备溶液剂和糖浆的适当的载体材料为，例如水，多元醇，蔗糖，转化糖等。注射液的适当载体材料为，例如水，醇，多元醇，甘油和植物油。栓剂的适当载体材料为，例如天然或硬化油，蜡，脂肪和半液体或液体多元醇。局部制剂的适当的载体材料为甘油酯类，半合成的和合成的甘油酯类，氢化油，液体蜡，液体石蜡，液体脂肪醇，甾醇类，聚乙二醇和纤维素衍生物。

[0218] 常规的稳定剂，防腐剂，润湿剂和乳化剂，稠度改善剂，调味剂，改变渗透压的盐，缓冲物质，增溶剂，着色剂和掩蔽剂和抗氧化剂被考虑作为药物辅剂。

[0219] 式 (I) 化合物的剂量可以在宽限度内变化，这取决于要控制的疾病，患者的年龄和个体条件，和给药方式，当然在每个具体的情形中将适合个体需要。对于成人患者，考虑约 1 ～ 1000mg，特别是约 1 ～ 300mg 的日剂量。根据疾病的严重程度和精确的药代动力学曲线，化合物可以以 1 个或几个日剂量单位、例如 1 ～ 3 个剂量单位给药。

[0220] 药物制剂便利地含有约 1-500mg，优选 1-100mg 的式 (I) 化合物。

[0221] 下列实施例用来更详细地阐明本发明。然而，它们不是意欲以任何方式限制本发明的范围。

实施例

[0222] 缩写

[0223] DMAP = 4- 二甲基氨基吡啶，DMF = N,N- 二甲基甲酰胺，DMSO = 二甲亚砜，$NaHCO_3$ = 碳酸氢钠，Na_2SO_4 = 硫酸钠，h = 小时，HATU = 1-[双 (二甲基氨基) 亚甲基]-1H-1,2,3- 三唑并 [4,5-b] 吡啶鎓 -3- 氧化物六氟磷酸盐，HCl = 氯化氢，HPLC = 高效液相色谱，ISP = 正离子喷雾 (ion spray positive)(模式)，ISN = 负离子喷雾 (ion spray negative)(模式)，min = 分钟，LiOH = 氢氧化锂，MS = 质谱，NH_4Cl = 氯化铵，NMR = 核磁共振，P = 保护基，R = 任意基团，rt = 室温，SiO_2 = 硅胶，THF = 四氢呋喃，X = 卤素。

[0224] 总论

[0225] 当适当时，在氮或氩气氛下进行反应。如果未另外指出，将对映体或非对映异构体 (distereoisomers) 混合物用于体外表征 (profiling)。

[0226] 实施例 1

[0227] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸和 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸

[0228] 步骤 1 :

[0229] (2- 氨基 -4,5- 二氟 - 苯基)- 氨基甲酸叔丁酯

[0230] 向 1,2- 二氨基 -4,5- 二氟苯 (10.00g,69mmol,1.0equiv.,[CAS RN 76179-40-3]) 和二碳酸二叔丁酯 (12.87g,59mmol,0.85equiv ;[CAS RN 24424-99-5]) 在无水乙醇 (150ml) 中的冷却的 (冰浴) 混合物中加入碘 (0.18g,0.007mmol,0.01equiv.[CAS RN 7553-56-2])。将混合物置于冰箱中过夜。在减压下蒸发溶剂，并通过在硅胶上的柱色谱

(500g,1 ： 0-19 ： 1CH2Cl2/AcOEt 洗脱剂）纯化残余物，以洗脱的顺序，提供作为橙色固体的二 -boc 衍生物 (1.58g,6％），和作为白色固体的需要的化合物 (12.58g,74％）。^{1}H NMR(300MHz, DMSO) :1.46(s,9H),5.03(br s,2H),6.65(dd, J ＝ 8.2Hz, J ＝ 12.9Hz,1H), 7.30(dd, J ＝ 8.9Hz, J ＝ 12.3Hz,1H),8.38(br s,1H)。MS(ISN) :243.4[M-H]$^-$。

[0231] 步骤 2 ：

[0232] N- 苄基 -2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰胺

[0233] 向 (2- 氨基 -4,5- 二氟 - 苯基)- 氨基甲酸叔丁酯 (1.00g,4mmol,1.0equiv) 和 (S)- α - 甲氧基苯基乙酸 (0.68g,1.0equiv.，[CAS RN 26164-26-1]) 在甲醇 (25mL) 中的混合物中加入环己烷甲醛 (0.459g,4mmol,1.0equiv ;[2043-61-0]) 和苄基异腈 (0.48g, 1.0equiv.,4mmol, CAS RN 10340-91-7)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入 4M HCl 在二噁烷中的溶液 (3mL)，并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在水 (100ml) 和乙酸乙酯 (100ml) 之间分配。分离相，并用乙酸乙酯 (2x50ml) 萃取水相，用盐水洗涤合并的有机层，用硫酸钠干燥，并在减压下蒸发，以提供作为橙色胶状物的标题化合物 (2.16g,quant.，非对映体的混合物），其使用无需进一步纯化。MS(ISP) :504.1[M+H]$^+$。

[0234] 步骤 3 ：

[0235] 环己基 -[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酸

[0236] 向 N- 苄基 -2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰胺 (2.16g,4mmol,1.0equiv) 在乙腈 (25ml) 中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (1.123g,5mmol,1.2equiv.,[CAS RN 24424-99-5]) 和 N,N- 二甲基氨基吡啶 ((0.051g, 0.1equiv.，[CAS RN 1122-58-3])。将混合物在室温下搅拌 48h。加入氢氧化锂一水合物 (0.54g,3.0equiv.,[CAS RN 1310-66-3]) 在水 (4ml) 中的溶液，将混合物在室温下剧烈搅拌过夜，并在 70℃剧烈搅拌 2h。将混合物冷却至室温，并倒入 1M 盐酸水溶液 (25ml) 中。用乙酸乙酯 (3x50ml) 萃取产物，并用盐水洗涤合并的有机相，用硫酸镁干燥。通过在硅胶上的柱色谱 (75g,1 ： 0-98 ： 2EtOAc/AcOH 洗脱剂）纯化褐色残余物，以提供作为灰白色非对映体混合物的产物。MS(ISN) :413.1[M-H]$^-$。

[0237] 步骤 4 ：

[0238] 4-{2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸乙酯

[0239] 向环己基 -[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酸 (160mg,0.39mmol,1.0equiv.) 在二氯甲烷 (2ml) 中的溶液中加入吡啶 (0.046ml, 1.5equiv.)。逐滴加入亚硫酰氯 (0.034ml,1.2eq)。将混合物在室温搅拌 1h。加入 4- 氨基 - 苯甲酸乙酯 (64mg,0.95equiv.，[CAS RN 94-09-7]) 和吡啶 (0.031ml,1.1equiv.) 在二氯甲烷 (2ml) 中的溶液，并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物施加到 5g 硅胶柱 (Biotage) 并用 EtOAc 洗脱产物以提供作为橙色固体的标题化合物，其使用无需进一步纯化。MS(ISP) :562.3[M+H]$^+$。

[0240] 步骤 5 ：

[0241] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸和 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯

基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸

[0242] 向 4-{2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸乙酯在水和四氢呋喃 (1 ： 1,5ml) 中的溶液中加入氢氧化钠水溶液 (2M,2eq)。将混合物在室温过夜摇动，并在 55℃摇动 3h。通过加入 1M 柠檬酸水溶液猝灭反应，在减压下蒸发溶剂至干燥，通过制备型 HPLC 纯化残余物以提供作为单独对映体的标题化合物。非对映体 A :MS(ISP) :533.9[M+H]$^+$。非对映体 B :MS(ISP) :533.9[M+H]$^+$。

[0243] 实施例 2

[0244] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸和 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 苯甲酸

[0245] 类似于实施例 1，以 (R)-α- 甲氧基苯基乙酸 [CAS RN 3966-32-3] 代替 (S)-α- 甲氧基苯基乙酸来制备标题化合物。非对映体 A :MS(ISP) :533.9[M+H]$^+$。非对映体 B :MS(ISP) :533.9[M+H]$^+$。

[0246] 实施例 3

[0247] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸和 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸

[0248] 类似于实施例 1，以 4- 氨基 -3- 氟 - 苯甲酸乙酯 ([CAS RN 73792-12-8]) 代替 4- 氨基 - 苯甲酸乙酯来制备标题化合物。非对映体 A :MS(ISP) :551.9[M+H]$^+$。非对映体 B :MS(ISP) :551.9[M+H]$^+$。

[0249] 实施例 4

[0250] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸和 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 氟 - 苯甲酸

[0251] 类似于实施例 1，以 (R)-α- 甲氧基苯基乙酸 [CAS RN 3966-32-3] 代替 (S)-α- 甲氧基苯基乙酸并且用 4- 氨基 -3- 氟 - 苯甲酸乙酯 ([CAS RN 73792-12-8]) 代替 4- 氨基 - 苯甲酸乙酯来制备标题化合物。非对映体 A :MS(ISP) :551.9[M+H]$^+$。非对映体 B :MS(ISP) :551.9[M+H]$^+$。

[0252] 实施例 5

[0253] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸和 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((S)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸

[0254] 类似于实施例 1，以 4- 氨基 -3- 甲基 - 苯甲酸甲酯 ([CAS RN 18595-14-7]) 代替 4- 氨基 - 苯甲酸乙酯来制备标题化合物。非对映体 A :MS(ISP) :547.5[M+H]$^+$。非对映体 B :MS(ISP) :547.5[M+H]$^+$。

[0255] 实施例 6

[0256] 4-{(R)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸和 4-{(S)-2- 环己基 -2-[5,6- 二氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }-3- 甲基 - 苯甲酸

[0257] 类似于实施例1，以(R)-α-甲氧基苯基乙酸[CAS RN 3966-32-3]代替(S)-α-甲氧基苯基乙酸并且以4-氨基-3-甲基-苯甲酸甲酯([CAS RN 18595-14-7])代替4-氨基-苯甲酸乙酯来制备标题化合物。非对映体A:MS(ISP):547.5[M+H]$^+$。非对映体B:MS(ISP):547.5[M+H]$^+$。

[0258] 实施例7

[0259] 3-氯-4-{(R)-2-环己基-2-[5,6-二氟-2-((S)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-苯甲酸和3-氯-4-{(S)-2-环己基-2-[5,6-二氟-2-((S)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-苯甲酸

[0260] 类似于实施例1，以4-氨基-3-氯-苯甲酸甲酯([CAS RN 84228-44-4])代替4-氨基-苯甲酸乙酯来制备标题化合物。非对映体A:MS(ISN):567.8[M-H]$^-$。非对映体B:MS(ISN):567.8[M-H]$^-$。

[0261] 实施例8

[0262] 3-氯-4-{(R)-2-环己基-2-[5,6-二氟-2-((R)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-苯甲酸和3-氯-4-{(S)-2-环己基-2-[5,6-二氟-2-((R)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-苯甲酸

[0263] 类似于实施例1，以(R)-α-甲氧基苯基乙酸[CAS RN 3966-32-3]代替(S)-α-甲氧基苯基乙酸并且以4-氨基-3-氯-苯甲酸甲酯([CAS RN 84228-44-4])代替4-氨基-苯甲酸乙酯来制备标题化合物。非对映体A:MS(ISP):567.8[M-H]$^-$。非对映体B:MS(ISP):567.8[M-H]$^-$。

[0264] 实施例9

[0265] 6-{(R)-2-环己基-2-[5,6-二氟-2-((S)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-烟酸和6-{(S)-2-环己基-2-[5,6-二氟-2-((S)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-烟酸

[0266] 类似于实施例1，以6-氨基烟酸甲酯([CAS RN 36052-24-1])代替4-氨基-苯甲酸乙酯来制备标题化合物。非对映体A:MS(ISP):534.9[M+H]$^+$。非对映体B:MS(ISP):534.9[M+H]$^+$。

[0267] 实施例10

[0268] 6-{(R)-2-环己基-2-[5,6-二氟-2-((S)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-烟酸和6-{(S)-2-环己基-2-[5,6-二氟-2-((S)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-烟酸

[0269] 类似于实施例1，以(R)-α-甲氧基苯基乙酸[CAS RN 3966-32-3]代替(S)-α-甲氧基苯基乙酸并且以6-氨基烟酸甲酯([CAS RN 36052-24-1])代替4-氨基-苯甲酸乙酯来制备标题化合物。非对映体A:MS(ISP):534.9[M+H]$^+$。非对映体B:MS(ISP):534.9[M+H]$^+$。

[0270] 实施例11

[0271] (反式-4-{2-环己基-2-[5-氟-2-((R)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-环己基)-乙酸

[0272] 步骤1：

[0273] N-苄基-2-环己基-2-[5-氟-2-((R)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪

唑 -1- 基]- 乙酰胺

[0274] 向 (2- 氨基 -5- 氟 - 苯基)- 氨基甲酸叔丁酯 (4.0g,17.68mmol,1.0equiv ; 其制备描述于 M.J.Bamford, M.J.Alberti, N.Bailey, S.Davies, D.K.Dean, A.Gaiba, S.Garland, J.D.Harling, D.K.Jung, T.A.Panchal, C.A.Parr, J.G.Steadman, A.K.Takle, J.T.Townsend, D.M.Wilson, J.Witherington Bioorg.Med.Chem.Lett.2005,15, 3402-3406) 在甲醇 (50mL) 中的溶液中加入环己烷甲醛 (1.98g,2.13mL,17.68mmol, 1.0equiv ;[2043-61-0]),并将混合物在 rt 搅拌。30min 后,加入 (R)- 甲氧基 - 苯基 - 乙酸 (2.94g,17.68mmol,1.0equiv ;[CAS RN 3966-32-3]) 和异氰基甲基 - 苯 (2.07g,2.15mL, 17.68mmol,1.0equiv ;[931-53-3]),并在 rt 持续搅拌 2h。加入 4M HCl 在二噁烷中的溶液 (18mL),并将反应混合物在 rt 搅拌过夜。通过在减压下蒸发浓缩溶液,通过加入 1M $NaHCO_3$ 溶液将 pH 调节至 9,并用二氯甲烷萃取水层。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相并通过在减压下蒸发浓缩。粗制材料通过二氧化硅柱色谱利用 MPLC 系统 (CombiFlash Companion, Isco Inc.) 用庚烷 (+1% 三乙胺)/ 乙酸乙酯的梯度洗脱来纯化,以得到 5.9g(69%) 标题化合物。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) :1.25(t,J = 7.5Hz,3H),1.41(t,J = 7.5Hz,3H),3.43(s,3H), 4.01(q,J = 7.5Hz,2H),4.26(q,J = 7.5Hz,2H),5.05(s,1H),6.43-6.48(m,2H)。MS(ISP) : 486.4$[M+H]^+$。

[0275] 步骤 2 :

[0276] 环己基 -[5- 氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酸

[0277] 在 0℃,1 小时内,向 N- 苄基 -2- 环己基 -2-[5- 氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰胺 (5.91g,12.17mmol,1.0equiv) 在乙酸 (40mL) 和乙酸酐 (80mL) 混合物中的溶液中以几小份的形式加入亚硝酸钠 (18.47g,267.76mmol, 22.0equiv)。将反应混合物搅拌过夜使之升温至 rt。通过在减压下蒸发浓缩溶液,通过加入 1M $NaHCO_3$ 溶液调节 pH 至 9,并用二乙醚萃取水层。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相并通过在减压下蒸发浓缩。将粗制材料放入 THF ∶水 (3 ∶ 1,40mL) 的混合物中,并加入预制的 LiOH(2.91g,121.71mmol,10.0equiv) 在过氧化氢 (2.76g,24.84mL,243.42mmol, 20.0equiv ;30% 水溶液) 中的溶液,并在 rt 搅拌 30min。通过在减压下蒸发浓缩溶液,通过加入乙酸将 pH 调节至 4,并用二乙醚萃取水层。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相,并通过在减压下蒸发浓缩。通过二氧化硅柱色谱,利用 MPLC 系统 (CombiFlash Companion,Isco Inc.), 用庚烷 (+1% 乙酸)/ 乙酸乙酯的梯度洗脱进行纯化,产生标题化合物,为 1.52g(32%,异构体 A) 和 1.50g(31%,异构体 B) 的两种纯净非对映异构体以及 0.90g(19%) 混合的级分。异构体 A :MS(ISP) :397.3$[M+H]^+$。异构体 B :MS(ISP) :397.1$[M+H]^+$。混合的级分 :MS(ISP) : 397.1$[M+H]^+$。

[0278] 步骤 3 :

[0279] (反式 -4-{2- 环己基 -2-[5- 氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酰氨基 }- 环己基)- 乙酸乙酯

[0280] 向环己基 -[5- 氟 -2-((R)- 甲氧基 - 苯基 - 甲基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 乙酸 (350mg,0.88mmol,1.0equiv) 在 DMF(5mL) 中的溶液中加入三乙胺 (179mg,240μL, 1.77mmol,2.0equiv) 和 HATU(403mg,1.06mmol,1.2equiv),并在 40℃搅拌混合物。15min 后,加入反式 -(4- 氨基 - 环己基)- 乙酸乙酯盐酸盐 (235mg,1.06mmol,1.2equiv ;[CAS RN

76308-26-4])，并在50℃持续搅拌2h。通过在减压下蒸发浓缩溶液，通过加入1M $NaHCO_3$溶液调节pH至9，并且用二氯甲烷萃取水层。用$MgSO_4$干燥合并的有机相和通过在减压下蒸发浓缩。粗制材料无需进一步纯化而用于连续的步骤。MS(ISP)：564.7$[M+H]^+$。

[0281] 步骤4：

[0282] 向（反式-4-{2-环己基-2-[5-氟-2-((R)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-环己基)-乙酸乙酯(190mg,0.34mmol,1.0equiv)在乙腈(3mL)中的溶液中加入1M LiOH溶液(2mL)，并将反应混合物通过微波辐射加热至110℃，历时30min。加入1M HCl溶液(25mL)，通过在减压下蒸发除去有机溶剂，并用乙酸乙酯萃取残余物。用水洗涤有机层，用Na_2SO_4干燥和通过在减压下蒸发浓缩，得到138mg(76％)的标题化合物。MS(ISP)：536.4$[M+H]^+$。

[0283] 实施例12

[0284] 反式-4-{2-环己基-2-[5-氟-2-((R)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-环己烷甲酸

[0285] 步骤1：

[0286] 反式-4-{2-环己基-2-[5-氟-2-((R)-甲氧基-苯基-甲基)-苯并咪唑-1-基]-乙酰氨基}-环己烷甲酸乙酯

[0287] 类似于实施例11，步骤3，以反式-4-氨基-环己烷甲酸乙酯([CAS RN 2084-28-8])代替反式-(4-氨基-环己基)-乙酸乙酯盐酸盐来制备标题化合物。MS(ISP)：550.7$[M+H]^+$。

[0288] 步骤2：

[0289] 类似于实施例11，步骤4，制备标题化合物。MS(ISP)：522.4$[M+H]^+$

[0290] 实施例A

[0291] 式I化合物可以以已知方式本身作为用于生产下列组成的片剂的活性成分使用：

[0292]

	每个片剂
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素	20 mg
	425 mg

[0293] 实施例B

[0294] 式I化合物可以以已知方式本身作为用于生产下列组成的胶囊的活性成分使用：

[0295]

	每个胶囊
活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
	220.0 mg