

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2021 年 2 月 25 日 (25.02.2021)



(10) 国际公布号  
**WO 2021/032161 A1**

## (51) 国际专利分类号:

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)  
C07D 403/10 (2006.01) A61P 5/16 (2006.01)  
C07D 403/02 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)  
C07D 237/18 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)  
C07D 237/16 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)  
C07D 237/14 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/53 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/110252

(22) 国际申请日: 2020 年 8 月 20 日 (20.08.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201910774991.1 2019年8月21日 (21.08.2019) CN

(71) 申请人: 成都海创药业有限公司 (HINOVA PHARMACEUTICALS INC.) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。

(72) 发明人: 杜武 (DU, Wu); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。 李宇 (LI, Yu); 中国四川省成都

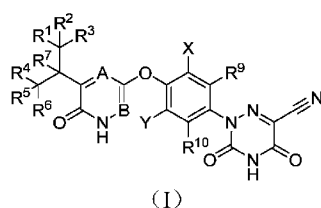
市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。 李海波 (LI, Haibo); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。 陈元伟 (CHEN, Yuanwei); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。 张承智 (ZHANG, Chengzhi); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。 李兴海 (LI, Xinghai); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。

(74) 代理人: 成都高远知识产权代理事务所 (普通合伙) (GAOYUNG INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国四川省成都市高新区衣冠庙邮局 A-42 号信箱, Sichuan 610041 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,

(54) Title: HALOGEN-SUBSTITUTED PHENYLATE COMPOUND AND APPLICATIONS THEREOF

(54) 发明名称: 卤素取代的苯醚类化合物及其用途



(57) Abstract: Disclosed in the present invention are a halogen-substituted phenylate compound and applications thereof. Particularly provided are a compound shown in formula (I) or an optical isomer thereof, and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, aquo-complexes or non-aqueous-solvent complexes thereof. Experiments prove that, compared with a control compound MGL-3196, the compound shown in formula (I), which is obtained through specific substitution sites and specific substitution types in the present invention, is higher in agonist activity to THR-beta and significantly improved in selectivity on THR-beta/THR-alpha. Besides, the compound in the present invention is significantly enhanced in pharmacokinetic properties. The compound in the present invention has a good application prospect in preparing THR-beta agonist and drugs for treating adaption diseases (including dyslipidemia, hypercholesterolemia, non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease) applicable to the THR-beta agonist.

(57) 摘要: 本发明公开了一种卤素取代的苯醚类化合物及其用途。具体提供了式(I)所示的化合物或其光学异构体、药学上可接受的盐、前药、水合物或非水溶剂合物。实验证明, 与对照化合物MGL-3196相比, 本发明通过特定取代位置和特定取代类型得到的式(I)所示化合物对THR-β有更好的激动活性, 对THR-β/THR-α的选择性显著提高。此外, 本发明化合物还具有显著提高的药代动力学性质。本发明化合物在制备THR-β激动剂, 以及治疗THR-β激动剂适用的适应症 (包括血脂异常、高胆固血症、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病) 的药物中应用前景优良。

LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,  
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,  
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

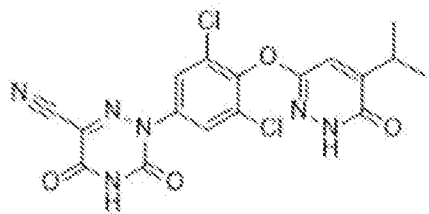
## 卤素取代的苯醚类化合物及其用途

### 技术领域

本发明属于药物制备领域，具体涉及一种卤素取代的苯醚类化合物及其用途。

### 背景技术

MGL-3196 是一种氯原子取代的苯醚类化合物，其是高度选择性的甲状腺激素受体  $\beta$  (THR- $\beta$ ) 激动剂，EC<sub>50</sub> 值为 0.21  $\mu$ M，其结构式为



，目前正在进行后期临床试验，显示了对血脂异常，高胆固醇血症，非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的疗效。

研究发现，MGL-3196 作为一种甲状腺激素受体  $\beta$  激动剂，其在体内的药代动力学性质和激动活性还有待提高。因此，对 MGL-3196 进行结构改性，研发出性能更优异的药物成为研究的热点之一。

但是，化学改性在不同程度上改变了化合物的结构，会导致化合物的物理性质和化学性质都发生不同程度的变化，而这些变化对化合物药学性质的影响是不可预测的。因此，如何选择化学改性的方法才能得到性能更优异的药物成为本领域的难点。

氘代是一种常用的改性的方法。氘代药物是指将药物分子中的部分氢原子替换为氘。由于氘在药物分子中形状和体积与氢接近，氘代药物一般会保留原来药物的生物活性和选择性。由于 C-D 键比 C-H 键更稳定，使得氘代药物在化学反应过程中，C-D 键更不容易断裂，其半衰期可能会延长。

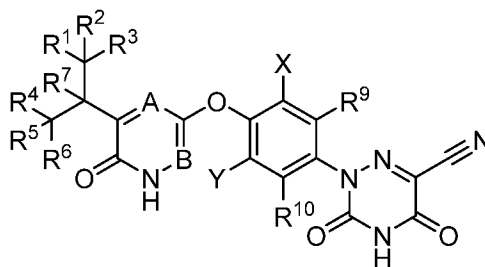
但是，由于生物系统的代谢过程复杂，药物在生物体内的药代动力学性质受到多方面因素影响，也表现出相应的复杂性。与相应的非氘代药物相比，氘代药物药代动力学性质的变化表现出极大的偶然性和不可预测性。某些位点的氘代非但不能延长半衰期，反而可能会使其缩短（Scott L. Harbeson, Roger D. Tung. Deuterium in Drug Discovery and Development, P405-406），劣化其药代动力学性质；另一方面，药物分子上某些位置的氢因为空间位阻等原因也不易被氘代，因此，药物的氘代并非随心所欲，可氘代的位点也是不可预期的。

本发明期望通过合适的化学改性，得到一类活性增强、药代动力学性质提高的药物。

### 发明内容

本发明的目的在于提供一类活性高、药代动力学性质良好、毒副作用小以及代谢稳定性好的药物。

本发明提供了一种式 (I) 所示的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物:

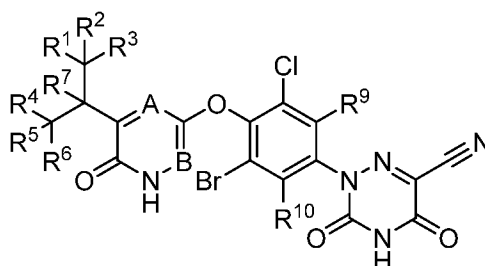


(I)

其中,  $R^1$ - $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H、D; A, B 分别独立地选自 N, CH, CD; X, Y 分别独立地选自 F, Cl, Br, I;

其中, B 为 N, A 为 CH 或 CD 时, X, Y 不同时为 Cl。

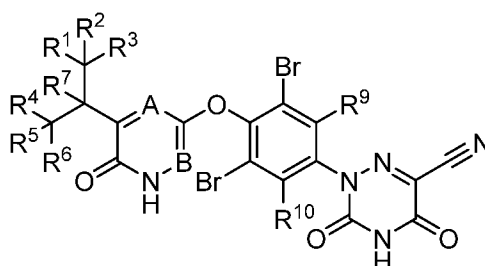
进一步地, 所述化合物具有式 (II) 所示结构:



(II)

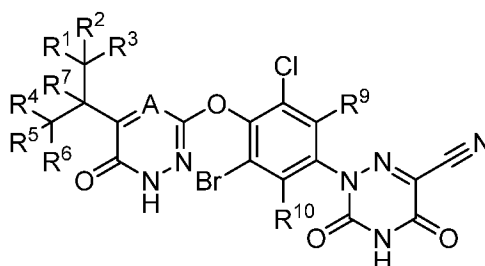
其中,  $R^1$ - $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H、D; A, B 分别独立地选自 N, CH, CD。

进一步地, 所述化合物具有式 (III) 所示结构:



(III)

其中,  $R^1$ - $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H、D; A, B 分别独立地选自 N, CH, CD。进一步地, 所述化合物具有式 (IV) 所示结构:

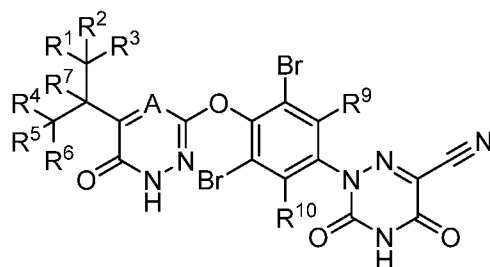


(IV)

其中,  $R^1$ - $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H、D; A 选自 N, CH, CD;

优选的,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H;  $R^1$ - $R^6$  分别独立地选自 H、D; A 选自 CH, CD。

进一步地, 所述化合物具有式 (V) 所示结构:

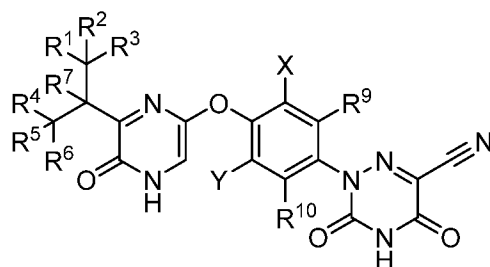


(V)

其中,  $R^1$ - $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H、D; A 选自 N, CH, CD;

优选的,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H;  $R^1$ - $R^6$  分别独立地选自 H、D; A 选自 CH, CD。

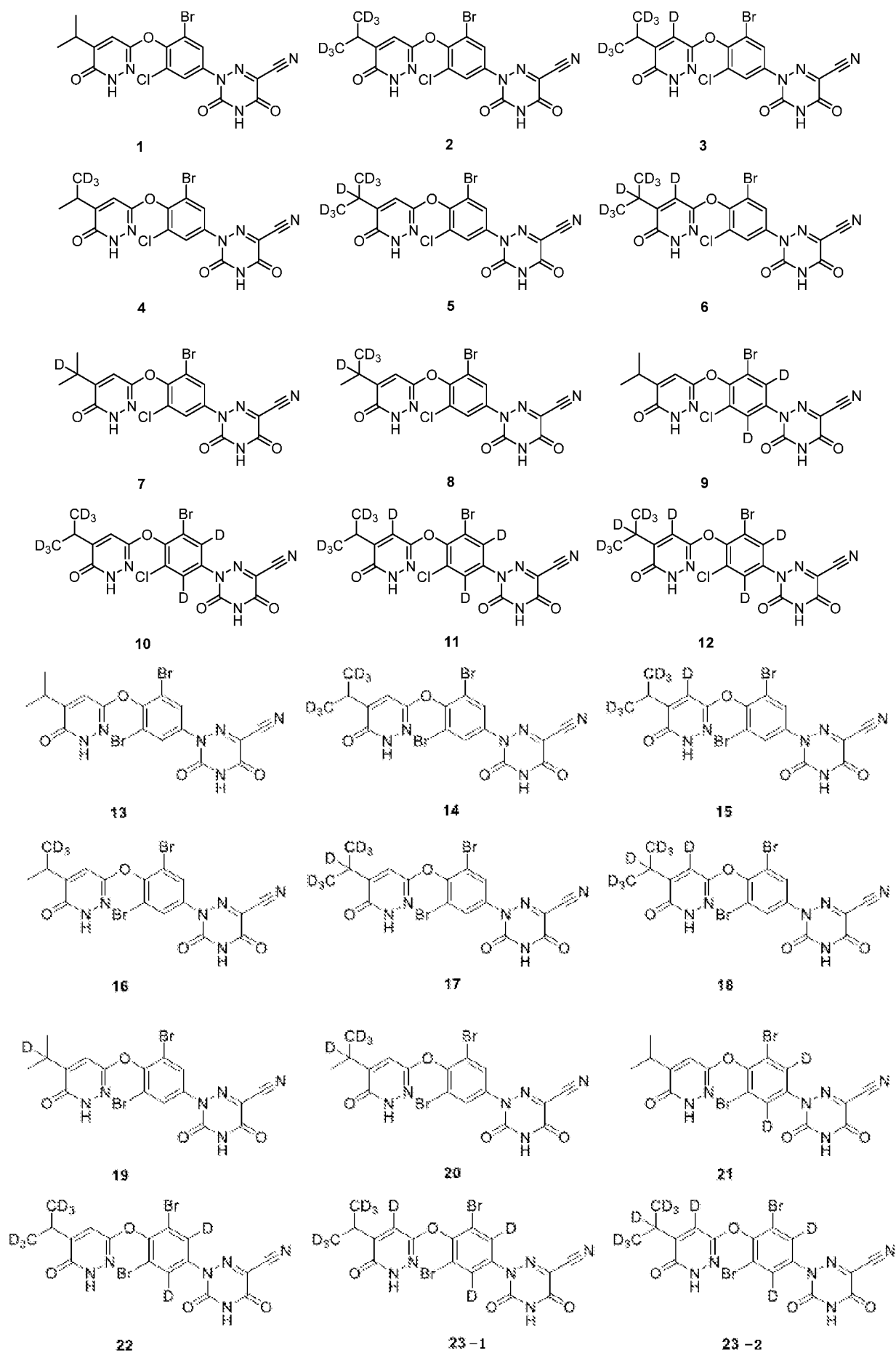
进一步地, 所述化合物具有式 (VI) 所示结构:

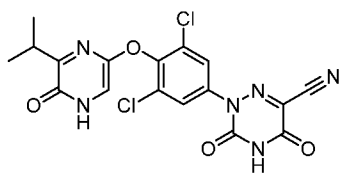


(VI)

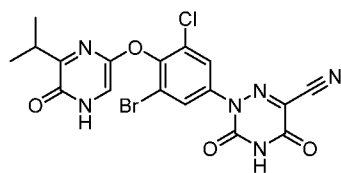
其中,  $R^1$ - $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H、D; X, Y 分别独立地选自 F, Cl, Br, I, 优选地, X, Y 分别独立地选自 Cl 或 Br。

进一步地, 所述化合物选自如下化合物之一:

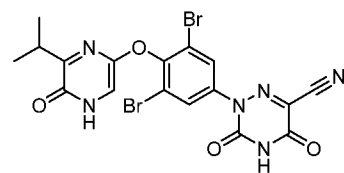




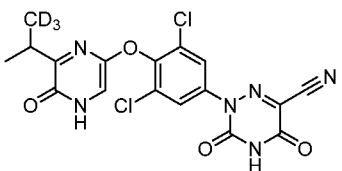
24



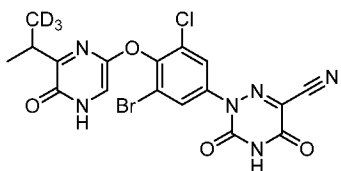
25



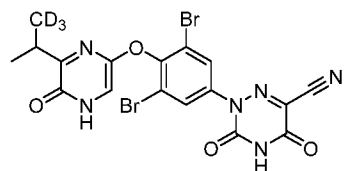
26



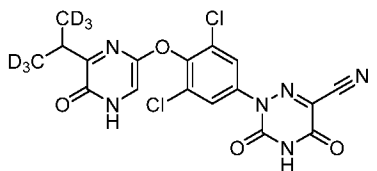
27



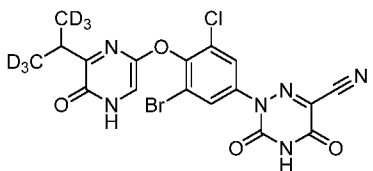
28



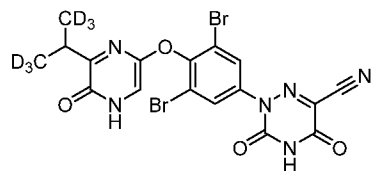
29



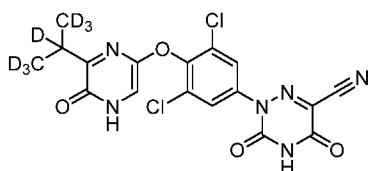
30



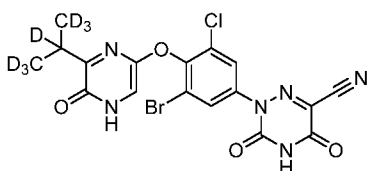
31



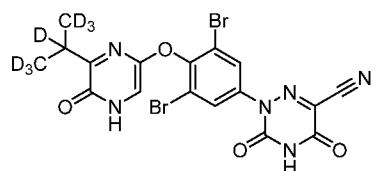
32



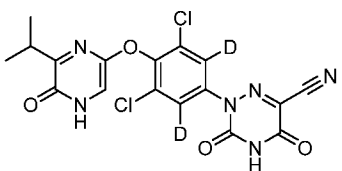
33



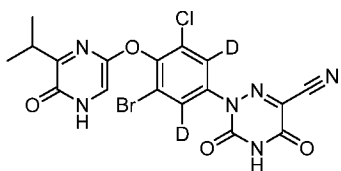
34



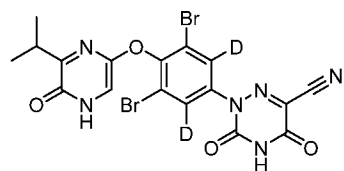
35



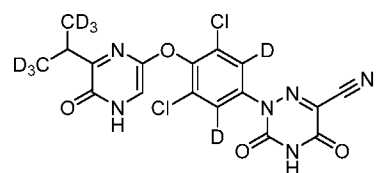
36



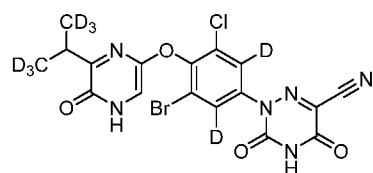
37



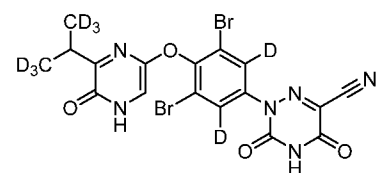
38



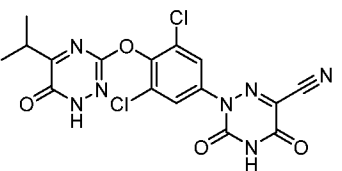
39



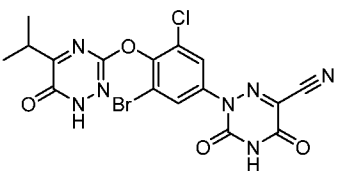
40



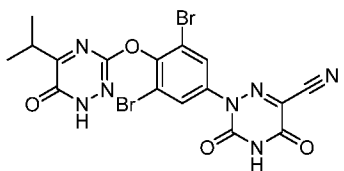
41



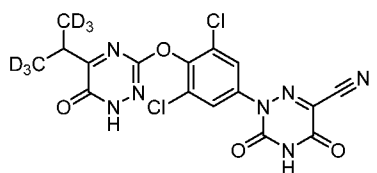
42



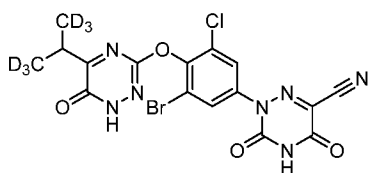
43



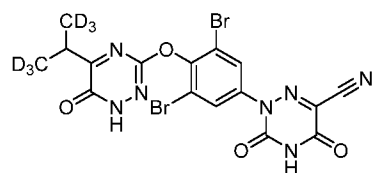
44



45



46



47

本发明还提供了上述化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物在制备 THR- $\beta$  激动剂中用途。

进一步地，所述 THR- $\beta$  激动剂是降低胆固醇，治疗血脂异常、非酒精性脂肪肝病的药物。

进一步地，所述 THR- $\beta$  激动剂是治疗家族性高胆固醇血症、非酒精性脂肪性肝炎的药物。

本发明还提供了上述的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物在制备 THR- $\alpha$  激动剂中用途，优选的，所述 THR- $\alpha$  激动剂为治疗弥漫性毒性甲状腺肿的药物。

本发明还提供了一种降低胆固醇，治疗血脂异常，治疗非酒精性脂肪肝的药物，它是以上述的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物为活性成分，再加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

如本文所用，“氘代”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代。氘代可以是一取代、二取代、多取代或全取代。在另一优选例中，氘在氘取代位置的氘同位素含量是大于天然氘同位素含量(0.015%)，更佳地大于 50%，更佳地大于 75%，更佳地大于 95%，更佳地大于 97%，更佳地大于 99%，更佳地大于 99.5%。

如本文所用，术语“本发明化合物”指式 (I) 所示的化合物。该术语还包括及式 (I) 化合物的各种光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物。

本文所述活性成分，是指用于药品制造中的任何一种物质或物质的混合物，此种物质在疾病的诊断，治疗，症状缓解，处理或疾病的预防中有药理活性或其他直接作用或者能影响机体的功能或结构。

所述药学上可接受的辅料，它具有一定生理活性，但该成分的加入不会改变上述药物组合物在疾病治疗过程中的主导地位，而仅仅发挥辅助功效，这些辅助功效仅仅是对该成分已知活性的利用，是医药领域惯用的辅助治疗方式。若将上述辅助性成分与本发明药物组合物配合使用，仍然应属于本发明保护的范围。

“非水溶剂合物”是指除了水合物以外的溶剂合物。

实验证明，与对照化合物 MGL-3196 相比，本发明通过特定取代位置和特定取代类型得到的式 (I) 所示化合物对甲状腺激素受体  $\beta$  (THR- $\beta$ ) 和甲状腺激素受体  $\alpha$  (THR- $\alpha$ ) 均有更好的激动活性，特别是对 THR- $\beta$ ，本发明化合物的激动活性和激动选择性显著提高。此外，本发明化合物还具有显著提高的药代动力学性质。本发明化合物在制备 THR- $\beta$  激动剂，以及治疗 THR- $\beta$  激动剂适用的适应症（包括血脂异常、高胆固醇血症、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)）的药物中应用前景优良。

显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其它多种形式的修改、

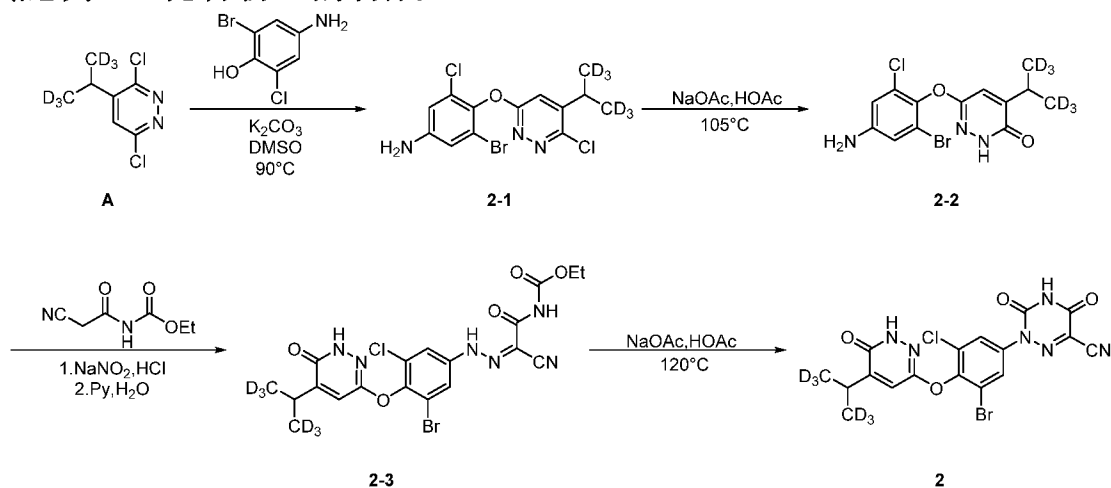
替换或变更。

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

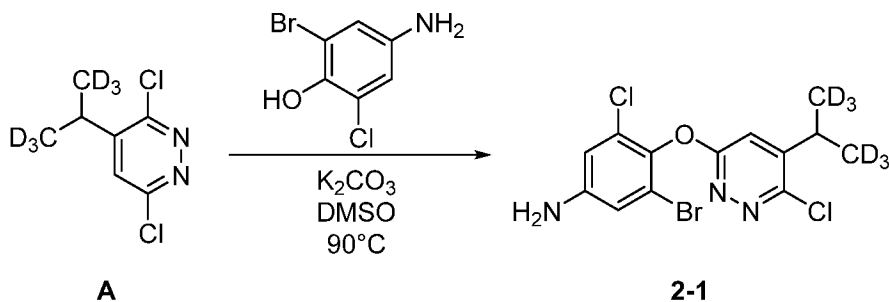
## 具体实施方式

本发明所用原料、仪器都是已知产品，通过购买市售产品所得。

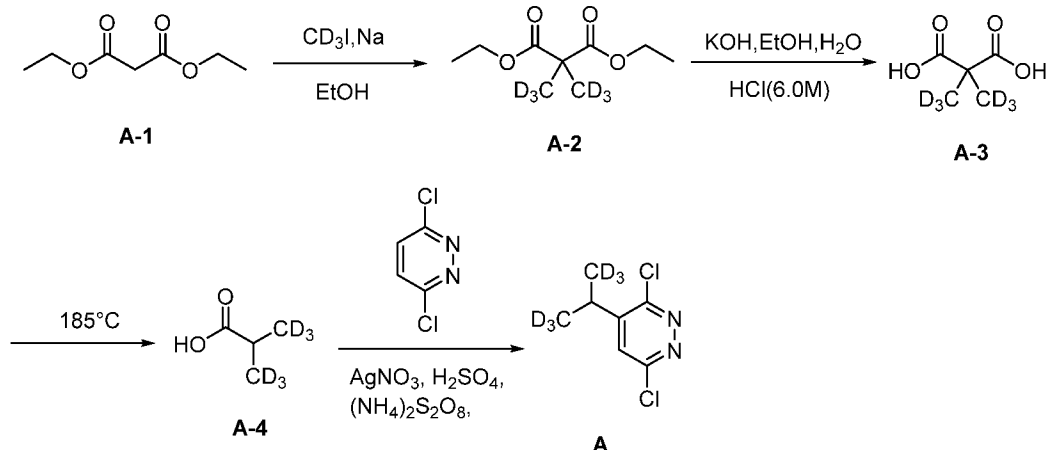
### 实施例 1、化合物 2 的合成



(1) 化合物 3-溴-5-氯-4-((6-氯-5-二(三氟代甲基)甲基吡嗪-3-基)氧)苯胺 (化合物 2-1) 的合成



合成 3,6-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 吡嗪 (化合物 A):

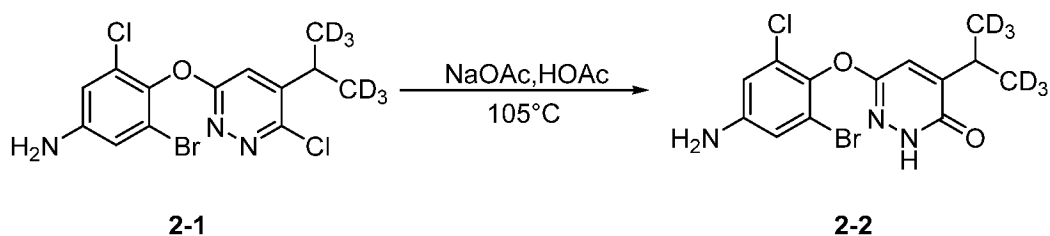


用文献方法 (Canadian Journal of Chemistry, 2014, 92, 305) 制备得到 2-三氟代甲基-3, 3, 3-三氟代丙酸 A-4。称取 2-三氟代甲基-3, 3, 3-三氟代丙酸 (1.4 g, 15 mmol) 置于 100 mL 三颈圆底烧瓶中, 并向其中加入 20 mL 水,

室温搅拌溶解澄清。随后向体系中加入 3,6-二氯哒嗪 (2.2 g, 15 mmol), 室温搅拌。接着向体系中加入硝酸银 (2.5 g, 15 mmol), 完毕将体系移置于油浴中升温加热搅拌反应。当体系内温升至 50°C 时, 向体系中滴加浓硫酸 (3.5 mL), 滴毕, 体系在该温度下保温搅拌 10 min。尔后, 当体系内温升至 60°C 时, 向体系中滴加 6 mL 溶有过硫酸铵 (10.3 g, 45 mmol) 的水溶液。待体系内温升至 70°C 时, 任其在该温度下保温搅拌反应 30 min。停止加热, 体系自然冷却至室温。再将体系移置于冰水浴中降温冷却搅拌, 15 min 后, 向体系中滴加 NaOH (6.0 M) 溶液调节体系的 PH 值至 8 左右。向体系中加入乙酸乙酯 (20 mL) 剧烈搅拌, 静置分层, 水相用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 反萃, 合并有机相, 依次用水 (10 mL x 3), 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩得粗品, 经柱层析分离得类白色固体 3,6-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基) 哒嗪 (化合物 A) 1.7 g。收率: 58%。MS (ESI)  $m/e$  197.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.98 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 3.12 (s, 1H)。

称取 3-溴-5-氯-4-二(三氟代甲基)甲基哒嗪 (A, 450 mg, 2.28 mmol) 置于 100 mL 三颈圆底烧瓶中, 并向其中加入 10 mL 二甲亚砜, 室温搅拌溶解澄清。对体系进行氩气置换操作, 反复十次, 确保体系中的惰性气体氛围。随后依次向体系中加入 4-氨基-2-溴-6-氯苯酚 (508.0 mg, 2.28 mmol), 无水碳酸钾 (1.3 g, 9.12 mmol)。加毕, 将体系移置于 90°C 的油浴中, 升温加热搅拌反应过夜。24 h 后, 监测原料消耗完毕。停止加热, 任体系自然冷却至室温。向体系中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 剧烈搅拌, 后静置分层, 水相用乙酸乙酯 (20 mL \* 3) 反萃, 合并有机相, 依次用水 (10 mL \* 3), 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩除去溶剂得粗品, 后经柱层析分离得浅黄褐色固体 3-溴-5-氯-4-((6-氯-5-二(三氟代甲基)甲基哒嗪-3-yl)氧)苯胺 (2-1, 463.0 mg)。收率: 52.9%。MS (ESI)  $m/e$  382.0 (M+H)<sup>+</sup>。

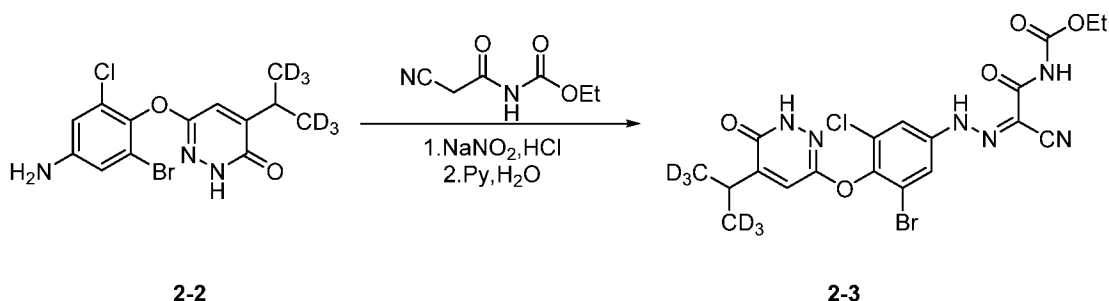
(2) 化合物 6-(4-氨基-2-溴-6-氯苯氧基)-4-二(三氟代甲基)甲基哒嗪-3(2H)-酮 (化合物 2-2) 的合成



称取 3-溴-5-氯-4-((6-氯-5-二(三氟代甲基)甲基哒嗪-3-yl)氧)苯胺 (341.0 mg, 0.89 mmol) 置于 50 mL 三颈圆底烧瓶中, 并向其中加入冰醋酸 (10 mL), 室温搅拌。随后向体系中加入无水醋酸钠 (256.0 mg, 3.12 mmol)。加毕, 将体系移置于 105°C 的油浴中, 搅拌回流反应。24 h 后, 停止加热, 任体系自然冷却至室温。旋蒸除去溶剂, 向体系中加入水 (50 mL), 后将其移置于冰水浴中降温冷却搅拌。待体系内温降至 5°C 时, 向体系中滴加氢氧化钠 (1.0 M) 溶液, 调节体系 PH 值至 9 左右。尔后, 向体系中加入乙酸乙

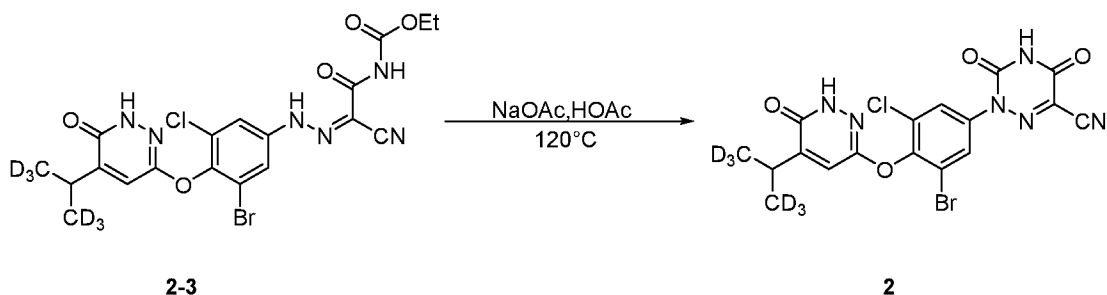
酯 (30mL), 剧烈搅拌, 后静置分层, 水相用乙酸乙酯 (25mL\*2) 反萃, 合并有机相, 分别用水 (20mL), 饱和食盐水 (20mL) 各洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得淡黄色固体。向装有该固体的 100mL 三颈圆底烧瓶中依次加入甲醇 (10mL), NaOH (1.0M) 溶液 (10mL), 完毕, 将体系移置于 105°C 的油浴中回流反应。16h 后, 停止加热, 撤去油浴, 任体系恢复至室温。旋蒸除去溶剂, 加入乙酸乙酯 (60mL) 和水 (40mL), 剧烈搅拌, 静置分层, 水层用乙酸乙酯 (25mL\*2) 反萃, 合并有机层, 依次用水 (20mL\*2), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂得粗品, 后经柱层析分离得浅黄色固体 6-(4-氨基-2-溴-6-氯苯氧基)-4-二(三氘代甲基)甲基吡嗪-3(2H)-酮 (**2-2**, 200.0mg)。收率: 61.5%。MS (ESI)  $m/e$  364.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.13 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.99 (s, 1H)。

(3) 化合物乙基(2-氰基-2-(2-(3-溴-5-氯-4-((5-二(三氘代甲基)甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-yl)氧)苯基)亚联氨基)乙酰基)氨基甲酸酯 (化合物 **2-3**) 的合成



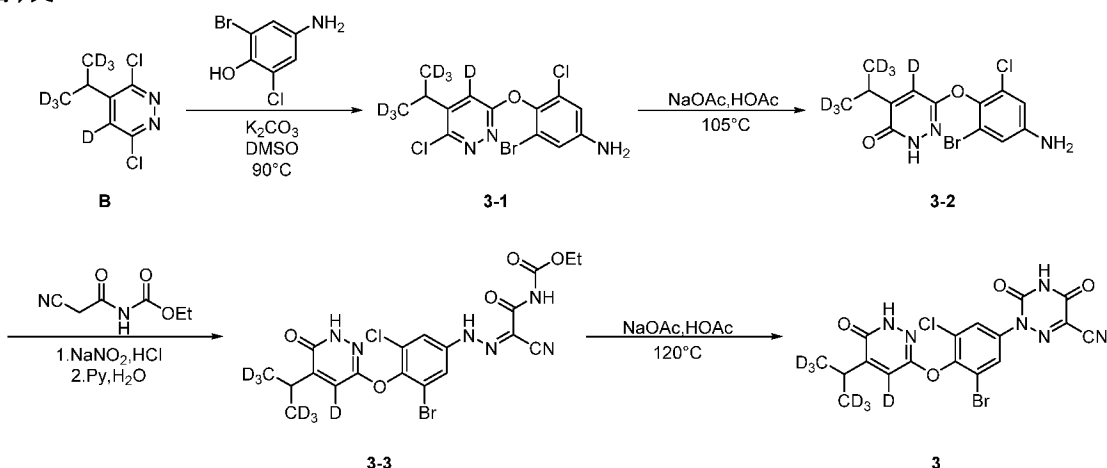
称取 6-(4-氨基-2-溴-6-氯苯氧基)-4-二(三氘代甲基)甲基吡嗪-3(2H)-酮 (153mg, 0.42mmol) 置于 25mL 单颈圆底烧瓶中, 并向其中加入水 (5.6mL), 室温搅拌。随后向体系中加入浓盐酸 (2.8mL)。完毕, 将体系移置于冰水浴中降温冷却搅拌。待体系内温降至 0°C 时, 向体系中滴加 0.4mL 溶有亚硝酸钠 (36.5mg, 0.53mmol) 的水溶液。加毕, 任体系继续保温搅拌反应 30min。称取 N-氰基乙酰尿烷 (72.0mg, 0.46mmol) 置于 25mL 单颈圆底烧瓶中, 向其中加入水 (9.4mL), 吡啶 (2.8mL), 室温搅拌溶解澄清, 后将体系移置于冰水浴中继续降温冷却搅拌 30min。将重氮化反应液缓慢滴加入溶有 N-氰基乙酰尿烷的体系中, 控制滴加速度, 使体系内温不超过 5°C。滴毕, 任体系在冰水浴中保温搅拌反应。1h 后, TLC 监测反应结束。对体系进行抽滤操作, 滤饼用水少量多次淋洗, 再用正己烷淋洗数次, 干燥后得橘红色固体乙基(2-氰基-2-(2-(3-溴-5-氯-4-((5-二(三氘代甲基)甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)亚联氨基)乙酰基)氨基甲酸酯 (**2-3**, 153.0mg)。不经进一步纯化, 直接用于下步反应中。收率: 68.6 %。MS (ESI)  $m/e$  531.1 (M+H)<sup>+</sup>。

(4) 化合物 2-(3-溴-5-氯-4-((5-二氘代甲基甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈 (化合物 **2**) 的合成

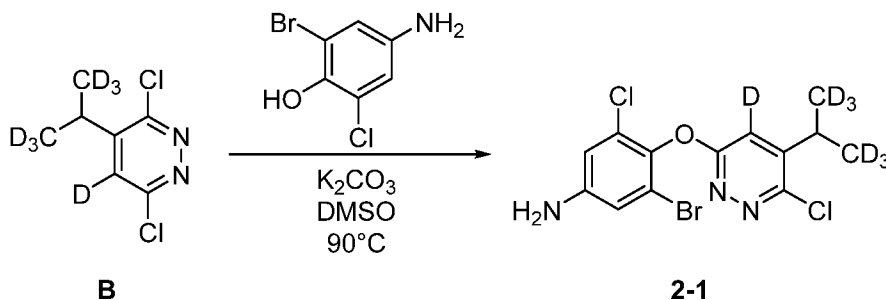


称取乙基(2-氰基-2-(2-(3-溴-5-氯-4-((5-二(三氘代甲基)甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-yl)氧)苯基)亚联氨基)乙酰基)氨基甲酸酯(153mg, 0.29mmol)置于 25mL 单颈圆底烧瓶中,并向其中加入冰醋酸(5mL),室温搅拌。随后向体系中加入无水醋酸钠(118mg, 1.44mmol)。完毕,将体系移置于 120°C 的油浴中升温加热搅拌反应。1.5h 后, TLC 监测原料消耗完毕。停止加热,任体系冷却至室温,后置于冰水浴中继续降温冷却搅拌,待体系内温降至 5°C 时,向体系中加入冰水,剧烈搅拌 20min。尔后对其进行抽滤操作,滤饼用水少量多次淋洗,再溶解于乙酸乙酯中,无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂得粗品,经 Pre-TLC 分离纯化得浅橘红色固体 2-(3-溴-5-氯-4-((5-二(三氘代甲基)甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-yl)氧)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈(化合物 **2**, 54.0mg)。收率: 38.6%。MS (ESI)  $m/e$  485.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.29 (s, 1H), 12.24 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.02 (s, 1H)。

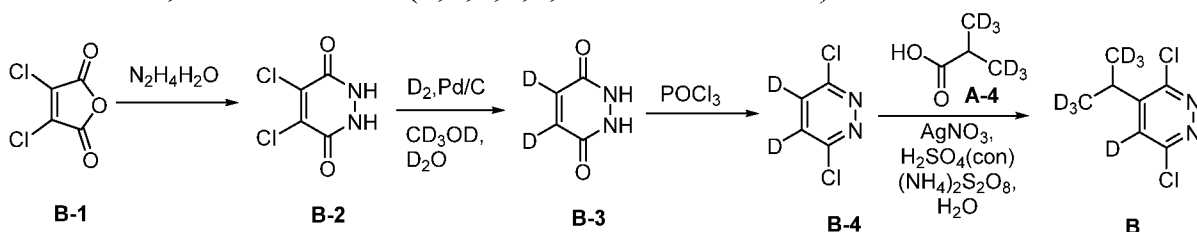
### 实施例 2、2-(3-溴-5-氯-4-((4-氘-5-(1,1,1,3,3,3-六氘代丙-2-基)-6-氧-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二氧基-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈(化合物 **3**)的合成



(1) 化合物 3-溴-5-氯-4-((6-氯-5-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-六氘)吡嗪-3-基-4-氘)氧)苯胺的合成



合成 3,6-二氯-4-氘-5-(1,1,1,3,3,3-六氘代丙-2-基)哒嗪（化合物 **B**）：



称取化合物 2,3-二氯马来酸酐 **B-1** (8.35 g, 50 mmol)，加入 100ml 圆底烧瓶中，加入 40ml 水，加入水合肼 (2.5 g, 50 mmol)，加热至回流，保温反应 4h，冷却至室温，冰水浴 30min，过滤，滤饼用 100 ml 水淋洗，烘干，得到 4,5-二氯马来酰肼(**B-2**) 5.0g，收率：55.3%，MS (ESI)  $m/e$  181.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

合成 4,5-二氘-马来酰肼(**B-3**)：方法一：称取 4,5-二氯马来酰肼 (2.0 g, 11.05 mmol) 加入 100 ml 单口圆底烧瓶中，加入 50 ml 氘代甲醇，加入 10 ml 重水，加入 200 mg Pd/C，氘气置换 3 次，室温反应 40 h，过滤，滤液减压浓缩干，加入 6 ml 甲醇打浆，过滤，滤饼烘干，得化合物 4,5-二氘马来酰肼 1.0g，收率：79%，MS (ESI)  $m/e$  115.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.76, 130.50。方法二：将马来酰肼 (5.6 g, 50 mmol) 加入圆底烧瓶中，加入 80 ml 重水，加入 500 mg Pd/C，氢气置换三次，在氢气氛围下加热回流 72h，冷却至室温，过滤，滤饼加入圆底烧瓶中，重复以上操作。反应结束后过滤，滤饼加入 100ml 甲醇，回流 30min，过滤，滤液减压浓缩干，得到 4,5-二氘-马来酰肼 2.5g，收率：43.87%。

#### 4,5-二氘-3,6-二氯哒嗪 (**B-4**) 的合成

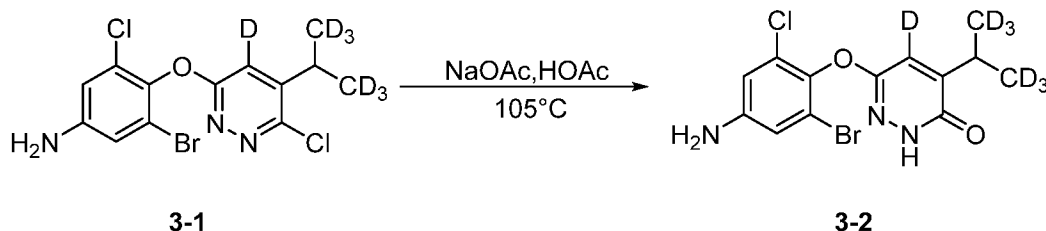
称取 4,5-二氘马来酰肼 (1.0 g, 8.74 mmol) 于 100 ml 圆底烧瓶中，加入三氯氧磷 15 ml，115°C 回流 4h，减压浓缩干，冰水浴冷却，加入 20 ml 冰水，用氨水调节 pH=9.0，加入 30 ml 二氯甲烷萃取，水层用 20 ml 二氯甲烷再萃取一次，合并有机层，有机层分别用水，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，得到 1.2g 化合物 4,5-二氘-3,6-二氯哒嗪，收率：90.9%。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.3, 131.9 (t,  $J = 27$  Hz)。MS (ESI)  $m/e$  151 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

将化合物 3,6-二氯-4,5-二氘哒嗪 **B-4** (604 mg, 4.0 mmol) 加入 10ml 水中，加入化合物 **A-4** (372 mg, 4.0 mmol)，搅拌下加入 AgNO<sub>3</sub> (680 mg, 4 mmol)，升温至 50°C，缓慢滴加浓硫酸 1ml，滴加完毕后，升温至 60°C，保温反应 10min。将过硫酸铵 (2.74g, 12mmol) 溶于 6ml 水中，滴加到反应体系中，滴加完毕后，升温至 70°C，保温反应 30 min，TLC 监控反应直至原料反应完

全，关闭加热，冰水浴冷却，用 6N NaOH 水溶液调节 pH=8.0，用 30ml 乙酸乙酯萃取，有机层用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，柱层析分离纯化（石油醚/乙酸乙酯=10:1），得到化合物 **B**（500 mg），收率：63.1%，MS (ESI) m/e 198.1 (M+H)<sup>+</sup>。

称取 3,6-二氯-4-二(三氘代甲基)甲基-5-吡嗪 **B**（285.0mg，1.44mmol）置于 25mL 单颈圆底烧瓶中，并向其中加入 8mL 二甲亚砜，室温搅拌溶解澄清。随后依次向体系中加入 4-氨基-2-溴-6-氯苯酚（320.0mg，1.44mmol），无水碳酸钾（995.0mg，7.20mmol）。加毕，对体系进行氩气置换操作，反复十次，确保体系中的惰性气体氛围。后将体系移置于 90°C 的油浴中，升温加热搅拌反应过夜。4h 后，TLC 监测原料消耗完毕。停止加热，任体系自然冷却至室温。向体系中加入乙酸乙酯（20mL）和水（20mL），剧烈搅拌，后静置分层，水相用乙酸乙酯（30mL\*3）反萃，合并有机相，依次用水（20mL\*3），饱和食盐水（20mL）洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩除去溶剂得粗品，后经柱层析分析得类白色固体 3-溴-5-氯-4-((6-氯-5-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-六氘)吡嗪-3-基-4-氘)氧)苯胺（**3-1**，293.0mg）。收率：53.0%。MS (ESI) m/e 383.0 (M+H)<sup>+</sup>。

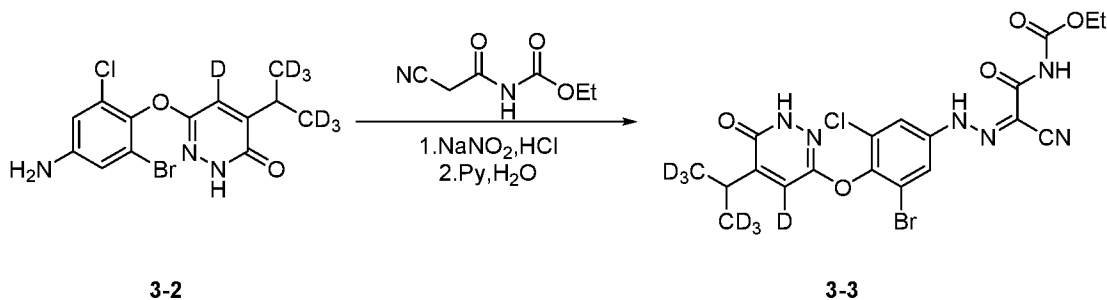
(2) 化合物 6-(4-氨基-2-溴-6-氯苯氧基)-4-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-六氘)吡嗪-3(二氢)-酮-5-氘（**3-2**）的合成



称取 3-溴-5-氯-4-((6-氯-5-二氘代甲基甲基-4-吡嗪-3-yl)氧)苯胺（230.0mg，0.60mmol）置于 50mL 单颈圆底烧瓶中，并向其中加入冰醋酸（10mL），室温搅拌。随后向体系中加入无水醋酸钠（172.0mg，2.10mmol）。加毕，将体系移置于 105°C 的油浴中，搅拌回流反应。22h 后，停止加热，任体系自然冷却至室温。旋蒸除去溶剂，向体系中加入水（50mL），后将其移置于冰水浴中降温冷却搅拌。待体系内温降至 5°C 时，向体系中滴加氢氧化钠（1.0M）溶液，调节体系 PH 值至 9 左右。尔后，向体系中加入乙酸乙酯（50mL），剧烈搅拌，后静置分层，水相用乙酸乙酯（25mL\*2）反萃，合并有机相，分别用水（20mL），饱和食盐水（20mL）各洗涤一次，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得淡黄色固体。向装有该固体的 100mL 三颈圆底烧瓶中依次加入甲醇（10mL），NaOH（1.0M）溶液（10mL），完毕，将体系移置于 105°C 的油浴中回流反应。11h 后，停止加热，撤去油浴，任体系恢复至室温。旋蒸除去溶剂，加入乙酸乙酯（80mL）和水（50mL），剧烈搅拌，静置分层，水层用乙酸乙酯（25mL\*2）反萃，合并有机层，依次用水（20mL\*2），饱和食盐水（20mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，旋蒸除去溶剂得粗品，后经柱层析分离得淡黄色固体 6-(4-氨基-2-溴-6-氯苯氧基)-4-二氘代甲基甲基-5-吡

哒嗪-3(2H)-酮 (**3-2**, 115.0mg)。收率: 52.5%。MS (ESI)  $m/e$  365.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

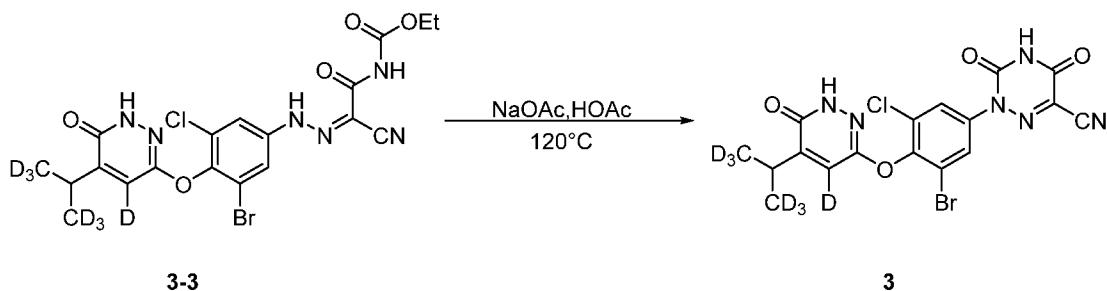
(3) 化合物乙基 (2-(2-(3-溴-5-氯-4-((6-氧-5-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-六氘)-1,6-二氢吡嗪-3-基-4-氧)苯基)亚联氨基)-2-氰基乙酰基)氨基甲酸酯 (**3-3**) 的合成



称取 6-(4-氨基-2-溴-6-氯苯氧基)-4-二氘代甲基甲基-5-氧哒嗪

-3(2H)-酮 (100.0mg, 0.27mmol) 置于 25mL 单颈圆底烧瓶中, 并向其中加入水 (3.7mL), 室温搅拌。随后向体系中加入浓盐酸 (1.9mL)。完毕, 将体系移置于冰水浴中降温冷却搅拌。待体系内温降至 0°C 时, 向体系中滴加 0.5mL 溶有亚硝酸钠 (24.0mg, 0.34mmol) 的水溶液。加毕, 任体系继续保温搅拌反应 30min。另称取 N-氰基乙酰尿烷 (47.0mg, 0.30mmol) 置于 50mL 单颈圆底烧瓶中, 向其中加入水 (6.3mL), 吡啶 (1.9mL), 室温搅拌溶解澄清, 后将体系移置于冰水浴中继续降温冷却搅拌 30min。将重氮化反应液缓慢滴加入溶有 N-氰基乙酰尿烷的体系中, 控制滴加速度, 使体系内温不超过 5°C。滴毕, 任体系在冰水浴中保温搅拌反应。1h 后, TLC 监测反应结束。对体系进行抽滤操作, 滤饼用水少量多次淋洗, 再用正己烷淋洗数次, 干燥后得乙基(2-氰基-2-(2-(3-溴-5-氯-4-((5-二氘代甲基甲基-4-氧-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-yl)氧)苯基)亚联氨基)乙酰基)氨基甲酸酯 (**3-3**, 104.0mg)。不经进一步纯化, 直接用于下步反应中。收率: 71.7%。MS (ESI)  $m/e$  532.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

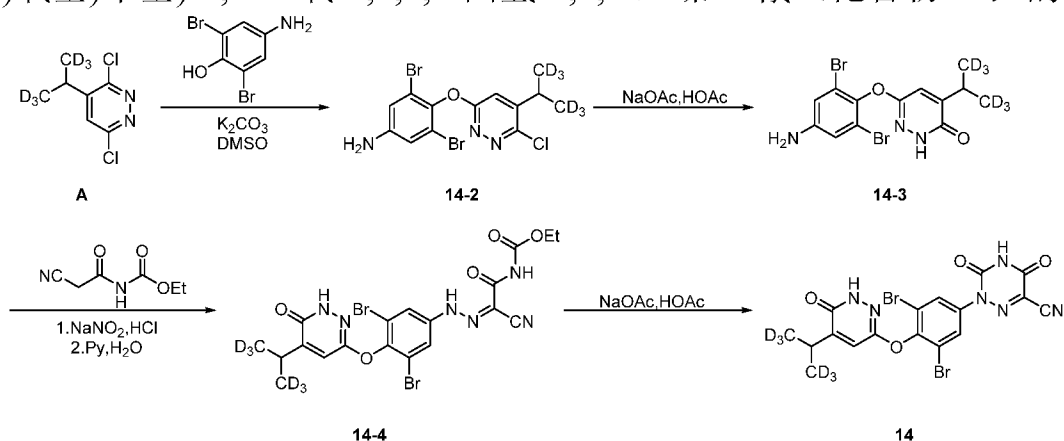
(4) 化合物 2-(3-溴-5-氯-4-((4-氧-5-(1,1,1,3,3,3-六氘代丙-2-基)-6-氧-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二氧基-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-氰 (化合物 3) 的合成



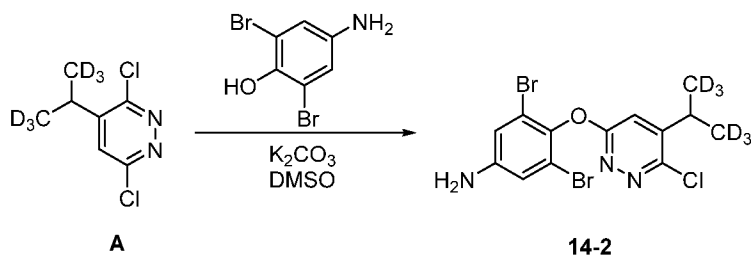
称取乙基(2-氰基-2-(2-(3-溴-5-氯-4-((5-二氘代甲基甲基-4-氧-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-yl)氧)苯基)亚联氨基)氰基乙酰基)氨基甲酸酯 (104.0mg, 0.20mmol) 置于 25mL 单颈圆底烧瓶中, 并向其中加入冰醋酸 (5mL), 室温搅拌。随后向体系中加入无水醋酸钠 (82.0mg, 1.00mmol)。完毕, 将体系移置于 120°C 的油浴中升温加热搅拌反应。2h 后, TLC 监测原料消耗完毕。

停止加热，任体系冷却至室温，后置于冰水浴中继续降温冷却搅拌，待体系内温降至 5°C 时，向体系中加入冰水，剧烈搅拌 30min。尔后对其进行抽滤操作，滤饼用水少量多次淋洗，再溶解于乙酸乙酯中，无水硫酸钠干燥，旋蒸除去溶剂得粗品，经 Pre-TLC 分离纯化得浅橘色固体 2-(3-溴-5-氯-4-((4-氘-5-(1,1,1,3,3,3-六氘代丙-2-基)-6-氧-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二氧基-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-氰(化合物 **3**, 68.0mg)。收率: 71.6%。MS (ESI)  $m/e$  486.2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.22 (s, 1H), 12.24 (s, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 3.02 (s, 1H)。

**实施例 3**、2-(3,5-二溴-4-((6-氧-5-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-六氘)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-氰(化合物 **14**) 的合成

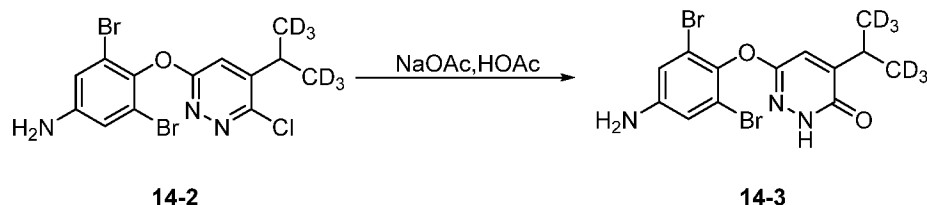


(1) 3,5-二溴-4-((6-氯-5-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-六氘)吡嗪-3-基)氧)苯胺的合成:



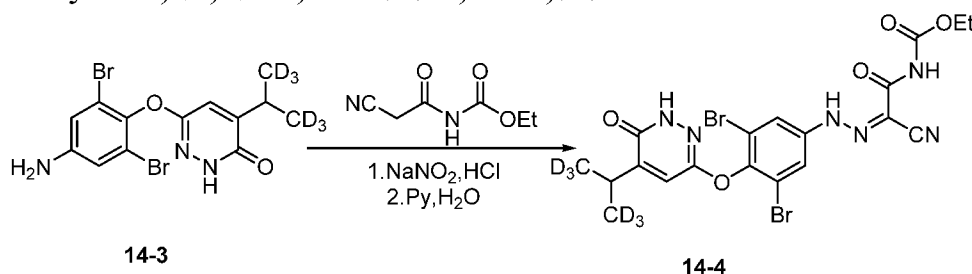
将化合物 3,6-二氯-4-(丙-2 基-1,1,1,3,3,3-六氘)吡嗪 **A** (330mg, 1.67mmol) 溶于 5ml DMSO，加入化合物 4-氨基-2,6-二溴苯酚 (559mg, 2.09mmol)，搅拌下加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (923mg, 6.68mmol)，Ar 置换 3 次，升温至 90°C，反应 3h，冷却，加入水，乙酸乙酯萃取，有机层分别用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5:1)，得到化合物 3,5-二溴-4-((6-氯-5-(丙-2-基-1,1,1, 3,3,3-d6)吡嗪-3-基)氧)苯胺 (**14-2**, 210mg)，收率: 30%，MS (ESI)  $m/e$  426.0.0 (M+H)<sup>+</sup>。

(2) 6-(4-氨基-2,6-二溴苯氧基)-4-(丙 2 基-1,1,1, 3, 3, 3-d6)吡嗪-3(2 氢)-酮的合成



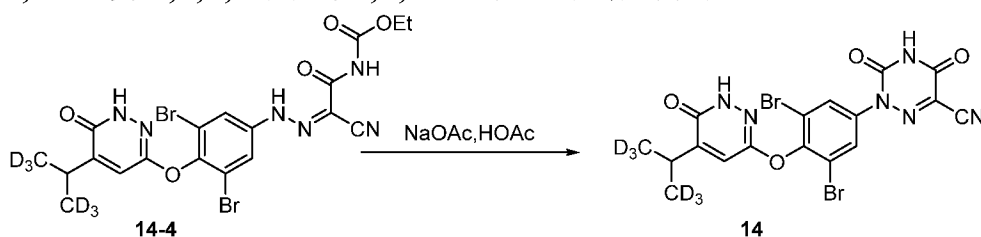
将化合物 3,5-二溴-4-((6-氯-5-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)噻唑-3-基)氧)苯胺 (185mg, 0.43mmol) 溶于 5ml 乙酸中, 搅拌下加入无水乙酸钠 (142mg, 1.7mmol), 105°C 反应过夜, 冷却至室温, 减压浓缩干, 用 6N NaOH 溶液调节 Ph=9, 用 20ml 乙酸乙酯萃取, 水层再用 15ml 乙酸乙酯反萃一次, 合并有机层, 分别用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩干。加入 10ml 甲醇, 加入 10ml 1N NaOH 水溶液, 105°C 反应过夜, 冷却, 减压浓缩掉大部分甲醇, 加入 20ml 乙酸乙酯萃取, 有机层用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩干, 柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3:2), 得到化合物 6-(4-氨基-2,6-二溴苯氧基)-4-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)噻唑-3(2H)-酮 (**14-3**, 130mg), 收率: 73.9%, MS (ESI) m/e 408.0(M+H)<sup>+</sup>。

(3) 乙基-(2-氰基-2-(2-(3,5-二溴-4-((6-氧-5-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)-1,6-二氢噻唑-3-yl)-4-d)氧)苯基)亚联氨基)乙基)氨基甲酸酯的合成



将化合物 6-(4-氨基-2,6-二溴苯氧基)-4-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)噻唑-3(2H)-酮 (125mg, 0.31mmol) 加入圆底烧瓶中, 加入 4.6ml 水, 加入 2.2ml 浓盐酸, 冰水浴 30min。将 N-氰基乙酰尿烷 (52mg, 0.33mmol) 加入圆底烧瓶中, 加入 8ml 水, 加入 2.2ml 吡啶, 冰水浴 30min。将上一步的反应液滴加到反应体系中, 滴加完毕后, 保温搅拌 30min, 过滤, 滤饼用 30ml 水淋洗, 干燥, 得到紫红色固体产品乙基-(2-氰基-2-(2-(3,5-二溴-4-((6-氧-5-(丙-2-yl-1,1,1,3,3,3-d6)-1,6-二氢噻唑-3-yl)-4-d)氧)苯基)亚联氨基)乙基)氨基甲酸酯 (**14-4**, 130mg), 收率: 72.8%, MS (ESI) m/e 576.1 (M+H)<sup>+</sup>。

(4) 2-(3,5-二溴-4-((6-氧-5-(丙-2-yl-1,1,1,3,3,3-d6)-1,6-二氢噻唑-3-yl)氧)苯基)-3,5-二氧-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈的合成

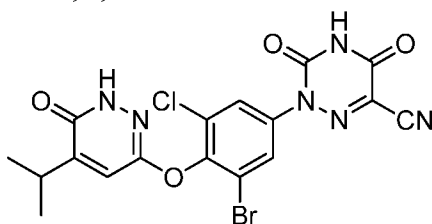


将化合物乙基-(2-氰基-2-(2-(3,5-二溴-4-((6-氧-5-(丙-2-yl-1,1,1,3,3,3-d6)-1,6-二氢噻唑-3-yl)-4-d)氧)苯基)亚联氨基)乙基)氨基甲酸酯-

1,6-二氢吡嗪-3-yl-4-d)氧)苯基)亚联氨基)乙基)氨基甲酸酯 (125mg, 0.22mmol) 溶于 5ml 乙酸中, 加入乙酸钠 (73mg, 0.88mmol), 125°C回流 2h, 冰水浴冷却, 加入 30ml 水, 搅拌 20min, 过滤, 滤饼用水淋洗 3 次, 干燥, 将所得固体加入 3ml 乙酸乙酯中, 打浆 30min, 过滤, 滤饼减压浓缩干, 得到化合物 2-(3,5-二溴-4-((6-氧-5-(丙-2-yl-1,1,1, 3,3,3-d6)-1,6-二氢吡嗪-3-yl)氧)苯基)-3,5-二氧-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 (化合物 14, 95mg), 收率: 81.4%, MS (ESI)  $m/e$  529.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.44 – 13.12 (m, 1H), 12.23 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 3.02 (s, 1H).

#### 实施例 4、化合物 1 的合成

化合物 2-(3-溴-5-氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈 (化合物 1)



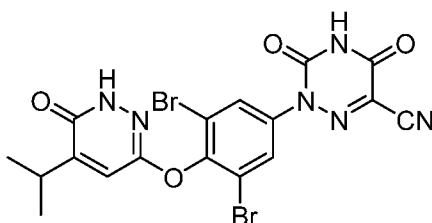
用已知化合物 3,6-二氯-4-异丙基哌嗪 (PCT Int. Appl., 2013045519) 为原料, 参照实施例 1 的方法制备得到化合物 1。

LC/MS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ , 477.98; found, 479.0, 481.0.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.29 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.05 (dt,  $J = 13.8, 6.9$  Hz, 1H), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H).

#### 实施例 5、化合物 13 的合成

2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二氧基-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈 (化合物 13)



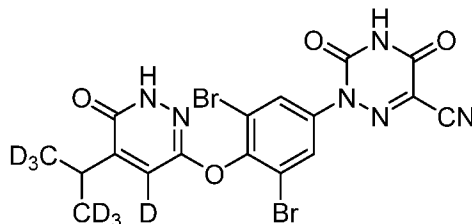
用已知化合物 3,6-二氯-4-异丙基哌嗪 (PCT Int. Appl., 2013045519) 为原料, 参照实施例 3 的方法制备得到化合物 13。

LC/MS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z$ , 524.13; found, 523.1, 525.1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.16 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 3.06 (dt,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1H), 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).

#### 实施例 6、化合物 15 的合成

2-(3,5-二溴-4-((6-氧代-5-(丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)-1,6-二氢哒嗪-3-基-4-d)氧基)苯基)-3,5-二氧基-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈(化合物 15)



用上述化合物 B 为原料, 参照实施例 3 的方法制备得到化合物 15。  
LC/MS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>5</sub>D<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M + H<sup>+</sup>) m/z, 531.17; found, 530.0, 532.0.  
1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.28 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 3.02 (s, 1H).

以下通过试验例的方式来说明本发明的有益效果。

### 试验例 1、本发明化合物对 THR-β 的激动活性实验

#### 1) 实验方法

用类似于文献方法(*J. Med. Chem.* 2014, 57, 3912.)测得化合物对 THR-β 的激动活性:

用 DMSO 制备 100X 参比化合物或化合物, 并进行 1:3 等比稀释。用 1X 反应缓冲液将 100X 梯度稀释参比化合物或化合物稀释为 4X, 并加入实验板中。用 1X 反应缓冲液制备 4X TRα-LBD 或 TRβ-LBD, 4X RXRα 的混合溶液, 并加入实验板中。用 1X 反应缓冲液制备 2X biotin-SRC2-2, 2X Eu-anti-GST, 2X streptavidin-d2 的混合溶液, 并加入实验板中。1000 rpm 离心 1min 并在室温及避光条件下孵育 4 小时。在 EnVision 2104 板读取器上读取 665nm 和 615nm 荧光信号值, 并计算 Ratio<sub>665nm/615nm</sub>。计算得到 THR-β EC<sub>50</sub> (nM)。

采用上述类似的方法测得本发明化合物对甲状腺激素受体 α (THR-α) 的激动活性, 计算得到 THR-α EC<sub>50</sub> (nM)。并计算出本发明化合物的激动选择性 THR-β/THR-α。

选择性 THR-β/THR-α = THR-α EC<sub>50</sub> ÷ THR-β EC<sub>50</sub>。

#### 2) 实验结果

表 1. 本发明化合物对 THR-β 和 THR-α 的激动活性及选择性

| 化合物      | THR-β EC <sub>50</sub> (nM) | THR-α EC <sub>50</sub> (nM) | 选择性<br>THR-β/THR-α |
|----------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| MGL-3196 | 168                         | 1720                        | 10                 |
| 1        | 57                          | 1017                        | 18                 |
| 2        | 52                          | 1061                        | 20                 |
| 3        | 60                          | 1331                        | 22                 |
| 13       | 30                          | 800                         | 27                 |
| 14       | 27                          | 326                         | 12                 |

|    |    |     |    |
|----|----|-----|----|
| 15 | 19 | 349 | 18 |
|----|----|-----|----|

结果如表 1 所示。可以看出，与对照化合物 MGL-3196 相比，本发明的化合物 1、2、3、13、14、15 对 THR- $\beta$  和 THR- $\alpha$  的激动活性均明显提高，特别是对 THR- $\beta$ ，本发明化合物的激动活性显著提高。此外，与对照化合物 MGL-3196 相比，在 THR- $\beta$  和 THR- $\alpha$  中，本发明的化合物对 THR- $\beta$  的激动选择性也显著提高。

## 试验例 2、本发明化合物的小鼠药代动力学测试

### 1) 实验材料及仪器：

聚乙二醇 400(PEG400)，生产厂家：成都市科龙化工试剂厂；羟丙基  $\beta$  环糊精 (HP- $\beta$ -CD)，生产厂家：上海笛柏化学品技术有限公司；HPC LF，生产厂家：成都远诺天成科技有限公司；肝素钠，生产厂家：成都市科龙化工试剂厂。

实验动物：ICR 小鼠（成都达硕实验动物有限公司）。

### 2) 实验方法

待测样品配制：

IV 组：精密称取待测样品 1.15 mg，先加入 DMA 0.228ml 使之溶解，再依次加入 PEG400 1.139ml，0.1M 磷酸缓冲液 5.012ml，最后加入 40%HP-B-CD 至终体积 11.39ml，超声、涡旋混匀，配制成 0.1mg/ml 的透明澄清溶液。

PO 组：精密称取待测样品 5.06mg，加入 2% HPC LF（内含 0.1%Tween-80）至终体积 20.04ml，超声、涡旋混匀，配制成 0.25 mg/ml 的均匀混悬溶液。

实验过程：

健康成年 ICR 小鼠 9 只(每个时间点 3 只动物)；禁食过夜(自由饮水)后，分别尾静脉及灌胃给药。IV 组分别于给药后 5 min,15 min,0.5h,1 h,2 h,4 h,8 h,12 h,24h 由颌下静脉采血 0.1 ml，4°C 离心 5 min 分离血浆，于-20°C 保存待测。PO 组于给药前及给药后 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 由颌下静脉采血 0.1 ml，处理方法同静脉注射给药组。

建立 LC/MS/MS 法测定血浆中的原形药物浓度，绘制血药浓度-时间曲线，采用 WinNonlin 6.3 软件计算主要药动学参数（见表 2）。

### 3) 实验结果

表 2、小鼠药代动力学实验

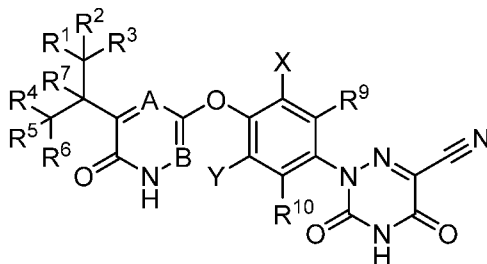
| 化合物      | 剂量      | 达峰时间<br>$T_{max}$ (h) | 达峰浓度<br>$C_{max}$ (g/mL) | 暴露量<br>$AUC_{inf}$<br>(g*h/mL) | 半衰期<br>$T_{1/2}$ (h) |
|----------|---------|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------|
| MGL-3196 | 5 mg/kg | 2                     | 1.37                     | 9.36                           | 2.81                 |
| 化合物 2    | 2 mg/kg | 4                     | 0.96                     | 9.26                           | 5.25                 |

从表 2 可以看出, 本发明化合物在小鼠中 2 mg/kg 的给药剂量就能达到 MGL-3196 5 mg/kg 给药剂量的暴露量; 而且本发明化合物 2 在更低的给药剂量下具有比 MGL-3196 更长的半衰期。证明本发明化合物比 MGL-3196 具有更好的药代动力学特性。

综上, 本发明提供了式 (I) 所示的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物。与对照化合物 MGL-3196 相比, 本发明通过特定取代位置和特定取代类型得到的式(I)所示化合物对甲状腺激素受体  $\beta$  (THR- $\beta$ ) 和甲状腺激素受体  $\alpha$  (THR- $\alpha$ ) 均有更好的激动活性, 特别是对 THR- $\beta$ , 本发明化合物的激动活性和激动选择性显著提高。此外, 本发明化合物还具有显著提高的药代动力学性质。本发明化合物在制备 THR- $\beta$  激动剂, 以及治疗 THR- $\beta$  激动剂适用的适应症 (包括血脂异常、高胆固醇血症、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病) 的药物中应用前景优良。

# 权利要求书

1、式(I)所示的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物:

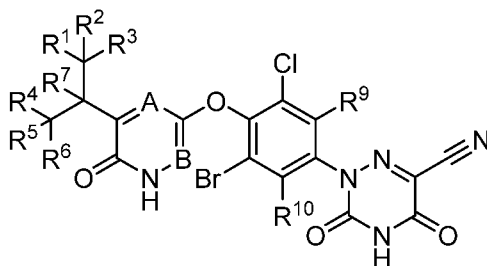


(I)

其中, R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 分别独立地选自 H、D; A, B 分别独立地选自 N, CH, CD; X, Y 分别独立地选自 F, Cl, Br, I;

其中, B 为 N, A 为 CH 或 CD 时, X, Y 不同时为 Cl。

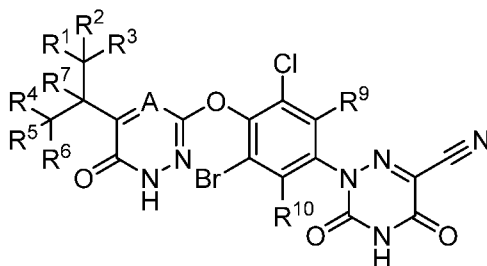
2、根据权利要求1所述的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物，其特征在于：所述化合物具有式（II）所示结构：



(II)

其中,  $R^1$ - $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H、D; A, B 分别独立地选自 N, CH, CD。

3、根据权利要求2所述的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物，其特征在于：所述化合物具有式（IV）所示结构：

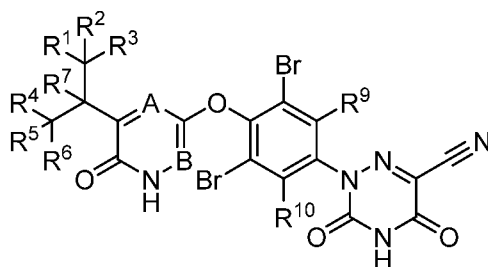


(IV)

其中,  $R^1$ - $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H、D; A 选自 N, CH, CD;

优选的，R<sup>7</sup>，R<sup>9</sup>，R<sup>10</sup>分别独立地选自H；R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>分别独立地选自H、D；A选自CH，CD。

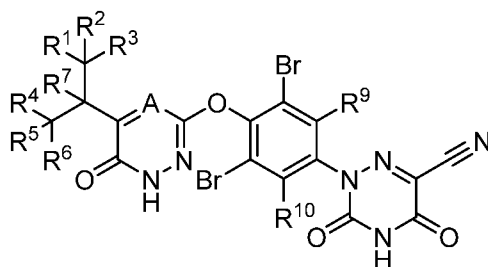
4、根据权利要求1所述的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物，其特征在于：所述化合物具有式(III)所示结构：



(III)

其中,  $R^1$ - $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H、D; A, B 分别独立地选自 N, CH, CD。

5、根据权利要求 4 所述的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物, 其特征在于: 所述化合物具有式 (V) 所示结构:

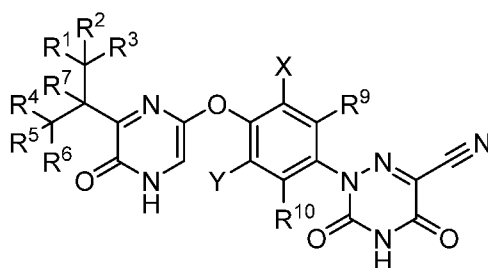


(V)

其中,  $R^1$ - $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H、D; A 选自 N, CH, CD;

优选的,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H;  $R^1$ - $R^6$  分别独立地选自 H、D; A 选自 CH, CD。

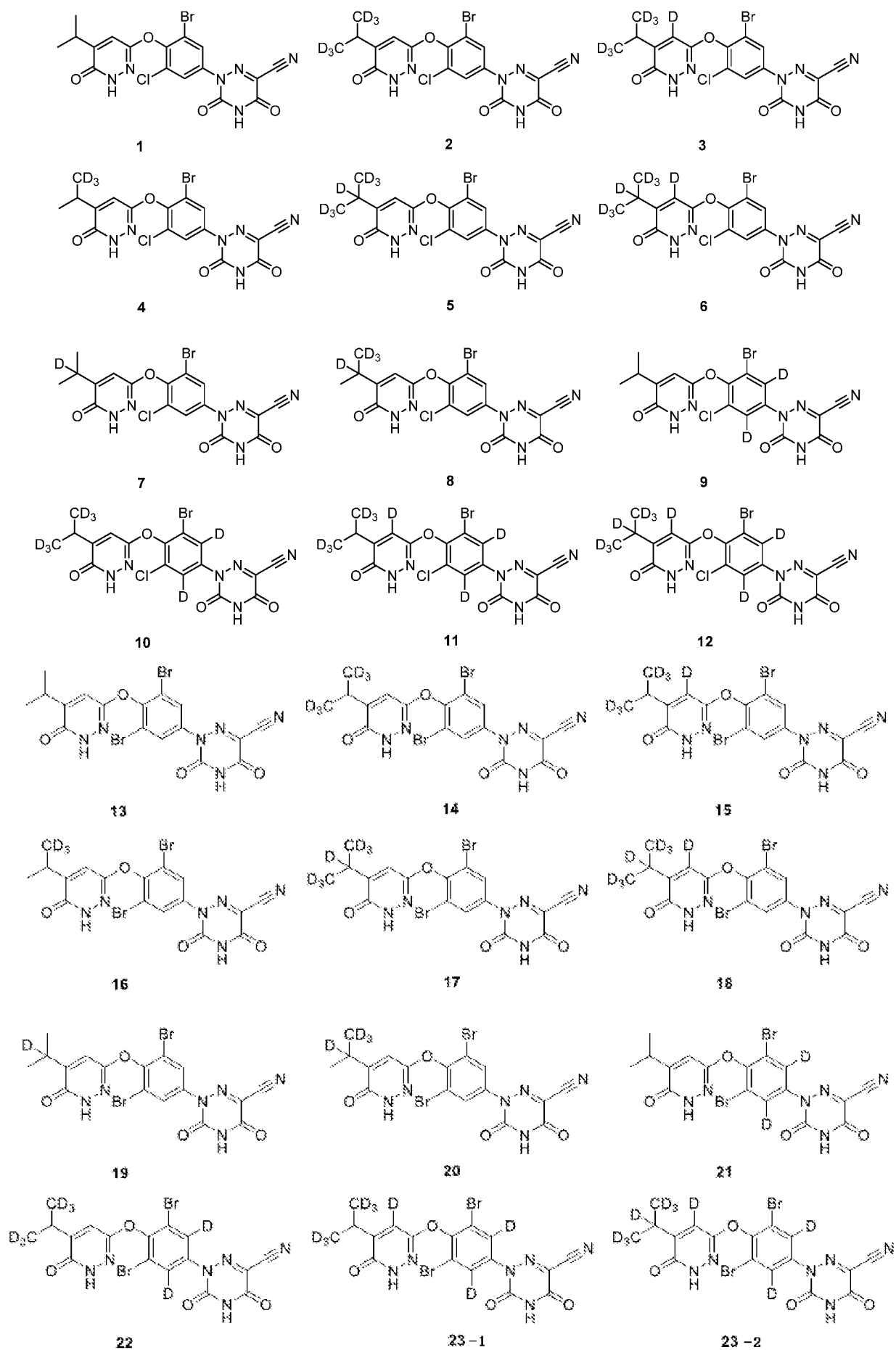
6、根据权利要求 1 所述的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物, 其特征在于: 所述化合物具有式 (VI) 所示结构:

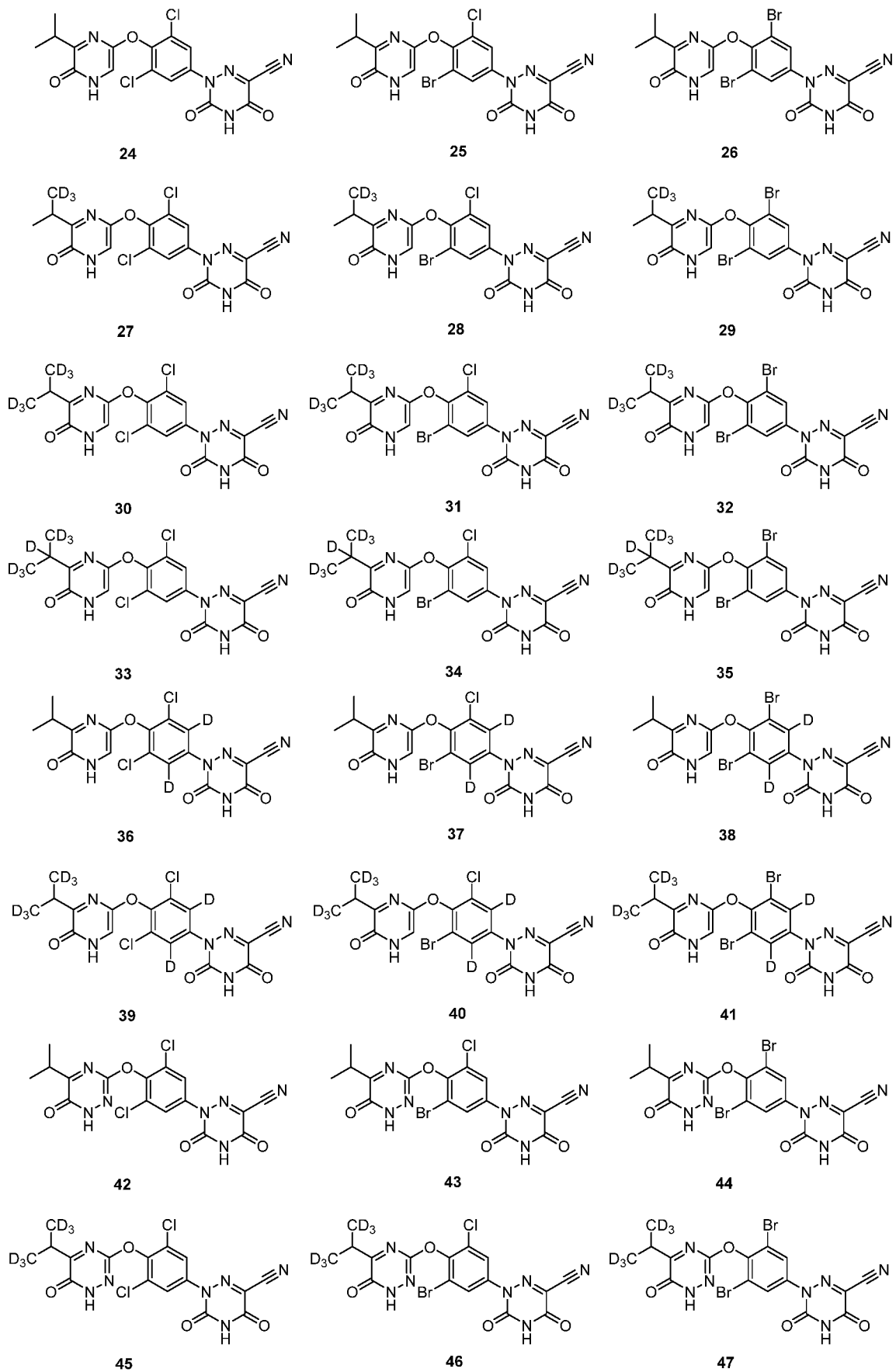


(VI)

其中,  $R^1$ - $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  分别独立地选自 H、D; X, Y 分别独立地选自 F, Cl, Br, I, 优选地, X, Y 分别独立地选自 Cl 或 Br。

7、根据权利要求 1~6 任一项所述的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物, 其特征在于: 所述化合物选自如下化合物之一:





8、权利要求 1~7 任一项所述的化合物或其光学异构体、盐、前药、水

合物或非水溶剂合物在制备 THR- $\beta$  激动剂中用途；

优选的，所述 THR- $\beta$  激动剂是降低胆固醇，治疗血脂异常、非酒精性脂肪肝病的药物；

更优选的，所述 THR- $\beta$  激动剂是治疗家族性高胆固醇血症、非酒精性脂肪性肝炎的药物。

9、权利要求 1~7 任一项所述的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物在制备 THR- $\alpha$  激动剂中用途，优选的，所述 THR- $\alpha$  激动剂为治疗弥漫性毒性甲状腺肿的药物。

10、一种降低胆固醇，治疗血脂异常，治疗非酒精性脂肪肝的药物，其特征在于：它是以权利要求 1~7 任一项所述的化合物或其光学异构体、盐、前药、水合物或非水溶剂合物为活性成分，再加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/110252

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 403/12(2006.01)i; C07D 403/10(2006.01)i; C07D 403/02(2006.01)i; C07D 237/18(2006.01)i; C07D 237/16(2006.01)i; C07D 237/14(2006.01)i; A61K 31/53(2006.01)i; A61K 31/501(2006.01)i; A61P 5/16(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D403/-; C07D237/-; A61K31/-; A61P5/-; A61P1/-; A61P3/-; A61P9/-

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

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

CNABS; CNTXT; VEN; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; 万方; STN; 海创; 杜武; 李宇; 李海波; 陈元伟; 张承智; 李兴海; 甲状腺激素; 受体; 调节剂; 激动剂; 吡嗪; 三嗪; 苯醚; 芳醚; 高血脂; 血脂异常; 高胆固醇; 脂肪肝; 脂肪性肝炎; 甲亢; 甲状腺肿; thyroid; hormone; receptor?; regulator?; agonist?; THR $\beta$ ; TR $\beta$ ; THR $\alpha$ ; TR $\alpha$ ; pyridazin+, pyrazin+, triazin+, phenyl, aryl, ether, hypothyroidism, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver, NAFLD, non-alcoholic steatohepatitis, NASH, dyslipidemia, goiter, structure of formula (I)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                              | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| E         | WO 2020169069 A1 (NANJING RUIJIE PHARMA CO., LTD.) 27 August 2020 (2020-08-27)<br>description paragraphs [049], [058], [064], page 87 last paragraph to page 91 | 1, 4, 6-10            |
| PX        | WO 2020073974 A1 (INVENTISBIO SHANGHAI LTD) 16 April 2020 (2020-04-16)<br>description paragraphs [73], [277]-[280]                                              | 1-10                  |
| PX        | WO 2019240938 A1 (FRONTHERA U S PHARMACEUTICALS LLC) 19 December 2019 (2019-12-19)<br>description paragraphs [00211], [00491]                                   | 1-10                  |
| PX        | CN 110627773 A (HINOVA PHARMACEUTICALS INC.) 31 December 2019 (2019-12-31)<br>claims 1-11                                                                       | 1-8, 10               |
| PX        | CN 111484481 A (Clues Therapeutics (Shanghai) Limited) 04 August 2020 (2020-08-04)<br>claims 1, 9-12, description paragraphs [0195]-[0220]                      | 1-8, 10               |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**21 September 2020**

Date of mailing of the international search report

**12 November 2020**

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)  
 No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing  
 100088  
 China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/110252

| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
| X                                      | CN 109574995 A (SHENZHEN TARGETRX, INC.) 05 April 2019 (2019-04-05)<br>claims 1-12, description paragraphs [0001], [0210]-[0224]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1-8, 10               |
| X                                      | CN 101228135 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 23 July 2008 (2008-07-23)<br>claims 1-31, description page 127 paragraph 4 to page 132 paragraph 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1-8, 10               |
| X                                      | KELLY, M. J. et al. "Discovery of 2-[3, 5-Dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1, 6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3, 5-dioxo-2, 3, 4, 5-tetrahydro[1, 2, 4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone Receptor $\beta$ Agonist in Clinical Trials for the Treatment of Dyslipidemia"<br><i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 57, No. 10, 08 April 2014 (2014-04-08),<br>ISSN: 0022-2623,<br>page 3914, Table 1, page 3916 right-hand column paragraph 2 to page 3919 right-hand column paragraph 6 | 1-10                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/110252**

| Patent document<br>cited in search report |            |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |              |    | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|------------|----|--------------------------------------|-------------------------|--------------|----|--------------------------------------|
| WO                                        | 2020169069 | A1 | 27 August 2020                       | None                    |              |    |                                      |
| WO                                        | 2020073974 | A1 | 16 April 2020                        | None                    |              |    |                                      |
| WO                                        | 2019240938 | A1 | 19 December 2019                     | None                    |              |    |                                      |
| CN                                        | 110627773  | A  | 31 December 2019                     | WO                      | 2019242766   | A1 | 26 December 2019                     |
| CN                                        | 111484481  | A  | 04 August 2020                       | None                    |              |    |                                      |
| CN                                        | 109574995  | A  | 05 April 2019                        | CN                      | 109574995    | B  | 24 July 2020                         |
|                                           |            |    |                                      | WO                      | 2019144835   | A1 | 01 August 2019                       |
| CN                                        | 101228135  | A  | 23 July 2008                         | AU                      | 2006271721   | C1 | 19 September 2013                    |
|                                           |            |    |                                      | CA                      | 2614529      | C  | 28 June 2011                         |
|                                           |            |    |                                      | HK                      | 1115129      | A1 | 01 June 2012                         |
|                                           |            |    |                                      | NZ                      | 565190       | A  | 26 February 2010                     |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2007032494   | A1 | 08 February 2007                     |
|                                           |            |    |                                      | DE                      | 602006016821 | D1 | 21 October 2010                      |
|                                           |            |    |                                      | KR                      | 20080019297  | A  | 03 March 2008                        |
|                                           |            |    |                                      | WO                      | 2007009913   | A1 | 25 January 2007                      |
|                                           |            |    |                                      | CA                      | 2614529      | A1 | 25 January 2007                      |
|                                           |            |    |                                      | CN                      | 101228135    | B  | 31 August 2011                       |
|                                           |            |    |                                      | IL                      | 188476       | A  | 31 October 2011                      |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 1919878      | B1 | 08 September 2010                    |
|                                           |            |    |                                      | ZA                      | 200800405    | A  | 26 November 2008                     |
|                                           |            |    |                                      | AU                      | 2006271721   | B2 | 17 June 2010                         |
|                                           |            |    |                                      | JP                      | 5000649      | B2 | 15 August 2012                       |
|                                           |            |    |                                      | US                      | RE46024      | E  | 07 June 2016                         |
|                                           |            |    |                                      | ES                      | 2349131      | T3 | 28 December 2010                     |
|                                           |            |    |                                      | TW                      | I330636      | B  | 21 September 2010                    |
|                                           |            |    |                                      | JP                      | 2009501759   | A  | 22 January 2009                      |
|                                           |            |    |                                      | NO                      | 340679       | B1 | 29 May 2017                          |
|                                           |            |    |                                      | MY                      | 142861       | A  | 14 January 2011                      |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 7452882      | B2 | 18 November 2008                     |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2009005383   | A1 | 01 January 2009                      |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 7807674      | B2 | 05 October 2010                      |
|                                           |            |    |                                      | RU                      | 2379295      | C2 | 20 January 2010                      |
|                                           |            |    |                                      | TW                      | 200745052    | A  | 16 December 2007                     |
|                                           |            |    |                                      | MX                      | 2008000818   | A  | 01 March 2008                        |
|                                           |            |    |                                      | AU                      | 2006271721   | A1 | 07 February 2008                     |
|                                           |            |    |                                      | NO                      | 20080058     | A  | 18 April 2008                        |
|                                           |            |    |                                      | BR                      | 200613754    | A2 | 08 February 2011                     |
|                                           |            |    |                                      | KR                      | 965006       | B1 | 21 June 2010                         |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 1919878      | A1 | 14 May 2008                          |
|                                           |            |    |                                      | MX                      | 273479       | B  | 19 January 2010                      |
|                                           |            |    |                                      | PH                      | 12008500147  | B1 | 20 December 2011                     |
|                                           |            |    |                                      | GC                      | 2147         | A  | 31 March 2013                        |
|                                           |            |    |                                      | VN                      | 10017756     | B  | 25 December 2017                     |
|                                           |            |    |                                      | IN                      | 200800658    | P1 | 11 July 2008                         |
|                                           |            |    |                                      | IN                      | 271005       | B  | 05 February 2016                     |
|                                           |            |    |                                      | SG                      | 139174       | A1 | 29 February 2008                     |
|                                           |            |    |                                      | SG                      | 139174       | B  | 15 July 2010                         |

| <b>A. 主题的分类</b><br>C07D 403/12(2006.01)i; C07D 403/10(2006.01)i; C07D 403/02(2006.01)i; C07D 237/18(2006.01)i;<br>C07D 237/16(2006.01)i; C07D 237/14(2006.01)i; A61K 31/53(2006.01)i; A61K 31/501(2006.01)i; A61P<br>5/16(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i;<br>A61P 9/10(2006.01)i<br>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                           |                              |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|-------------------|---------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|------------------------------------------------------------------------|--------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>B. 检索领域</b><br>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)<br>C07D403/-; C07D237/-; A61K31/-; A61P5/-; A61P1/-; A61P3/-; A61P9/-<br>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献<br>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))<br>CNABS;CNTXT;VEN;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;万方;STN;海创, 杜武, 李宇, 李海波, 陈元伟, 张承智, 李兴海, 甲状腺激素, 受体, 调节剂, 激动剂, 吡嗪, 吡嗪, 三嗪, 苯醚, 芳醚, 高血脂, 血脂异常, 高胆固醇, 脂肪肝, 脂肪性肝炎, 甲亢, 甲状腺肿, thyroid, hormone, receptor?, regulator?, agonist?, THR $\beta$ , TR $\beta$ , THR $\alpha$ , TR $\alpha$ , pyridazin+, pyrazin+, triazin+, phenyl, aryl, ether, hypothyroidism, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver, NAFLD, non-alcoholic steatohepatitis, NASH, dyslipidemia, goiter, 式(I)结构                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                           |                              |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
| <b>C. 相关文件</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>E</td> <td>WO 2020169069 A1 (NANJING RUIJIE PHARMA CO., LTD.) 2020年 8月 27日 (2020 - 08 - 27)<br/>说明书第[049]、[058]、[064]段, 第87页最后一段至第91页</td> <td>1、4、6-10</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2020073974 A1 (INVENTISBIO SHANGHAI LTD) 2020年 4月 16日 (2020 - 04 - 16)<br/>说明书第[73]、[277]-[280]段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2019240938 A1 (FRONTHERA U S PHARMACEUTICALS LLC) 2019年 12月 19日 (2019 - 12 - 19)<br/>说明书第[00211]、[00491]段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 110627773 A (成都海创药业有限公司) 2019年 12月 31日 (2019 - 12 - 31)<br/>权利要求1-11</td> <td>1-8、10</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 111484481 A (察略盛医药科技上海有限公司) 2020年 8月 4日 (2020 - 08 - 04)<br/>权利要求1、9-12, 说明书第[0195]-[0220]段</td> <td>1-8、10</td> </tr> </tbody> </table> |                                                                                                                           |                              | 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | E | WO 2020169069 A1 (NANJING RUIJIE PHARMA CO., LTD.) 2020年 8月 27日 (2020 - 08 - 27)<br>说明书第[049]、[058]、[064]段, 第87页最后一段至第91页 | 1、4、6-10 | PX | WO 2020073974 A1 (INVENTISBIO SHANGHAI LTD) 2020年 4月 16日 (2020 - 04 - 16)<br>说明书第[73]、[277]-[280]段 | 1-10 | PX | WO 2019240938 A1 (FRONTHERA U S PHARMACEUTICALS LLC) 2019年 12月 19日 (2019 - 12 - 19)<br>说明书第[00211]、[00491]段 | 1-10 | PX | CN 110627773 A (成都海创药业有限公司) 2019年 12月 31日 (2019 - 12 - 31)<br>权利要求1-11 | 1-8、10 | PX | CN 111484481 A (察略盛医药科技上海有限公司) 2020年 8月 4日 (2020 - 08 - 04)<br>权利要求1、9-12, 说明书第[0195]-[0220]段 | 1-8、10 |
| 类 型*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                                         | 相关的权利要求                      |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
| E                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | WO 2020169069 A1 (NANJING RUIJIE PHARMA CO., LTD.) 2020年 8月 27日 (2020 - 08 - 27)<br>说明书第[049]、[058]、[064]段, 第87页最后一段至第91页 | 1、4、6-10                     |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
| PX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | WO 2020073974 A1 (INVENTISBIO SHANGHAI LTD) 2020年 4月 16日 (2020 - 04 - 16)<br>说明书第[73]、[277]-[280]段                        | 1-10                         |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
| PX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | WO 2019240938 A1 (FRONTHERA U S PHARMACEUTICALS LLC) 2019年 12月 19日 (2019 - 12 - 19)<br>说明书第[00211]、[00491]段               | 1-10                         |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
| PX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CN 110627773 A (成都海创药业有限公司) 2019年 12月 31日 (2019 - 12 - 31)<br>权利要求1-11                                                    | 1-8、10                       |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
| PX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CN 111484481 A (察略盛医药科技上海有限公司) 2020年 8月 4日 (2020 - 08 - 04)<br>权利要求1、9-12, 说明书第[0195]-[0220]段                             | 1-8、10                       |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
| <input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |                              |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
| * 引用文件的具体类型:<br>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件<br>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利<br>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)<br>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件<br>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件<br>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件<br>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性<br>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性<br>“&” 同族专利的文件                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |                              |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
| 国际检索实际完成的日期                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                           | 国际检索报告邮寄日期                   |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
| 2020年 9月 21日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                           | 2020年 11月 12日                |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
| ISA/CN的名称和邮寄地址                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                           | 授权官员                         |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |
| 中国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                           | 梁清刚<br>电话号码 (86-512)88996881 |      |                   |         |   |                                                                                                                           |          |    |                                                                                                    |      |    |                                                                                                             |      |    |                                                                        |        |    |                                                                                               |        |

## C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 相关的权利要求 |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| X    | CN 109574995 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2019年 4月 5日 (2019 - 04 - 05)<br>权利要求1-12, 说明书第[0001]、[0210]-[0224]段                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1-8、10  |
| X    | CN 101228135 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2008年 7月 23日 (2008 - 07 - 23)<br>权利要求1-31, 说明书第127页第4段至第132页第1段                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1-8、10  |
| X    | KELLY, M. J. 等. "Discovery of 2-[3, 5-Dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1, 6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3, 5-dioxo-2, 3, 4, 5-tetrahydro[1, 2, 4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone Receptor $\beta$ Agonist in Clinical Trials for the Treatment of Dyslipidemia"<br>Journal of Medicinal Chemistry, 第57卷, 第10期, 2014年 4月 8日 (2014 - 04 - 08),<br>ISSN: 0022-2623,<br>第3914页Table 1, 第3916页右栏第2段至第3919页右栏第6段 | 1-10    |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/110252

| 检索报告引用的专利文件 |            |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |              |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|--------------|----|----------------|
| WO          | 2020169069 | A1 | 2020年 8月 27日   | 无    |              |    |                |
| WO          | 2020073974 | A1 | 2020年 4月 16日   | 无    |              |    |                |
| WO          | 2019240938 | A1 | 2019年 12月 19日  | 无    |              |    |                |
| CN          | 110627773  | A  | 2019年 12月 31日  | WO   | 2019242766   | A1 | 2019年 12月 26日  |
| CN          | 111484481  | A  | 2020年 8月 4日    | 无    |              |    |                |
| CN          | 109574995  | A  | 2019年 4月 5日    | CN   | 109574995    | B  | 2020年 7月 24日   |
|             |            |    |                | WO   | 2019144835   | A1 | 2019年 8月 1日    |
| CN          | 101228135  | A  | 2008年 7月 23日   | AU   | 2006271721   | C1 | 2013年 9月 19日   |
|             |            |    |                | CA   | 2614529      | C  | 2011年 6月 28日   |
|             |            |    |                | HK   | 1115129      | A1 | 2012年 6月 1日    |
|             |            |    |                | NZ   | 565190       | A  | 2010年 2月 26日   |
|             |            |    |                | US   | 2007032494   | A1 | 2007年 2月 8日    |
|             |            |    |                | DE   | 602006016821 | D1 | 2010年 10月 21日  |
|             |            |    |                | KR   | 20080019297  | A  | 2008年 3月 3日    |
|             |            |    |                | WO   | 2007009913   | A1 | 2007年 1月 25日   |
|             |            |    |                | CA   | 2614529      | A1 | 2007年 1月 25日   |
|             |            |    |                | CN   | 101228135    | B  | 2011年 8月 31日   |
|             |            |    |                | IL   | 188476       | A  | 2011年 10月 31日  |
|             |            |    |                | EP   | 1919878      | B1 | 2010年 9月 8日    |
|             |            |    |                | ZA   | 200800405    | A  | 2008年 11月 26日  |
|             |            |    |                | AU   | 2006271721   | B2 | 2010年 6月 17日   |
|             |            |    |                | JP   | 5000649      | B2 | 2012年 8月 15日   |
|             |            |    |                | US   | RE46024      | E  | 2016年 6月 7日    |
|             |            |    |                | ES   | 2349131      | T3 | 2010年 12月 28日  |
|             |            |    |                | TW   | 1330636      | B  | 2010年 9月 21日   |
|             |            |    |                | JP   | 2009501759   | A  | 2009年 1月 22日   |
|             |            |    |                | NO   | 340679       | B1 | 2017年 5月 29日   |
|             |            |    |                | MY   | 142861       | A  | 2011年 1月 14日   |
|             |            |    |                | US   | 7452882      | B2 | 2008年 11月 18日  |
|             |            |    |                | US   | 2009005383   | A1 | 2009年 1月 1日    |
|             |            |    |                | US   | 7807674      | B2 | 2010年 10月 5日   |
|             |            |    |                | RU   | 2379295      | C2 | 2010年 1月 20日   |
|             |            |    |                | TW   | 200745052    | A  | 2007年 12月 16日  |
|             |            |    |                | MX   | 2008000818   | A  | 2008年 3月 1日    |
|             |            |    |                | AU   | 2006271721   | A1 | 2008年 2月 7日    |
|             |            |    |                | NO   | 20080058     | A  | 2008年 4月 18日   |
|             |            |    |                | BR   | 200613754    | A2 | 2011年 2月 8日    |
|             |            |    |                | KR   | 965006       | B1 | 2010年 6月 21日   |
|             |            |    |                | EP   | 1919878      | A1 | 2008年 5月 14日   |
|             |            |    |                | MX   | 273479       | B  | 2010年 1月 19日   |
|             |            |    |                | PH   | 12008500147  | B1 | 2011年 12月 20日  |
|             |            |    |                | GC   | 2147         | A  | 2013年 3月 31日   |
|             |            |    |                | VN   | 10017756     | B  | 2017年 12月 25日  |
|             |            |    |                | IN   | 200800658    | P1 | 2008年 7月 11日   |
|             |            |    |                | IN   | 271005       | B  | 2016年 2月 5日    |
|             |            |    |                | SG   | 139174       | A1 | 2008年 2月 29日   |
|             |            |    |                | SG   | 139174       | B  | 2010年 7月 15日   |