

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02809941.9

[51] Int. Cl.

C07C 229/36 (2006.01)

C07C 57/52 (2006.01)

C07C 59/48 (2006.01)

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 261/08 (2006.01)

C07D 333/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1275938C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

[22] 申请日 2002.4.15 [21] 申请号 02809941.9

[30] 优先权

[32] 2001.5.15 [33] GB [31] 0111861.1

[86] 国际申请 PCT/EP2002/004193 2002.4.15

[87] 国际公布 WO2002/092550 英 2002.11.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.14

[71] 专利权人 卡罗生物股份公司

地址 瑞典赫丁格

[72] 发明人 约翰·马尔姆 彼得·布拉德特

卡林·埃德文桑 托马斯·埃里克桑

桑德拉·戈登

审查员 袁 营

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 孙粹芳

权利要求书 3 页 说明书 28 页

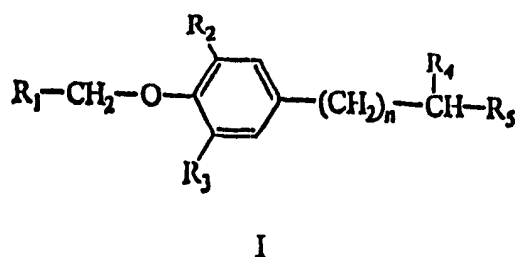
[54] 发明名称

治疗心脏和代谢紊乱 II 型的甲状腺激素受体
拮抗物

[57] 摘要

本发明涉及属于甲状腺受体配体的新颖化合物，特别是属于拮抗物的新颖化合物，本发明还涉及在治疗心脏和代谢紊乱中使用上述化合物的方法，例如心律不齐、甲状腺毒症、临床症状不明显的甲状腺机能亢进和肝脏疾病。

1、一种如式 I 所示的化合物：



或上述化合物的盐，其中：

R_1 选自 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基，所述芳基、杂芳基可选择性地被 1~3 个 R^a 基团取代；

R_2 和 R_3 可相同或不同，都选自氯、溴、甲基、乙基、乙烯基或乙炔基；

R_4 选自 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或氯；

R_5 选自 $-CO_2H$ ；

R^a 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

n 为 1 或 2。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其中 n 为 1。

3、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R_2 和 R_3 是溴。

4、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R_2 和 R_3 是溴， n 为 1。

5、如权利要求 1~4 中任一项所述的化合物为：

2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)苯基]丙酸；

2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-三氟甲基苄氧基)苯基]丙酸；

2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3,5-二甲基苄氧基)苯基]丙酸；

3-[3,5-二溴-4-(萘基-2-甲氧基)苯基]-2-羟基丙酸;
3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)苯基]-2-羟基丙酸;
3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)苯基]-2-氯丙酸;
3-[3,5-二溴-4-(吡啶基-2-甲氧基)苯基]-2-羟基丙酸;
2-氨基-3-[4-(3,5-双三氟甲基苄氧基)-3,5-二溴苯基]丙酸;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(吡啶基-2-甲氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-三氟甲氧基苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-氟-5-三氟甲氧基苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-氟苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3,5-二氟苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-{3,5-二溴-4-[3-(二氟甲氧基)苄氧基]苯基}丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(吡啶基-4-甲氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(5-甲基异噁唑基-3-甲氧基)苯基]丙酸;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3,5-二氯苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(2-氟苄氧基)苯基]丙酸;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(2-甲基噻唑-4-甲氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-氯苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(2-氯苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-碘苄氧基)苯基]丙酸;
和上述化合物的可药用盐。

6、一种包含有效量的如权利要求 1 所述的化合物与一种可药用载体的药物组合物。

7、如权利要求 1 所述的化合物在制备一种药物中的应用，所述的药

物用于治疗一种依赖 T3 调节基因表达的疾病或功能失调。

8、如权利要求 7 所述的应用，其中所述的疾病或功能失调是一种心血管功能失调、甲状腺毒症、临床症状不明显的甲状腺机能亢进、一种皮肤功能失调或疾病、一种肝脏功能失调或疾病。

9、如权利要求 7 所述的应用，其中所述的疾病或功能失调是房性纤维性颤动或室性心动过速。

10、如权利要求 7 所述的应用，其中所述的疾病或功能失调是甲状腺毒症、临床症状不明显的甲状腺机能亢进或其它甲状腺激素相关的内分泌失调。

11、如权利要求 7 所述的应用，其中所述的疾病或功能失调是慢性酒精中毒、急性肝炎、慢性肝炎、C 型肝炎引起的肝脏硬化或肝纤维化。

12、如权利要求 1 所述的化合物在制备一种治疗缺氧组织损伤的药物中的应用。

治疗心脏和代谢紊乱 II 型的甲状腺激素受体拮抗物

技术领域

本发明涉及属于甲状腺受体配体的新颖化合物，特别是属于拮抗物的新颖化合物，本发明还涉及在治疗心脏和代谢紊乱中使用上述化合物的方法，例如心律不齐、甲状腺毒症、临床症状不明显的甲状腺机能亢进和肝脏疾病。

背景技术

核激素受体包含一组细胞内的、主要是配体调节的转录因子，该转录因子包括甲状腺激素受体。甲状腺激素在哺乳动物的生长、发育和体内平衡中发挥了意义深远的作用。它们在肠、骨骼、心肌、肝和中枢神经系统中调节重要基因，并影响整个新陈代谢速率、胆固醇和甘油三酯水平、心速，影响心情和整个幸福感。

TR α 和 TR β 是甲状腺激素受体的两种主要亚型，由两种不同基因表达得到。示差 RNA 加工过程导致每个基因至少形成两种同种型。TR α_1 、TR β_1 和 TR β_2 同种型结合甲状腺激素并作为配体调节的转录因子。TR α_2 同种型在垂体和中枢神经系统的其它部分中很普遍，它不结合甲状腺激素，在许多环境内作为转录阻抑物。在成人体内，TR β_1 同种型在大部分组织是最普遍的形式，尤其是在肝和肌肉中。TR α_1 同种型也分布广泛，尽管它的水平通常低于 TR β_1 同种型的水平。发育中的身体数据表明甲状腺激素对心脏，特别是对心速和心律的许多或大部分影响通过 TR α_1 同种型介导，而大部分激素对肝、肌肉和其它组织的作用更多地通过受体的 β 形式

介导。受体的 α 同种型被认为是心脏速率的主要动力的原因是：（i）在对甲状腺激素的一般性抗性综合症中心动过速十分常见，该激素中存在有缺陷的 $TR\beta$ 同种型，并导致 T_3 和 T_4 的高循环水平；（ii）在只有 $TR\beta$ 基因双缺失的患者中观察到心动过速（Takeda 等，J. Clin. Endocrinol. & Metab. 1992, 74, 49）；（iii）一个 $TR\alpha$ 基因（不是 β 基因）双剔除的老鼠与对照老鼠相比表现出心搏徐缓和潜在动作延长（甲状腺激素受体在老鼠中的功能：D. Forrest 和 B. Vennstrom, Thyroid, 2000, 10, 41-52）；（iv）人心肌 TRs 的蛋白质印迹分析显示了 $TR\alpha_1$ 、 $TR\alpha_2$ 和 $TR\beta_2$ 蛋白的存在，但没有 $TR\beta_1$ 蛋白。

如果上述迹象是正确的， α 选择性甲状腺激素受体拮抗物选择性地与心脏互相作用将提供一种有吸引力的、可供选择的与心脏相关功能紊乱的治疗方法，如房性和室性心律不齐。

房性纤维性颤动（AF）是在初级医疗实践中遇见的持续心律不齐的最常见类型，它在老年患者中更加显著地常见，因此反映了随年龄 AF 阈值的下降。根据 Vaughan-Williams 分类，AF 的药理治疗包括下列种类的抗心律不齐药：（i）种类 I 如达舒平和氟卡胺（钠通道阻断药）；（ii）种类 III 如乙胺碘呋酮（钾通道阻断药，延长极化恢复）；（iii）种类 IV 如戊脉安和 dilitazem（钙通道阻断药）。许多患者做电心律转变将房性纤维性颤动转变为窦性心律。应当注意现在的治疗有药物性心律失常的风险，抗心律不齐的药物经常部分地有不足功效，因为有效剂量被副作用所限制。

室性心律不齐，特别是持续室性心动过速（VT）和室性纤维性颤动（VF）是与心脏病发作有关的主要死因。从历史上看，三种抗心律不齐药剂：种类 I 药剂、 β 肾上腺素阻断药（种类 II）、乙胺碘呋酮和甲磺胺

心定在心脏病患者中通过预防 VT/VF 的发生，对减少死亡率发挥了最好的作用。

CAST（心律不齐抑制试验，N. Engl. J. Med., 321(1989)406-421）和它的后继者 SWORD（口服 D-甲磺胺心定试验的存活者，1994）的结果产生了许多对种类 I 药剂和甲磺胺心定的关注。种类 I 药剂被发现在有突发心脏病死亡危险的患者群众中没有减少死亡率，甚至被证明提高了死亡率。当甲磺胺心定被证明与使用安慰剂相比，在患者中提高了死亡率后，SWORD 试验被中止。这些结果的后果是使用可植入去纤颤器和外科切除增加，以及趋势朝着高度特效的种类 III 药剂发展。这些通道阻断药中的部分由于药物性心律不齐的副作用而退出了临床应用，这一领域保持着高度争议。在这种情况下，应当注意到，尽管乙胺碘呋酮具有复杂的药理学、作用模式（乙胺碘呋酮不被认为是纯的种类 III 药剂）和众多副作用，它现在被许多人认为是在控制房性和室性心律不齐中是最有效的药物。

甲状腺毒症是组织暴露在循环甲状腺激素、甲状腺素（3,5,3',5'-四碘-L-甲状腺素，或 T_4 ）和三碘甲状腺素（3,5,3'-三碘-L-甲状腺素，或 T_3 ）的升高水平中所导致的临床综合症。临床上，这种状态经常表现出体重减轻、代谢亢进、血清 LDL 水平降低、心律不齐、心力衰竭、肌肉无力、绝经后妇女骨质损失和焦虑。在大多数情况下，甲状腺毒症归因于甲状腺机能亢进，该术语描述甲状腺分泌过多甲状腺激素所导致的功能紊乱。甲状腺机能亢进理想治疗方式是消除它的起因。然而，这在更普遍的产生甲状腺过多分泌的疾病中是不可能的。目前，甲状腺机能亢进的治疗通过抑制甲状腺激素的合成或释放来减少它的过多产生，或通过手术或放射碘来切除甲状腺组织。

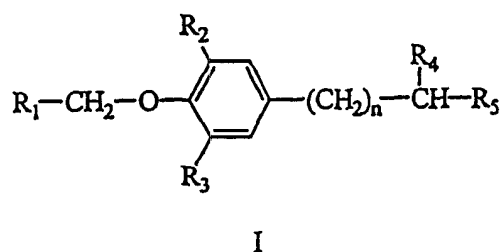
抑制甲状腺激素合成、释放或 T_4 向 T_3 的外周转化的药物包括抗甲状腺药物（thionamides）、碘化物、碘化了的对照药物、高氯酸钾和糖（肾上腺）皮质激素。抗甲状腺药物例如甲硫咪唑（MMI）、甲元平和丙基硫氧嘧啶（PTU）的主要作用是抑制碘化物的器官形成（organification）和碘酪氨酸的耦合，因而阻止甲状腺激素的合成。当它们既不抑制碘化物传输也不阻断储存的甲状腺激素释放时，不能立即控制甲状腺机能亢进，大多数情况下需要 2 到 6 周时间。决定甲状腺机能正常存储速度的因素包括疾病活动、循环甲状腺激素初始水平和甲状腺内激素储备。抗甲状腺药物的严重副作用不太常见。粒性白血球缺乏症是最可怕的问题，已在 MMI 或 PTU 治疗中发现。老年患者可能更易受这种副作用影响，但粒性白血球缺乏症可在任何年龄段发生，虽然没有象老年这么频繁。药理学剂量的无机碘化物（如 Lugol's 溶液或碘化钾饱和溶液，SSKI）降低了自身向甲状腺的传输，从而抑制了碘化物的器官形成（organification）(Wolff-Chaikoff 效应)，并迅速阻断 T_4 和 T_3 从腺体的释放。然而，几天或几周后，它的抗甲状腺作用丧失，甲状腺毒症复发或可能恶化。短期的碘化物治疗通常与 thionamides 药物结合使用，用来做患者的手术准备。碘化物由于能强效抑制甲状腺激素释放，也被用来治疗严重的甲状腺毒症（甲状腺危象）。高氯酸盐通过甲状腺干扰甲状腺碘化物的积累。胃刺激和毒性反应限制了高氯酸盐在治疗甲状腺机能亢进中的长期使用。高剂量的糖（肾上腺）皮质激素抑制了 T_4 向 T_3 的外围转化。在 Graves' 甲状腺机能亢进中，糖（肾上腺）皮质激素显示出通过甲状腺降低 T_4 分泌，但这种作用的功效和持续时间不明。甲状腺机能亢进的外科治疗或放射碘治疗的目的是去除或破坏甲状腺组织以减少甲状腺激素的过量分泌。在 Graves' 疾病和毒性多结节性甲状腺肿中实施了接近全部的或几乎全部的甲状腺切除

术。手术前必须恢复甲状腺机能正常。典型的方法结合一个疗程的 thionamide 治疗以恢复和保持甲状腺机能正常，以及手术前服用碘化物大约 10 天以诱导腺体退化。心得安和其它 β -肾上腺素拮抗药物在控制心动过速和其它交感神经活动症状时是有用的。

考虑到一种高亲和 ThR 拮抗物的作用对 ThR 受体是竞争性的，原则上该拮抗物恢复甲状腺机能正常的能力快于任何上述的药剂。在切除治疗前，这种药剂可选择性地单独使用或与上述药物结合。也可以作为抗甲状腺药物的更安全替代物，特别是在患粒性白血球缺乏症的风险较高的老年患者中。进一步，甲状腺机能亢进能加剧已有的心脏病，并也导致房性纤维性颤动（AF）、充血性心力衰竭或心绞痛。在老年患者中，经常伴有轻微但持久的血浆甲状腺激素升高，心力衰竭的症状和信号以及恶化的 AF 可能在临床症状中占支配地位，掩盖了该疾病更典型的内分泌症状。

发明内容

根据本发明，所提供的化合物是甲状腺受体配体，并具有如式 I 所示的通式：



或上述化合物的盐、生物电子等排等价物、立体异构体、放射性衍生物或药物前体酯形式，其中：

R_1 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基和 C_{5-10} 环烷基, 所述芳基、杂芳基、环烷基可选择性地被 1~3 个 R^a 基团取代;

R_2 和 R_3 可相同或不同, 都选自氯、溴、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基;

R_4 选自卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 和 $-NH(C_{1-4})$;

R_5 选自 $-CO_2H$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)NH_2$ 、 $-SO_2OH$ 、 $COCO_2H$ 和 $-CONHOH$;

R^a 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 硫代烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 和 $-N(C_{1-4})_2$;

n 为 1 或 2;

发明详细内容

下列定义适用于整个说明书中所使用的术语, 除非在特定情况下受到限制。

这里使用的术语“甲状腺受体配体”用来涵盖任一种与甲状腺受体结合的化学物质。该配体可作为拮抗物、激动剂、部分拮抗物或部分激动剂。

这里单独或作为另一基团的一部分来使用的术语“烷基”是指一种无环的、直链或支链的基团, 包含 1~4 个碳, 例如甲基、乙基、丙基和正链丁基。烷基也指一种基团, 该基团中 1~3 个氢通过可利用的碳被卤素所取代。当 R_2 和 R_3 选自烷基并被卤素所取代时, 优选的基团是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 和 $-CH_2F$ 。

这里单独或作为另一基团的一部分来使用的术语“链烯基”指 2~4 个碳的直链或支链基团, 并至少有一个碳碳双键。优选的为一个碳碳双键。正链基团的例子有乙烯基、丙烯基和丁烯基。如上关于“烷基”所

述，链烯基的直链或支链部分可被卤素取代。

这里单独或作为另一基团的一部分来使用的术语“炔基”指 2~4 个碳的直链或支链基团，并至少有一个碳碳三键。优选的为一个碳碳三键。正链基团的例子有乙炔基、丙炔基和丁炔基。如上关于“烷基”所述，炔基的直链或支链部分可被卤素取代。

这里单独或作为另一基团的一部分来使用的术语“环烷基”指饱和环状碳氢基团或部分不饱和环状碳氢基团，该基团独立地含有 1~2 个碳碳双键或碳碳三键。碳氢环包含 5~10 个碳，包括稠合的环。优选的环烷基包括 5~7 个碳，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基，它们可选择性地通过可利用的碳被 1~3 个基团所取代，所述的基团选自 R^a ，这些基团可以相同或不同。还应认为本发明也包括带有一个环烷基环的化合物，其中环上的 1~2 个碳被 -O-、-S-、-N- 取代，从而形成了一个饱和或部分饱和的杂环。这样的例子有哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、四氢化吡咯、噁唑烷、噻唑烷、四氢呋喃、四氢噻吩和类似物。优选的杂环是 5- 或 6- 原子数，与“烷基”中一样可选择性地在可利用的碳上被取代。

这里单独或作为另一基团的一部分来使用的术语“芳基”指单环、双环和三环的芳香族基团，环部分由 6~10 个碳组成，包括部分饱和环如 2,3-二氢化茚基和四氢化萘基。优选的芳基基团是苯基和萘基，其中可被 1~3 个选自 R^a 的相同或不同基团所替代。

这里单独或作为另一基团的一部分来使用的术语“卤素”或“卤”，例如“卤代烷氧基”或“卤代烷基”，指氟、氯、溴和碘。当卤素选自 R_3 和 R_4 时，优选的卤素是溴。

术语“烷氧基”指那些特定碳原子数目的基团，碳原子以直链或支链形状通过氧键连接，如果链中有两个或多个碳，它们可能包括一个双键或

三键。烷氧基基团的例子有甲氧基、乙氧基、丙氧基、烯丙氧基、炔丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基和类似物。烷氧基也指其中在可利用的碳上的 1~3 个氢被卤素所取代的基团。当 R_2 选自烷氧基并被卤素所取代时，优选的基团是 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 和 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 。

这里单独或作为另一基团的一部分来使用的术语“硫代”，如“硫代烷基”，指碳-硫-碳键，也可能包括更高的硫氧化态，如亚砷- $\text{SO}-$ 和砷- SO_2- 。“硫代烷基”也指其中在可利用的碳上的 1~3 个氢被卤素所取代的基团。当 R_2 选自烷氧基并被卤素所取代时，优选的基团是 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCHF}_2$ 和 $-\text{SCH}_2\text{F}$ 。

这里单独或作为另一基团的一部分来使用的术语“杂芳基”指含 5~10 个碳的基团，其中芳香环包括 1~4 个杂原子，如氮、氧或硫。这种环可与任一个芳基或杂芳基环稠合，并包括可能的 N-氧化物。杂芳基基团可选择性地在可利用的碳上被 1~3 个相同或不同的 R^a 所取代。

术语“磷酸”和“磷酰胺酸”指含以下基团结构的磷：



其中 R 和 R' 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基。

术语“ $-\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ ”或“ $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ ”基团指仲胺或叔胺，其中“C”为 1, 2, 3 或 4 个直链或支链的碳。上述定义涵盖的基团包括： $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{2-4} \text{ 烯基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{2-4} \text{ 烯基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{2-4} \text{ 炔基})_2$ 、-

NH(C₂₋₄ 炔基)、-N(C₁₋₄ 烷基) (C₂₋₄ 烯基)、-N(C₂₋₄ 烷基) (C₂₋₄ 炔基)和-N(C₂₋₄ 烯基) (C₂₋₄ 炔基)。

术语“生物电子等排等价物”指有近似相同的分子形状和分子量的化合物或基团，近似相同的电子分布和表现出相似的物理和生物性质。这种等价物的例子有：（i）氟对氢；（ii）氧代对硫代；（iii）羟基对氨化物；（iv）羰基对肟（v）羧酸盐对四唑。这样的生物电子等排取代的例子可在下列文献和示例中找到：（i）Burger A.，化学结构和生物活动的关系，Medicinal Chemistry Third ed., Burger A. ed.; Wiley-Interscience; New York, 1970, 64-80;（ii）Burger, A.， “药物设计中的电子等排性和生物电子等排性”；Prog. Drug Res. 1991, 37, 287-371;（iii）Burger, A.， “药物设计中的电子等排性和生物相似”；Med. Chem. Res. 1994, 4, 89-92; ；

（iv）Clark R D, Ferguson A M, Cramer R D, “生物电子等排性和分子多样性”，Perspect. Drug Discovery Des. 1998, 9/10/11, 213-224;（v）Koyanagi T, Haga T, “农用化学品中的生物电子等排性”，ACS Symp. Ser. 1995, 584,15-24;（vi）Kubinyi H, “分子相似性，part 1. 化学结构和生物活动”，Pharm. Unserer Zeit 1998, 27, 92-106;（vii）Lipinski C A.; “药物设计中的生物电子等排性”；Annu. Rep. Med. Chem. 1986, 21, 283-91;（viii）Patani G A , LaVoie E J, “生物电子等排性：药物设计中的合理方法”，Chem. Rev. (Washington D. C.)1996, 96, 3147-3176;（ix）Soskic V, Joksimovic J, “在新的多巴胺能的/血清素激活的配体设计中的生物电子等排方法”，Curr. Med. Chem. 1998, 5, 493-512（x）Thomber C W, “药物设计中的电子等排性和分子修饰”，Chem. Soc. Rev. 1979, 8, 563-80。

分子式 I 的化合物可以表现为盐的形式，优选的是可药用盐。有至少一个酸性基团（如-COOH）的化合物能与碱形成盐。与碱形成的合适的盐

有：例如金属盐，如碱金属或碱土金属盐，诸如钠、钾或镁盐，或与氨水或有机胺形成的盐，如吗啉、硫代吗啉、哌啶、四氢化吡咯，单、双或三低级烷基胺，诸如乙基、叔丁基、二乙基、二异丙基、三乙基、三丁基或二甲基-丙胺，或单、双或三羟基低级烷基胺，诸如单、双或三乙醇胺。相应的内盐可进一步生成。也包括那些不适合药用、但能使用的盐，例如在分离或纯化游离化合物 I 或其可药用盐时使用。优选的含一个酸性基团的式 I 化合物的盐包括钠、钾和镁盐及可药用有机胺。

有至少一个碱性中心（例如哌啶中的-NH-）的式 I 化合物也能形成酸性加成盐。它们可与下列酸形成：如与强无机酸，诸如硫酸、磷酸或氢卤酸等无机酸；如与强有机羧酸，诸如有 1~4 个未取代或取代（如被卤素）的碳原子的链烷羧酸，例如醋酸，诸如饱和或未饱和的二羧酸，例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、反丁烯二酸、邻苯二甲酸或对苯二甲酸，诸如羟基羧酸，例如抗坏血酸、羟基乙酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸，诸如氨基酸（例如天门冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸或精氨酸）、安息香酸；如与有机磺酸，诸如未取代或取代（如被卤素）的（C₁-C₄）烷基或芳基磺酸，例如甲基-或 p-甲苯磺酸。相应的酸性加成盐也可形成，如果需要，上述盐又可存在一个碱性中心。也包括那些不适合药用、但能使用的盐，例如在分离或纯化游离化合物 I 或其可药用盐时使用。优选的含碱性基团的式 I 化合物的盐包括一氢氯化物、硫酸氢盐、甲磺酸盐、磷酸盐或硝酸盐。

分子式 I 中的酸性中心（如-COOH）部分能形成“药物前体酯形式”，即本领域所熟知的例如新戊酰甲基（pivaloyloxymethyl）或二氧杂环戊烯甲基(dioxolenylmethyl)。这些药物前体酯在权威性参考书目中有描述，例如在“医学化学实践”，C. G. Wermuth 编, Academic Press, 1996(和

这里包含的参考书目)中 Camille G. Wermuth 等写的第 31 章中。

本发明的化合物是“立体异构体”，它含有一个或多个不对称中心，能作为非对映异构体，以外消旋物、单个对映异构体的形式存在，包括所有可能的异构体及其混合物，所有的这些都在本发明范围内。

优选的式 I 实施例是当 R_5 为羧酸基团($-\text{CO}_2\text{H}$)时。

另一个优选的式 I 实施例是当 R_5 为羧酸基团($-\text{CO}_2\text{H}$)，且 n 为 1 时。

另一个优选的式 I 实施例是当 R_5 为羧酸基团($-\text{CO}_2\text{H}$)，且 R_3 和 R_4 是卤素时。

另一个优选的式 I 实施例是当 n 为 1，且 R_3 和 R_4 是溴时。

另一个优选的式 I 实施例是当 R_5 为羧酸基团($-\text{CO}_2\text{H}$)， n 为 1，且 R_3 和 R_4 是溴时。

另一个优选的式 I 实施例选自：

2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)苯基]丙酸；

2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-三氟甲基苄氧基)苯基]丙酸；

2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3,5-二甲基苄氧基)苯基]丙酸；

3-[3,5-二溴-4-(萘基-2-甲氧基)苯基]-2-羟基丙酸；

3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)苯基]-2-羟基丙酸；

3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)苯基]-2-氯丙酸；

3-[3,5-二溴-4-(吡啶基-2-甲氧基)苯基]-2-羟基丙酸；

2-氨基-3-[4-(3,5-双三氟甲基苄氧基)-3,5-二溴苯基]丙酸；

2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(吡啶基-2-甲氧基)苯基]丙酸三乙基铵；

2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-三氟甲氧基苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵；

2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-氟-5-三氟甲氧基苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵；

2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-氟苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3,5-二氟苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-[3-(二氟甲氧基)苄氧基]苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(吡啶基-4-甲氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(5-甲基异噁唑基-3-甲氧基)苯基]丙酸;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3,5-二氯苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(2-氟苄氧基)苯基]丙酸;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(2-甲基噻唑-4-甲氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-氯苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(2-氯苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵;
2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-碘苄氧基)苯基]丙酸;
和上述化合物的可药用盐和立体异构体。

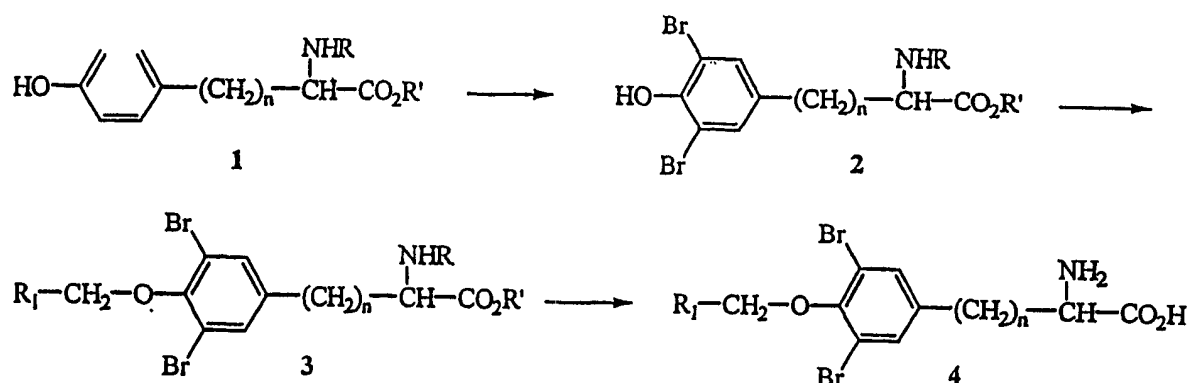
式 I 化合物可通过下面的反应图解所表示的过程来制备。这些反应的反应物和步骤的例子在下文和实施例 1 中。

当本发明的式 I 化合物中的 R_4 为氨基基团, R_5 为羧酸, R_2 和 R_3 为溴, 且变化被引入到 R_1 位置时, 该化合物可用以下概述并在图解 1 (例 1—3 和 8—22) 中表示的方法来制备。在本方法中, 在缓冲溶液如醋酸钠存在的情况下, 苯酚 1 通过醋酸中的元素溴被区域选择性地二溴化得到 2。文献中有大量苯酚二溴化的方法, 其中几个对本领域普通技术人员来说所熟知的方法可应用于本方法。

苯酚 2 溶解在合适的溶剂如丙酮或乙腈中, 用 1—5 摩尔当量的碱如碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钾、氢化钠或三乙基胺处理。所得阴离子然后与合适的卤化物 $R-Br$ 或 $R-Cl$ 被 O-烷基化。可以使用几个其它组合物包括烷基化试剂、碱和溶剂, 这些都是本领域普通技术人员所熟知的。例如, 可

选择的烷基化试剂可以是含氧的如 R-OTs、R-OMs 和 R-OTf，或含氮的如重氮化合物。加热反应混合物直至起始反应物耗尽生成 3。经过合乎标准的逐步加工（standard work-up），用碱和溶剂组合物来处理酯官能团（-CO₂R'）使其水解，该组合物的例子有在甲醇中的氢氧化钠（例 1-3）或在四氢呋喃中的氢氧化锂（例 8-22）。在用盐酸（例 1-3）酸化或在 SCX SPE 柱上（例 8-22）中和反应混合物后，得到一个中间产物，其中保护胺（-NHR，R 是叔丁氧基羰基）用三氟醋酸水解处理得到最终产物 4。在例 8-22 中，制备方法更加自动化。例如，中间产物和最终产物都在 C18 SPE 或二氧化硅 SPE 短塞（short plugs）上纯化。

图解 1

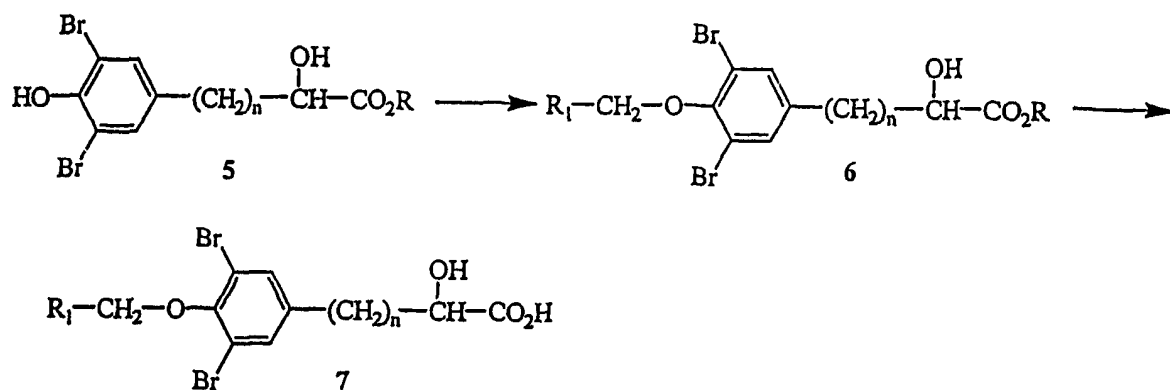


烷基酯和叔丁基羰基胺的水解有几个其它相关方法，并为本领域普通技术人员所熟知。进一步，可使用其它羧酸和胺的保护基，它们的用法为本领域普通技术人员所熟知（描述保护基策略的参考资料包括，例如，“有机化学中的保护基”，J. F. W. McOmie, Plenum Press, London, New York, 1973, 和“有机合成中的保护基”，T.W.Greene Wiley, New York,

1984)。

当本发明式 I 化合物中的 R_4 为羟基 (-OH)， R_5 为羧酸， R_2 和 R_3 为溴，且变化被引入到 R_1 位置时，该化合物可用以下图解 2 (例 4, 5 和 7) 中表示的方法来制备，但由于 R_4 羟基不需要保护基，反应步骤与上相比要短。

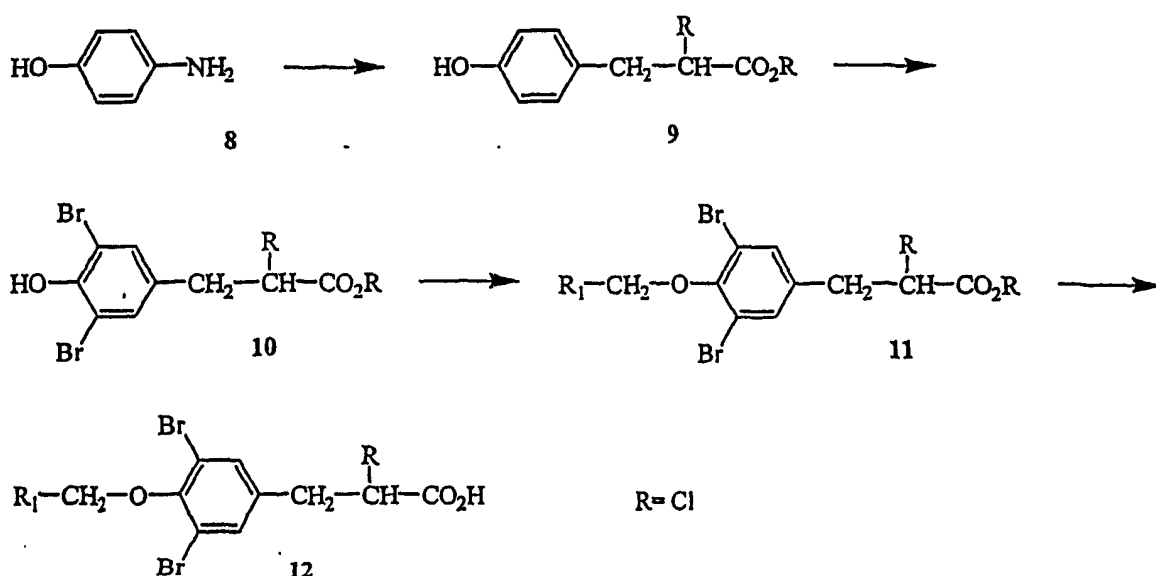
图解 2



对那些本领域普通技术人员来说，当化合物中的 R_4 为硫代基 (-SH)，很明显可以运用与以上相似的方法来制备。

R_4 为卤素时，更多的本发明式 I 化合物中可用以下图解 3 (例 6) 所示方法来制备。胺 8 被重氮化，然后与活性烯烃反应，得到加成产物 9。这种反应类型在文献中常见，被称为 Meerwein 芳基化反应 (作为参阅，见 Dombrovskii Russ. Chem. Rev. 1984, 53, 943-955)。任何该方法的可替代法对本领域普通技术人员来说显而易见。可以用与上述相似的方法进行溴化、耦合和脱保护以得到化合物 12。

图解 3



本发明化合物是拮抗物或部分拮抗物，优选地为 α 选择性的。它们都被认为在医疗中是有用的。特别是，它们在预防、抑制或治疗一种依赖 T3 调节基因表达或与代谢功能紊乱相关的疾病中被认为是有用的。这种疾病的例子是心脏相关的功能紊乱，如心律不齐（房性和室性心律不齐），特别是房性纤维颤动和室性心动过速及纤维颤动。本发明的化合物对于治疗甲状腺毒症也是有用的，特别是对老年患者、临床症状不明显的甲状腺机能亢进和其它与甲状腺激素相关的内分泌紊乱的治疗。

本发明化合物也可以是具有优先肝活性的 T₃ 拮抗物，在改善不同肝疾病临床疗程的医学治疗中是有用的，这些肝疾病包括：酒精中毒引起的肝病、病毒所致的肝病（A, B, C, D, E 型肝炎）和免疫力引起的肝病。T₃ 拮抗物在肝脏中有主要活性，因此有优先肝活性，在身体其它部位具有最小活性以减少与治疗有关的副作用。人们知道诱导循环甲状腺激素的不正常低水平状态（甲状腺机能减退）对于治疗肝硬化/纤维化之类的肝病是有

益的。然而，对肝疾病而言诱导甲状腺机能减退不是一种被接受的疗法。主要原因是由于甲状腺的 T_4 生产被阻断，目前可用的诱导甲状腺机能减退的方法不可避免地导致一种普遍的甲状腺机能减退状态。通常，系统的甲状腺机能减退引起许多不可接受的临床症状例如黏液水肿、抑郁和便秘等。同样，从治疗开始到甲状腺机能减退的发作时间非常明显，并且相当长，代表性的为几个月。 T_3 -受体拮抗物也诱导甲状腺机能减退，但比标准的治疗方法快得多。 T_3 -受体拮抗物主要累积在肝脏中，并使身体免于普遍甲状腺机能减退的有害影响。所以本发明化合物可被用来治疗某些肝脏疾病，例如慢性酒精中毒、急性肝炎、慢性肝炎、C 型肝炎引起的肝脏硬化以及肝纤维化。

本发明化合物还可被用来治疗某些皮肤功能失调或疾病，例如为瘢痕瘤、糙皮病、扁平苔癣、鱼鳞癣、痤疮、牛皮癣、Dernier's 病、湿疹、氯痤疮、遗传性过敏皮炎、糠疹、多毛症和皮肤疤痕。在治疗上述的皮肤功能失调或疾病中，本发明化合物也可与一种类维生素 A 或维生素 D 类似物结合使用。

本发明的一个例子是一种包括任一种上述化合物和一种可药用载体的药物组合物。同样也是本发明例子的是一种药物组合物，所述的组合物通过将任一种上述化合物和一种可药用载体相结合而制得。本发明的一个例证是一种制备药物组合物的过程，所述的药物组合物包括将任一种上述化合物和一种可药用载体的药物组合物相结合。

本发明的另一个实施例是一种治疗、抑制或预防一种哺乳动物内依赖 T_3 调节基因表达或与代谢紊乱有关的疾病的方法，所述的方法通过给该哺乳动物服用一种治疗有效剂量的任一种上述化合物或药物组合物来治疗。所述的疾病可以是与心脏有关的功能失调，例如心律不齐（房性和室

性心律不齐)，特别是房性纤维性颤动、室性心动过速和纤维性颤动，尤其是对老年患者、临床症状不明显的甲状腺机能亢进和其它与甲状腺激素相关的内分泌紊乱的治疗。

本发明的另一个实施例是一种治疗、抑制或预防某些皮肤功能失调或疾病的方法，所述的皮肤功能失调或疾病例如瘢痕瘤、糙皮病、扁平苔癣、鱼鳞癣、痤疮、牛皮癣、Dernier's 病、湿疹、氯痤疮、遗传性过敏皮炎、糠疹、多毛症和皮肤疤痕。在治疗上述的皮肤功能失调或疾病中，本发明化合物也可与一种类维生素 A 或维生素 D 类似物结合使用。

本发明的进一步例证是任一项上述的化合物在制备一种药物中的应用，所述的药物用来治疗、抑制或预防一种依赖 T_3 调节基因表达或与代谢紊乱有关的疾病。本发明的更进一步例证是任一项上述的化合物在制备一种药物中的应用，所述的药物用来治疗和/或预防与心脏有关的功能紊乱，例如心律不齐（房性和室性心律不齐），特别是房性纤维性颤动、室性心动过速和纤维性颤动，尤其是对老年患者、临床症状不明显的甲状腺机能亢进和其它与甲状腺激素相关的内分泌紊乱的治疗。

本发明的进一步例证是任一项上述的化合物在制备一种药物中的应用，所述的药物用来治疗、抑制或预防某些皮肤功能失调或疾病，例如瘢痕瘤、糙皮病、扁平苔癣、鱼鳞癣、痤疮、牛皮癣、Dernier's 病、湿疹、氯痤疮、遗传性过敏皮炎、糠疹、多毛症和皮肤疤痕。在治疗上述的皮肤功能失调或疾病中，本发明化合物也可与一种类维生素 A 或维生素 D 类似物结合使用。

本发明的化合物可以下列口服剂型来服用：片剂、胶囊（每一种可包括缓释或定时释放的配方）、丸剂、散剂、粒剂、酞剂、酞剂、悬液、糖浆和乳剂。同样地，它们也可以通过以下形式用药：静脉内的（大药丸或

注射液)、腹膜内的、局部的(如眼药水)、皮下的、肌肉的、或经皮肤的(如药膏)形式,以及所有在药物技术领域内普通技术人员所熟知的使用形式。

使用本发明化合物的剂量情况是根据下列许多因素来选择的:包括体型、种族、年龄、体重、性别和病人的体格条件;病情严重程度;用药途径;病人的肾和肝功能;以及所用的特定的化合物或该化合物的盐。一个具有普通技能的医师、兽医或临床医生能很容易地确定并开出预防、对抗或阻止病情发展所需的有效剂量。

本发明用来达到所述的效果时,其口服剂量范围是 0.01mg 每 kg 体重每天 (0.01mg/kg/day) ~100mg/kg/day, 优选的范围是 0.01mg/kg/day ~10mg/kg/day, 最优选的范围是 0.1~5mg/kg/day。口服时,根据患者症状而调整剂量,优选的片剂组成是含 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100 和 500mg 活性成分。药剂通常含有大约 0.01~500mg 活性成分,优选的范围是约 1~100mg 活性成分。静脉用药情况下,以恒定速度输液时,最优选的剂量是约 0.1~10mg/kg/min。为方便起见,本发明的化合物可以将一天的剂量每天用一次,或者将一天的剂量分成 2、3 或 4 次使用。此外,本发明优选的化合物可以通过局部使用合适的鼻内赋形剂以鼻内形式用药,或通过经皮途径,使用本领域普通技术人员所熟知的皮肤用药膏形式。以经皮肤传送体系的形式用药时,在整个用药过程中,用药的剂量当然是连续的而不是间断的。

在本发明的方法中,这里详细描述的物质能形成活性成分,并通常与合适的制药稀释剂、excipients 或载体(总的来说,这里指“载体”物质)形成混合物后服用,所述的载体按所需服用的形式(即口服片剂、胶囊、酏剂、糖浆以及类似形式)、并按常规的制药实践来进行适当选择。

例如，对于片剂或胶囊形式的口服用药，活性的药物组分可以与一种口服的、无毒性的、可药用的、惰性的载体相结合，该载体可以是：乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇及类似物。对于液体形式的口服用药，口服的药物组分可以与任一种口服的、无毒性的、可药用的惰性载体相结合，例如乙醇、甘油、水及类似物。此外，当需要或是必需时，混合物中还可加入合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂。合适的粘合剂包括淀粉、凝胶、天然糖如葡萄糖、 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯树胶、黄芪胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙烯乙二醇、石蜡及类似物。用于这些剂型的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠及类似物。崩解剂包括无极限的淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶及类似物。

本发明的化合物也可以用脂质体传送体系的形式用药，例如小单层泡、大单层泡和多层泡。脂质体可由多种磷脂例如胆固醇、硬脂胺或卵磷脂等所形成。

本发明化合物的药物前体包括在本发明范围内。通常，这些药物前体是本发明化合物的官能衍生物，能容易地在体内转化为所需的化合物。所以，在本发明的治疗方法中，术语“服用”包括与明确说明的化合物或未明确说明的化合物一起描述的各种状态的治疗方法，该化合物在给病人服用后在体内转化为特定的化合物。选择和制备合适的药物前体衍生物的常规过程已有描述，例如在“药物前体设计（Design of Prodrugs）”书中(H. Bundgaard , Elsevier, 1985)已由参考书目全部编入。化合物的代谢物包括将本发明化合物引入到生物环境内所产生的活性物质。

实施例

以下的例子代表了本发明优选的实施例。然而，它们不以任何方式限制本发明。¹H NMR 光谱全部与实施例中给定的结构相一致。

实施例 1: 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)苯基]丙酸;

(a) N-(叔丁氧基羰基)酪氨酸甲酯 (2g) 溶解在冰醋酸中 (100mL)。在搅拌状态下加入醋酸钠 (1.2g) 和几滴水，接着逐滴加入溴 (0.8mL)。16 小时后，用硫代硫酸钠处理反应混合物直至橙色消失。浓缩反应混合物，残余物通过柱色谱 (硅胶，异己烷/乙酸乙酯)。得到 2.55g(84%)白色固体状甲基-2-叔丁氧基羰基-氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐。LC-MS (电雾化): m/z 454(M+1)。

(b) 在室温下搅拌含甲基-2-叔丁氧基羰基-氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.15g, 0.33mmol)和碳酸钾(0.14g, 1.0 mmol)的丙酮(10ml)混合溶液。10 分钟后加入 3-溴苄基溴 (0.25g, 1.0 mmol)。反应混合物在回流状态下加热 1 小时，冷却至室温并在真空状态下浓缩。将二乙醚加入到残余物中，然后将所得混合物经硅藻土垫板 (pad) 过滤。得到的滤液经浓缩后，将残余物溶解在甲醇 (20mL) 中。逐滴加入氢氧化钠水溶液 (1.7mL, 1N)，然后在室温下搅拌反应混合物过夜。将溶液用盐酸 (2N) 酸化，真空状态下除去挥发物。收集残余物，水洗并通过柱色谱纯化 (硅胶，氯仿/甲醇 9 : 1)。中间产物甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)苯基]丙酸溶解在二氯甲烷 (10mL) 中，并逐滴加入三氟醋酸 (0.22mL, 2.87 mmol)。室温下搅拌 4 小时后，加入碳酸钾 (饱和) 水溶液直至 PH 值达到约 7~8。反应混合物在真空状态下浓缩，残余物通过 HPLC(Zorbax CombiHT, SB-C8, 50x21.2mm 5 μ ; 流动相: 溶剂 A, 含 0.5%甲酸的水, 溶剂 B, 乙腈; 梯度: 2min 80% A, 然后在 8min 时改为 5% B) 纯化。得到 20mg(12%) 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)

基)苯基]丙酸, LC-MS (电雾化): m/z 508, 510(M+1)。

实施例 2: 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-三氟甲基苄氧基)苯基]丙酸;

使甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.20g, 0.44mmol)、碳酸钾(0.15g, 1.1 mmol)和丙酮 (15 mL) 的混合溶液保持搅拌状态, 向其中加入 3-三氟甲基苄基溴(0.26g, 1.1 mmol)。接下来的步骤与实施例 1 中所述相同, 但不进行中间产物甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-三氟甲基苄氧基)苯基]丙酸在柱色谱上的分离。最终产物通过 HPLC 纯化, 条件与上述实施例 1 (b) 中相同, 得到 20 mg(9%)2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-三氟甲基苄氧基)苯基]丙酸。LC-MS (电雾化): m/z 498(M+1)。

实施例 3: 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3,5-二甲基苄氧基)苯基]丙酸;

用与实施例 2 中所述方法, 将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.20g, 0.44mmol)与 3,5-二甲基苄基溴(0.22g, 1.1 mmol)耦合。在 HPLC 上脱保护和纯化后, 采用与上述实施例 1 (b) 中相同条件, 得到 70 mg(35%)2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3,5-二甲基苄氧基)苯基]丙酸。LC-MS (电雾化): m/z 458(M+1)。

实施例 4: 3-[3,5-二溴-4-(苄基-2-甲氧基)苯基]-2-羟基丙酸;

(a) 在室温和氮气保护下, 向含 2-羟基-3-(4-羟苯基) 丙酸一水合物 (11 mmol) 的甲醇 (25 mL) 溶液中小心加入浓缩盐酸 (12N, 0.7mL)。在室温和氮气保护下, 搅拌浅黄色溶液 20 小时。浓缩反应混合物后, 将浅黄色残余物溶解在乙酸乙酯 (80mL) 中, 用饱和碳酸钠 (40mL) 水溶液洗涤。水相用二氯甲烷 (2×30mL) 萃取。合并的有机相在真空状态下浓缩, 然后通过硫酸镁和硅胶过滤。得到 1.6 g 呈无色油状的 2-羟基-3-(4-羟苯基) 丙酸甲酯。LC-MS (电雾化): m/z 195(M-1)。

(b) 在室温下，向含 2-羟基-3-(4-羟苯基) 丙酸甲酯 (8.1 mmol)、醋酸钠 (24 mmol)、醋酸 (85 mmol) 和一些水的混合物中小心滴加入溴 (24mmol)。在室温下及在暗处搅拌橙色溶液 20 小时。用硫代硫酸钠水溶液使橙色反应混合物骤冷。在真空状态下浓缩所得的浅黄色混合物，然后用乙酸乙酯 (50mL) 稀释，再用水 (2×250mL) 洗涤。有机相放在硫酸镁上面干燥并在真空状态下浓缩。残余物在柱 (硅胶，正庚烷/乙酸乙酯 3:2) 上纯化。得到 1.9 mg 呈无色固状的 3- (3,5-二溴-4-羟苯基)-2-羟基丙酸甲酯。LC-MS (电雾化) : m/z 353(M-1)。

(c) 在室温和氮气保护下，将 3- (3,5-二溴-4-羟苯基)-2-羟基丙酸甲酯 (0.25 mmol) 和含碳酸钾(0.3 mmol)的乙腈 (5mL) 混合物搅拌 10 分钟。然后注射加入溶解在乙腈 (1mL) 中的 2-溴甲基萘(0.3 mmol)。在室温和氮气保护下，搅拌反应混合物 15 小时。在真空状态下浓缩后，用乙酸乙酯 (20mL) 稀释浅黄色残余物，再用盐水 (25mL) 洗涤。有机相放在硫酸镁上面干燥并在真空状态下浓缩。残余物在柱 (乙酸乙酯/正庚烷 1:3) 上纯化。集中含有耦合物质的部分，将其浓缩并溶解在甲醇 (10mL) 中，再小心加入氢氧化锂 (10mL, 1N) 水溶液。反应混合物在室温下搅拌 15 小时，再用盐酸 (2N) 酸化，真空状态下除去挥发物。收集形成的沉淀物，用水洗涤，在 HPLC(YMC-Pack , D-C8-5, 250x20mm 5 μ m, 120A; 流动相: 40%乙腈和 60%25mM 醋酸铵)上纯化。得到 11mg (9%) 白色固状的 3-[3,5-二溴-4-(萘基-2-甲氧基)苯基]-2-羟基丙酸。LC-MS (电雾化) : m/z 479(M-1)。

实施例 5: 3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)苯基]-2-羟基丙酸;

用与实施例 4 (c) 中所述方法，将 3- (3,5-二溴-4-羟苯基)-2-羟基丙酸甲酯 (0.25 mmol) 与 1-溴-3-溴甲基苯耦合并水解。得到 51 mg

(40%) 白色固状的 3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)苯基]-2-羟基丙酸。LC-MS (电雾化): m/z 507(M-1)。

实施例 6: 3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)苯基]-2-氯丙酸

(a) 在 -40°C 下, 将溶解在水 (25mL) 中的亚硝酸钠 (0.12mol) 缓慢加入到含 4-氨基苯酚 (0.11 mmol) 和浓盐酸 (12N, 25mL) 的丙酮 (125mL) 悬浮液中。在加入过程中, 反应温度不允许超过 -10°C 。在 10°C 下搅拌黑色混合物 45 分钟, 加入丙烯酸甲酯 (0.56 mol)。然后将悬浮液加热到 30°C , 再小心地加入碘化铜 (I) (0.0025 mol) 保持温度不超过 32°C 。在 30°C 下搅拌仍是黑色的悬浮液 30 分钟, 再在室温下搅拌 3 天。浓缩反应混合物后, 在二氯甲烷 (200mL) 中得到黑色残余物, 并用水洗涤 (250mL)。水相用二氯甲烷 ($2 \times 200\text{mL}$) 萃取。合并的有机相用水 ($3 \times 250\text{mL}$) 和盐水 (250mL) 洗涤, 然后放在硫酸镁上面干燥并在负压状态下浓缩。黑红色残余物在 HPLC(YMC-Pack, D-C8-5, $250 \times 20\text{mm}$ $5\mu\text{m}$, 120A; 流动相: 30%乙腈和 70%25mM 醋酸铵)上纯化。得到 4.7 g 淡黄色固状的 2-氯-3-(4-羟苯基)丙酸甲酯。GC/MS (EI): m/z 214.6 (M^+)。

(b) 用与实施例 4 (b) 中所述方法, 将 2-氯-3-(4-羟苯基)丙酸甲酯 (0.47 mmol) 溴化。得到 160 mg 白色固状的 3-(3,5-二溴-4-羟苯基)-2-氯丙酸甲酯。LC-MS (电雾化): m/z 371.6 (M-1)。

(c) 用与实施例 4 (c) 中所述方法, 将 3-(3,5-二溴-4-羟苯基)-2-氯丙酸甲酯 (0.35 mmol) 与 1-溴-3-溴甲基苯耦合并水解。得到 20 mg 的 3-[3,5-二溴-4-(3-溴苄氧基)苯基]-2-氯丙酸。LS-MS (电雾化): m/z 526 (M-1)。

实施例 7: 3-[3,5-二溴-4-(吡啶基-2-甲氧基)苯基]-2-羟基丙酸

用与实施例 4 (c) 中所述方法的改进方法, 将 3-(3,5-二溴-4-羟苯基)-2-羟基丙酸甲酯 (0.25 mmol) 与 2-氯甲基嘧啶耦合并水解。在耦合过程中向反应混合物中加入一定催化剂量的碘化钠。得到 16mg (15%) 白色固状的 3-[3,5-二溴-4-(吡啶基-2-甲氧基)苯基]-2-羟基丙酸。LC-MS (电雾化): m/z 430 (M-1)。

实施例 8-22 的通用制备步骤

向含甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐 (0.035mmol) 的无水乙腈 (0.25mL) 溶液中加入碳酸钾 (0.11 mmol), 在室温下搅拌所得混合物。10 分钟后加入含适当卤化物 (0.070mmol) 的乙腈或乙腈/丙酮 1:1 (0.25 mL) 溶液。当卤化物为氯化物时, 向反应混合物中加入一定催化剂量的碘化钠 (实施例 9, 15, 16, 17, 18 和 19)。反应混合物在 80°C 下加热过夜。冷却到室温后, 反应混合物通过硅胶 SPE 柱 (500mg/3mL) 过滤, 用正庚烷/乙酸乙酯 1:1 (3mL) 洗提。在真空状态下浓缩, 将残余物溶解在四氢呋喃 (0.25 mL) 中, 并加入氢氧化锂 (1N 水溶液, 0.25 mL)。室温下搅拌反应混合物。4 小时后, 用甲醇 (实施例 8, 16, 18 和 22) 或三乙胺 (10% 的甲醇溶液) (实施例 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 19, 20 和 21) 作洗提液, 混合物在 SCX SPE 柱 (500mg/3mL) 上被中和。浓缩滤液, 将残余物在硅胶 SPE 柱 (500mg/3mL) 上纯化, 先用正庚烷/乙酸乙酯 9:1 (3mL), 接着用二氯甲烷/甲醇 9:1 (3mL)。收集包含产物的部分, 并在真空状态下浓缩。室温下, 将残余物用三氟醋酸 (10% 的二氯甲烷溶液, 0.5 mL) 脱保护 4 小时。浓缩后, 将混合物溶解在最少量含二甲基亚砷的三氟醋酸 (10%) 中, 然后在 SPE C18 柱 (500mg/3mL) 上纯化, 先用水 (2mL), 接着用乙腈/水 1:1 (3mL) 作洗提液。收集包含产物的部分, 并在真空状态下浓

缩。

实施例 8：2-氨基-3-[4-(3,5-双三氟甲基苄氧基)-3,5-二溴苯基]丙酸

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法，将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 2-溴甲基-3,5-双三氟甲基苯耦合并水解。得到 16%产率的 2-氨基-3-[4-(3,5-双三氟甲基苄氧基)-3,5-二溴苯基]丙酸。LC-MS（电雾化）：m/z 564 (M-1)。

实施例 9：2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(吡啶基-2-甲氧基)苯基]丙酸三乙基铵

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法，将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 2-氯甲基嘧啶耦合并水解。得到 21%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(吡啶基-2-甲氧基)苯基]丙酸三乙基铵。LC-MS（电雾化）：m/z 429 (M-1)。

实施例 10：2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-三氟甲氧基苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法，将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 1-溴甲基-3-三氟甲氧基苯耦合并水解。得到 12%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-三氟甲氧基苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵。LC-MS（电雾化）：m/z 512 (M-1)。

实施例 11：2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-氟-5-三氟甲氧基苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法，将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 1-溴甲基-3-氟-5-三氟甲基苯耦合并水解。得到 6%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-氟-5-三氟甲氧基苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵。LC-MS（电雾化）：m/z 514 (M-

1)。

实施例 12: 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-氟苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法, 将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 1-溴甲基-3-氟苯耦合并水解。得到 10%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-氟苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵。LC-MS (电雾化): m/z 446(M-1)。

实施例 13: 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3,5-二氟苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法, 将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 1-溴甲基-3,5-二氟苯耦合并水解。得到 13%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3,5-二氟苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵。LC-MS (电雾化): m/z 464(M-1)。

实施例 14: 2-氨基-3-{3,5-二溴-4-[3-(二氟甲氧基)苄氧基]苯基}丙酸三乙基铵

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法, 将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 1-溴甲基-3(1,1-二氟甲氧基)苯耦合并水解。得到 15%产率的 2-氨基-3-{3,5-二溴-4-[3-(二氟甲氧基)苄氧基]苯基}丙酸三乙基铵。LC-MS (电雾化): m/z 494(M-1)。

实施例 15: 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(吡啶基-4-甲氧基)苯基]丙酸三乙基铵

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法, 将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 4-氯甲基吡啶耦合并水解。得到 13%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(吡啶基-4-甲氧基)苯基]丙酸三乙基铵。LC-MS (电雾化): m/z 429 (M-1)。

实施例 16: 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(5-甲基异噁唑基-3-甲氧基)苯基]丙酸

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法,将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 3-氯甲基-5-甲基异噁唑耦合并水解。得到 22%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(5-甲基异噁唑基-3-甲氧基)苯基]丙酸。LC-MS (电雾化): m/z 433 (M-1)。

实施例 17: 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3,5-二氯苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法,将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 1-溴甲基-3,5-二氯苄耦合并水解。得到 5%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3,5-二氯苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵。LC-MS (电雾化): m/z 496 (M-1)。

实施例 18: 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(2-氟苄氧基)苯基]丙酸

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法,将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 1-溴甲基-2-氟苄耦合并水解。得到 10%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(2-氟苄氧基)苯基]丙酸。LC-MS (电雾化): m/z 446 (M-1)。

实施例 19: 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(2-甲基噻唑-4-甲氧基)苯基]丙酸三乙基铵

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法,将甲基-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 4-氯甲基-2-甲基噻唑耦合并水解。得到 12%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(2-甲基噻唑-4-甲氧基)苯基]丙酸三乙基铵。LC-MS (电雾化): m/z 449 (M-1)。

实施例 20: 2-氨基-3-[3,5-二溴-4-(3-氯苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法,将甲基-2-叔丁

氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 1-溴甲基-3-氯苯
耦合并水解。得到 5%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴- 4-(3-氯苄氧基)苯基]丙酸
三乙基铵。LC-MS (电雾化): m/z 462 (M-1)。

实施例 21: 2-氨基-3-[3,5-二溴- 4-(2-氯苄氧基)苯基]丙酸三乙基铵

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法, 将甲基-2-叔丁
氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 1-溴甲基-2-氯苯
耦合并水解。得到 23%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴- 4-(2-氯苄氧基)苯基]丙
酸三乙基铵。LC-MS (电雾化): m/z 462 (M-1)。

实施例 22: 2-氨基-3-[3,5-二溴- 4-(3-碘苄氧基)苯基]丙酸

用与“实施例 8-22 的通用制备过程”中所述的方法, 将甲基-2-叔丁
氧基羰基氨基-3-(3,5-二溴-4-羟苯基)丙酸盐(0.035mmol)与 1-溴甲基-3-碘苯
耦合并水解。得到 38%产率的 2-氨基-3-[3,5-二溴- 4-(3-碘苄氧基)苯基]丙
酸。LC-MS (电雾化): m/z 554 (M-1)。

本发明化合物在 10nM~10000nM 范围内对 ThRa 受体表现出结合亲和
性。