



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101801960 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 16

(21) 申请号 200880107432. 5

(22) 申请日 2008. 09. 11

(30) 优先权数据

60/973, 846 2007. 09. 20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 03. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2008/062017 2008. 09. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/037172 EN 2009. 03. 26

(73) 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 南希 - 爱伦 · 海恩斯

南森 · 罗伯特 · 斯科特

杰斐逊 · 赖特 · 蒂利

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 柳春琦

(51) Int. Cl.

C07D 403/12 (2006. 01)

A61K 31/53 (2006. 01)

A61P 5/16 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 4188388 , 1980. 02. 12, 权利要求 1-18.

WO 2007/009913 A1, 2007. 01. 25, 权利要求 1-12.

David Fleisher et al.. Review Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs. 《Advanced Drug Delivery Reviews》. 1996, 第 19 卷 115-130.

Valentino J. Stella. Review A case for prodrugs: Fosphenytoin. 《Advanced Drug Delivery Reviews》. 1996, 第 19 卷 311-330.

审查员 周付科

权利要求书 3 页 说明书 30 页

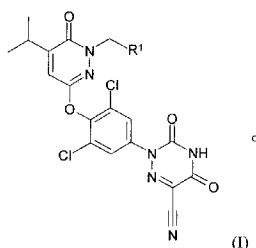
(54) 发明名称

甲状腺激素类似物的前药

(57) 摘要

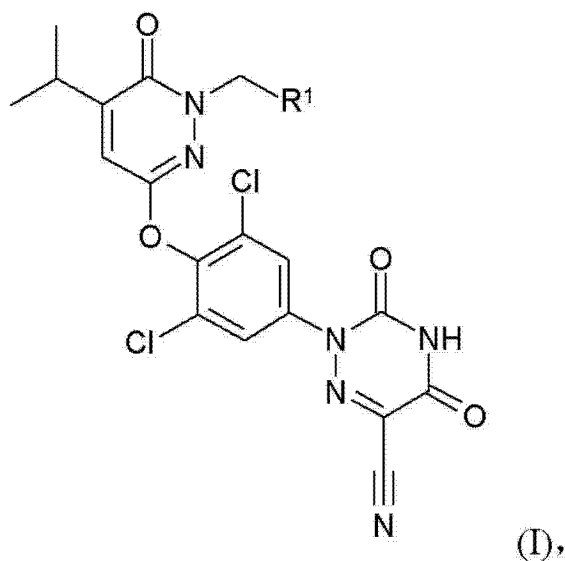
本发明提供式 (I) 化合物及其药用盐和酯, 其中取代基如说明书中所公开。这些化合物和含有它们的药物组合物可用于治疗疾病如肥胖、高脂血症、高胆固醇血症和糖尿病以及其它相关的病症和疾病, 还可用于其它疾病如 NASH、动脉粥样硬化、心血管疾病、甲状腺功能减退、甲状腺癌

和相关的其它病症和疾病。



(I)

1. 式 (I) 化合物：



其中：

R^1 是 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$,

$-\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)]\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 或 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^2$;

R^2 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

或其药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^2$ 并且其中 R^2 如权利要求 1 所定义。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)]\text{NH}_2$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 。

4. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^2 是 C_{1-6} 烷基。

5. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^2 是 C_{3-6} 环烷基。

6. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^2 是环戊烷基。

7. 根据权利要求 1 的化合物, 其选自：

乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯；

2,2-二甲基-丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯；

丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯；

异丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯；

丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯；

(5S,2S)-2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯；

(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-戊酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯；

环戊烷甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基 B,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯；和

(5)-2-氨基-丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯。

8. 根据权利要求 1 的化合物,其选自:

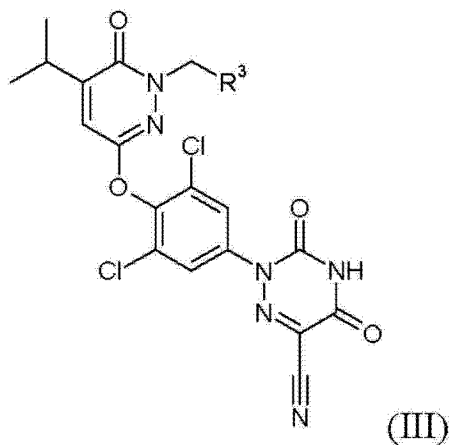
乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯；和

异丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯。

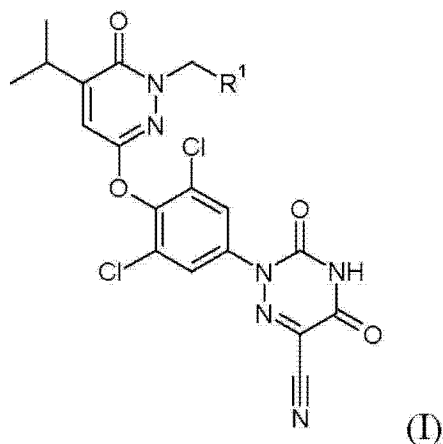
9. 一种用于制备根据权利要求 1 至 8 中任一项的式 (I) 化合物的方法,

所述方法包括以下步骤之一:

b) 在选自二氢-呋喃-2,5-二酮, $R^2C(O)Cl$ 和 $R^2C(O)OH$ 的反应物的存在下,式 (III) 化合物的反应,



以得到式 (I) 化合物



其中

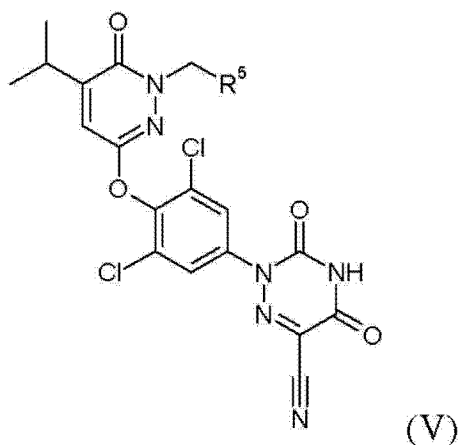
R^1 是 $-OC(O)-R^2$;

R^2 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

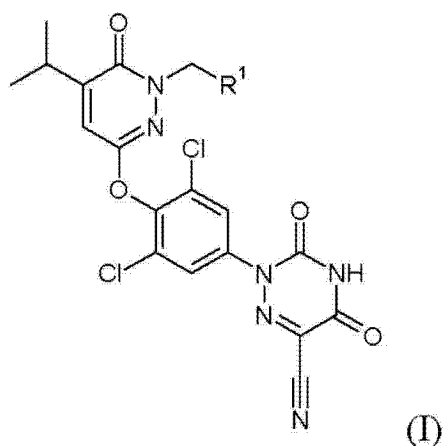
并且其中

R^3 是卤素或羟基;

d) 在酸存在下,根据式 (V) 的化合物的反应,



以得到式 (I) 化合物



其中 R^1 是 $-OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$,

$-OC(O)CH[CH(CH_3)(CH_2CH_3)]NH_2$ 或 $-OC(O)CH(CH_3)NH_2$ 并且其中

R^5 是 N-保护的 $-OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$,

$-OC(O)CH[CH(CH_3)(CH_2CH_3)]NH_2$ 或 $-OC(O)CH(CH_3)NH_2$ 。

10. 药物组合物,其包含根据权利要求 1 至 8 中任一项的化合物和药用载体。

11. 药物组合物,其包含根据权利要求 1 至 8 中任一项的化合物和辅剂。

12. 用作治疗活性物质的根据权利要求 1 至 8 中任一项的化合物,其用于治疗 and / 或预防性治疗肥胖、高脂血症、高胆固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝脂肪变性、动脉粥样硬化、心血管疾病、甲状腺功能减退或甲状腺癌。

13. 根据权利要求 1 至 8 中任一项的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防性治疗由甲状腺激素受体激动剂调节的疾病。

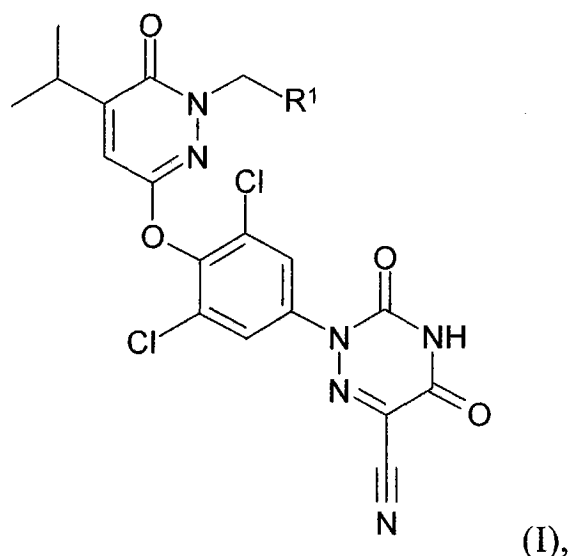
14. 根据权利要求 1 至 8 中任一项的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防性治疗肥胖、高脂血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝脂肪变性、动脉粥样硬化、心血管疾病、甲状腺功能减退或甲状腺癌。

15. 根据权利要求 1 至 8 中任一项的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防性治疗高胆固醇血症。

甲状腺激素类似物的前药

[0001] 本发明涉及可用于治疗肥胖、高脂血症、高胆固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis) (NASH)、肝脂肪变性、动脉粥样硬化、心血管疾病、甲状腺功能减退, 甲状腺癌和相关病症和疾病的甲状腺激素受体激动剂, 特别涉及式 (I) 化合物,

[0002]



[0003] 其中：

[0004] R^1 是 $-OH$, $O-$ 连接的氨基酸, $-OP(O)(OH)_2$ 或 $-OC(O)-R^2$;

[0005] R^2 是低级烷基, 烷氧基, 烷基酸, 环烷基, 杂环烷基, $-(CH_2)_n-$ 杂环烷基, 芳基, 杂芳基或 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基; 并且 n 是 0 或 1;

[0006] 或其药用盐和酯。

[0007] 式 (I) 化合物是新型甲状腺激素受体激动剂的前药, 特别是吡嗪酮类似物。本发明还涉及具有这些前药的药物组合物和它们用于治疗代谢疾病如肥胖、高脂血症、高胆固醇血症和糖尿病的方法。这种化合物还可用于治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝脂肪变性、动脉粥样硬化、心血管疾病、甲状腺功能减退、甲状腺癌和相关病症和疾病。

[0008] 甲状腺激素对于正常生长和发育以及维持代谢平衡是关键的 (Paul M. Yen, 生理学评论 (Physiological review)), 81(3) 卷: 1097-1126 页 (2001))。甲状腺激素的循环水平由下丘脑 / 垂体 / 甲状腺 (HPT) 轴中的反馈机制紧密调节。导致甲状腺功能减退或者甲状腺机能亢进的甲状腺功能清楚地表明, 甲状腺激素对心脏功能、体重、代谢、代谢率、体温、胆固醇、骨骼、肌肉和行为发挥深远的影响。

[0009] 甲状腺激素由甲状腺产生并且以下面的两种不同的形式分泌到循环系统中: 3,5,3',5'-四-碘-L-甲状腺原氨酸 (T4) 和 3,5,3'-三-碘-L-甲状腺原氨酸 (T3)。尽管 T4 是由甲状腺分泌的主要形式, 但是 T3 是生理上更活跃的形式。T4 通过组织特异性脱碘酶被转化成 T3, 组织特异性脱碘酶存在于所有组织中, 但是主要在肝和肾中。甲状腺激素的生物活性由甲状腺激素受体 (TR) 介导 (M. A. Lazar, 内分泌评论 (Endocrine Reviews), 14 卷:

348-399 页 (1993))。TR 属于已知为核受体的超家族。TR 与担当配体 - 诱导的转录因子的类维生素 A 受体形成杂二聚体。TR 具有配体结合结构域, DNA 结合结构域和氨基末端结构域, 并且通过与 DNA 响应要素以及与各种核共 - 活化剂和共 - 阻遏剂的相互作用而调节基因表达。甲状腺激素受体源自两个分开的基因, α 和 β 。这些不同的基因产物通过差别的 RNA 加工而产生多种形式的它们各自的受体。主要的甲状腺受体同工型是 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 。甲状腺激素受体 $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 结合甲状腺激素。已经显示, 甲状腺激素受体亚型在它们对于特殊生理响应的贡献方面可以不同。最近的研究表明, TR $\beta 1$ 在肝中在调节 TRH (促甲状腺激素释放激素) 和调节甲状腺激素的作用中起重要作用。TR $\beta 2$ 在调节 TSH (甲状腺刺激激素) 方面起主要作用 (Abel 等, 临床研究杂志 (J. Clin. Invest.), 104 卷 :291-300 页 (1999))。TR $\beta 1$ 在调节心率方面起重要作用 (B. Gloss 等, 内分泌学 (Endocrinology), 142 卷 :544-550 页 (2001) ;C. Johansson 等, 美国生理学杂志 (Am. J. Physiol.), 275 卷 :R640-R646 页 (1998))。

[0010] 如果副作用可最小化或者消除, 则甲状腺激素的一些作用可以具有治疗益处 (Paul M. Yen, 生理学评论 (Physiological Reviews), 81(3) 卷 :1097-1126 页 (2001) ; Paul Webb, 药物研究的专家观点 (Expert Opin. Investig. Drugs), 13(5) 卷 :489-500 页 (2004))。例如, 甲状腺激素增加代谢率、氧消耗和热量产生, 从而降低体重。降低体重将通过改善与肥胖有关的共发病而对肥胖患者具有有益效果, 并且还可以对于患有 2 型糖尿病的肥胖患者的血糖控制具有有益效果。

[0011] 甲状腺激素的另一在治疗上的有益效果是降低血清低密度脂蛋白 (LDL) (Eugene Morkin 等, 分子和细胞心脏病学杂志 (Journal of Molecular and Cellular Cardiology), 37 卷 :1137-1146 页 (2004))。已经发现, 甲状腺机能亢进与低的总血清胆固醇有关, 这归因于甲状腺激素增加肝 LDL 受体表达并且刺激胆固醇向胆汁酸的代谢 (J. J. Abrams 等, 脂类研究杂志 (J. Lipid Res.), 22 卷 :323-38 页 (1981))。甲状腺功能减退又与高胆固醇血症有关, 并且已知甲状腺激素替代疗法降低了总胆固醇 (M. Aviram 等, 临床生化 (Clin. Biochem.), 15 卷 :62-66 页 (1982) ;J. J. Abrams 等, 脂类研究杂志 (J. Lipid Res.), 22 卷 :323-38 页 (1981))。在动物模型中, 甲状腺激素已经显示出具有增加 HDL 胆固醇和通过增加 apo A-1 的表达提高 LDL 向 HDL 的转化率的有益效果, apo A-1 是 HDL 的主要脱辅基脂蛋白之一 (Gene C. Ness 等, 生化药理学 (Biochemical Pharmacology), 56 卷 :121-129 页 (1998) ;G. J. Grover 等, 内分泌学 (Endocrinology), 145 卷 :1656-1661 页 (2004) ;G. J. Grover 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100 卷 :10067-10072 页 (2003))。通过其对 LDL 和 HDL 胆固醇的作用, 可能的是, 甲状腺激素还可以降低动脉粥样硬化和其它心血管疾病的危险。动脉粥样硬化血管病的发病率与 LDL 胆固醇水平直接相关。另外, 有证据表明, 甲状腺激素降低脂蛋白 (a), 一种重要的危险因子, 其在动脉粥样硬化患者中升高 (Paul Webb, 药物研究的专家观点 (Expert Opin. Investig. Drugs), 13(5) 卷 :489-500 页 (2004) ; deBruin 等, 临床内分泌代谢杂志 (J. Clin. Endo. Metab.), 76 卷 :pp. 121-126 页 (1993))。

[0012] 鉴于肥胖及其共发病, 糖尿病, 代谢综合征和动脉粥样硬化血管病的发病率呈流行趋势上升, 高度需要能够治疗这些疾病的化合物的应用。迄今, 天然存在的甲状腺激素的治疗用途受到与甲状腺机能亢进、特别是心血管毒性有关的不利副作用的限制。

[0013] 因此, 已经进行了努力以合成具有增加的甲状腺激素受体 β 选择性和 / 或组织

选择作用的甲状腺激素类似物。这种甲状腺激素模拟物可以产生体重、脂类、胆固醇和脂蛋白的适宜下降,对心血管功能或下丘脑/垂体/甲状腺轴的正常功能具有降低的影响(A. H. Underwood 等,自然 (Nature), 324 卷:425-429 页 (1986), G. J. Grover 等, PNAS, 100 卷:10067-10072 页 (2003); G. J. Grover, 内分泌学 (Endocrinology), 145 卷:1656-1661 页 (2004); Yi-lin Li 等, PCT 国际申请 WO 9900353 (1999); Thomas S. Scanlan 等, PCT 国际申请 WO 9857919 (1998); Keith A. Walker 等, 美国专利号 5, 284, 971 (1994); Mark D. Erion 等, PCT 国际申请 WO 2005051298 (2005); Malm Johan, 最新药物设计 (Current Pharmaceutical Design), 10 (28) 卷:3525-3532 页 (2004); 患者治疗的专家观点 (Expert Opin. Ther. Patents), 14 卷:1169-1183 页 (2004); Thomas S. Scanlan, 药物研究的最新观点 (Current Opinion in Drug Discovery & Development), 4 (5) 卷:614-622 页 (2001); Paul Webb, 药物研究的专家观点 (Expert Opinion on Investigational Drugs), 13 (5) 卷:489-500 页 (2004))。

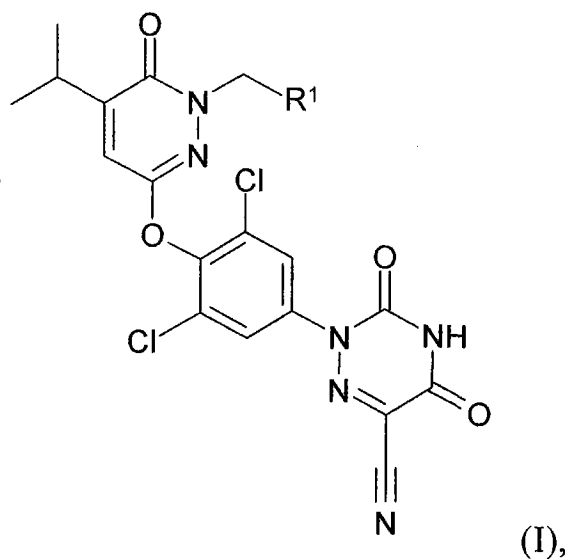
[0014] 避免甲状腺机能亢进和甲状腺功能减退的不良效果同时保持甲状腺激素的有益效果的甲状腺激素类似物的开发将打开治疗以下疾病患者的新的途径:代谢疾病如肥胖, 高脂血症, 高胆固醇血症, 糖尿病和其它病症和疾病如肝脂肪变性和 NASH, 动脉粥样硬化, 心血管疾病, 甲状腺功能减退, 甲状腺癌, 甲状腺疾病, 以及相关病症和疾病。

[0015] 先前已经公开了与本发明化合物结构不同的哒嗪酮化合物 (Teruomi 等, 农业和生物化学 (Agricultural and Biological Chemistry), 38 (6) 卷:1169-76 (1974); P. D. Leeson 等, 药物化学杂志 (J. Med. Chem.), 32 卷:320-326 页 (1989); 欧洲专利申请 EP 188351 (1986); Damien John Dunnington, PCT 国际申请 WO 9702023 (1997); 和欧洲专利申请 EP 728482 (1996))。

[0016] 然而, 仍然需要具有甲状腺激素的有益效果同时又避免不良效果的新型甲状腺激素前药, 例如, 新的哒嗪酮前药。

[0017] 具体而言, 本发明涉及式 (I) 化合物

[0018]



[0019] 其中:

[0020] R^1 是 $-OH$, $O-$ 连接的氨基酸, $-OP(O)(OH)_2$ 或 $-OC(O)-R^2$;

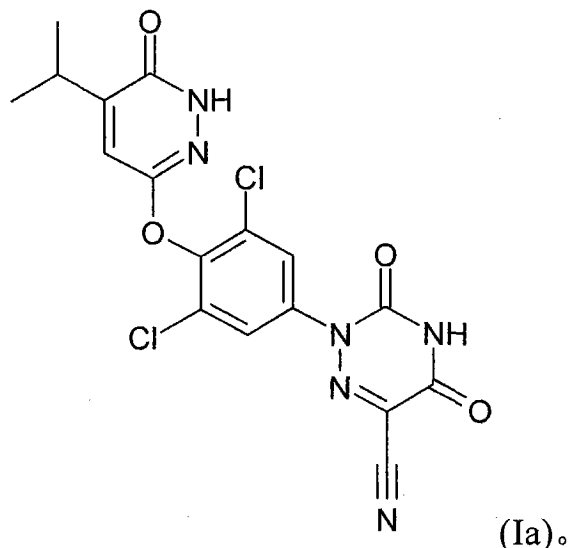
[0021] R^2 是低级烷基, 烷氧基, 烷基酸, 环烷基, 杂环烷基, $-(CH_2)_n-$ 杂环烷基, 芳基, 杂芳基或 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基; 并且 n 是 0 或 1;

[0022] 或其药用盐。

[0023] 在本发明的另一实施方案中, 提供一种药物组合物, 其包含治疗有效量的根据式 (I) 的化合物或其药用盐和药用载体。

[0024] 本发明提供式 (I) 化合物, 特别是作为式 (Ia) 化合物的前药的化合物:

[0025]



[0026] 应该理解, 此处采用的术语目的在于描述具体的实施方案, 并非意在限制。此外, 尽管类似或等价于此处描述的那些的任何方法、装置和材料均可用于实施或者测试本发明, 但是现在描述的是优选的方法、装置和材料。

[0027] 术语“前药”是指这样的化合物, 其在表现出它们的药理学作用之前经历转化。药物的化学改性以克服药理学问题已经被称作“药物潜伏化”。药物潜伏化是化学改性生物学上活性的化合物以形成新的化合物, 该新的化合物在体内被酶攻击时将释放母体化合物。母体化合物的化学改造是使得在物理化学性质上的变化将影响吸收、分布和 / 或酶代谢。药物潜伏化的定义也已经延伸到包括母体化合物的非酶性再生。再生是作为水解、解离和其它不必是酶介导的的结果而发生的。术语前药, 潜伏药 (latentiated drug) 和生物-可逆性衍生物是可以互换使用的。通过推论, 潜伏化意味着时间延迟要素或在生物活性母体分子体内再生中涉及时间成分。术语前药通常用于包括潜伏药以及在给药后转化成与受体结合的实际物质的那些物质。术语前药是在表现出它们的药理学作用之前经历生物转化的药剂的通称。有用的参考文献是前药: 挑战和回报 (Prodrugs; Challenges and Rewards), 第 1 和 2 卷, V. Stella, R. T. Borchardt, M. J. Hageman, R. Ozizai, H. Maag 和 J. W. Tilley, 编辑, Springer, 2007。

[0028] 在本文中, 单独或和其它基团组合的术语“烷基”是指 1 到 20 个碳原子、优选 1 到 16 个碳原子、更优选 1 到 10 个碳原子的支链或直链一价饱和脂族烃基。

[0029] 术语“环烷基”是指 3 到 7 个碳原子、优选 3 到 6 个碳原子的一价碳环基团。该术语进一步示例为如环丙基, 环丁基, 环戊基和环己基的基团。在一个优选的实施方案中, “环烷基”部分可以任选被 1、2、3 或 4 个取代基取代, 其中每个取代基独立地为, 例如, 羟基, 烷

基,烷氧基,卤素或氨基,除非另外具体指出。环烷基部分的实例包括,但不限于,任选取代的环丙基,任选取代的环丁基,任选取代的环戊基,任选取代的环戊烯基,任选取代的环己基,任选取代的环己烯,任选取代的环庚基等,或本文中具体实例的那些。环烷基的取代基的优选实例是低级烷基。

[0030] 术语“杂环烷基”表示环烷基环,其中 1、2 或 3 个碳环原子被杂原子如 N、O 或 S 代替。杂环烷基的实例包括,但不限于,吗啉,硫代吗啉,哌嗪,哌啶等。杂环烷基可以是未取代的或单-、二-或三取代的,特别是被低级烷基单、二或三取代的。

[0031] 单独或和其它基团组合的术语“低级烷基”是指 1 到 6 个碳原子、优选 1 到 4 个碳原子的支链或直链一价烷基。该术语进一步示例为如下的基团:甲基,乙基,正-丙基,异丙基,正-丁基,仲-丁基,异丁基,叔-丁基,正-戊基,3-甲基丁基,正-己基,2-乙基丁基等。

[0032] 术语“芳基”是指芳族一价单-或多碳环基团,如苯基或萘基,优选苯基。

[0033] 烷基和芳基可以是取代或未取代的。在取代的情况下,通常存在例如 1 到 3 个取代基,优选 1 个取代基。取代基可以包括,例如:含碳基团如烷基、芳基、芳烷基(例如取代的苯基、取代和未取代的苄基);卤素原子和含卤素的基团如卤代烷基(例如三氟甲基);含氧基团如醇(例如羟基、羟烷基、芳基(羟基)烷基)、醚(例如烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、芳氧基烷基)、醛(例如甲醛)、酮(例如烷基羰基、烷基羰基烷基、芳基羰基、芳基烷基羰基、芳基羰基烷基)、酸(如酸取代基位于烷基上时的“烷基酸”,优选乙酸、丙酸和丁酸)、酸衍生物如酯(例如烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基羰基氧基、烷基羰基氧基烷基)、酰胺(例如氨基羰基、单-或二-烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、单-或二-烷基氨基羰基烷基、芳基氨基羰基)、氨基甲酸酯(例如烷氧基羰基氨基、芳氧基(arloxy)羰基氨基、氨基羰基氧基、单-或二-烷基氨基羰基氧基、芳基氨基羰基氧基)和脲(例如单-或二-烷基氨基羰基氨基或芳基氨基羰基氨基);含氮基团如胺(例如氨基、单-或二-烷基氨基、氨基烷基、单-或二-烷基氨基烷基)、叠氮化物、腈(例如氰基、氰基烷基)、硝基;含硫基团如硫醇、硫醚、亚砷和砷(例如烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷硫基烷基、烷基亚磺酰基烷基、烷基磺酰基烷基、芳硫基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳硫基烷基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基烷基);和杂环基团。特别优选的烷基的任选取代基是氨基。本文中与术语“烷基”组合使用的术语“酸”表示“羧基”。

[0034] 单独或和其它基团组合的术语“杂芳基”表示具有至少一个芳族环的 5 至 12 个环原子的单环或双环基团,所述芳族环含有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的环杂原子,其余的环原子为 C。杂芳基的实例为吡啶基,吡嗪基和嘧啶基。杂芳基的 1 个或 2 个环碳原子可以被羰基代替。上述杂芳基可以被 1、2 或 3 个取代基、优选 1 个或 2 个取代基独立地取代,所述取代基例如,卤素,羟基, C_{1-6} 烷基,卤代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基, C_{1-6} 烷硫基,氨基,氨基 C_{1-6} 烷基,单-或二-取代的氨基- C_{1-6} 烷基,硝基,氰基,酰基,氨基甲酰基,单-或二-取代的氨基,氨基羰基,单-或二-取代的氨基-羰基,氨基羰基 C_{1-6} 烷氧基,单-或二-取代的氨基-羰基- C_{1-6} 烷氧基,羟基- C_{1-6} 烷基,羧基, C_{1-6} 烷氧基羰基,芳基 C_{1-6} 烷氧基,杂芳基 C_{1-6} 烷氧基,杂环基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷氧基,氨基甲酰基 C_{1-6} 烷氧基和羧基 C_{1-6} 烷氧基,优选卤素,羟基, C_{1-6} 烷基,卤代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基, C_{1-6} 烷硫基,氨基,单- C_{1-6} 烷基取代的氨基,二- C_{1-6}

烷基取代的氨基,氨基 C_{1-6} 烷基,单 $-C_{1-6}$ 烷基取代的氨基 $-C_{1-6}$ 烷基,二 $-C_{1-6}$ 烷基取代的氨基 $-C_{1-6}$ 烷基,硝基,氨基甲酰基,单-或二-取代的氨基-羰基,羟基 $-C_{1-6}$ 烷基,羧基, C_{1-6} 烷氧基羰基和氰基。

[0035] 低级烷基可以是取代或未取代的,优选未取代的。在取代的情况下,通常存在例如 1 到 3 个取代基,优选 1 个取代基。

[0036] 本文使用的术语“烷氧基”表示烷基 $-O-$,并且“烷酰基”表示烷基 $-CO-$ 。烷氧基取代基或者含烷氧基的取代基可以被例如一个以上的烷基取代。

[0037] 本文使用的术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘基团,优选氟、氯或溴基团,更优选氟或氯基团。

[0038] 本文使用的术语“ $O-$ 连接的氨基酸”表示天然的或合成的任何氨基酸,其经由所述氨基酸的羧基的氧、优选经由所述氨基酸的羧基末端的羧基连接至分子。氨基酸的优选实例为 (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸, (2S,3S)-2-氨基-3-甲基-戊酸和 (S)-2-氨基-丙酸。

[0039] “药用盐”是指常规的酸加成盐或者碱加成盐,这些盐保持了式 I 化合物的生物有效性和性质并且是由合适的有机或无机酸或者有机或无机碱形成的。酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸,以及衍生自有机酸的那些,所述有机酸如对甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸等。碱加成盐的实例包括衍生自铵、钾、钠和氢氧化季铵例如氢氧化四甲铵的那些。将药物化合物(即,药)化学改性成盐是公知的技术,其用于试图改善包括物理或化学稳定性的性质,例如,化合物的吸湿性,流动性或者溶解性。参见,例如, H. Ansel 等,《药物剂型和递药系统 (Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)》,(第 6 版,1995),196 和 1456-1457 页。优选盐酸盐。

[0040] “药用酯”是指含有羧基的式 I 化合物的常规酯化的化合物,该酯保留了式 I 化合物的生物效力和性质并且在体内解离成相应的活性羧酸。在体内解离(在这种情况下,水解)成相应的羧酸的酯基的实例是其中氢被低级烷基取代的那些,所述低级烷基任选被例如杂环、环烷基等取代。取代的低级烷基酯的实例是其中低级烷基被吡咯烷、哌啶、吗啉、N-甲基哌啶等取代的那些。在体内被解离的基团可以是,例如,乙基、吗啉代乙基和二乙基氨基乙基。与本发明相关, $-CONH_2$ 类似于酯,因为 $-NH_2$ 在体内可以被裂开并且被羟基取代,形成相应的羧酸。

[0041] 在本发明的方法的实施中,将有效量的任何一种本发明化合物或者任何本发明化合物的组合或者其药用盐或酯,经由本领域已知的普通和可接受的方法中的任一种,单独或者组合地给药。因此,可以将化合物或组合物以以下方式给药:经口(例如,口腔),舌下,肠胃外(例如,肌肉、静脉或者皮下),直肠(例如,采用栓剂或洗剂),透皮(例如,皮肤电穿孔)或者吸入(例如,采用气雾剂),并且采用固体、液体或者气体剂型的形式,包括片剂和悬浮剂。给药可以采用连续治疗以单个单位剂量形式进行,或者随意以单剂量治疗。治疗组合物也可以是与亲脂性盐如 pamoic acid 结合的油状乳液或分散体形式,或者用于皮下或肌肉给药的可生物降解的缓释组合物形式。

[0042] 制备其组合物的有用药物载体可以是固体、液体或气体;因此,组合物的形式可以为片剂、丸剂、胶囊、栓剂、粉末、肠衣的或其它保护的制剂(例如结合在离子交换树脂上或

者包装在脂蛋白泡囊中)、缓释制剂、溶液、混悬液、酞剂、气雾剂等。载体可以选自各种油类,包括石油、动物油、植物油或者合成油,例如,花生油、豆油、矿物油、芝麻油等。水、盐水、水性葡萄糖和二元醇是优选的液体载体,特别是(在与血液等渗时)用于注射液。例如,静脉内给药的制剂包含一种或多种活性成分的无菌水溶液,其是通过将一种或多种固体活性成分溶解在水中以制备水溶液,并且使该溶液无菌而制备的。合适的药物赋形剂包括淀粉、纤维素、葡萄糖、乳糖、滑石、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅石、硬脂酸镁、硬脂酸钠、甘油一硬脂酸酯、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。组合物可以加入常规的药物添加剂,如防腐剂,稳定剂、湿润或乳化剂、改变渗透压的盐、缓冲剂等。合适的药物载体和它们的制剂描述于 E. W. Martin 的《雷明顿的药物科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)》。在任何情况下,这些组合物将含有有效量的活性化合物以及合适的载体,以制备合适的剂型用于向接受者进行合适的给药。

[0043] 药物制剂还可以含有防腐剂,增溶剂,稳定剂,润湿剂,乳化剂,甜味剂,着色剂,调味剂,改变渗透压的盐,缓冲剂,包衣剂或者抗氧化剂。它们也可以含有其它的治疗上有价值的物质,包括除了式 I 的那些以外的另外的活性成分。

[0044] 按照本发明的化合物的“治疗有效量”或“剂量”可以在宽限度内变化并且可以以本领域已知的方式测定。该剂量将在每个具体的情形中针对个体需要而调整,包括给药的具体化合物,给药途径,治疗病症,以及被治疗的患者。通常,在口服或肠胃外给药于重约 70Kg 的成人患者的情形中,约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg 的日剂量应当是适当的,尽管在有迹象表明时可以超过上限。剂量优选为约 0.3mg/kg 至约 10mg/kg 每天。优选的剂量可以为约 0.70mg/kg 至约 3.5mg/kg 每天。日剂量可以作为单剂量或分剂量给药,或者对于肠胃外给药,它可以作为连续输注给予。

[0045] 优选其中 R^1 是 $-OC(O)-R^2$ 的式 (I) 化合物。

[0046] 还优选式 (I) 化合物,其中 R^1 是 $-OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-OC(O)CH[CH(CH_3)(CH_2CH_3)]NH_2$ 或 $-OC(O)CH(CH_3)NH_2$ 。

[0047] 优选其中 R^2 是低级烷基的式 (I) 化合物。

[0048] 还优选式 (I) 化合物,其中 R^2 是环烷基,杂环烷基, $-(CH_2)_n-$ 杂环烷基,芳基,杂芳基或 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基。

[0049] 进一步优选其中 R^2 是环戊烷基的式 (I) 化合物。

[0050] 而且,优选其中环烷基被低级烷基取代的式 (I) 化合物。

[0051] 优选式 (I) 化合物,其中 R^2 是甲基,乙基,叔-丁基,丙基,异丙基,甲氧基,吗啉基,苯基,吡嗪基,嘧啶基,氨基-哌嗪基, $-CH_2-$ 吗啉基,羧基乙基,吡啶基-甲基,吡啶基,环戊烷基,氨基-乙基,氨基-甲基-丙基或氨基-甲基-丁基。

[0052] 还优选式 (I) 化合物,其中 R^2 是吗啉基, $-CH_2-$ 吗啉基或 $-CH_2-N-$ 甲基哌嗪基;

[0053] 优选式 (I) 化合物,其中杂环烷基或 $-CH_2-$ 杂环烷基被低级烷基取代。

[0054] 另外,优选其中 R^2 是苯基的式 (I) 化合物。

[0055] 而且,优选其中 R^2 是吡嗪基、嘧啶基或吡啶基的式 (I) 化合物。

[0056] 在本发明一个特别优选的实施方案中,式 (I) 化合物选自:

[0057] 2-[3,5-二氯-4-(1-羟甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈;

- [0058] 乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0059] 2,2-二甲基-丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0060] 丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0061] 异丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0062] 吗啉-4-甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0063] 苯甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0064] 吡嗪-2-甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0065] 嘧啶-5-甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0066] 丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0067] (4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0068] 吗啉-4-基-乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0069] 琥珀酸单-{3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲基}酯;
- [0070] 吡啶-3-基-乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0071] 异烟酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0072] (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0073] (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯盐酸盐;
- [0074] (2S,3S)-2-氨基-3-甲基-戊酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0075] (2S,3S)-2-氨基-3-甲基-戊酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯盐酸盐;
- [0076] 环戊烷甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;
- [0077] (S)-2-氨基-丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,

2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;

[0078] (S)-2-氨基-丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯盐酸盐;

[0079] 碳酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯乙酯;和

[0080] 磷酸单-{3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲基}酯。

[0081] 在本发明的另一个优选实施方案中,式(I)化合物选自:

[0082] 乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;

[0083] 异丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;

[0084] 吗啉-4-甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;

[0085] 吡嗪-2-甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;

[0086] 吗啉-4-基-乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯;和

[0087] 琥珀酸单-{3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲基}酯。

[0088] 特别优选的是化合物异丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯。

[0089] 本发明还涉及包含式(I)化合物和药用载体和/或辅剂的药物组合物。

[0090] 而且,本发明涉及用作治疗活性物质的式(I)化合物。

[0091] 用作治疗和/或预防由甲状腺激素受体激动剂调节的疾病的活性物质的根据式(I)的化合物也是本发明的一个目的。

[0092] 本发明还涉及用作治疗活性物质的式(I)化合物,所述治疗活性物质用于治疗 and / 或预防性治疗肥胖、高脂血症、高胆固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝脂肪变性、动脉粥样硬化、心血管疾病、甲状腺功能减退或甲状腺癌。

[0093] 同样作为本发明一部分的是用于治疗 and / 或预防性治疗由甲状腺激素受体激动剂调节的疾病的方法,特别是用于治疗 and / 或预防性治疗肥胖、高脂血症、高胆固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝脂肪变性、动脉粥样硬化、心血管疾病、甲状腺功能减退或甲状腺癌的方法,该方法包括给药有效量的式(I)化合物。

[0094] 式(I)化合物用于治疗 and / 或预防性治疗由甲状腺激素受体激动剂调节的疾病的用途是本发明的一个目的。

[0095] 而且,式(I)化合物用于治疗 and / 或预防性治疗肥胖、高脂血症、高胆固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝脂肪变性、动脉粥样硬化、心血管疾病、甲状腺功能减退或甲状腺癌的用途是本发明的一个目的。

[0096] 本发明涉及式(I)化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防性

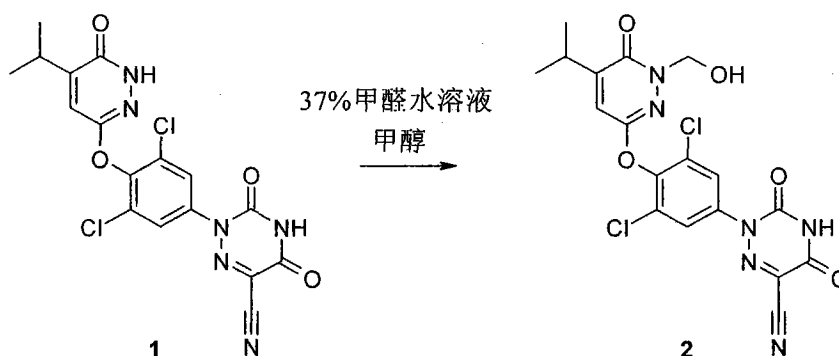
治疗由甲状腺激素受体激动剂调节的疾病。

[0097] 另外,本发明涉及式(I)化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防性治疗肥胖、高脂血症、高胆固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝脂肪变性、动脉粥样硬化、心血管疾病、甲状腺功能减退或甲状腺癌。

[0098] 本发明的化合物可以由可商购的原料开始并且采用本领域技术人员已知的普通合成技术和程序制备。色谱供应和设备可以购自这样的公司,例如 AnaLogix, Inc, 伯灵顿, 威斯康星 ;Biotage AB, 夏洛茨维尔, 弗吉尼亚 ;Analytical Sales and Services, Inc., Pompton Plains, 新泽西州 ;TeledyneIsco, 林肯, 新英格兰 ;VWR International, 布里奇波特, 新泽西州 ;和 Multigram II Mettler Toledo Instrument Newark, DE。Biotage 和 ISCO 柱是标准色谱法中使用的预装的硅胶柱。化学品可以购自如下公司,例如 Aldrich, Argonaut Technologies, VWR and Lancaster。下面略述的是适合制备这样的化合物的反应方案。进一步的示例见下面详述的具体实施例。

[0099] 方案 1

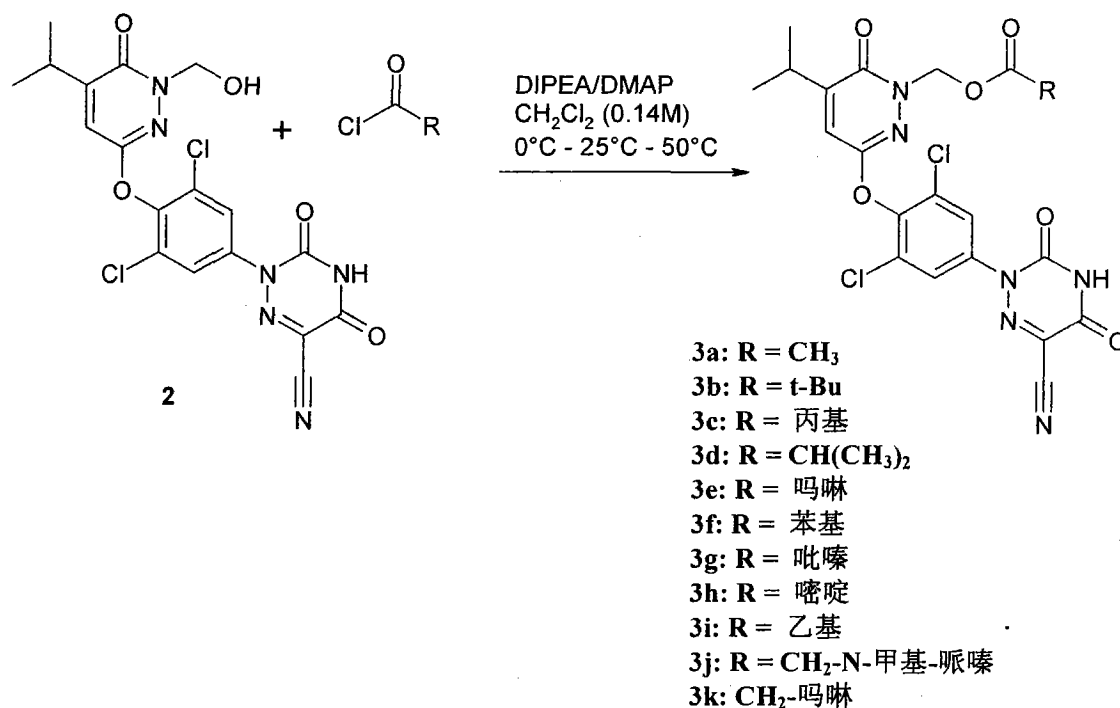
[0100]



[0101] 化合物 1 的合成描述于 Haynes, N-E. 等的 PCT 国际申请 (2007)W0009913A1 中。化合物 2 的合成概述于方案 1。将化合物 1 在高温下用在甲醇中的甲醛水溶液处理,得到化合物 2(方案 1)(参见,例如 Dunn, J. P. 等的 PCT 国际申请 (2005)WO 090317A1)。

[0102] 方案 2

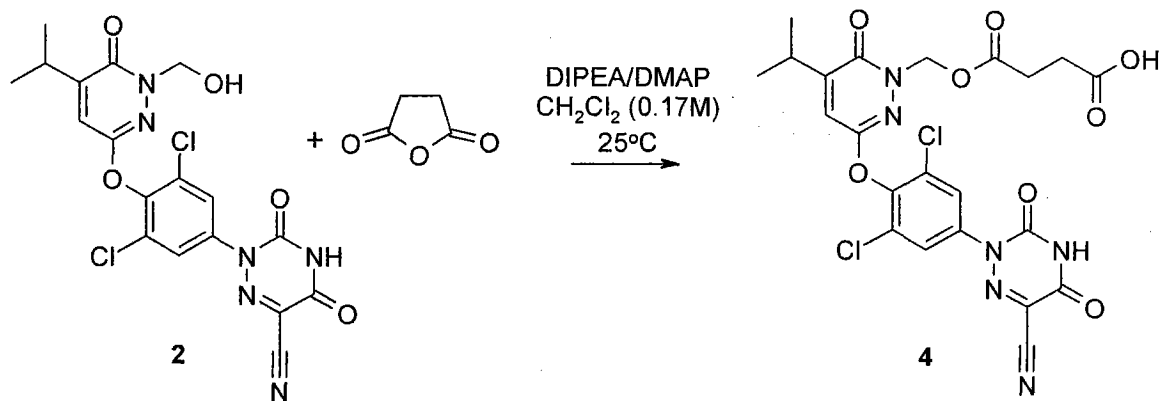
[0103]



[0104] 化合物 3a-k 按照方案 2 中概述的反应合成。将化合物 2 用碱和 4-N,N-二甲基氨基吡啶处理,接着用各种酰氯处理,得到化合物 3a-k(参见例如, Dunn, J. P. 等的 PCT 国际申请 (2005)WO 090317A1)。

[0105] 方案 3

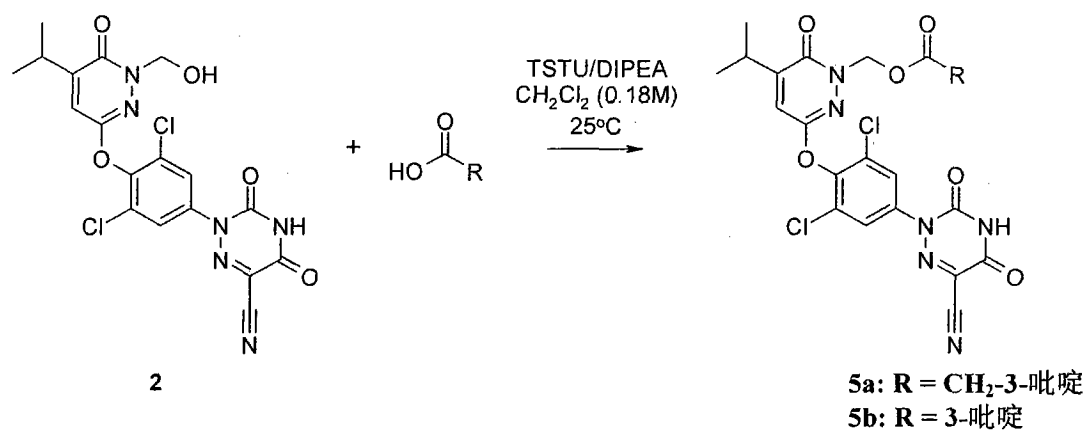
[0106]



[0107] 化合物 4 按照方案 3 所概述的反应合成。将化合物 2 用碱和 4-N,N-二甲基氨基吡啶处理,接着用琥珀酸酐处理,得到化合物 4(参见例如, Dunn, J. P. 等的 PCT 国际申请 (2006)US 0025462A1)。

[0108] 方案 4

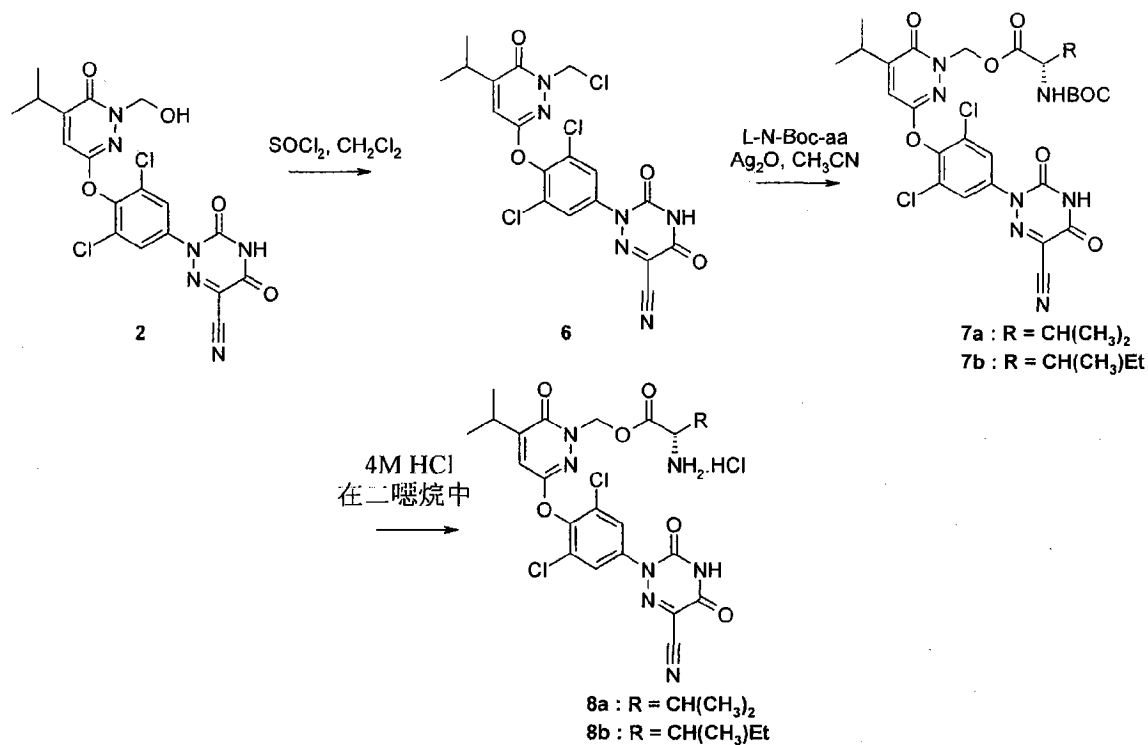
[0109]



[0110] 化合物 5a 和 5b 按照方案 4 所概述的反应合成。将酸用 N, N, N', N' - 四甲基 -O-(N-琥珀酰亚胺基) 脲鎓四氟硼酸盐和碱活化, 接着用吡啶-3-基-乙酸和异烟酸处理, 分别得到化合物 5a 和 b (参见例如, Bannwarth, W. 等, Tet. Lett., 1991, 32(9), 1157-1160)。

[0111] 方案 5

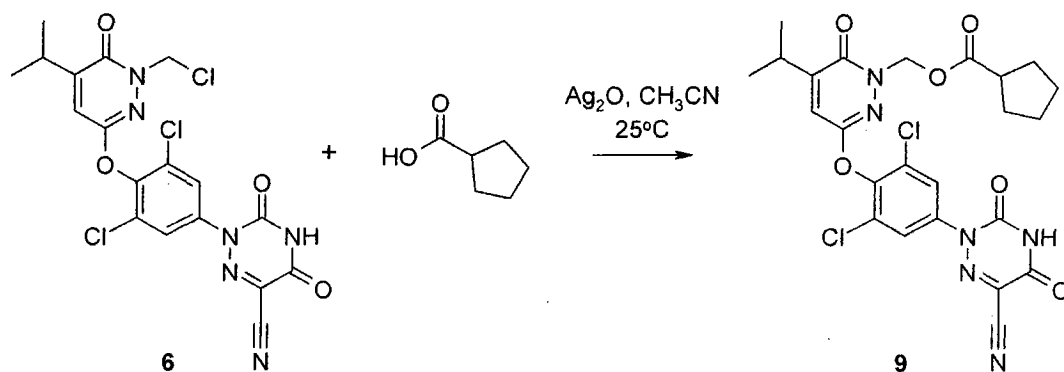
[0112]



[0113] 化合物 8a 和 8b 按照方案 5 所概述的反应合成。将化合物 2 的羟基转化成氯衍生物 (参见例如, Pesquet, A. 等, Org. and Biomol. Chem., 2005, 3(21), 3937-3947)。将化合物 6 的氯化物在氧化银 (I) 存在下用相应的 N-叔-丁氧羰基保护的氨基酸置换 (参见例如, Ermolenko, L. 等, J. Org. Chem, 2006, 71(2), 693-703)。在酸性条件下除去叔-丁氧基保护基, 提供化合物 8a 和 8b (参见例如, Dunn, J. P. 等的 PCT 国际申请 (2005) WO 090317A1)。

[0114] 方案 6

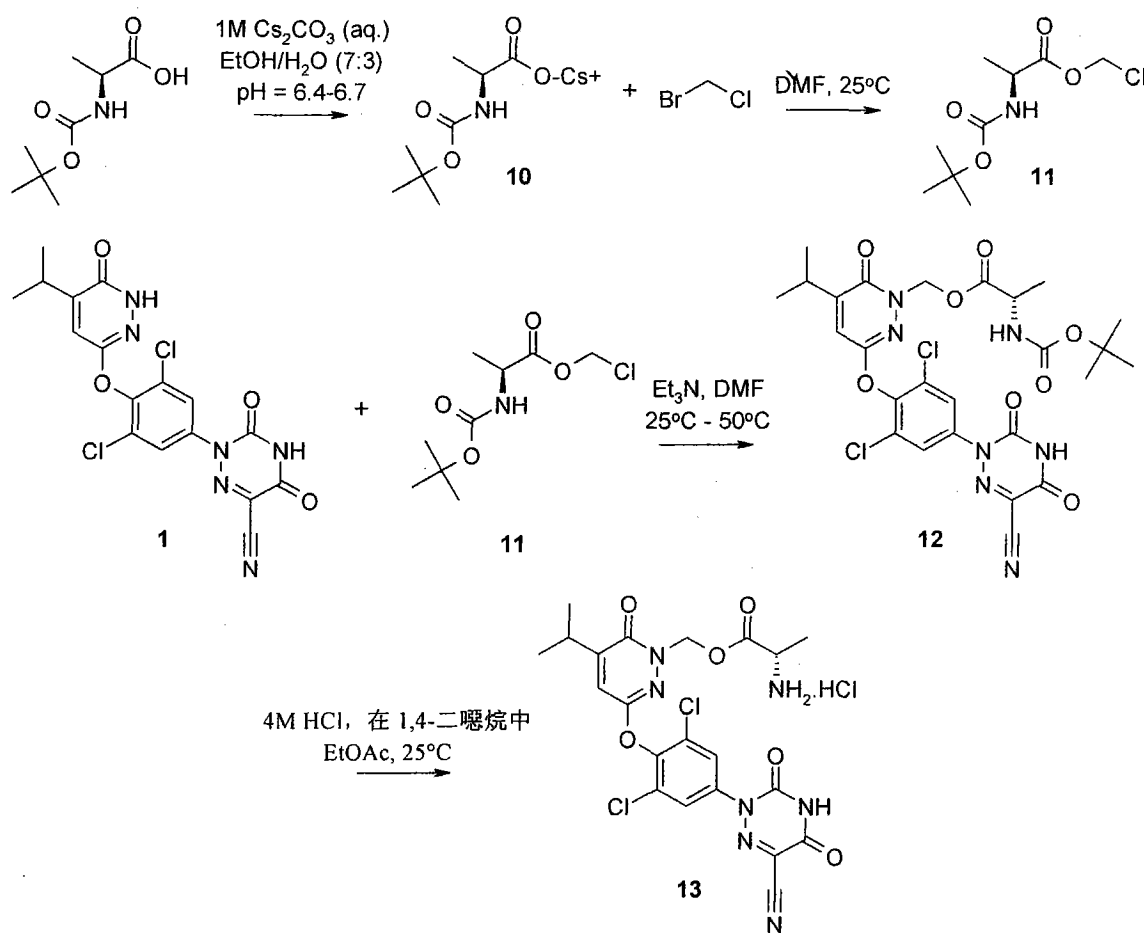
[0115]



[0116] 化合物 9 按照方案 6 所概述的反应合成。将化合物 6 的氯化物在氧化银 (I) 存在下用环戊烷甲酸置换 (参见例如, Ermolenko, L. 等, J. Org. Chem, 2006, 71 (2), 693-703)。

[0117] 方案 7

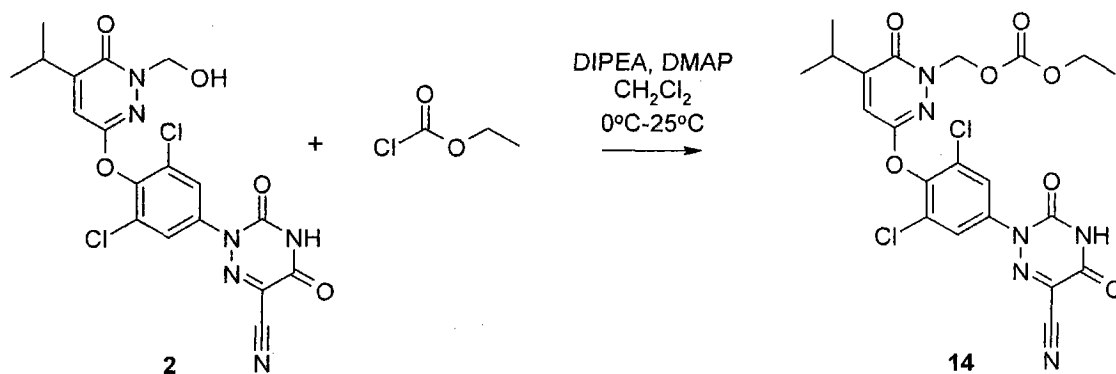
[0118]



[0119] 化合物 12 按照方案 7 所概述的一系列反应合成。使用 Gomes, P. 等, Syn. Comm., 2003, 33(10), 1683-1693 所述的程序, 通过首先生成原料 (S)-2-叔-丁氧羰基氨基-丙酸的铯盐, 接着是溴-氯-甲烷的溴化物置换, 制备氯-甲基醚, 即化合物 11。然后在碱性条件下用化合物 1 的吡嗪酮胺置换化合物 11 的氯化物, 提供化合物 12 (参见例如, Gomes, P. 等, Syn. Comm., 2003, 33(10), 1683-1693)。在酸性条件下除去叔-丁氧基保护基, 提供化合物 13 (参见例如, Dunn, J. P. 等的 PCT 国际申请 (2005) WO 090317A1)。

[0120] 方案 8

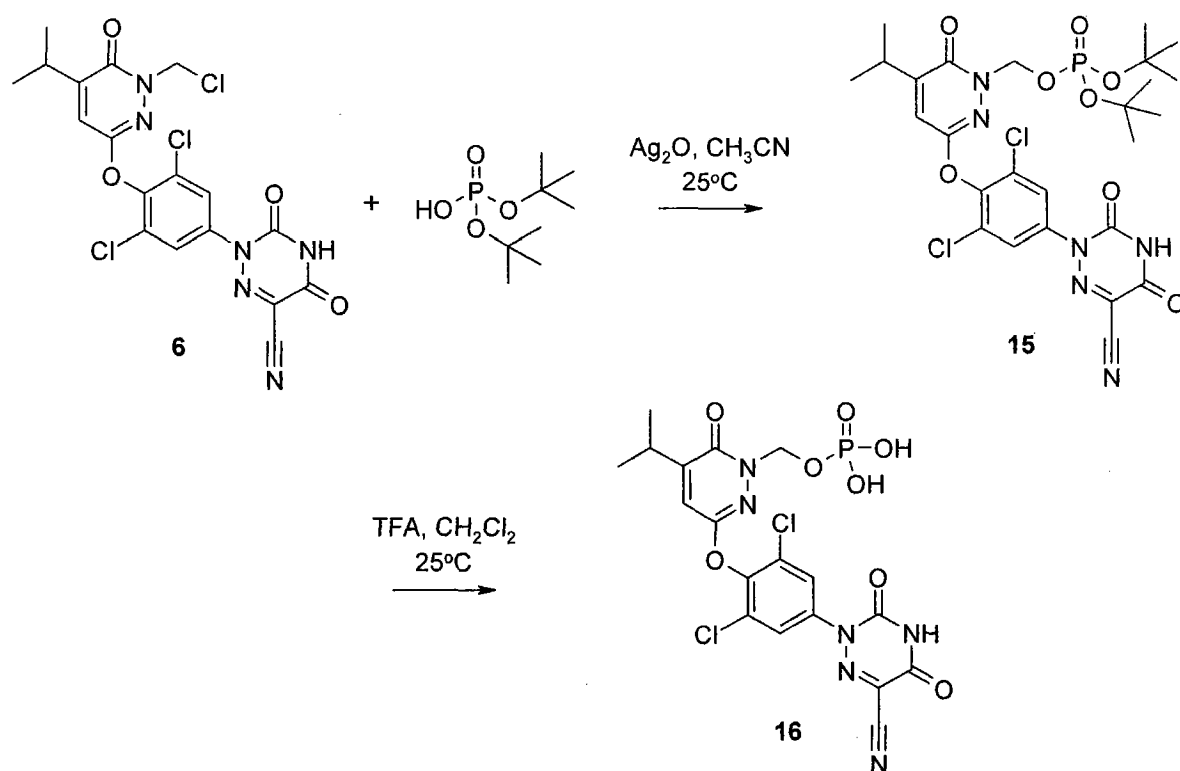
[0121]



[0122] 化合物 14 按照方案 8 所概述的反应合成。将化合物 2 用碱和 4-N,N-二甲基氨基吡啶处理,接着用氯甲酸乙酯处理,得到化合物 14(参见例如, Dunn, J. P. 等的 PCT 国际申请 (2005)WO 090317A1)。

[0123] 方案 9

[0124]

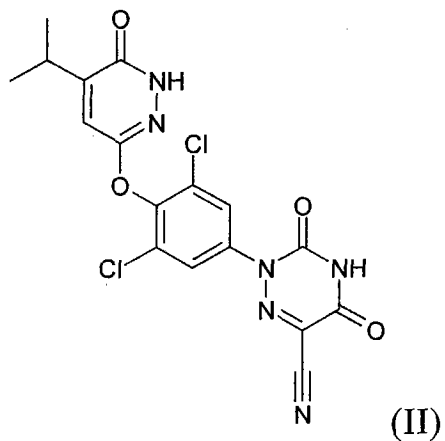


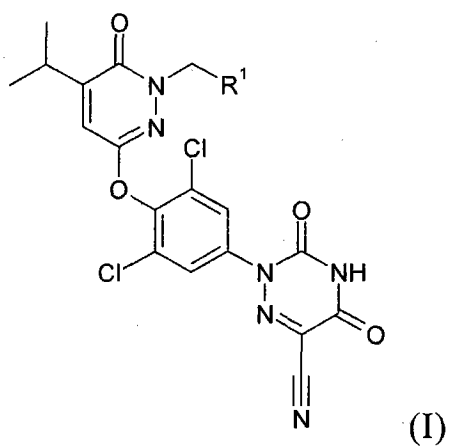
[0125] 化合物 16 按照方案 9 所概述的反应合成。将化合物 6 的氯化物在氧化银 (I) 存在下用磷酸二-叔-丁基酯置换(参见例如, Ermolenko, L. 等, J. Org. Chem, 2006, 71(2), 693-703)。按照以下文献先例合成磷酸二-叔-丁基酯(参见例如, Zwierzak, A. 等, tetrahedron, 1971, 27, 3163-3170)。然后使用标准酸性条件除去叔-丁基保护基, 得到化合物 16(参见例如, Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts, 有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis) (1991 年第二版), John Wiley and Sons, Inc.)。

[0126] 本发明还涉及用于制备式 (I) 化合物的方法, 该方法包括以下步骤之一:

[0127] a) 在甲醇存在下, 式 (II) 化合物的反应,

[0128]





[0136] 其中

[0137] R^1 是 $-OC(O)-R^2$;

[0138] R^2 是低级烷基, 烷氧基, 烷基酸, 环烷基, 杂环烷基, $-(CH_2)_n-$ 杂环烷基, 芳基, 杂芳基或 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基 ;

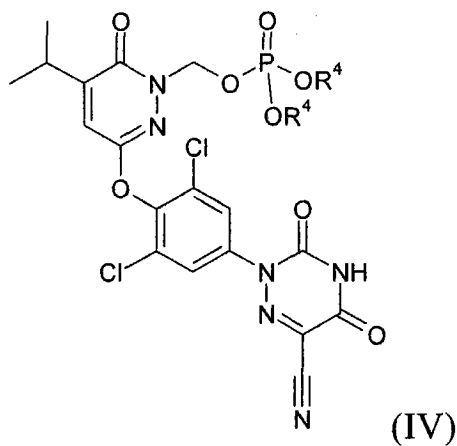
[0139] n 是 0 或 1 ;

[0140] 并且其中

[0141] R^3 是卤素或羟基 ;

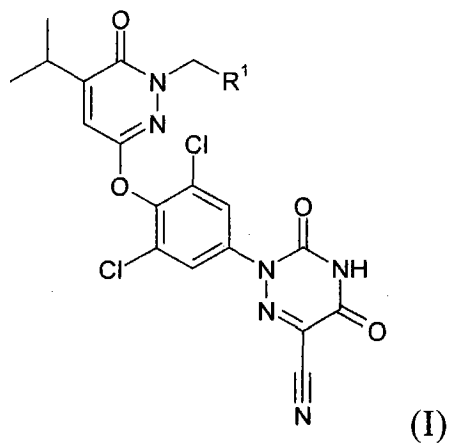
[0142] c) 在酸、优选三氟乙酸的存在下, 式 (IV) 化合物的反应,

[0143]



[0144] 以得到式 (I) 化合物

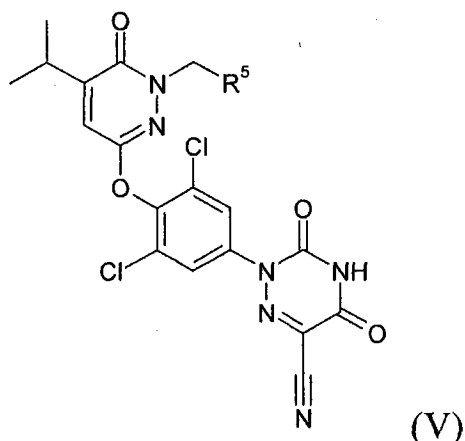
[0145]



[0146] 其中 R^1 是 $-OP(O)(OH)_2$ 并且其中 R^4 是低级烷基；

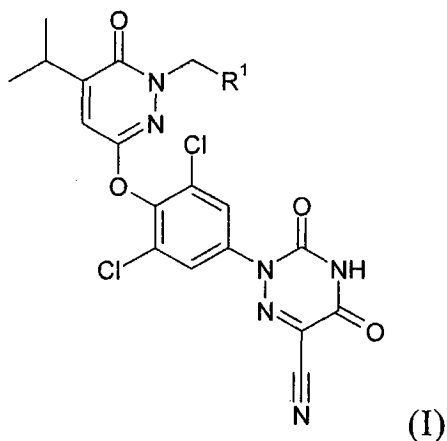
[0147] d) 在酸、优选盐酸的存在下，根据式 (V) 的化合物的反应，

[0148]



[0149] 以得到式 (I) 化合物

[0150]



[0151] 其中 R^1 是 O-连接的氨基酸并且其中 R^5 是 N-保护的 O-连接的氨基酸。

[0152] 本文使用的术语“N-保护的 O-连接的氨基酸”是指如上定义的 O-连接的氨基酸，其 α 氨基被合适的保护基保护，所述保护基选自芳族氨基甲酸酯-型保护基，如烯丙氧羰基，苄氧羰基 (Z) 和取代的苄氧羰基，如对-氯苄氧羰基，对-硝基苄氧羰基，对-溴苄氧羰基，对-联苯-异丙氧羰基，9-芴基甲氧羰基 (Fmoc) 和对-甲氧基苄氧羰基 (Moz)；脂肪族氨基甲酸酯-型保护基，如叔-丁氧基羰基 (Boc)，二异丙基甲氧羰基，异丙氧羰基和烯丙氧羰基。

[0153] 在本发明方法的一个优选实施方案中， R^4 是叔-丁基。

[0154] 本发明还涉及用本发明方法制备的式 (I) 化合物。

[0155] 式 (I) 化合物是甲状腺激素前药。TR/RXR/GRIP 试验用于测试式 (I) 化合物，如下面的实施例所示。因此，测试的前药化合物不是甲状腺激素受体激动剂，其 $EC_{50} > 50 \mu M$ 。然而，通过在体外或体内转化成式 (Ia) 化合物，式 (I) 化合物显示出类似的，并且在某些情形中改进的体内性质。

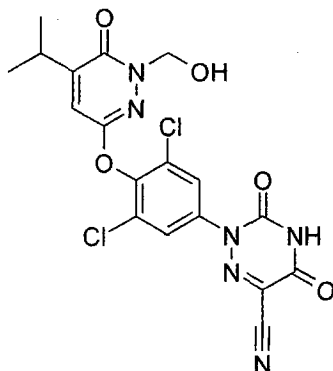
[0156] 在下列实施例中将进一步描述本发明，这些实施例仅是为了举例说明而不是限制本发明的范围。

实施例

[0157] 实施例 1

[0158] 2-[3,5-二氯-4-(1-羟甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈

[0159]

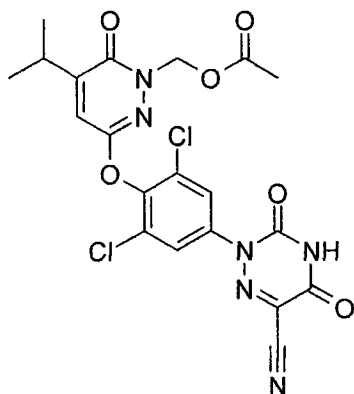


[0160] 将2-[3,5-二氯-4-(5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈(2.0g, 4.60mmol)在甲醇(30mL)中的溶液用37%甲醛水溶液(7.5mL, 100.72mmol)处理。将得到的混合物加热到100℃,历时18h。此时,将反应混合物冷却到25℃并且用水稀释。将得到的沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并且真空干燥,得到2-[3,5-二氯-4-(1-羟甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈(1.97g, 92%),为浅黄色固体。ES⁺-HRMSm/e :C₁₈H₁₄N₆O₅Cl₂(M+H⁺) 计算值 465.0476,实测 465.0475。

[0161] 实施例 2

[0162] 乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯

[0163]



[0164] 将冷却到0℃的2-[3,5-二氯-4-(1-羟甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈(200mg, 0.43mmol), N,N-二异丙基乙胺(0.23mL, 1.29mmol)和4-N,N-二甲基氨基吡啶(25.8mg, 0.21mmol)在二氯甲烷(3.0mL)中的溶液用乙酰氯(33.5μL, 0.47mmol)处理。将反应混合物温热至25℃,历时3.5h。然后将反应混合物温热至40℃并且搅拌过夜。此时,将反应混合物冷却到25℃然后在二氯甲烷(100mL)和水(100mL)之间分配。然后将有机物用1N

盐酸水溶液 (3x 100mL), 水 (1x 100mL) 和饱和氯化钠水溶液 (1x 100mL) 洗涤。将有机物用硫酸镁干燥, 过滤, 清洗并且真空浓缩。ISCO CombiFlash 色谱 (40g, 0.5-4.0% 甲醇 / 二氯甲烷) 提供乙酸 3-[2,6- 二氯 -4-(6- 氰基 -3,5- 二氧代 -4,5- 二氢 -3H-[1,2,4] 三嗪 -2- 基) - 苯氧基] -5- 异丙基 -6- 氧代 -6H- 哒嗪 -1- 基甲酯 (45.9mg, 21%), 为黄色固体。ES⁺-HRMS m/e :C₂₀H₁₆N₆O₆Cl₂(M+H⁺) 计算值 507.0581, 实测 507.0582。

[0165] 实施例 3

[0166] 2,2- 二甲基 - 丙酸 3-[2,6- 二氯 -4-(6- 氰基 -3,5- 二氧代 -4,5- 二氢 -3H-[1,2,4] 三嗪 -2- 基) - 苯氧基] -5- 异丙基 -6- 氧代 -6H- 哒嗪 -1- 基甲酯

[0167] 使用实施例 2 中描述的方法, 由 2,2- 二甲基 - 丙酰氯获得 2,2- 二甲基 - 丙酸 3-[2,6- 二氯 -4-(6- 氰基 -3,5- 二氧代 -4,5- 二氢 -3H-[1,2,4] 三嗪 -2- 基) - 苯氧基] -5- 异丙基 -6- 氧代 -6H- 哒嗪 -1- 基甲酯, 为黄色固体 (58.5mg, 25%); ES⁺-HRMS m/e :C₂₃H₂₂N₆O₆Cl₂(M+H⁺) 计算值 549.1051, 实测 549.1049。

[0168] 实施例 4

[0169] 丁酸 3-[2,6- 二氯 -4-(6- 氰基 -3,5- 二氧代 -4,5- 二氢 -3H-[1,2,4] 三嗪 -2- 基) - 苯氧基] -5- 异丙基 -6- 氧代 -6H- 哒嗪 -1- 基甲酯

[0170] 使用实施例 2 中描述的方法, 由丁酰氯获得丁酸 3-[2,6- 二氯 -4-(6- 氰基 -3,5- 二氧代 -4,5- 二氢 -3H-[1,2,4] 三嗪 -2- 基) - 苯氧基] -5- 异丙基 -6- 氧代 -6H- 哒嗪 -1- 基甲酯, 为黄色固体 (55mg, 24%); ES⁺-HRMS m/e :C₂₂H₂₀N₆O₆Cl₂(M+H⁺) 计算值 535.0894, 实测 535.0891。

[0171] 实施例 5

[0172] 异丁酸 3-[2,6- 二氯 -4-(6- 氰基 -3,5- 二氧代 -4,5- 二氢 -3H-[1,2,4] 三嗪 -2- 基) - 苯氧基] -5- 异丙基 -6- 氧代 -6H- 哒嗪 -1- 基甲酯

[0173] 使用实施例 2 中描述的方法, 由异丁酰氯获得异丁酸 3-[2,6- 二氯 -4-(6- 氰基 -3,5- 二氧代 -4,5- 二氢 -3H-[1,2,4] 三嗪 -2- 基) - 苯氧基] -5- 异丙基 -6- 氧代 -6H- 哒嗪 -1- 基甲酯, 为黄色固体 (91.7mg, 40%); ES⁺-HRMS m/e :C₂₂H₂₀N₆O₆Cl₂(M+H⁺) 计算值 535.0894, 实测 535.0891。

[0174] 实施例 6

[0175] 吗啉 -4- 甲酸 3-[2,6- 二氯 -4-(6- 氰基 -3,5- 二氧代 -4,5- 二氢 -3H-[1,2,4] 三嗪 -2- 基) - 苯氧基] -5- 异丙基 -6- 氧代 -6H- 哒嗪 -1- 基甲酯

[0176] 使用实施例 2 中描述的方法, 由吗啉 -4- 碳酰氯获得吗啉 -4- 甲酸 3-[2,6- 二氯 -4-(6- 氰基 -3,5- 二氧代 -4,5- 二氢 -3H-[1,2,4] 三嗪 -2- 基) - 苯氧基] -5- 异丙基 -6- 氧代 -6H- 哒嗪 -1- 基甲酯, 为灰白色固体 (34.2mg, 14%); ES⁺-HRMS m/e :C₂₃H₂₁N₇O₇Cl₂(M+H⁺) 计算值 578.0953, 实测 578.0952。

[0177] 实施例 7

[0178] 苯甲酸 3-[2,6- 二氯 -4-(6- 氰基 -3,5- 二氧代 -4,5- 二氢 -3H-[1,2,4] 三嗪 -2- 基) - 苯氧基] -5- 异丙基 -6- 氧代 -6H- 哒嗪 -1- 基甲酯

[0179] 使用实施例 2 中描述的方法, 由苄基氯获得苯甲酸 3-[2,6- 二氯 -4-(6- 氰基 -3,5- 二氧代 -4,5- 二氢 -3H-[1,2,4] 三嗪 -2- 基) - 苯氧基] -5- 异丙基 -6- 氧代 -6H- 哒嗪 -1- 基甲酯, 为黄色固体 (109.1mg, 45%); ES⁺-HRMS m/e :C₂₆H₁₈N₆O₆Cl₂(M+H⁺) 计算值

569.0738, 实测 569.0736。

[0180] 实施例 8

[0181] 吡嗪-2-甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯

[0182] 使用实施例 2 中描述的方法,由吡嗪-2-碳酰氯(如 J. Med. Chem., 1995, 38(20), 3902-3907 所述制备),获得吡嗪-2-甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯,为浅黄色固体(141.2mg, 57%); ES^+ -HRMS m/e : $C_{23}H_{16}N_8O_6Cl_2(M+H^+)$ 计算值 571.0643, 实测 571.0641。

[0183] 实施例 9

[0184] 嘧啶-5-甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯

[0185] 使用实施例 2 中描述的方法,由嘧啶-5-碳酰氯(如 J. Heterocyclic Chem., 1985, 22, 437-439 所述制备),获得嘧啶-5-甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯,为白色固体(54.2mg, 21%); ES^+ -HRMS m/e : $C_{23}H_{16}N_8O_6Cl_2(M+H^+)$ 计算值 571.0643, 实测 571.0642。

[0186] 实施例 10

[0187] 丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯

[0188] 使用实施例 2 中描述的方法,由丙酰氯获得丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯,为黄色固体(201.3mg, 60%); ES^+ -HRMS m/e : $C_{21}H_{18}N_6O_6Cl_2(M+H^+)$ 计算值 521.0738, 实测 521.0735。

[0189] 实施例 11

[0190] (4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯

[0191] 使用实施例 2 中描述的方法,由(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酰氯的二盐酸盐获得(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯,为黄色固体(37.4mg, 14.4%); ES^+ -HRMS m/e : $C_{25}H_{26}N_8O_6Cl_2(M+H^+)$ 计算值 605.1425, 实测 605.1427。

[0192] 实施例 12

[0193] 吗啉-4-基-乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯

[0194] 使用实施例 2 中描述的方法,由吗啉-4-基-乙酰氯获得吗啉-4-基-乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯,为灰白色固体(66.8mg, 26%); ES^+ -HRMS m/e : $C_{24}H_{23}N_7O_7Cl_2(M+H^+)$ 计算值 592.1109, 实测 592.1110。

[0195] 实施例 13

[0196] 琥珀酸单-{3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三

CC(C)C1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2C(=O)C(=C(C=C2)OC3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C(=O)C(=C(C=C4)C#N)N4)N3)C(=O)N2)C(=O)OCC(=O)OCC(C)C1=C(C(=O)N1C2=CC(=C(C=C2)Cl)OC3=CC(=C(C=C3)C#N)C(=O)N3C#N)C(=O)N(CN3C=CC=CC=C3)C(=O)OCC4=CC=CC=N4

25

应中加入 2-[3,5-二氯-4-(1-羟甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈 (200mg, 0.42mmol)。将反应混合物在 25℃ 搅拌 18h。此时,将反应混合物用二氯甲烷 (50mL) 稀释并且用水 (3x 150mL) 洗涤。将有机物用硫酸钠干燥,过滤,用二氯甲烷清洗并且真空浓缩。通过 Biotageflash 色谱 (40S, 1-4% 甲醇 / 二氯甲烷),接着超临界流体色谱 (Daicel OD 柱, 60% 甲醇),得到吡啶-3-基-乙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯 (43.2mg, 22%),为黄色固体。ES⁺-HRMS m/e :C₂₅H₁₉N₇O₆Cl₂(M+H⁺) 计算值 584.0847,实测 584.0848。

[0203] 实施例 15

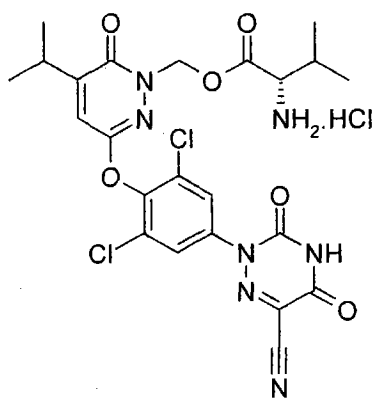
[0204] 异烟酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯

[0205] 使用实施例 14 中描述的方法,由 2-[3,5-二氯-4-(1-羟甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈和异烟酸获得异烟酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯,为浅黄色固体 (43.6mg, 23%);ES⁺-HRMS m/e :C₂₄H₁₇N₇O₆Cl₂(M+H⁺) 计算值 570.0690,实测 570.0686。

[0206] 实施例 16

[0207] (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯盐酸盐

[0208]



[0209] a. 将冷却到 0℃ 的 2-[3,5-二氯-4-(1-羟甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈 (600mg, 1.29mmol) 在四氢呋喃 (9.0mL, 0.14M) 中的溶液用亚硫酰二氯 (0.28mL, 3.84mmol) 处理。使反应混合物缓慢温热到 25℃。将反应混合物在 25℃ 搅拌过夜。此时,将反应混合物真空浓缩。将残余物置于苯中并且再浓缩两次,得到 2-[3,5-二氯-4-(1-氯甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈,为黄色固体。将该物质不经进一步纯化地使用。

[0210] b. 将 25℃ 的 2-[3,5-二氯-4-(1-氯甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈 (0.64mmol) 在乙腈中的溶液用 L-2-叔-丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 (147mg, 0.67mmol) 处理,接着用氧化银 (I) (155.4mg, 0.67mmol) 处理。将反应混合物在黑暗中于 25℃ 搅拌 2 天。此时,将反

应混合物通过celite®垫过滤并且用 90/10 二氯甲烷 / 甲醇溶液 (1x 100mL) 清洗。然后将滤液真空浓缩。ISCO CombiFlash 色谱 (40g, 0.5-4% 甲醇 / 二氯甲烷) 提供 L-2-叔-丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯 (246.1mg, 57.5%), 为棕褐色固体。将该物质不经进一步纯化地使用。

[0211] c. 将 25℃ 的 L-2-叔-丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯 (75.8mg, 0.114mmol) 在乙酸乙酯 (570 μL) 中的溶液用 4M 盐酸在 1,4-二噁烷 (0.18mL, 0.75mmol) 中的溶液处理。将反应溶液在 25℃ 搅拌 4h。此时, 将浑浊的反应混合物通过滤纸过滤, 用乙酸乙酯 (0.5mL) 洗涤。将滤液滴加二乙基醚 (2.0mL) 进行处理。将得到的白色沉淀物用二乙基醚 (3x 2mL) 研磨然后真空干燥。然后将得到的固体用乙醇 (3x 1.5mL) 形成浆液, 浓缩和真空干燥, 得到 (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯盐酸盐 (49.8mg, 72.6%), 为灰白色固体。ES⁺-HRMS m/e : C₂₃H₂₃N₇O₆Cl₂ (M+H⁺) 计算值 564.1160, 实测 564.1164。

[0212] 实施例 17

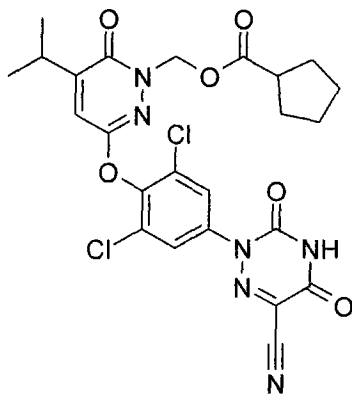
[0213] (2S,3S)-2-氨基-3-甲基-戊酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯盐酸盐

[0214] 使用实施例 16b 和 c 中描述的方法, 由 2-[3,5-二氯-4-(1-氯甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈和 L-2-叔-丁氧羰基氨基-3-甲基-戊酸, 获得 (2S,3S)-2-氨基-3-甲基-戊酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯盐酸盐, 为灰白色固体 (35.8mg, 50.9%); ES⁺-HRMS m/e : C₂₄H₂₅N₇O₆Cl₂ (M+H⁺) 计算值 578.1316, 实测 578.1315。

[0215] 实施例 18

[0216] 环戊烷甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯

[0217]



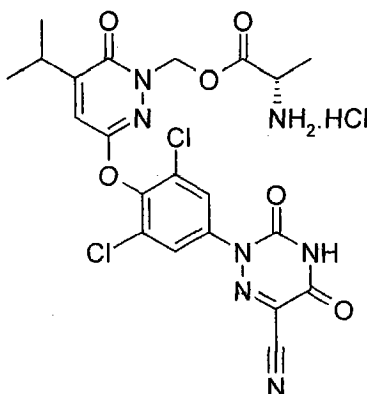
[0218] 将 25℃ 的 2-[3,5-二氯-4-(1-氯甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈 (0.64mmol) 在乙腈 (18mL) 中的溶液用环戊烷甲酸 (73.4 μL, 0.67mmol) 处理, 接着用氧化银 (I) (155.4mg,

0.67mmol) 处理。将反应混合物在黑暗中于 25℃ 搅拌 3 天。此时,将反应物通过celite®垫过滤并且用 90/10 二氯甲烷 / 甲醇溶液 (1x 100mL) 清洗。然后将滤液真空浓缩。Biotage flash 色谱 (40S, 0.5-1.25% 甲醇 / 二氯甲烷), 接着反相色谱 (Pursuit C-18 柱, 乙腈 - 三氟乙酸梯度), 接着冻干, 得到环戊烷甲酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯 (75.7mg, 21%), 为灰白色固体。ES⁺-HRMS m/e : C₂₄H₂₂N₆O₆Cl₂ (M+Na⁺) 计算值 583.0870, 实测 583.0871。

[0219] 实施例 19

[0220] (S)-2-氨基-丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯盐酸盐

[0221]



[0222] 将 25℃ 的 L-2-叔-丁氧羰基氨基-丙酸 (2.83g, 15.0mmol) 在 7 : 3 乙醇 / 水溶液 (75mL) 中的溶液滴加 1M 碳酸铯水溶液进行处理, 直至溶液的 pH 介于 6.4 和 6.7 之间。此时, 将反应溶液真空浓缩并且在高真空下干燥, 得到 L-2-叔-丁氧羰基氨基-丙酸铯盐, 为白色固体 (3.36g, 69%)。将该物质不经进一步纯化地使用。

[0223] b. 将在遮暗通风橱中的 25℃ 的 L-2-叔-丁氧羰基氨基-丙酸铯盐 (1.50g, 4.67mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (14mL) 中的溶液, 经由加液漏斗滴加溴氯甲烷 (31mL, 464.56mmol), 历时 45min, 进行处理。然后将反应混合物用铝箔缠绕并且在 25℃ 搅拌 18h。此时, 将反应物过滤以除去白色沉淀物。用二氯甲烷洗涤沉淀物。将滤液真空浓缩, 然后在高真空下干燥, 得到 L-2-叔-丁氧羰基氨基-丙酸氯甲酯 (1.0g, 90%), 为黄色油状物。将该物质不经进一步纯化地使用。

[0224] c. 将 25℃ 的 2-[3,5-二氯-4-(5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈 (0.63g, 1.45mmol), L-2-叔-丁氧羰基氨基-丙酸氯甲酯 (0.38g, 1.60mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (2.4mL) 中的溶液用三乙胺 (0.41mL, 2.91mmol) 处理。将反应混合物在密封反应容器中加热到 50℃ 18h。此时, 将反应混合物用二氯甲烷 (150mL) 稀释并且用水 (3x 250mL) 洗涤。将合并的有机物用硫酸镁干燥, 过滤, 清洗并且真空浓缩。ISCO CombiFlash 色谱 (40g, 0.5-5.0% 甲醇 / 二氯甲烷) 提供 L-2-叔-丁氧羰基氨基-丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯 (153.3mg, 17%), 为棕色固体。

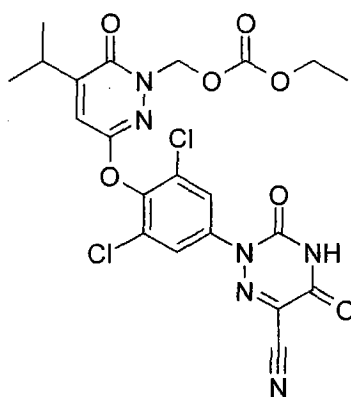
[0225] d. 将 25℃ 的 L-2-叔-丁氧羰基氨基-丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基

甲酯 (153.3mg, 0.24mmol) 在乙酸乙酯 (1.2mL) 中的溶液用盐酸在 1,4-二噁烷 (0.4mL, 1.60mmol) 中的 4M 溶液处理。将反应混合物在 25℃ 搅拌 4.3h。此时, 加入盐酸在 1,4-二噁烷 (0.4mL, 1.60mmol) 中的 4M 溶液的另一部分。将反应混合物在 25℃ 搅拌 18h。此时, 将反应混合物用二乙基醚 (3mL) 稀释然后搅拌 2min。将得到的固体通过过滤收集, 得到棕色固体 (116mg)。将该固体用超临界流体色谱 (WheIk-01 R, R 柱, 30% 甲醇) 纯化, 得到 (S)-2-氨基-丙酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯盐酸盐 (28.3mg, 21%), 为浅黄色固体。ES⁺-HRMS m/e : C₂₁H₁₉N₇O₆Cl₂ (M+H⁺) 计算值 536.0847, 实测 536.0843。

[0226] 实施例 20

[0227] 碳酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯乙酯

[0228]

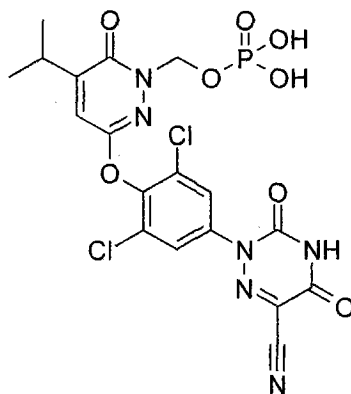


[0229] 将 0℃ 的 2-[3,5-二氯-4-(1-羟甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-[1,2,4] 三嗪-6-腈 (200mg, 0.43mmol), 4-N, N-二甲基氨基吡啶 (25.3mg, 0.21mmol), N, N-二异丙基乙胺 (0.23mL, 1.29mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶液用氯甲酸乙酯 (45 μL, 0.47mmol) 处理。将反应物搅拌, 使其逐步升温到 25℃ 并且在 25℃ 搅拌 48h。此时, 将反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释并且用水 (3x 100mL) 洗涤。将合并的有机物用饱和氯化钠水溶液 (1x 100mL) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤, 清洗并且真空浓缩。ISCO CombiFlash 色谱 (40g, 1-10% 甲醇 / 二氯甲烷), 接着反相色谱 (Pursuit C-18 柱, 乙腈-乙酸铵梯度), 得到碳酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯乙酯 (89.9mg, 39%), 为白色固体。ES⁺-HRMS m/e : C₂₁H₁₈N₆O₇Cl₂ (M+H⁺) 计算值 537.0687, 实测 537.0686。

[0230] 实施例 21

[0231] 磷酸单-{3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4] 三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲基}酯

[0232]



[0233] 将 25℃ 的 2-[3,5-二氯-4-(1-氯甲基-5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈 (0.64mmol) 在乙腈 (18mL) 中的溶液用甲基-膦酸二-叔-丁基酯 (271.8mg, 1.29mmol) 处理,接着用氧化银 (I) (155.9mg, 0.67mmol) 处理。将反应混合物在黑暗中于 25℃ 搅拌 18h。此时,将反应物通过 celite® 垫过滤并且用 90/10 二氯甲烷/甲醇溶液 (1x 100mL) 清洗。然后将滤液真空浓缩。Biotage 色谱 (40S, 1.0-3.5% 甲醇/二氯甲烷), 接着超临界流体色谱, 得到磷酸二-叔-丁基酯 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯 (48mg, 21%), 为不纯的浅黄色固体。将该物质不经进一步纯化地使用。

[0234] b. 将 25℃ 的磷酸二-叔-丁基酯 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯 (44.0mg, 0.067mmol) 在二氯甲烷 (1.0mL, 0.067M) 中的溶液用三氟乙酸 (0.2mL) 处理。将反应混合物在 25℃ 搅拌 20min。此时,将反应混合物真空浓缩,与苯共沸干燥,并且从无水乙醇中浓缩,接着从乙腈和水中冻干,得到磷酸单-{3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧化-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲基}酯 (31.4mg, 86%), 为灰白色固体。产物中存在 0.95 摩尔的残留铵,所述残留铵来自前体的超临界流体纯化中使用的乙酸铵。ES⁺-HRMS m/e: C₁₈H₁₅N₆O₈PCl₂ (M+Na⁺) 计算值 566.9958, 实测 566.9962。

[0235] 实施例 22

[0236] TR/RXR/GRIP 试验

[0237] 在该实施例中,采用 TR/RXR/GRIP 试验来测试代表性的式 (I) 化合物。使用的缩写: H6-TRβ, 具有六个 His 标记的甲状腺激素受体 β 的配体结合结构域; H6-TRα, 具有六个 His 标记的甲状腺激素受体 α 的配体结合结构域; EE-RxRα, 具有 EE- 标记的维生素 A X 受体的配体结合结构域; APC, 别藻蓝素; BSA, 牛血清白蛋白; DMSO, 二甲亚砜。

[0238] 材料

[0239] 将甲状腺激素受体 β 的配体结合结构域 (氨基酸 148-410) (H6-TRβ) 和甲状腺激素受体 α 的配体结合结构域 (氨基酸 202-461) (H6-TRα) 克隆到 E. coli 表达载体 pET28a (Novagen, Milwaukee, WI) 中,该载体含 N-末端的六个 His 序列。将得到的重组六 His 标记的蛋白在 E. coli BL21 (DE3) 细胞中生产。将细胞在 Terrific Broth (自用的自制 Bacto 胰蛋白胨 (3.3%, w/v)、Difco 酵母抽提物 (2.0%, w/v) 和 NaCl (0.5%, w/v) 的培养基) 中生长,使用摇瓶,在 0.2mM IPTG 中于 25℃ 温育 24 小时,收获或者用 5 体积的缓冲液

A(0.05M Tris,0.3M NaCl,1% W/V 甜菜碱,0.01M 咪唑,0.02M β -巯基乙醇,pH 8.0) 溶解。向浆液中加入溶菌酶(1.0mg/ml,Sigma) 和 CompleteProtease Inhibitor Cocktail(Roche Diagnostics GmbH),并且将溶液超声一分钟,在 4℃进行 5 次。将悬浮液在 Ti45 贝克曼转子中以 127,300 RCF 离心 2 小时,并且将上清液装到 NiNTA Agarose(Quigen 30210) 柱上。在用缓冲液 A 洗涤后,用含有 0.25M 咪唑的缓冲液 A 洗脱 H6-TR β 或 H6-TR α 。

[0240] 人类维生素 A 的 X 受体的配体结合结构域(氨基酸 225-462)(RxR α) 被设计为具有 N-末端 His6 和 EE(EFMPME) 标记,在 His6 和 EE 序列之间的凝血酶解离位点,并且被克隆到 pACYC 载体。将得到的 His6-EE- 标记的蛋白在 E. coli 细胞中生产。使用摇瓶,在 0.1mM IPTG 中于 18℃温育 18 小时的条件下生长细胞,将细胞收获并且用 5 体积的缓冲液 B(0.025M Tris,0.3M NaCl,0.02M 咪唑,0.01M β -巯基乙醇,pH 8.0) 悬浮。加入溶菌酶(0.2mg/ml,Sigma) 和 Complete Protease Inhibitor Cocktail(Roche Diagnostics GmbH) 并且在 4℃搅拌 30min。将悬浮液在 4℃超声 30 秒,5 次。将悬浮液在 12,000RCF 离心 20min。将上清液用 0.45 μ m 孔径的膜过滤并且加入 0.5% NP-40。将 His6- 标记的蛋白结合于 NiNTA 金属-亲和树脂(Qiagen, Valencia, CA) 并且从中洗脱。将蛋白浓缩和透析。

[0241] 通过凝血酶消化从 EE-RxR α 除去 His6 标记,每 mg 蛋白使用 10 单位的凝血酶(法玛西亚(Pharmacia),新泽西州皮斯卡塔韦),并且在 25℃温育 2 小时。使用 Benzamidine-Sepharose 6B(法玛西亚(Pharmacia),新泽西州皮斯卡塔韦) 分批除去凝血酶。将蛋白浓缩并且透析。将该蛋白用于共活化剂肽补充试验(coactivator peptide recruitment assay) 中。

[0242] 铈-共轭的抗-六 His 抗体和 APC-共轭的链菌抗生物素购自 PerkinElmer Life and Analytical Sciences。

[0243] TR β /RXR/GRIP 共活化剂肽补充试验

[0244] 将 30 微升的在 50mM Hepes,pH 7.0,1mM DTT,0.05% NP40 和 0.2mg/ml BSA(结合缓冲液) 中的 H6-TR β (50nM) 与等体积的在结合缓冲液中的 EE-RxR α (50nM) 混合。然后加入 6 微升的在 DMSO 中的 T3(0-14.8 μ M) 或测试化合物(0-1.2mM),并且将溶液在 37℃温育 30min。然后加入在 30 μ l 的结合缓冲液加 5% DMSO 中的 30 微升生物素-GRIP 肽(生物素-Aca-HGTSLKEKHKILHRLQLDSSSPVDL-CONH₂) (100nM),并且将溶液在 37℃温育 30min。加入 30 微升的在 50mM Tris, pH 7.4,100mM NaCl 和 0.2mg/ml BSA 中含有 12nM 铈-共轭的抗-六 His 抗体和 160nM APC-共轭的链菌抗生物素的溶液,并且将溶液在 4℃温育过夜。将等分试样(35 μ l/样品) 转移到 384 孔微量滴定板上。在 Victor 5 读数器(PerkinElmer Lifeand Analytical Sciences) 上读取 HTRF 信号。

[0245] TR α /RXR/GRIP 共活化剂肽补充试验

[0246] 试验草案与上述的 TR β /RXR/GRIP 共活化剂肽补充试验基本上相同,不同之处在于使用 125nM 的 H6-TR α ,125nM 的 EE-RxR α 和 250nM 的生物素-GRIP。

[0247] 如下表所示,测试的化合物是甲状腺激素受体激动剂,来自 THR- β /RXR/GRIP 补充试验的 EC₅₀ 值为:

[0248] 表 1

[0249]

化合物	THR-β /RXR/GRIP 补充试验 EC ₅₀ (μ M)	系统名称
Ia	0.1918	2-[3,5-二氯-4-(5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-腈
实施例 5	> 57.6	异丁酸 3-[2,6-二氯-4-(6-氰基-3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯氧基]-5-异丙基-6-氧代-6H-哒嗪-1-基甲酯

[0250] 实施例 23

[0251] 细胞培养

[0252] 在含 10% 胎牛血清, 1% 非必要氨基酸, 100 单位 /ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素的最小必须培养基 (MEM) 中生长 Caco-2 细胞。将它们在 5% CO₂ 的湿润气氛中于 37℃ 温育。每隔一天更换培养基。Caco-2 细胞每周用胰酶消化一次。

[0253] 流出物运输试验

[0254] 将 Caco-2 细胞以 4.55×10^5 细胞 /cm² 的密度接种。将 Caco-2 细胞在 37℃ 温育 7 天。Caco-2 细胞每 2 天或 3 天更换培养基。在实验之前, 将细胞用运输介质 [HBSS (pH 7.4), 含 10mM HEPES] 在 37℃ 平衡 30min。使用“筷子”电极 (World Precision Instruments, Sarasota, FL) 测量细胞单层的跨上皮电阻 (TEER)。将 TEER 值 > 500 的 Caco-2 细胞单层用于试验。

[0255] 在含 1% DMSO 的运输介质中制备样品。测试化合物以 10 μ M 施加于供给室。将板于 37℃ 温育同时在 90rpm 振荡。在 60 和 120min 从接收室取样。在最终取样点之前 5 分钟测量 TEER 值。将样品与 2 体积的乙腈混合并且以 3,500rpm 在 4℃ 离心 10min。将上清液用含 1% 乙酸的 1 体积的水稀释。通过 LC/MS 分析样品。手工制备 10, 50, 250, 1,250 和 2,500nM 的标准系列稀释物。

[0256] 数据分析和计算

[0257] 用以下等式计算表观渗透性 (P_{app}) :

$$[0258] \quad P_{app} = \frac{dC}{dt} \frac{V}{C_0 A}$$

[0259] 其中 C 是接收室药物浓度, t 是以秒计的时间, V 是接收室体积, C₀ 是供给室中的初始药物浓度并且 A 是过滤器的表面积。

[0260] 表 2

[0261] 从 Caco-2 细胞的渗透性

[0262]

化合物	输入 (μM)	P_{app} (10^{-7}cm/sec)	质量 平衡*
实施例 5	40.2	88.7 ± 6.3	47.9
实施例 2	27.2	45.8 ± 7.4	71.0
实施例 12	40.5	17.5 ± 6.5	95.0
实施例 6	53.4	12.4 ± 2.4	101.5
实施例 8	61.0	9.2 ± 1.1	92.8
实施例 13	58.1	2.3 ± 0.6	84.4

[0263] * 质量平衡是仅由前药计算的, 不包括转化药。

[0264] 实施例 24

[0265] 采用实施例 5 的化合物, 使用 2% Klucel, 0.1% 吐温 80 在水中的制剂, 进行大鼠 (3 只动物) 的单剂量 (10mg/kg) PO (插管法) PK。

[0266] 分析方法:

[0267] 将等份试样 (0.05mL) 的大鼠血浆用乙腈进行蛋白沉淀。将萃取物用等体积的水稀释并且注射到 LC/MS/MS 系统上。式 (Ia) 化合物的方法的线性范围为 1.0 至 1000ng/mL。试验性能, 如通过与样品一起分析的 QC 样品分析所监测的, 显示在表 3 中。

[0268] 表 3

[0269]

参数	单位	化合物 Ia	实施例 5
剂量	mg/kg	10	10
AUC Extrap	ng* 小时 /mL	28,663	50,825
C _{max}	ng/mL	3,070	5,530
T _{max}	小时	5	3
F	%	38	70

[0270] 将实施例 5 的化合物, 即化合物 Ia 的前药, 以 10mg/kg 向大鼠经口定量给药。同时监测前药和母体化合物 Ia。然而, 只检测到母体。用前药定量给药后的母体的生物利用度几乎是用母体定量给药后获得的生物利用度的 2 倍。前药的吸收快于母体。相对于用母体定量给药后获得的变异性 (Variability) 相比, 用前药定量给药后母体暴露的变异性得到改善。

[0271] 实施例 25

[0272] 采用实施例 5 的化合物,使用 2% Klucel,0.1%吐温 80 在水中的制剂,进行狗(3 只动物)的单剂量(10mg/kg)PO(插管法)PK。

[0273] 分析方法:

[0274] 将等份试样(0.05mL)的狗血浆与 0.050mL 的 pH 7.4 的磷酸盐缓冲盐水和 0.010mL 等份试样的稳定标记的内标工作溶液混合。然后将每个样品用 0.500mL 的乙酸乙酯萃取。将 0.350mL 等份试样的每个样品萃取上清液转移到注射块并且使用 turbovap 蒸发仪蒸发至干燥。然后用 0.200mL 的含 0.1%乙酸的水:乙腈 1:1 混合物重新构建样品。将来自每个孔(well)的 0.020mL 样品注射到 LC/MS/MS 系统上。式(Ia)化合物的方法的线性范围为 5.0 至 5000ng/mL。试验性能,如通过与样品一起分析的 QC 样品分析所监测的,显示在表 4 中。

[0275] 表 4

[0276]

参数	单位	化合物 Ia	实施例 5
剂量	mg/kg	10	10
AUC	ng* 小时 /mL	2,936	2,919
Cmax	ng/mL	364	530
Tmax	小时	3	2
F	%	13(9-17)	13(10-16)
F% CV		32	24

[0277] 将实施例 5 的化合物以 10mg/kg 向狗经口定量给药。同时监测前药和母体化合物 Ia。然而,只检测到母体。用实施例 5 的化合物定量给药后的狗的母体生物利用度与用母体定量给药时获得的生物利用度相当。然而,与用母体定量给药时相比,用实施例 5 的化合物定量给药时的口腔暴露(oral exposure)的变异性降低。

[0278] 应当理解,本发明不限于上述的本发明的具体实施方案,因为可以进行具体实施方案的变化,并且它们仍然落入后附权利要求书的范围内。