

[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 03809937.3

[51] Int. Cl.

C07C 59/215 (2006.01)
C07D 261/06 (2006.01)
C07D 213/04 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 251/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1324001C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 413/02 (2006.01)
C07D 263/30 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 51/00 (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.2.10 [21] 申请号 03809937.3

[30] 优先权

[32] 2002. 4. 11 [33] GB [31] 0208384.8

[86] 国际申请 PCT/EP2003/001304 2003.2.10

[87] 国际公布 WO2003/084915 英 2003.10.16

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.1

[73] 专利权人 卡罗生物股份公司

地址 瑞典赫丁格 S-14157 诺武姆

[72] 发明人 马赫毛德·拉海迈格哈代姆

尼拉吉·加尔格 乔亨·马尔姆

[56] 参考文献

WO0198256A 2001.12.27

CN1337953A 2002.2.27

WO9900353A 1999.1.7

审查员 蔡 雷

[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

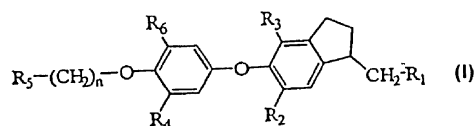
权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

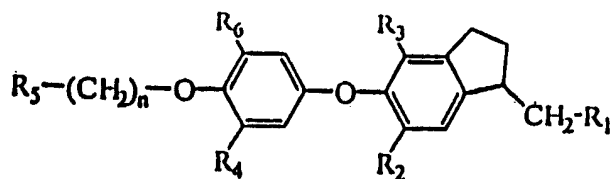
甲状腺素受体配体

[57] 摘要

本发明涉及如通式所述的新的化合物：它们是甲状腺素受体配体，较佳的是拮抗剂，不完全拮抗剂或不完全激动剂，以及使用这些化合物治疗心脏和代谢失调，如心律不齐，甲状腺毒症，亚临床甲状腺功能亢进和肝病的方法。



1. 如通式所述的化合物:



或其药用的盐, 其中:

R_1 是羧酸基- CO_2H ;

R_2 和 R_3 可以相同或不同, 独立选自: 氯, 溴或碘;

R_4 和 R_6 可以相同或不同, 独立选自: 氢或 C_{1-4} 烷基;

R_5 选自: C_{6-10} 芳基, C_{1-9} 杂芳基, 或可任选地被 0, 1, 2 或 3 个相同或不同的 R^b 基团取代的所述的芳基或杂芳基;

R^b 代表选自下列的一个基团: 卤素; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{NH}_2$; C_{1-4} 烷基; C_6 芳基; C_{1-5} 杂芳基; $-\text{NH}(\text{C}_6 \text{ 芳基})$;

n 是 1 或 2 中的一个整数;

包括以上的变体形式是其所有可能的立体异构体, 前体药物酯形式或放射性形式。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_2 和 R_3 是溴或氯。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R_4 是异丙基, R_6 是氢。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R_2 和 R_3 是溴。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物是:

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(萘基-2-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸;

{4,6-二溴-5-[4-(4-氟苄氧基)-3-异丙基苯氧基]茚满基-1}乙酸;

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-甲基异噁唑基-3-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙

酸;

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(吡啶基-2-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸;

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-苯基-[1,2,4]噁二唑基-3-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}

乙酸;

4-[4-(4,6-二溴-1-羧甲基-茚满基-5-氧)-2-异丙基苯氧基甲基]苯甲酸;
(4,6-二溴-5-{4-[2-(1H-吡啶基-2-)乙氧基]-3-异丙基苯氧基}茚满基-1)乙酸;
(4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-噻吩基-3-[1,2,4] 噁二唑基-3-甲氧基)苯氧基]茚满基-1)乙酸;
{5-[4-(4-氨基-6-苯氨基[1,3,5]三嗪基-2-甲氧基)-3-异丙基苯氧基]-4,6-二溴茚满基-1}乙酸;
{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-甲基-2-苯唑基-4-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸;
{4,6-二溴-5-[4-(3,5-二甲基异唑基-4-甲氧基)-3-异丙基苯氧基]茚满基-1}乙酸;
及其药用盐和立体异构物。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 有一个或多个不对称中心, 可以以外消旋物, 单个和多个对映异构体, 非对映异构体单体, 与其所有可能的异构体和混合物形式存在。

7. 一种药物组合物, 包括有效量的如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药用有效盐, 和药用载体。

8. 权利要求 1 或 2 所述的化合物在制备预防、抑制或治疗依赖于 T_3 调控基因的表达或和代谢失调有关的疾病的药物中的应用。

9. 如权利要求 8 所述的应用, 其中的疾病是选自于心血管功能失调, 心律不齐, 甲状腺毒症, 亚临床甲状腺功能亢进和其它与甲状腺激素相关的内分泌紊乱, 某些皮肤失调和某些肝病。

10. 如权利要求 9 所述的应用, 其中的疾病是选自于心房纤维性颤动, 室室心动过速和心室纤维性颤动。

11. 如权利要求 9 所述的应用, 其中的疾病是皮肤失调或皮肤病。

12. 如权利要求 11 所述的应用, 其中的皮肤失调或皮肤病是选自于瘢痕瘤, 扁平苔癣, 干皮病鱼鳞癣, 粉刺, 银屑病, Dernier 氏病, 湿疹, 特异性皮炎, 氯痤疮, 蛇皮癣和多毛症。

13. 如权利要求 9 所述的应用, 其中的疾病是肝功能失调或肝病。

14. 如权利要求 13 所述的应用, 其中的肝功能失调或肝病是选自于慢性酒精中毒, 急性肝炎, 慢性肝炎, C 型肝炎诱导的肝硬化和肝纤维化。

15. 权利要求 1 或 2 所述的化合物的应用, 用于制备治疗缺氧造成的组织损伤的药物。

甲状腺素受体配体

技术领域

本发明涉及新化合物，它们是甲状腺素受体配体，较佳的是拮抗剂，以及使用这些化合物治疗心脏和代谢失调，如心律不齐，甲状腺毒症，亚临床甲状腺功能亢进和肝病的方法。

背景技术

核激素受体是一类胞内的，配体调控的转录因子，其中包括甲状腺激素受体。甲状腺激素对哺乳动物的生长，发育和内稳态发挥了重要作用。它们调控肠，骨骼和心肌，肝和中枢神经系统内的重要基因，影响总代谢速率，胆固醇和甘油三酯水平，心率，以及影响情绪及身体状态。

有两种主要的甲状腺激素受体亚型， $TR\alpha$ 和 $TR\beta$ ，表达自两种不同的基因。不同的 RNA 加工过程使每种基因至少形成两种异型。 $TR\alpha_1$ ， $TR\beta_1$ 和 $TR\beta_2$ 结合甲状腺激素，起到配体调控的转录因子的作用。 $TR\alpha_2$ 主要存在于垂体和神经系统的其它部分，不与甲状腺素受体结合，在许多生化效应中起转录阻遏物的作用。在成人體內，在大多数组织，特别是肝和肌肉中， $TR\beta_1$ 是最主要的异型。 $TR\alpha_1$ 也有广泛分布，但水平一般较 $TR\beta_1$ 低。生长中的机体的数据表明，甲状腺激素对心脏，特别是心率和心律的作用主要是通过 $TR\alpha_1$ 调控的，而对肝，肌肉和其它组织则更多地通过 β -型受体调控。我们相信 α -型受体是心率的主要动力，原因如下：(i) 全身甲状腺激素耐受综合症中心动过速非常普遍，其中的症状有 $TR\beta$ -异型缺乏，及导致的 T_4 和 T_3 高循环水平；(ii) 心动过速仅在唯一有文献描述的 $TR\beta$ 基因双剔除的病人中观察到 (Takeda et al, J. Clin. Endocrinol. & Metab. 1992, 74, 49)；(iii) 小鼠 $TR\alpha$ 基因双敲除（但不是 β -基因）和对照小鼠比较显示心动过缓和动作电位延长（甲状腺激素受体在小鼠中的功能：D. Forrest & B. Vennstrom, Thyroid, 2000, 10, 41-52)；(iv) 人心肌 TRs western blot 分析显示有 $TR\alpha_1$ ， $TR\alpha_2$ 和 $TR\beta_2$ 存在，但没有 $TR\beta_1$ 。

如果以上的指征是正确的，那么一种选择性地和心脏作用的 α -选择性甲状腺激素受体拮抗剂可以提供一种很吸引人的治疗心脏失调，如心房和心室心律不齐的方法。

心房纤维性颤动 (AF) 是初期治疗时最常见的持续性心律不齐，且明显在

中年以上病人中更常见，这反映出 AF 随着年龄增长阈值降低。根据 Vaughan-Williams 分类，对 AF 的药物治疗涉及以下类型的抗心律不齐药物：(i) I 类如双异丙吡胺和氟卡尼（钠离子通道阻断剂）；(ii) III 类如乙胺碘呋酮（钾离子通道阻断剂，延长去极化）；(iii) IV 类如维拉帕米(verapamil)和硫氮卓酮（钙离子通道阻断剂）。许多病人接受心电转位术使心房纤维性颤动转变为窦性节律。需要注意的是现行的治疗有致心律不齐的危险，抗心律不齐的药物由于其有效剂量受副作用的限制往往药效不全。

心室纤维性颤动，特别是持续性心室心动过速 (VT) 和心室纤维性颤动 (VF) 是心脏病的主要死因。历史上有三种抗心律不齐药，I 类药物， β -肾上腺素能阻断剂 (II 类)，乙胺碘呋酮和索他洛尔，它们通过预防 VT/VF 的发生为心脏病人死亡率的降低提供了最好的治疗窗。

CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, N. Engl. J. Med., 321 (1989) 406-412) 和其后继者 SWORD (Survival With Oral D-sotalol trial, 1994) 的结果提出了很多关于 I 类药物和索他洛尔潜在作用的见解，发现 I 类药物对病人有突发性心死亡的危险，并不降低死亡率。对一些亚型病人，I 类药物甚至会增加死亡率。当索他洛尔比安慰剂引起更高的死亡率时，SWORD 试验被停止了。这些结果导致了植入性除颤器和外科部分切除术使用的增加，而产业也向高特异性的 III 类药物发展。一些通道阻断剂由于致心律不齐的副作用退出了临床开发，正在进一步的论证中。需注意的是在此途径中，肾上腺素，除其复杂的药物动力学，作用模式（肾上腺素不是典型的 III 类药物）和较多的副作用，被认为是现用的最有效的控制心房和心室心律不齐的药物。

当组织处于升高的甲状腺激素，甲状腺素 (3,5,3',5'-四碘-L-甲腺原氨酸，或 T_4) 和三碘甲腺原氨酸 (3,5,3'-三碘-L-甲腺原氨酸，或 T_3) 循环水平，就会出现甲状腺毒症临床症状。从临床而言，此症状表现为体重减轻，代谢亢进，血清 LDL 水平降低，心律不齐，心力衰竭，肌肉无力，绝经后妇女骨量丢失，和焦虑。在大多数情况下，甲状腺毒症是由甲状腺功能亢进引起的，指以甲状腺过量产生甲状腺激素为标志的失调。甲状腺功能亢进的理想的治疗是消除其起因，但对更常见的产生甲状腺分泌过度的疾病不可行。目前甲状腺功能亢进的治疗主要是通过手术切除甲状腺组织或放射性碘抑制甲状腺激素的合成和释放，降低甲状腺激素的过量产生。

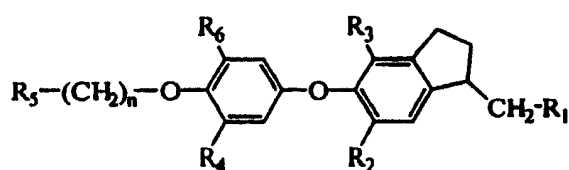
抑制甲状腺激素合成，释放或外周 T_4 向 T_3 转变的药物包括抗甲状腺药物（硫酰胺），碘化物，碘化对照剂，高氯酸钾和糖皮质激素。抗甲状腺药如甲硫咪唑

(MMI)，甲亢平和丙基硫尿嘧啶 (PTU) 的主要作用是抑制碘化物的有机合成和碘化酪氨酸的耦合，由此阻断甲状腺激素的合成。由于它们既不抑制碘化物的转运也不阻断储存甲状腺素的释放，对甲状腺功能亢进的控制并非立竿见影，大多数需要 2-6 周时间。影响正常甲状腺功能恢复速度的因素包括疾病的活性，循环甲状腺激素的初始水平和甲状腺内激素储存量。抗甲状腺药物一般不出现严重的副作用。粒细胞缺乏症是最可怕的问题，在 MMI 和 PTU 治疗时均有出现。中老年病人对此副作用可能更易感，但粒细胞缺乏在人任何年龄组中都有发生，只是发生率较低。给予药理学剂量的无机碘化物 (Lugol 氏溶液或碘化钾饱和溶液，SSKI) 降低了其自身向甲状腺内的转运，由此抑制了碘化物的有机合成 (Wolff-Chaikoff 效应)，快速阻断了 T_4 和 T_3 从腺体的释放。然而，数天或数周后，其抗甲状腺作用失去，甲状腺毒症复发甚至可能恶化。短期碘化物治疗用于手术前的准备，且往往与硫酰胺联用。碘化物也用于控制重度甲状腺毒症 (甲状腺发作)，因为它可以迅速抑制甲状腺激素的释放。高氯酸盐干扰碘化物在甲状腺的积累。胃刺激和毒性限制了高氯酸盐治疗甲状腺功能亢进的长期使用。高剂量糖皮质激素抑制外周 T_4 向 T_3 转变。Graves 氏甲状腺功能亢进中，糖皮质激素能够降低甲状腺分泌 T_4 ，但效能和耐受性未知。手术治疗和放射性碘疗法的目的在于通过移除或破坏甲状腺组织降低甲状腺激素的过量分泌。亚整体或近总体甲状腺切除术在 Graves 氏病和毒性多结节甲状腺肿中使用。术前正常甲状腺功能恢复是强制的。经典的方法包括硫酰胺治疗恢复和维持正常甲状腺功能的过程，以及手术前碘化物给药约 10 天时间以诱导腺体的退化。心得安和其它 β -肾上腺素能拮抗剂药物在控制心动过速和交感神经活化的其它症状时有用。

高亲和性的 ThR 拮抗剂理论上比以上药物更快恢复正常甲状腺功能，因为它的作用是竞争 ThR 受体。这样一种药物可以单独使用或与以上药物联用，也可以用在切除术前。它也可以作为更安全的抗甲状腺素药物，特别用于易感粒细胞缺乏症的中老年病人。而且，甲状腺功能亢进会加重之前存在的心脏病，也会导致心房纤维性颤动 (AF)，充血性心力衰竭，或恶化胸痛。在中老年病人中，伴随血浆甲状腺激素升高难以控制但时间延长的，心力衰竭和 AF 并发的症状可能是主要的临床症状，掩盖了疾病更典型的内分泌上的现象。

发明概略

如本发明所述，提供的化合物是甲状腺受体配体，有这样的通式：



或其药用的盐，其中：

R_1 可独立的选自：羧酸基 ($-\text{CO}_2\text{H}$)；磷酸基 ($-\text{PO}(\text{OH})_2$)；磷酰胺酸基 ($-\text{PO}(\text{OH})\text{NH}_2$)；磺酸基 ($-\text{SO}_2\text{OH}$)；异羟肟酸基 ($-\text{CONHOH}$)；草氨酸基 ($-\text{NHCOCO}_2\text{H}$)；丙酰胺酸基 ($-\text{NHCOCH}_2\text{CO}_2\text{H}$)，或以上基团的任何可能的生物电子等排的当量物；

R_2 和 R_3 可以相同或不同，独立选自：氟，溴，碘， C_{1-4} 烷基，所述的烷基，或可以任选地被 0, 1, 2 或 3 个相同或不同的 R^a 基团取代的生物电子等排的当量物；

R_4 和 R_6 可以相同或不同，独立选自：氢，卤素， C_{1-4} 烷基，或可以任选地被 0, 1, 2 或 3 个相同或不同的 R^a 基团取代的生物电子等排的当量物；

R_5 选自： C_{6-10} 芳基， C_{1-9} 杂芳基，或可任选地被 0, 1, 2 或 3 个相同或不同的 R^b 基团取代的所述的芳基和杂芳基；

R^a 代表氟或氯；

R^b 代表选自下列的一个基团：卤素； $-\text{CN}$ ； $-\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{CHO}$ ； $-\text{NH}_2$ ； C_{1-4} 烷基； C_{2-4} 烯基； C_{2-4} 炔基； C_{1-4} 烷氧基； C_{2-4} 烯氧基； C_{2-4} 炔氧基； C_{1-4} 硫代烷基； C_{2-4} 硫代烯基； C_{2-4} 硫代炔基； C_6 芳基； C_{1-5} 杂芳基； C_{3-6} 环烷基； $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ ； $-\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ ； $-\text{NH}(\text{C}_6 \text{ 芳基})$ ； $-\text{N}(\text{C}_6 \text{ 芳基})_2$ ； $-\text{NH}(\text{C}_{1-5} \text{ 杂芳基})$ ；和 $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ 杂芳基})_2$ 或生物电子等排的当量物。

n 是 1, 2 或 3 中的一个整数；

包括以上的变体形式是其所有可能的立体异构体，前体药物酯形式和放射活性形式。

发明内容

以下定义适用于整篇说明书中的术语，除非在特殊情况下有其它限定。这里所用的术语“甲状腺素受体配体”包括与甲状腺素受体结合的任何化学物质。配体可以是拮抗剂，不完全拮抗剂或不完全激动剂。

这里单独或作为另一基团的部分所用的术语“烷基”指无环直链或支链基，含

1, 2, 3 或 4 个碳, 例如正链基中的甲基, 乙基, 丙基和丁基。烷基也指这样一个基团, 它碳上的 1, 2, 或 3 个氢可被卤素取代。当 R_2 和 R_3 是选自烷基, 且氢被取代, 则较佳的基团是 $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

这里单独或作为另一基团的部分所用的术语“烯基”指 2, 3 或 4 碳的直链或支链基, 至少有一个碳碳双键。较佳的是有一个碳碳双键。例如乙烯基, 丙烯基, 2-甲丙烯基, 丁烯基等等。如上所述的“烷基”一样, 烯基的直链或支链部分的氢也可被取代。

这里单独或作为另一基团的部分所用的术语“炔基”指 2-4 碳的直链或支链基, 至少有一个碳碳三键。较佳的是有一个碳碳三键。例如乙炔基, 丙炔基, 丁炔基。如上所述的“烷基”一样, 当有取代的炔基时, 炔基的直链或支链部分的氢可被取代。

这里单独或作为另一基团的部分所用的术语“环烷基”指饱和环烃基团或部份不饱和环烃基团, 独立地包括 1-2 个碳碳双键或碳碳三键。环烃含 3, 4, 5 或 6 个碳, 包括稠合的环。较佳的环烷基有 5 或 6 个碳, 如环戊烷或环己烷。也可以认为本发明也包括环烷基环, 其中在环上的 1 或 2 个碳被-O-, -S-或-N-取代, 由此形成饱和或不完全饱和的杂环。例如哌啶, 哌嗪, 吗啉, 硫代吗啉, 吡咯烷, 噁唑烷, 噻唑烷, 四氢呋喃, 四氢噻吩等等。较佳的杂环是 5-或 6-节环, 像“芳基”或“杂芳基”一样, 在环上碳可以发生取代。

这里单独或作为另一基团的部分所用的术语“芳基”指单环或双环芳族基团, 在环的部分可以有 6, 7, 8, 9 或 10 个碳, 包括不完全饱和环, 例如 2,3-二氢化茚基和四氢萘基。较佳的芳基是苯基和萘基, 它们可以被选自 R^b 中的 0, 1, 2 或 3 个相同或不同的基团取代。当 R^b 是选自 C_6 芳基, 则较佳的是苯基。

这里所用的术语“卤素”指氟, 氯, 溴和碘。当卤素是选自 R_2 或 R_3 时, 则较佳的卤素基团是溴或氯。

术语“烷氧基”, “烯氧基”和“炔氧基”指那些被命名的碳链的基团以直链或支链的构型通过一个氧连接, 如果链中有两个或两个以上碳, 它们可以包含有双键或三键。例如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 烯丙氧基, 炔丙氧基, 丁氧基, 叔丁氧基等等。烷氧基也指这样一个基团, 它碳上的 1, 2 或 3 个氢可以被氟取代。当烷氧基中的氢被卤素取代, 较佳的基团是 $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$ 和 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 。

这里单独或作为另一基团的部分所用的术语“硫代”, 以“硫代烷基”为例, 指碳-硫-碳键, 如果链中有两个或两个以上碳, 可以有双键或三键。术语“硫代”也包括更高氧化态的硫, 如亚砷-SO-和砷-SO₂-。“硫代烷基”也指这样一个基团,

它碳上的 1-3 个氢可以被卤素取代。当硫代烷基的氢被卤素取代时, 则较佳的基团是 $-\text{SCF}_3$ -, $-\text{SCHF}_2$ -和 $-\text{SCH}_2\text{F}$ 。

这里单独或作为另一基团的部分所用的术语“杂芳基”或“杂芳族”指含有 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 或 9 个碳原子的基团, 其中芳族环有 1-4 个杂原子, 如氮, 氧或硫。这些环可与另一个芳基或杂芳基环稠合, 且可能包含有氮氧化物。当 R_s 是选自杂芳基时, 在环上的硫可以被 1-3 个相同或不同的 R^b 取代。

术语“膦酸基”和“磷酰胺酸基”指磷包括以下结构的基团:



其中 R 和 R' 独立选自氢, C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基。

术语“- $\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ 基”和“- $\text{N}(\text{C}_{1-4})$ 基”指仲胺和叔胺, 其中“C”等同于支链或直链中的 1, 2, 3 或 4 个碳。以上定义包括的基团是: $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{2-4} \text{ 烯基})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{2-4} \text{ 烯基})$, $-\text{N}(\text{C}_{2-4} \text{ 炔基})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{2-4} \text{ 炔基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})(\text{C}_{2-4} \text{ 烯基})$, $-\text{N}(\text{C}_{2-4} \text{ 烷基})(\text{C}_{2-4} \text{ 炔基})$ 和 $-\text{N}(\text{C}_{2-4} \text{ 烯基})(\text{C}_{2-4} \text{ 炔基})$ 。

术语基团“- $\text{NH}(\text{C}_6 \text{ 芳基})$ ”, “- $\text{N}(\text{C}_6 \text{ 芳基})_2$ ”, “- $\text{NH}(\text{C}_{1-3} \text{ 杂芳基})$ ”和“- $\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ 杂芳基})_2$ ”指仲胺或叔胺, 其中“C”等同于芳族或杂芳族环中给定数量的碳。术语“杂芳族环”定义同上。

术语“生物电子等排的当量物”指化合物或基团有接近的分子形状和体积, 基本相同的电子分布, 以及表现相似的物理和生物学性质。例如: (i) 氟和氢, (ii) 氧和硫, (iii) 羟基和酰胺, (iv) 羰基和肟, (v) 羧化物和四唑。这些生物电子等排的替代的例子可在文献中找到, 例如: (i) Burger A, 化学结构和生物活性的关系, *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和生物电子等排, *Prog. Drug Res.* 1991, 37, 287-371; (iii) Burger A.; 药物设计中的电子等排和生物模拟, *Med. Chem. Res.* 1994, 4, 89-92; (iv) Clark R D, Ferguson A M, Cramer R D, 生物电子等排和分子相异性, *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, *ACS Symp. Ser.* 1995, 584, 15-24; (vi) Kubinyi H, 分子相似性, 第一部份, 化学结构和生物活性, *Pharm. Unserer Zeit* 1998, 27, 92-106; (vii) Lipinski C A.; 药物设计中的生物电子等排,

Annu. Rep. Med. Chem. 1986, 21, 283-91; (viii) Patani G A, La Voie E J, 生物电子等排: 药物设计中的一种随机方法, Chem. Rev. (Washington, D. C.) 1996, 96, 3147-3176; (ix) Soskic V, Joksimovic J, 新的多巴胺能/5-羟色氨酸配体设计中的生物电子等排的方法, Curr. Med. Chem. 1998, 5, 493-512 (x) Thornber C W, 药物设计中的电子等排和分子修饰, Chem. Soc. Rev. 1979, 8, 563-80。

通式 I 的化合物可以盐的形式存在, 特别是“药用盐类”。至少有一个酸性基团的化合物(如-COOH)可与碱生成盐。与碱形成的合适的盐有, 例如金属盐类, 如碱金属或碱土金属盐, 例如钠, 钾或镁盐, 或与氨或有机胺形成的盐, 例如吗啉, 硫代吗啉, 哌啶, 吡咯烷, 单, 二, 三低级烷基胺, 例如乙基, 叔丁基, 二乙基, 二异丙基, 三乙基, 三丁基或二甲基丙胺, 或单, 二, 三羟基低级烷基胺, 例如单, 二或三乙醇胺。可以进一步形成相应的内盐。也包括那些不适合药用但可用于如分离或纯化化合物(I)及其药用盐的盐类。较佳的含有酸基的通式 I 化合物的盐包括钠, 钾和镁盐, 以及药用有机胺。

具有至少一个碱性中心的通式 I 的化合物(例如在哌啶中的-NH-)也可形成酸加或盐。例如和强无机酸, 如无机酸的硫酸, 磷酸或氢卤酸, 和强有机羧酸, 如未取代或被卤素取代的 1-4 碳的烷基羧酸, 例如乙酸, 如饱和或不饱和的二羧酸, 例如草酸, 丙二酸, 琥珀酸, 马来酸, 延胡索酸, 邻苯二甲酸, 或如羟基羧酸, 例如抗坏血酸, 乙醇酸, 乳酸, 苹果酸, 酒石酸, 或柠檬酸, 如氨基酸, (例如天冬氨酸或谷氨酸或赖氨酸或精氨酸), 或苯甲酸, 或和有机磺酸, 如未取代或被卤素取代的(C₁-C₄)烷基或芳基磺酸, 例如, 甲基或 p-甲苯磺酸。如有另外的碱性中心, 也可以形成相应的酸加成盐。同时也包括不适合药用, 但可用于, 例如分离或纯化化合物(I)及其药用盐的盐类。含有碱性基团的通式 I 化合物较佳的盐类包括一氯化物, 氢硫酸盐, 甲磺酸盐, 磷酸盐或硝酸盐。

通式 I 的酸性中心(如-COOH)可以形成本领域技术熟知的“前体药物酯形式”, 如 pivaloyloxymethyl 或 dioxolenylmethyl。这些前体药物酯类在标准参考书如 Camille G. Wermuth et al., 写的“药物化学原理”, ed. C. G. Wermuth, Academic Press, 1996, 31 章(以及其包括的参考)有描述。

本发明的化合物可以是“立体异构物”, 有一个或多个不对称中心, 可以以外消旋物, 单个对映异构体, 如非对映异构体单体, 与其所有可能的异构体和混合物的形式存在, 这些都在本发明的范围内。

本发明的一个实施例提供了如通式 I 所述的化合物, 其中 R₁ 是羧酸(-CO₂H)。

本发明的另一个实施例提供了如通式 I 及以上所述的化合物, 其中 R₂ 和 R₃

是溴或氯。

本发明的另一个实施例提供了如通式 I 所述的化合物，其中 R_4 是异丙基， R_6 是氢。

本发明的另一个实施例提供了如通式 I 所述的化合物，其中 R_1 是羧酸 ($-CO_2H$)， R_4 是异丙基， R_6 是氢以及 R_2 和 R_3 是溴。

本发明的较佳的实施例提供了如通式 I 所述的化合物，它们是：

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(萘基-2-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸；

{4,6-二溴-5-[4-(4-氟苄氧基)-3-异丙基苯氧基]茚满基-1}乙酸；

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-甲基异噁唑基-3-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸；

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(吡啶基-2-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸；

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-苯基-[1,2,4]噁二唑基-3-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸；

4-[4-(4,6-二溴-1-羧甲基-茚满基-5-氧)-2-异丙基苯氧基甲基]苯甲酸；

(4,6-二溴-5-[4-[2-(1H-吡啶基-2-乙氧基)-3-异丙基苯氧基]茚满基-1)乙酸；

(4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-噻吩基-3-[1,2,4]噁二唑基-3-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸；

{5-[4-(4-氨基-6-苯氨基[1,3,5]三嗪基-2-甲氧基)-3-异丙基苯氧基]-4,6-二溴茚满基-1}乙酸；

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-甲基-2-苯唑基-4-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸；

{4,6-二溴-5-[4-(3,5-二甲基异唑基-4-甲氧基)-3-异丙基苯氧基]茚满基-1}乙酸；

及其药用盐和立体异构物。

本发明的化合物是拮抗剂，不完全拮抗剂或不完全激动剂， α -选择性的较佳。这些可用于医学治疗。此外，它们可用于预防，抑制或治疗依赖于 T_3 调控基因的表达或和代谢失调有关的疾病。这些疾病例如心脏功能紊乱，如心律不齐（心房和心室心律不齐），特别是心房纤维性颤动和心室心动过速和纤维性颤动。本发明的化合物也可以用于治疗甲状腺毒症，特别是治疗中老年病人，亚临床甲状腺功能亢进和其它与甲状腺激素相关的内分泌紊乱。

本发明的化合物也可以是有较佳肝活性的 T_3 拮抗剂，这些可用于医学治疗以改进多种肝病的临床过程，如酒精中毒肝病，病毒性（A, B, C, D, E 型肝炎）

肝病和免疫类肝病。这些 T_3 拮抗剂可能在肝中有主要活性，由此有较佳的肝活性，而在身体的其他部位活性较低以降低治疗带来的副作用。已知诱导一种循环甲状腺激素非正常低水平（甲状腺功能减退）的状态是治疗如肝硬化/纤维化等肝病的有效疗法。然而，诱导甲状腺功能减退治疗肝病并不可行。主要原因在于现行诱导甲状腺功能减退的方法由于甲状腺产生 T_4 被阻断，不可避免地导致全身甲状腺功能的减退。一般而言，系统甲状腺功能减退会引起许多难以接受的临床症状如黏液腺瘤，抑郁，便秘等。而且，从开始治疗到甲状腺功能减退症状表现需很长时间，一般为数月。 T_3 受体拮抗剂也会诱导甲状腺功能减退但比标准治疗快。主要在肝中积累的 T_3 受体拮抗剂的确使机体免于全身甲状腺功能减退带来的有害影响。因此，本发明的化合物可以用于治疗某些肝病，如慢性酒精中毒，急性肝炎，慢性肝炎，C 型肝炎诱导的肝硬化和肝纤维化。

本发明的化合物也可以用于治疗某些皮肤失调或如瘢痕瘤，皮肤粗糙，扁平苔癣，干皮病鱼鳞癣，粉刺，银屑病，Dermier 氏病，湿疹，氯痤疮，特异性皮炎，蛇皮癣，多毛症，皮肤瘢痕等皮肤病。在治疗皮肤失调或以上疾病时，本发明的化合物可以和类维生素 A 或维生素 D 类似物联用。

本发明的化合物可以用于制备治疗缺氧造成的组织损伤的药物。

本发明的一个例子是一种药物组合物，含上述任何化合物和一种药用载体。本发明的另一个例子是一种药物组合物由上述任何化合物与一种药用载体结合制成。本发明的一个例子是将上述任何化合物与一种药用载体结合制成一种药物组合物的工艺。

本发明的另一个实施例是，一种治疗、抑制或预防哺乳动物的依赖于 T_3 调控基因的表达或和代谢失调有关的疾病的方法，它是通过给药予哺乳动物治疗有效量的上述任何化合物或药物组合物。这些疾病可以是心脏功能失调，如心律不齐（心房和心室心律不齐），特别是心房纤维性颤动和心室心动过速和纤维性颤动，特别用于治疗中老年病人，亚临床甲状腺功能亢进和其它与甲状腺激素相关的内分泌紊乱。

本发明的另一个实施例是一种治疗、抑制或预防某些皮肤失调或疾病，如瘢痕瘤，皮肤粗糙，扁平苔癣，干皮病鱼鳞癣，粉刺，银屑病，Dermier 氏病，湿疹，氯痤疮，特异性皮炎，蛇皮癣，多毛症，皮肤瘢痕等的方法。在治疗皮肤失调或以上疾病时，本发明的化合物可以和类维生素 A 或维生素 D 类似物结合使用。

本发明进一步的实施例是将上述的任何化合物用于药物的制备，药物是用于治疗、抑制或预防哺乳动物的一种依赖于 T_3 调控基因的表达或和代谢失调有关的

疾病。本发明的更进一步实施例是将上述的任何化合物用于药物的制备，药物是用于治疗/或预防心脏功能失调，如心律不齐（心房和心室心律不齐），特别是心房纤维性颤动和心室心动过速和纤维性颤动，特别是治疗中老年病人，亚临床甲状腺功能亢进和其它与甲状腺激素相关的内分泌紊乱。

本发明的进一步实施例是将上述的任何化合物用于药物的制备，药物是用于治疗，抑制或预防某些皮肤失调或疾病，如瘢痕瘤，皮肤粗糙，扁平苔癣，干皮病鱼鳞癣，粉刺，银屑病，Dermier 氏病，湿疹，氯痤疮，特异性皮炎，蛇皮癣，多毛症，皮肤瘢痕等。在治疗皮肤失调或以上疾病时，本发明的化合物可以和类维生素 A 或维生素 D 类似物结合使用。

本发明的化合物可以以口服剂型如片剂，胶囊（均包含缓释或长效剂型），丸剂，粉末，颗粒，丹剂，酏剂，悬浮液，糖浆和乳剂等给药。或者，可以通过静脉（团流或滴注），腹腔，局部（如眼部），皮下，肌肉内或经皮肤（如膜片）等方式给药，所有采用的方式都是本技术领域内所熟知的。

本发明化合物所用剂量根据多种因素选择，包括病人的类型，种系，年龄，体重，性别和身体条件；病情的严重性；给药途径；病人的肾和肝功能；以及所用的化合物或其盐类。熟练的内科医生，兽医或临床医生能够决定并开出有效量的处方，以预防，预测或捕捉病情的进展。

本发明的口服剂量，若要达到预期效果，范围为约 0.01 毫克每千克体重每天（毫克/千克/天）到约 100 毫克/千克/天，较佳的是 0.01 毫克每千克体重每天（毫克/千克/天）到 10 毫克/千克/天，最佳的是 0.1 到 5.0 毫克/千克/天。用于口服，组合物为片剂较佳，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 500 毫克活性成分给治疗的病人调节症状。一种剂型一般含有约 0.01 毫克到 500 毫克的活性成分，含约 1 毫克到 100 毫克活性成分较佳。静脉给药，恒速滴注时最佳的剂量范围是约 0.1 到 10 毫克/千克/分钟。有利的是，本发明的化合物可以以单个每日剂量给药，或者总的每日剂量可分成 2, 3 或 4 次的小剂量给药。此外，本发明较佳的化合物可以用适当的鼻内载体通过鼻内局部给药，或者使用本领域熟知的技术制成的皮肤膜片经皮肤给药。若通过经皮释放系统给药，在给药体系中，连续的释放当然优于间歇释放。

在本发明的方法中，所详细描述的物质可以形成活性成分，一般根据给药形式，即，口服片剂，胶囊，丹剂，糖浆等选择适当的药物稀释剂，赋形剂或载体（这里统称“载体”材料），按传统的制药工艺混合后给药。

例如，以片剂或胶囊口服给药，活性药物成分可与口服的，无毒性的，药用

的，惰性的载体，例如乳糖，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，山梨醇等结合；以液体形式口服，药物成分可以和任何口服的，无毒性的，药用惰性载体，例如乙醇，甘油，水等结合。此外，如果需要或必需，适当的粘合剂，滑润剂，分散剂和色素也可以加入混合物中。适当的粘合剂包括淀粉，凝胶，天然糖如葡萄糖或 β -乳糖，玉米甜味剂，天然或合成的树脂如阿拉伯树胶，黄芪胶或藻酸钠，羧甲基纤维素，聚乙二醇，石蜡等。这些剂型中可用的滑润剂包括油酸钠，硬脂酸钠，硬脂酸镁，苯甲酸钠，醋酸钠，氯化钠等等。分散剂包括非限制淀粉，甲基纤维素，琼脂，膨润土，黄原胶等等。

本发明的化合物也可以脂质体释放体系给药，例如小的单层囊，大的单层囊和多层囊。脂质体可形成多种磷脂，如胆固醇，硬脂胺或卵磷脂。

本发明包括在其范围内的本发明的化合物的前体药物。一般而言，这些前体药物是本发明的化合物的功能衍生物，它们在体内可以转变为所需的化合物。因此，本发明的治疗方法中，术语“给药”应包括用特别说明的化合物，或未经特别说明的但能在给予人体后在体内转变为特别说明的化合物的化合物，来治疗各种病情。选择和制备适当的前体药物衍生物的传统方法已有描述，如：“前体药物设计” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, 并结合其全部参考。化合物的代谢包括本发明的化合物进入生物体后产生的活性物质。

实施例

以下例子为本发明的较佳的实施例。但它们不会以任何方式对本发明造成限制。¹H 核磁共振谱与实施例中给定的结构完全一致。

实施例 1:

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(萘基-2-甲氧基)苯氧基] 茚满基-1} 乙酸

- (a) 在 5-羟基-1-茚酮 (5.6 克, 38 毫摩尔), 乙酸 (260 毫升) 和 4-5 滴水的混合物中加入醋酸钠 (7.0 克, 83 毫摩尔), 然后逐滴加入含溴 (13.3 克, 83 毫摩尔) 的醋酸 (60 毫升)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 沉淀过滤, 干燥。得到 8.4 克 (72%) 的 4, 6-二溴-5-羟基-1-茚酮固体, 可直接用于下一步实验而不需进一步纯化。
- (b) 在含有双-(3-异丙基-4-甲氧基苯基) 碘¹³⁹ 四氟硼酸盐 (6.25 克, 12.2 毫摩尔), 青铜 (1.02 克) 和二氯甲烷 (25 毫升) 的搅拌悬浮体系中的氮气中及室温下加入含 4, 6-二溴-5-羟基-1-茚酮 (2.50 克, 8.17 毫摩尔) 和三乙胺 (1.00 克, 8.99 毫摩尔) 的二氯甲烷溶液 (25 毫升)。反应混合

物避光搅拌 48 小时后在塞里塑料垫料上过滤，滤出液浓缩，滤渣过柱纯化（硅胶，n-庚烷/乙酸乙酯，梯度洗脱从 100 至 94% n-庚烷），得到 2.5 克（67%）的 3, 5-二溴-4-（3-异丙基-4-甲氧基苯氧基）-1-茛酮

- (c) 3, 5-二溴-4-（3-异丙基-4-甲氧基苯氧基）-1-茛酮（2.00 毫克，4.4 毫摩尔）溶于干燥的甲苯（35 毫升）中，加入锌粉（0.40 克，5.9 毫摩尔），接着加入溴乙酸乙酯（0.50 克，2.9 毫摩尔）。该反应混合物于 130℃ 加热，20 分钟后第二份的锌粉（0.40 克，5.9 毫摩尔）和溴乙酸乙酯（0.50 克，2.9 毫摩尔）加入。15 分钟后再加入第三份锌粉（0.40 克，5.9 毫摩尔）和溴乙酸乙酯（0.50 克，2.9 毫摩尔）。10 分钟后反应混合物冷却到 0℃，加入水（75 毫升）和盐酸（75 毫升，1N）。液相用乙酸乙酯抽提，汇集得到的有机相用水洗三次。有机相放在硫酸镁上面干燥，浓缩，上柱（硅胶，n-庚烷/乙酸乙酯，梯度抽提从 100 到 80% n-庚烷）。最后得到 1.4（72%）乙基[4, 6-二溴-1-羟基-5-（3-异丙基-4-甲氧基苯氧基）茛满基-1]乙酸酯。
- (d) 乙基[4, 6-二溴-1-羟基-5-（3-异丙基-4-甲氧基苯氧基）茛满基-1]乙酸酯（2.0 克，3.7 毫摩尔）中加入三氟乙酸（40 毫升）后加入三乙基硅烷（1.7 克，15 毫摩尔）。反应混合物于室温在氮气中搅拌 5 小时。反应混合物浓缩，上柱纯化（硅胶，n-庚烷/乙酸乙酯，梯度洗脱从 100 至 92% n-庚烷），得到 1.6 克（82%）乙基[4, 6-二溴-5-（3-异丙基-4-甲氧基苯氧基）茛满基-1]乙酸酯。
- (e) 三氟化硼二甲基硫化物复合物（23ml）在 0℃ 下加到乙基[4, 6-二溴-5-（3-异丙基-4-甲氧基苯氧基）茛满基-1]乙酸酯（2.0 克，3.8 毫摩尔）的二氯甲烷（150 毫升）溶液中。得到的反应混合物在氮气中及室温下搅拌 16 小时后，用盐水洗两次，放在硫酸镁上面干燥，浓缩，得到 1.62 克（83%）乙基[4, 6-二溴-5-（3-异丙基-4-羟基苯氧基）茛满基-1]乙酸酯。
- (f) 乙基[4,6-二溴-5-(3-异丙基-4-羟基苯氧基)茛满基-1]乙酸酯（20 毫克，0.039 毫摩尔），碳酸钾（11 毫克，0.080 毫摩尔）和乙腈（0.75 毫升）混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入含 2-溴甲基萘（18 毫克，0.081 毫摩尔）的乙腈（0.25 毫升），反应混合物在 80℃ 搅拌 16 小时。反应混合物在短柱上（SPE-二氧化硅，1 克/6 毫升，n-庚烷/乙酸乙酯 65: 35）纯化，得到的滤液浓缩，滤渣和四氢呋喃（0.50 毫升）和氢氧化锂（0.5 毫升，1N）在室温下搅拌 16 小时。反应混合物经 SCX-柱（强阳离子交换剂：苯磺酸硅烷，1 克/3 毫升，甲醇洗脱）过滤，滤液浓缩。滤渣用尽量少的二氯甲

烷溶解，上二个依次相连的短柱纯化（SPE-二氧化硅，1 克/6 毫升，n-庚烷/乙酸乙酯 9: 1，和二氯甲烷/甲醇 9: 1）。得到 4.2mg（17%）{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(萘基-2-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸。LC-MS (ES) m/z 623 (M-1)。

实施例 2:

{4,6-二溴-5-[4-(4-氟苄氧基)-3-异丙基苯氧基]茚满基-1}乙酸

4-氟苄基溴（15 毫克，0.080 毫摩尔）和乙基[4,6-二溴-5-(3-异丙基-4-羟基苯氧基)茚满基-1]乙酸酯（20 毫克，0.039 毫摩尔）偶合，然后根据实施例 1 中描述的步骤操作。得到 5.3 毫克（23%）{4,6-二溴-5-[4-(4-氟苄氧基)-3-异丙基苯氧基]茚满基-1}乙酸。LC-MS (ES) m/z 591 (M-1)。

实施例 3:

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-甲基异噁唑基-3-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸
乙基[4,6-二溴-5-(3-异丙基-4-羟基苯氧基)茚满基-1]乙酸酯（20 毫克，0.039 毫摩尔），碳酸钾（11 毫克，0.080 毫摩尔）和乙腈（0.75 毫升）的混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入 3-氯甲基-5-甲基异噁唑（10.5 毫克，0.080 毫摩尔）和含催化量的碘化钾的乙腈（0.25 毫升），反应混合物在 80°C 搅拌。16 小时后，反应混合物在短柱上（SPE-二氧化硅，1 克/6 毫升，n-庚烷/乙酸乙酯 65: 35）纯化，得到的滤液浓缩，滤渣和四氢呋喃（0.50 毫升）和氢氧化锂（0.5 毫升，1N）在室温下搅拌 16 小时。反应混合物经 SCX-柱（强阳离子交换剂：苯磺酸硅烷，1 克/3 毫升，甲醇洗脱）过滤，滤液浓缩。滤渣用尽量少的二氯甲烷溶解，上二个依次相连的短柱纯化（SPE-二氧化硅，1 克/6 毫升，n-庚烷/乙酸乙酯 9: 1，和二氯甲烷/甲醇 9: 1）。得到 7.0 毫克（31%）{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-甲基异噁唑基-3-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸。LC-MS (ES) m/z 578 (M-1)。

实施例 4:

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(吡啶基-2-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸

2-吡啶甲基氯（10.2 毫克，0.080 毫摩尔）与乙基[4,6-二溴-5-(3-异丙基-4-羟基苯氧基)茚满基-1]乙酸酯（20 毫克，0.039 毫摩尔）偶合，然后根据实施例 3 中描述的步骤操作。得到 5.0 毫克（22%）{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(吡啶基-2-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸。LC-MS (ES) m/z 574 (M-1)。

实施例 5:

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-苯基-[1,2,4] 噁二唑基-3-甲氧基)苯氧基]茚满基-1}乙酸

3-氯甲基-5-苯基[1,2,4] 噁二唑 (15.6 毫克, 0.080 毫摩尔) 与乙基[4,6-二溴-5-(3-异丙基-4-羟基苯氧基)茚满基-1]乙酸酯偶合, 然后根据实施例 3 中描述的步骤操作。得到 11 毫克 (44%) {4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-苯基-[1,2,4] 噁二唑基-3-甲氧基)苯氧基] 茚满基-1} 乙酸 LC-MS (ES) m/z 641 (M-1)。

实施例 6:

4-[4-(4,6-二溴-1-羧甲基-茚满基-5-氧)-2-异丙基苯氧基甲基]苯甲酸

乙基[4,6-二溴-5-(3-异丙基-4-羟基苯氧基)茚满基-1]乙酸酯 (20 毫克, 0.039 毫摩尔), 碳酸钾 (11 毫克, 0.080 毫摩尔) 和乙腈 (0.75 毫升) 的混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入含甲基-4-(溴甲基) 苯甲酸酯 (20 毫克, 0.080 毫摩尔) 的乙腈 (0.25 毫升), 反应混合物在 80°C 搅拌 48 小时。反应混合物在短柱上 (SPE-二氧化硅, 1 克/6 毫升, *n*-庚烷/乙酸乙酯 65: 35) 纯化, 得到的滤液浓缩, 滤渣和四氢呋喃 (0.50 毫升) 和氢氧化锂 (0.5 毫升, 1N) 在室温下搅拌 16 小时。反应混合物经 SCX-柱 (强阳离子交换剂: 苯磺酸硅烷, 1 克/3 毫升, 甲醇/水梯度从 0-50% 甲醇洗脱) 过滤, 滤液浓缩。滤渣用尽量少的二氯甲烷溶解, 上二个依次相连的短柱纯化 (SPE-二氧化硅, 1 克/6 毫升, *n*-庚烷/乙酸乙酯 9: 1, 和二氯甲烷/甲醇 9: 1)。得到 8.0 毫克 (33%) 4-[4-(4,6-二溴-1-羧甲基-茚满基-5-氧)-2-异丙基苯氧基甲基]苯甲酸 LC-MS (ES) m/z 617 (M-1)。

实施例 7:

(4,6-二溴-5-{4-[2-(1H-吡啶基-2-)乙氧基]-3-异丙基苯氧基} 茚满基-1) 乙酸

3-(2-溴乙基)吡啶-1-羧酸叔丁酯 (0.08 毫摩尔) 与乙基[4,6-二溴-5-(3-异丙基-4-羟基苯氧基)茚满基-1]乙酸酯 (20 毫克, 0.039 毫摩尔) 偶合, 然后根据实施例 6 中的步骤进行操作。可以得到 11 毫克 (45%) 的(4,6-二溴-5-{4-[2-(1H-吡啶基-2-)乙氧基]-3-异丙基苯氧基} 茚满基-1) 乙酸 LC-MS (ES) m/z 626 (M-1)。

实施例 8:

(4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-噻吩基-3-[1,2,4] 噁二唑基-3-甲氧基)苯氧基] 茚满基-1} 乙酸

乙基[4,6-二溴-5-(3-异丙基-4-羟基苯氧基)茚满基-1]乙酸酯 (20 毫克, 0.039 毫摩尔), 碳酸钾 (20 毫克, 0.14 毫摩尔) 和乙腈 (0.75 毫升) 的混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入 3-氯甲基-5-噻吩基-3-[1,2,4]- 噁二唑 (16 毫克, 0.080 毫摩尔) 和催化量的溶于乙腈 (0.25 毫升) 的碘化钾, 反应混合物在 80°C 下搅拌。16 小时后, 反应混合物在短柱上 (SPE-二氧化硅, 1 克/6 毫升, *n*-庚烷/乙酸乙酯 65: 35) 纯化, 得到的滤液浓缩, 滤渣和四氢呋喃 (0.50 毫升) 和氢氧化锂

(0.5 毫升, 1N) 在室温下搅拌 16 小时。反应混合物经 SCX-柱 (强阳离子交换剂: 苯磺酸硅烷, 1 克/3 毫升, 甲醇洗脱) 过滤, 滤液浓缩。滤渣经 hplc (ZorBax SBC8, 乙腈/水/蚁酸, 15 分钟梯度浓度洗脱, 开始于 5: 95: 0.1, 结束于 100: 0: 0.1, $\lambda=254$ 纳米) 纯化, 得到 0.8 毫克 (3.2%) (4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-噻吩基-3-[1,2,4] 噁二唑基-3-甲氧基)苯氧基] 茚满基-1} 乙酸 LC-MS (ES) m/z 647 (M-1)。

实施例 9:

{5-[4-(4-氨基-6-苯氨基[1,3,5]三嗪基-2-甲氧基)-3-异丙基苯氧基]-4,6-二溴茚满基-1} 乙酸

6-氯甲基-N-苯基[1,3,5]三嗪-2,4-二胺 (19 毫克, 0.080 毫摩尔) 与乙基[4,6-二溴-5-(3-异丙基-4-羟基苯氧基)茚满基-1]乙酸酯 (20 毫克, 0.039 毫摩尔) 偶合, 然后根据实施例 8 中描述的步骤操作。得到 13 毫克 (50%) {5-[4-(4-氨基-6-苯氨基[1, 3, 5]三嗪基-2-甲氧基)-3-异丙基苯氧基]-4, 6-二溴茚满基-1} 乙酸 LC-MS (ES) m/z 682 (M-1)。

实施例 10:

{4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-甲基-2-苯唑基-4-甲氧基)苯氧基] 茚满基-1} 乙酸

乙基[4,6-二溴-5-(3-异丙基-4-羟基苯氧基)茚满基-1]乙酸酯 (20 毫克, 0.039 毫摩尔), 碳酸钾 (20 毫克, 0.14 毫摩尔) 和乙腈 (0.75 毫升) 的混和物在室温下搅拌 30 分钟。加入 4-氯甲基-5-甲基-2-苯唑 (16 毫克, 0.080 毫摩尔) 和催化量的溶于乙腈 (0.25 毫升) 的碘化钾, 反应混合物在室温下搅拌 60 小时。反应混合物在短柱上 (SPE-二氧化硅, 1 克/6 毫升, n-庚烷/乙酸乙酯 65: 35) 纯化, 得到的滤液浓缩, 滤渣和四氢呋喃 (0.50 毫升) 和氢氧化锂 (0.5 毫升, 1N) 在室温下搅拌 16 小时。反应混合物经 SCX-柱 (强阳离子交换剂: 苯磺酸硅烷, 1 克/3 毫升, 甲醇洗脱) 过滤, 滤液浓缩。滤渣经 hplc (ZorBax SBC8, 乙腈/水/蚁酸, 15 分钟梯度浓度洗脱, 开始于 5: 95: 0.1, 结束于 100: 0: 0.1, $\lambda=254$ 纳米) 纯化, 得到 18 毫克 (70%) 的 {4,6-二溴-5-[3-异丙基-4-(5-甲基-2-苯唑基-4-甲氧基)苯氧基] 茚满基-1} 乙酸 LC-MS (ES) m/z 654 (M-1)。

实施例 11:

{4,6-二溴-5-[4-(3,5-二甲基异唑基-4-甲氧基)-3-异丙基苯氧基] 茚满基-1} 乙酸

4-氯甲基-3,5-二甲基异唑 (12 毫克, 0.080 毫摩尔) 与乙基[4,6-二溴-5-(3-异丙基-4-羟基苯氧基)茚满基-1]乙酸酯 (20 毫克, 0.039 毫摩尔) 偶合, 然后根据

实施例 10 中描述的步骤操作。得到 14 毫克 (60%) {4,6-二溴-5-[4-(3,5-二甲基异唑基-4-甲氧基)-3-异丙基苯氧基] 茚满基-1} 乙酸 LC-MS (ES) m/z 592 (M-1)。

本发明的化合物在 100-500 纳摩尔的范围内表现出 ThR α 受体的结合亲和性。