

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-501132
(P2004-501132A)

(43) 公表日 平成16年1月15日(2004.1.15)

(51) Int.Cl.⁷

CO7C 233/11
A61K 31/07
A61K 31/18
A61K 31/192
A61K 31/198

F 1

CO7C 233/11
A61K 31/07
A61K 31/18
A61K 31/192
A61K 31/198

テーマコード(参考)

4C031
4C055
4C056
4C086
4C204

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 149 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-504212 (P2002-504212)
(86) (22) 出願日 平成13年6月15日 (2001.6.15)
(85) 翻訳文提出日 平成14年12月24日 (2002.12.24)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2001/006815
(87) 國際公開番号 WO2001/098256
(87) 國際公開日 平成13年12月27日 (2001.12.27)
(31) 優先権主張番号 0015205.8
(32) 優先日 平成12年6月21日 (2000.6.21)
(33) 優先権主張国 イギリス(GB)

(71) 出願人 500561610
カロバイオ アクチエプラーブ
スウェーデン フディング エス-141
57ノヴム
(74) 代理人 100089244
弁理士 遠山 勉
(74) 代理人 100090516
弁理士 松倉 秀実
(74) 代理人 100100549
弁理士 川口 嘉之
(74) 代理人 100098268
弁理士 永田 豊
(72) 発明者 イーリン, リ
スウェーデン フディング エス-141
31 カルブリンクスバゲン 38シー
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】甲状腺受容体リガンド、それらを含む薬学的組成物、および甲状腺ホルモンにより影響を及ぼされる障害の治療におけるそれらの使用

(57) 【要約】

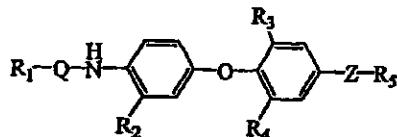
本発明は、甲状腺受容体リガンドである式(I)を有する化合物、好ましくは甲状腺ホルモン受容体に選択的な式(I)を有する化合物に関する。ならびに、かかる化合物の合成方法、および例えれば代謝調節におけるかかる化合物の使用方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【化 1】



(I)

10

(式中、

R₁ は、C₆ ~ C₁₅ アリール、C₅ ~ C₁₅ ヘテロアリール、C₁ ~ C₂₀ アルキル、C₂ ~ C₂₀ アルケニル、C₂ ~ C₂₀ アルキニル、C₃ ~ C₁₅ シクロアルキルから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルは、同じまたは異なっていてもよい 1 つ、2 つまたは 3 つの R^a 基で任意に置換され、前記アリールおよびヘテロアリールは、同じまたは異なっていてもよい 1 つ、2 つまたは 3 つの R^b 基で任意に置換され、

R₂ は、水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニル、C₂ ~ C₁₀ アルキニルから選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニルは、同じまたは異なっていてもよい 1 つ、2 つまたは 3 つの R^a 基で任意に置換され、前記アリール、ヘテロアリールは、同じまたは異なっていてもよい 1 つ、2 つまたは 3 つの R^b 基で任意に置換され、

R₁ は、利用可能な原子により R₂ 部位と結合することが可能であり、したがって窒素原子含有 C₅ ~ C₈ 複素環を形成し、その複素環は飽和または部分的に不飽和であり、かつその複素環は同じまたは異なっていてもよい 1 つ、2 つまたは 3 つの R^c 基で任意に置換され、

Q は、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NHCS-、または-NHCO- から選択され、

R₃ および R₄ は独立して、ハロゲン、C₁ ~ C₄ アルキル、C₃ ~ C₄ シクロアルキル、C₂ ~ C₄ アルケニル、および C₂ ~ C₄ アルキニルから選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、またはそれらの生物学的等価体は、同じまたは異なっていてもよい 1 つ、2 つまたは 3 つの R^d 基で任意に置換され、

Z は、-(CH₂)_n-、-CH=CH-、-O(CH₂)_m-、および-NH(CH₂)_m- から選択され、

n は、0、1、2 または 3 であり、

m は、1 または 2 であり、

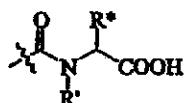
R₅ は独立して、カルボン酸(-CO₂H)、ホスホン酸(-PO(OH)₂)、ホスファミン酸(-PO(OH)NH₂)、スルホン酸(-SO₂OH)、ヒドロキサム酸(-CONHOH)、オキサミン酸(-NHCO₂H)、マロナミン酸(-NHCOCH₂CO₂H)、アシルスルホニアミド(-CONHSO₂R')、およびカルボン酸アミド(-CONR'R") (該カルボン酸アミドのアミン部分は、L もしくは D - アミノ酸、または L および D - アミノ酸立体異性体の混合物に由来し、一般構造 -CONR'R" が下記一般式 (II) で表すことができる)、あるいは該置換基すべての任意の他の考え得る生物学的等価体から選択され、

20

30

40

【化2】



(II)

(R*は天然に存在する-アミノ酸に見られる側鎖のいずれかであり、R'およびR*が結合して、4～8員環を形成する例(例えば、R'およびR*は、連続-(CH₂)-基を含み、プロリンまたはホモプロリンを形成する場合)を含む。) R^aは、水素、ハロゲン、-CN、-CO₂H、-CHO、-NO₂、C₆～₁₀アリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、C₁～₄アルコキシ、C₂～₄アルケンオキシ、C₂～₄アルキンオキシ、C₆～₁₀アリールオキシ、C₅～₁₀ヘテロアリールオキシ、C₁～₄アルキルチオ、C₂～₄アルケニルチオ、C₂～₄アルキニルチオ、C₆～₁₀アリールチオ、C₅～₁₀ヘテロアリールチオ、-N(C₁～₆アルキル)₂、-NH(C₁～₆アルキル)、-N(C₂～₆アルケニル)₂、-NH(C₂～₆アルケニル)、-N(C₆～₁₀アリール)₂、-NH(C₆～₁₀アリール)、-N(C₅～₁₀ヘテロアリール)₂、-NH(C₆～₁₀ヘテロアリール)、-N(C₁～₆アルキル)(C₂～₆アルケニル)、-N(C₁～₆アルキル)(C₆～₁₀アリール)、-N(C₁～₆アルキル)(C₆～₁₀ヘテロアリール)、-N(C₂～₆アルケニル)(C₆～₁₀アリール)、-N(C₂～₆アルケニル)(C₅～₁₀ヘテロアリール)、-N(C₆～₁₀アリール)(C₅～₁₀ヘテロアリール)、またはそれらの生物学的等価体から選択され、

R^bは、水素、ハロゲン、-CN、-CO₂H、-CHO、-NO₂、-OH、C₁～₄アルキル、C₂～₄アルケニル、C₂～₄アルキニル、C₁～₄アルコキシ、C₂～₄アルケンオキシ、C₂～₄アルキンオキシ、C₆～₁₀アリールオキシ、C₅～₁₀ヘテロアリールオキシ、C₁～₄アルキルチオ、C₂～₄アルケニルチオ、C₂～₄アルキニルチオ、C₆～₁₀アリールチオ、C₅～₁₀ヘテロアリールチオ、-N(C₁～₆アルキル)₂、-NH(C₁～₆アルキル)、-N(C₂～₆アルケニル)₂、-NH(C₂～₆アルケニル)、-N(C₆～₁₀アリール)₂、-NH(C₆～₁₀アリール)、-N(C₅～₁₀ヘテロアリール)₂、-NH(C₆～₁₀ヘテロアリール)、-N(C₁～₆アルキル)(C₂～₆アルケニル)、-N(C₁～₆アルキル)(C₆～₁₀アリール)、-N(C₁～₆アルキル)(C₆～₁₀ヘテロアリール)、-N(C₂～₆アルケニル)(C₆～₁₀アリール)、-N(C₂～₆アルケニル)(C₅～₁₀ヘテロアリール)、-N(C₆～₁₀アリール)(C₅～₁₀ヘテロアリール)、またはそれらの生物学的等価体から選択され、

R^cは、水素、C₁～₄アルキル、C₂～₄アルケニル、C₂～₄アルキニル、またはそれらの生物学的等価体から選択され、

R^dは、水素、ハロゲン、またはそれらの生物学的等価体から選択され、)

上記可変物には、それらの考え方の立体異性体すべてが含まれ、かつ、

上記可変物には、それらのプロドラッグエステル形態が含まれる化合物。

【請求項2】

前記R₁は、C₆～₁₀アリール、C₅～₉ヘテロアリール、C₁～₁₀アルキル、C₂～₁₀アルケニル、C₂～₁₀アルキニル、またはC₃～₁₀シクロアルキルから選択され、

前記R₂は、水素、ハロゲン、C₆～₁₀アリール、またはC₁～₄アルキルから選択され、

前記R₃およびR₄は、ハロゲンおよびC₁～₃アルキルから選択され、

前記Zは、-(CH₂)_n-、または-CH=CH-であり、

前記R₅は、-CO₂H、またはカルボン酸アミド-COR'R"である、

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記 R₁ は、 C₆ ~ C₁₀ アリール、 C₅ ~ C₉ ヘテロアリール、 C₃ ~ C₁₀ アルキル、 C₃ ~ C₁₀ アルケニル、または C₃ ~ C₁₀ アルキニル、または C₃ ~ C₁₀ シクロアルキルから選択され、

前記 R₂ は、水素、ハロゲン、または C₁ ~ C₂ アルキルから選択され、

前記 R₃ および R₄ は、塩素から選択され、

前記 Z は、 - (C H₂)_n - 、または - C H = C H - であり、

前記 R₅ は、 - C O₂ H であり、

前記 R^a は、水素、ハロゲン、 - C O₂ H、 C₆ アリール、または - N (C₁ ~ C₄ アルキル)₂ であり、
10

前記 R^b は、水素、ハロゲン、 - C O₂ H、 C₁ ~ C₄ アルコキシ、または - N (C₁ ~ C₄ アルキル)₂ であり、

前記 n は、1 または 2 である、

請求項 1 に記載の化合物、

【請求項 4】

前記 R₁ は、 C₃ ~ C₈ アルキルから選択され、

前記 R₂ は、水素、ハロゲン、または C₁ アルキルから選択され、

前記 R₃ および R₄ は、塩素から選択され、

前記 Z は、 - (C H₂)_n - 、または - C H = C H - であり、
20

前記 R₅ は、 - C O₂ H であり、

前記 R^a は、水素またはフッ素であり、

前記 n は、1 または 2 であり、

前記 Q は、 - C O - である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

1つまたは2以上の不斉中心を有し、かつ、ラセミ体として、単一および複数のエナンチオマーの形態として、別個のジアステレオマーとして、すべての考え得る異性体として、およびそれらの混合物として存在しうる、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

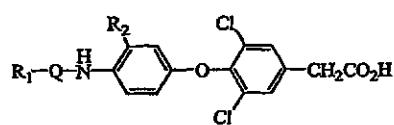
3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - プロモ - 4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニル酢酸
、
3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニル酢酸、
3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - フェニル - 4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニル酢
酸、
3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - プロモ - 4 - [3 - メチルクロロトニルアミド] フェノキシ) フェニル酢酸、
3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - イソプロピリデン - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - インドールオキシ) フェニル酢酸、
3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - イソプロビル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - イン
ドールオキシ) フェニル酢酸、
3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - プロモ - 4 - アセトアミドフェノキシ) フェニル酢酸、
3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - アセトアミド - 3 - フェニルフェノキシ) フェニル酢酸、
N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニルアセチル]
グリシン、
L - N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニルアセチ
ル] アラニン、
L - N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニルアセチ
ル] パリン、
N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミド - 3 - プロモフェノキシ) フェニ
10

50

ルアセチル]グリシン、
 L - メチル - N - [3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミド - 3 - プロモフェノキシ) フェニルアセチル] アラニン、
 L - N - [3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミド - 3 - プロモフェノキシ) フェニルアセチル] パリン、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミド - 3 - メチルフェノキシ) フェニル酢酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - トリフルオロアセトアミド - 3 - プロモフェノキシ) フェニル酢酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - [2 - クロロプロピオニアミド] - 3 - プロモフェノキシ) フェニル酢酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - p - フルオロベンズアミド - 3 - プロモフェノキシ) フェニル酢酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミド - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル酢酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - クロロ - 4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニル酢酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - イミダゾールオキシ) フェニル酢酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - プロモ - 4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニルケイ皮酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - プロモ - 4 - [2 - クロロプロピオニアミド] フェノキシ) フェニルケイ皮酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - プロモ - 4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニルプロピオン酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - プロモ - 4 - p - フルオロベンズアミドフェノキシ) フェニルプロピオン酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - プロモ - 4 - [2 - クロロプロピオニアミド] フェノキシ) フェニルプロピオン酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニルプロピオン酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - [2 - クロロプロピオニアミド] フェノキシ) フェニルケイ皮酸、
 3 , 5 - ジブロモ - 4 - (3 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - インドールオキシ) フェニルケイ皮酸、
 3 , 5 - ジブロモ - 4 - (3 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - インドールオキシ) フェノキシ酢酸、
 3 , 5 - ジイソプロピル - 4 - (7 - 2 H - 1 , 4 - ベンズオキサジンオキシ - 3 (4 H) - オン) フェニルプロピオン酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - [3 - ((E) - 2 - カルボキシビニル) - 4 - イソブチルアミドフェノキシ] フェニル酢酸、
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - プロモ - 4 - イソブチルアミドフェノキシ) ベンゾイルフェニルスルホンアミド、
 および以下の表 1 に示す化合物である、請求項 1 ~ 5 に記載の化合物。

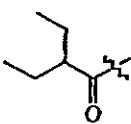
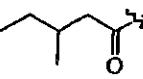
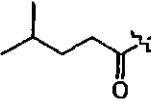
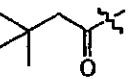
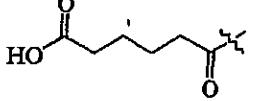
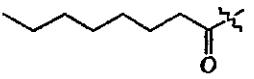
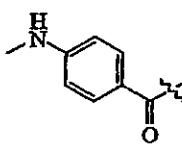
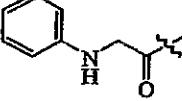
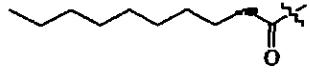
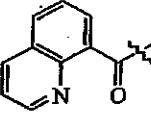
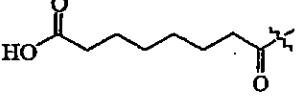
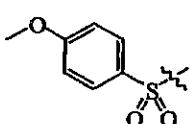
【表1】

第1表

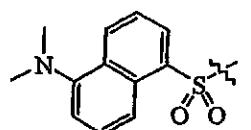


$\text{R}_1-\text{Q}-$	R_2	
	H	10
	H	
	H	
	H	20
	H	
	H	
	H	30
	H	
	H	
	H	
	H	40

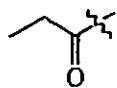
第1表続き 1

	H	
	H	
	H	10
	H	
	H	
	H	20
	H	
	H	
	H	30
	H	
	H	
	H	40

第1表続き2

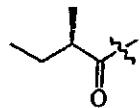


H

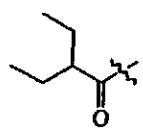


Br

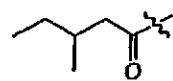
10



Br

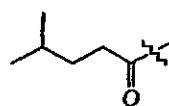


Br

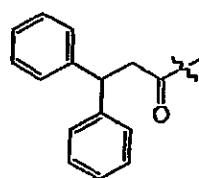


Br

20

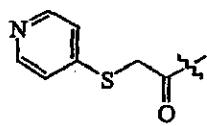


Br

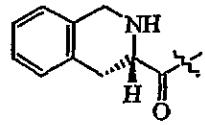


Br

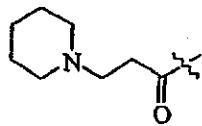
30



Br



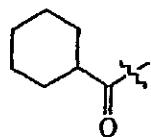
H



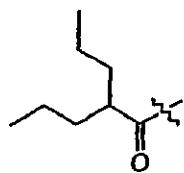
B

40

第1表続き3

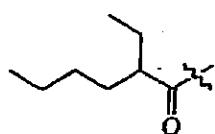


H

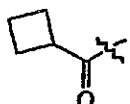


H

10

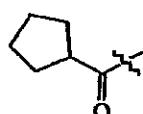


H

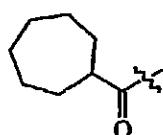


H

20

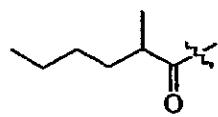


H

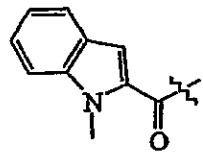


H

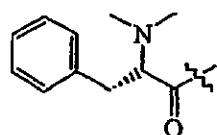
30



H



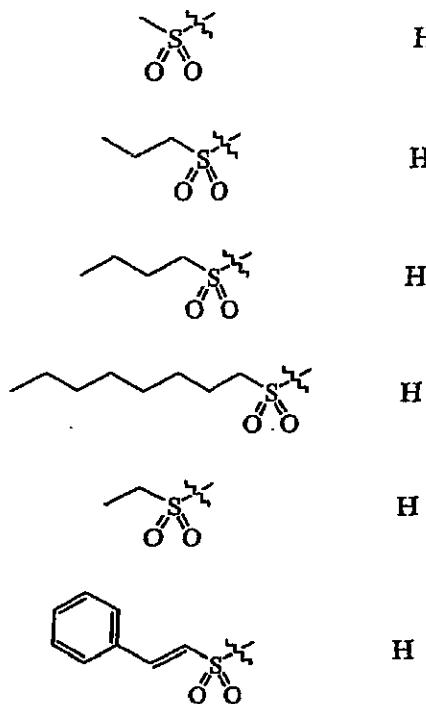
H



H

40

第1表続き4



10

20

30

40

【請求項 7】

内科的療法において使用する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

薬学的に許容なキャリアとともに、有効量の請求項 1 ~ 6 に記載の化合物を、または有効量の該化合物の薬学的に有効な塩を含む薬学的組成物。

【請求項 9】

薬学的組成物の製造方法であって、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、および薬学的に許容なキャリアとを組み合わせることを含む方法。

【請求項 10】

T₃ 調節遺伝子の発現に依存した疾患、または代謝機能障害に関連した疾患を防止、抑制もしくは治療する方法であって、治療上有効量の請求項 1 ~ 6 に記載の化合物を患者に投与することを含む方法。

【請求項 11】

前記疾患は、肥満症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、抑うつ症、骨粗しょう症、甲状腺機能低下症、甲状腺腫、甲状腺癌、緑内障、不整脈、うつ血性心不全、または皮膚障害もしくは皮膚疾患である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記皮膚障害または皮膚疾患は、皮膚萎縮症、レーザーリサーフェイシングにより生じる術後の挫傷、ケロイド、線条、蜂巣炎、粗面皮膚、紫外線性皮膚損傷、扁平苔癬、魚鱗癬、アクネ、乾癬、デルニア病、湿疹、アトピー性皮膚炎、塩素挫瘡、ひこう疹、および皮膚瘢痕化である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

T₃ 調節遺伝子の発現に依存する疾患または障害を治療するための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 6 に記載の化合物の使用。

【請求項 14】

前記疾患または障害は、肥満症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、抑う

50

つ症、骨粗しょう症、甲状腺機能低下症、甲状腺腫、甲状腺癌、または甲状腺ホルモンに関連した別の内分泌性障害である、請求項1～6に記載の化合物の使用。

【請求項15】

前記疾患または障害は、皮膚障害、線内障、心血管疾患、またはうつ血性心不全である、請求項1～6に記載の化合物の使用。

【請求項16】

前記皮膚障害または皮膚疾患は、皮膚萎縮症、レーザーリサーフェイシングにより生じる術後の挫傷、ケロイド、線条、蜂巣炎、粗面皮膚、紫外線性皮膚損傷、扁平苔癬、魚鱗癬、アクネ、乾癬、デルニア病、湿疹、アトピー性皮膚炎、塩素挫瘡、ひこう疹、および皮膚瘢痕化である、請求項15に記載の使用。

10

【請求項17】

レチノイドまたはビタミンD類縁体と併用した請求項1～6に記載の化合物の使用により、皮膚障害または皮膚疾患を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の分野】

本発明は、甲状腺受容体リガンドである新規化合物、好ましくは甲状腺ホルモン受容体に選択的な新規化合物、かかる化合物の調製方法、および例えば、代謝調節においてかかる化合物を使用する方法に関する。

【0002】

【発明の背景】

ヒトに関して代謝調節における甲状腺ホルモンの広範囲にわたる役割が十分に認識されているものの、甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症の治療を改善するための新規特定薬剤の発見および開発は遅れている。この遅れにより、高コレステロール血症、肥満症および心臓不整脈のような他の重要な臨床的徵候の治療のための甲状腺ホルモンアゴニストおよびアンタゴニストの開発が制限されている。

20

【0003】

甲状腺ホルモンは、身体の実質的にあらゆる細胞の代謝に影響を及ぼす。正常レベルにて、これらのホルモンは、体重、代謝速度、体温、および気分を維持し、血清低密度リポタンパク質(LDL)レベルに影響を与える。したがって、甲状腺機能低下症では、体重増加、高レベルのLDLコレステロール、および抑うつ症が見られる。甲状腺機能亢進症により過剰になると、これらのホルモンは、体重減少、代謝亢進、血清LDLレベルの低減、心臓不整脈、心不全、筋肉虚弱、閉経後の女性における骨粗鬆、および不安を引き起こす。

30

【0004】

甲状腺ホルモンは、主に甲状腺機能低下症の患者のための置換療法として現在使用されている。L-チロキシンを用いた療法は、代謝機能を正常に戻し、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、チロキシン(3,5,3',5'-テトラヨード-L-チロニン、またはT₄)、およびトリヨードチロニン(3,5,3'-トリヨード-L-チロニン、またはT₃)のレベルの日常的な血清測定により容易にモニターすることができる。しかしながら、特に高齢者における置換療法は、甲状腺ホルモンの有害な影響によってある程度制限される。

40

【0005】

さらに、甲状腺ホルモンの一定の効果は、副作用が最低限に抑えられ得るか、または削除することができれば、非甲状腺障害にて治療上有用であり得る。これらの潜在的に有用な効果には、体重低下、血清LDLレベルの低減、抑うつ症の回復、および骨形成の刺激が含まれる。これらの障害を治療するために薬理学的に甲状腺ホルモンを利用しようとする従来の試みは、甲状腺機能亢進症の発現、特に心血管毒性により制限してきた。

【0006】

特異的および選択的甲状腺ホルモン受容体アゴニストの開発は、これらの共通の障害のた

50

めの特定療法をもたらすと同時に、先天的な甲状腺ホルモンの心血管毒性および他の毒性を回避し得る。組織選択的甲状腺ホルモンアゴニストは、選択的組織摂取または排出、局所または局部送達、アゴニストに結合される他のリガンドによる細胞へのターゲティング、および受容体亜型のターゲティングにより得られ得る。甲状腺ホルモン受容体の₁型と選択的に相互作用する甲状腺ホルモン受容体アゴニストは、心毒性を回避するための特に魅力的な方法を提供する。

【0007】

甲状腺ホルモン受容体 (TR) は、他の核受容体と同様に、単一ポリペプチド鎖である。様々な受容体の形態が、2つの異なる遺伝子 および から生産されるようである。さらに、イソ型の差異は、RNAプロセシングの違いによって各遺伝子から少なくとも2つのイソ型を生じるという事実に起因する。TR₁、TR₁ および TR₂ イソ型は、甲状腺ホルモンと結合し、リガンド調節転写因子として作用する。成体にて、TR₁ イソ型は、ほとんどの組織、特に肝臓および筋肉において最も一般的な形態である。TR₂ イソ型は、脳下垂体および中枢神経系の他の部分において一般的であり、甲状腺ホルモンと結合せず、多くの状況で転写レプレッサーとして作用する。TR₁ イソ型もまた、広範に分布されるが、そのレベルは一般に、TR₁ イソ型のレベルよりも低い。このイソ型は、開発にとって特に重要であり得る。TR 遺伝子中の多くの突然変異が見出され、甲状腺ホルモンに対する一般的耐性の症候群を引き起こすが、TR 機能障害を引き起こす突然変異は、見出されていない。

【0008】

増大するデータ群を検討したところ、心臓、特に心拍数および心拍リズムに対する甲状腺ホルモンの多くの、またはほとんどの影響が、TR₁ イソ型の₁型を通じて媒介されるのに対し、例えば肝臓、筋肉および他の組織に対するホルモンのほとんどの作用は、受容体の₁型を通じてより媒介されることが示唆された。したがって、TR 選択的アゴニストは、心拍リズムおよび心拍数に影響を与えない可能性があるが、ホルモンの多くの他の作用を誘発するであろう。受容体の₁型は、以下の理由で心拍数の主な駆動力であると考えられる：(i) 心頻拍は、欠損性 TR₁ 型、ならびに T₄ および T₃ の高循環レベルが存在する甲状腺ホルモンに対する一般的耐性の症候群にて非常に一般的である、(ii) TR 遺伝子の二重欠失を有する唯一記される患者にて心頻拍が見られた (Takeda et al. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 1992, 74, p49)、(iii) マウスにおける二重ノックアウト TR 遺伝子（しかし、遺伝子はノックアウトしていない）は、対照マウスよりも遅い脈拍を有する (Forrest D and Vennstrom B, Thyroid 2000, 10(1), 41-52)、(iv) ヒト心筋 TR のウェスタンプロット分析は、TR₁、TR₂ および TR₂ タンパク質の存在を示すが、TR₁ タンパク質の存在を示さない。

【0009】

これらの徴候が正しいとすると、TR 選択的アゴニストは、心臓に対する影響をより低くしつつ多数の甲状腺ホルモン作用を模擬するのに使用され得る。かかる化合物は、(i) 心血管合併症の危険がある甲状腺機能低下症の高齢患者における置換療法、(ii) 心血管合併症の危険がある無症状の甲状腺機能低下症の高齢患者における置換療法、(iii) 肥満症、(iv) 血漿 LDL レベルの増加に起因した高コレステロール血症、(v) 抑うつ症、(vi) 骨吸収阻害剤と合わせて、骨粗しょう症のために使用され得る。

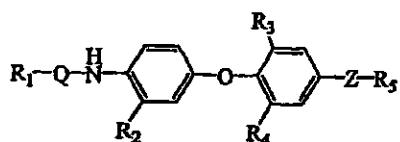
【0010】

[発明の説明]

本発明によれば、甲状腺受容体リガンドであり、かつ、下記一般式 I を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容な塩を提供する。

【0011】

【化3】



(I)

【0012】

(式中、

R₁ は、C₆ ~ 1₅ アリール、C₅ ~ 1₅ ヘテロアリール、C₁ ~ 2₀ アルキル、C₂ ~ 2₀ アルケニル、C₂ ~ 2₀ アルキニル、C₃ ~ 1₅ シクロアルキルから選択され、前記 10 アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルは、同じまたは異なっていてもよい 1つ、2つまたは3つのR^a 基で任意に置換され、前記アリールおよびヘテロアリールは、同じまたは異なっていてもよい1つ、2つまたは3つのR^b 基で任意に置換され、R₂ は、水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、C₆ ~ 1₀ アリール、C₅ ~ 1₀ ヘテロアリール、C₁ ~ 1₀ アルキル、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₂ ~ 1₀ アルケニル、C₂ ~ 1₀ アルキニルから選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニルは、同じまたは異なっていてもよい1つ、2つまたは3つのR^a 基で任意に置換され、前記アリール、ヘテロアリールは、同じまたは異なっていてもよい1つ、2つまたは3つのR^b 基で任意に置換され、

R₃ は、利用可能な原子によりR₂ 部位と結合してもよく、したがって窒素原子含有C₅ ~ C₈ 複素環を形成し、その複素環は飽和または部分的に不飽和であり、かつその複素環は同じであり得るかまたは異なり得る1つ、2つまたは3つのR^c 基で任意に置換され、Qは、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NHCS-、または-NHCO-から選択され、

R₄ およびR₅ は独立して、ハロゲン、C₁ ~ 4 アルキル、C₃ ~ 4 シクロアルキル、C₂ ~ 4 アルケニル、およびC₂ ~ 4 アルキニルから選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、またはそれらの生物学的等価体 (biologically equivalent) は、同じであり得るかまたは異なり得る1つ、2つまたは3つのR^d 基で任意に置換され、

Zは、-(CH₂)_n-、-CH=CH-、-O(CH₂)_m-、および-NH(CH₂)_m-から選択され、

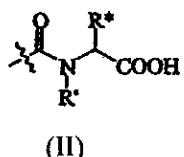
nは、0、1、2または3であり、

mは、1または2であり、

R₅ は独立して、カルボン酸(-CO₂H)、ホスホン酸(-PO(OH)₂)、ホスファミン酸(-PO(OH)NH₂)、スルホン酸(-SO₂OH)、ヒドロキサム酸(-CONHOH)、オキサミン酸(-NHCOOCO₂H)、マロナミン酸(-NHCOCH₂CO₂H)、アシルスルホンアミド(-CONHSO₂R')、およびカルボン酸アミド(-CONR'R") (ここで、該カルボン酸アミドのアミン部分は、LもしくはD-L-アミノ酸、またはD-L-アミノ酸立体異性体の混合物に由来し、一般構造-CO NR'R"が下記一般式(II)で表すことができる)、あるいは該置換基すべての任意の他の考え得る生物学的等価体から選択され、

【0013】

【化4】



【0014】

(式中、 R^* は、天然に存在する - アミノ酸に見られる側鎖のいずれかであり、 R' および R^{*} が結合して、4 ~ 8員環を形成する例(例えば、 R' および R^* は、連続 - (C H₂) - 基を含み、プロリンまたはホモプロリンを形成する場合)を含む) R^a は、水素、ハロゲン、-CN、-CO₂H、-CHO、-NO₂、C₆ ~ 10アリール、C₅ ~ 10ヘテロアリール、C₁ ~ 4アルコキシ、C₂ ~ 4アルケンオキシ、C₂ ~ 4アルキンオキシ、C₆ ~ 10アリールオキシ、C₅ ~ 10ヘテロアリールオキシ、C₁ ~ 4アルキルチオ、C₂ ~ 4アルケニルチオ、C₂ ~ 4アルキニルチオ、C₆ ~ 10アリールチオ、C₅ ~ 10ヘテロアリールチオ、-N(C₁ ~ 6アルキル)₂、-NH(C₁ ~ 6アルキル)、-N(C₂ ~ 6アルケニル)₂、-NH(C₂ ~ 6アルケニル)、-N(C₆ ~ 10アリール)₂、-NH(C₆ ~ 10アリール)、-N(C₅ ~ 10ヘテロアリール)₂、-NH(C₆ ~ 10ヘテロアリール)、-N(C₁ ~ 6アルキル)(C₂ ~ 6アルケニル)、-N(C₁ ~ 6アルキル)(C₆ ~ 10ヘテロアリール)、-N(C₂ ~ 6アルケニル)(C₆ ~ 10ヘテロアリール)、-N(C₂ ~ 6アルケニル)(C₅ ~ 10ヘテロアリール)、-N(C₆ ~ 10アリール)(C₅ ~ 10ヘテロアリール)、またはそれらの生物学的等価体から選択され、

R^b は、水素、ハロゲン、-CN、-CO₂H、-CHO、-NO₂、-OH、C₁ ~ 4アルキル、C₂ ~ 4アルケニル、C₂ ~ 4アルキニル、C₁ ~ 4アルコキシ、C₂ ~ 4アルケンオキシ、C₂ ~ 4アルキンオキシ、C₆ ~ 10アリールオキシ、C₅ ~ 10ヘテロアリールオキシ、C₁ ~ 4アルキルチオ、C₂ ~ 4アルケニルチオ、C₂ ~ 4アルキニルチオ、C₆ ~ 10アリールチオ、C₅ ~ 10ヘテロアリールチオ、-N(C₁ ~ 6アルキル)₂、-NH(C₁ ~ 6アルキル)、-N(C₂ ~ 6アルケニル)₂、-NH(C₂ ~ 6アルケニル)、-N(C₆ ~ 10アリール)₂、-NH(C₆ ~ 10アリール)、-N(C₅ ~ 10ヘテロアリール)₂、-NH(C₆ ~ 10ヘテロアリール)、-N(C₁ ~ 6アルキル)(C₂ ~ 6アルケニル)、-N(C₁ ~ 6アルキル)(C₆ ~ 10アリール)、-N(C₁ ~ 6アルキル)(C₆ ~ 10ヘテロアリール)、-N(C₂ ~ 6アルケニル)(C₆ ~ 10アリール)、-N(C₂ ~ 6アルケニル)(C₅ ~ 10ヘテロアリール)、-N(C₆ ~ 10アリール)(C₅ ~ 10ヘテロアリール)、またはそれらの生物学的等価体から選択され、

R^c は、水素、C₁ ~ 4アルキル、C₂ ~ 4アルケニル、C₂ ~ 4アルキニル、またはそれらの生物学的等価体から選択され、

R^d は、水素、ハロゲン、またはそれらの生物学的等価体から選択される)

【0015】

上記可変物には、すべてのそれらの考え得る立体異性体、それらのプロドラッグエステル体、およびそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【0016】

さらに、本発明によれば、代謝機能障害に関連した疾患、もしくはT₃調節遺伝子の発現に依存した疾患を防止、抑制または治療する方法が提供され、この方法には、式Iを有する化合物を、治療上有効な量で投与することを含む。式Iを有する化合物は、好ましくは甲状腺ホルモン受容体に選択的なアゴニストであることが好ましい。このような代謝機能障害に関連した疾患、もしくはT₃調節遺伝子の発現に依存した疾患の例は、以下に記載され、肥満症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、不整脈、抑うつ症、骨粗しょう症、甲状腺機能低下症、甲状腺腫、甲状腺癌、ならびに線内障およびうつ血性心不全が含まれる。

【0017】

[発明の詳細な説明]

本発明は、甲状腺受容体リガンドとして有用な化合物、好ましくは甲状腺ホルモン受容体に選択的な化合物、かつ上述の一般式Iを有する化合物に関する。

【0018】

本発明の一実施形態は、一般式I(式中、 R_1 は、C₆ ~ 10アリール、C₅ ~ 9ヘテロアリール、C₁ ~ 10アルキル、C₂ ~ 10アルケニル、またはC₂ ~ 10アルキニル、

10

20

30

40

50

または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルから選択され、 R_2 は、水素、ハロゲン、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、 R_3 および R_4 は、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、 Z は、 $- (CH_2)_n -$ 、または $- CH = CH -$ であり、 R_5 は、 $- CO_2H$ 、またはカルボン酸アミド - COR' 、 R'' であり、 n 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および Q 可変体は、請求項 1 に記載する通りである) に従う化合物に関する。

【 0 0 1 9 】

本発明の別の実施形態は、一般式 I (式中、 R_1 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、または $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルから選択され、 R_2 は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim C_2$ アルキルから選択され、 R_3 および R_4 は、塩素から選択され、 Z は、 $- (CH_2)_n -$ 、または $-CH=CH-$ であり、 R_5 は、 $-CO_2H$ であり、 R^a は、水素、ハロゲン、 $-CO_2H$ 、 C_6 アリール、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ であり、 R^b は、水素、ハロゲン、 $-CO_2H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ であり、 n は、1 または 2 であり、 Q 可変体は、請求項 1 に記載する通りである) に従う化合物に関する。
。

【 0 0 2 0 】

本発明のさらに別の実施形態は、一般式 I (式中、R₁ は、C₃ ~₈ アルキルから選択され、R₂ は、水素、ハロゲン、またはC₁ アルキルから選択され、R₃ およびR₄ は、塩素から選択され、Z は、- (CH₂)_n - 、または- CH = CH - であり、R₅ は、- CO₂ H であり、R^a は、水素またはフッ素であり、n は、1 または 2 であり、Q は、- COO - である) に従う化合物を含む。

【 0 0 2 1 】

本発明の化合物としては、以下の：

3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸、
3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸、
3,5-ジクロロ-4-(3-フェニル-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸、

3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-[3-メチルクロトニルアミド]フェノキシ)フェニル酢酸、

3,5-ジクロロ-4-(3-イソプロピリデン-1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-インドールオキシ)フェニル酢酸、

3,5-ジクロロ-4-(3-イソプロピル-1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-インドールオキシ)フェニル酢酸、

3, 5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-アセトアミドフェノキシ)フェニル酢酸、

3,5-ジクロロ-4-(4-アセトアミド-3-フェニルフェノキシ)フェニル酢酸、
N-[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]グリシン、

L - N - [3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニルアセチル] アラニン、

L - N - [3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニルアセチル] バリン、

N-[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミド-3-プロモフェノキシ)フェニルアセチル]グリシン、

L - メチル - N - [3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミド - 3 - プロモフェノキシ) フェニルアセチル] アラニン、

L - N - [3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミド - 3 - プロモフェノキシ) フェニルアセチル] バリン、

3, 5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミド-3-メチルフェノキシ)フェニル酢酸

3,5-ジクロロ-4-(4-トリフルオロアセトアミド-3-プロモフェノキシ)フェニル酢酸、

3,5-ジクロロ-4-(4-[2-クロロプロピオニアミド]-3-プロモフェノキシ)フェニル酢酸、

3,5-ジクロロ-4-(4-p-フルオロベンズアミド-3-プロモフェノキシ)フェニル酢酸、

3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミド-3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル酢酸、

3,5-ジクロロ-4-(3-クロロ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸、

3,5-ジクロロ-4-(1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-イミダゾールオキシ)フェニル酢酸、

3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルケイ皮酸、

3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-[2-クロロプロピオニアミド]フェノキシ)フェニルケイ皮酸、

3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルプロピオン酸、

3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-p-フルオロベンズアミドフェノキシ)フェニルプロピオン酸、

3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-[2-クロロプロピオニアミド]フェノキシ)フェニルケイ皮酸、

3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルプロピオン酸、

3,5-ジクロロ-4-(4-[2-クロロプロピオニアミド]フェノキシ)フェニルケイ皮酸、

3,5-ジプロモ-4-(3-メチル-1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-インドールオキシ)フェニルケイ皮酸、

3,5-ジプロモ-4-(3-メチル-1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-インドールオキシ)フェノキシ酢酸、

3,5-ジイソプロピル-4-(7-2H-1,4-ベンズオキサジンオキシ-3(4H)-オン)フェニルプロピオン酸、

3,5-ジクロロ-4-[3-((E)-2-カルボキシビニル)-4-イソブチルアミドフェノキシ]フェニル酢酸、

3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)ベンゾイルフェニルスルホニアミド、

および以下の表2に示す化合物

【0022】

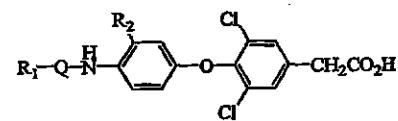
【表2】

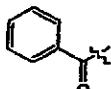
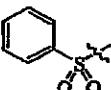
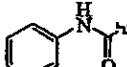
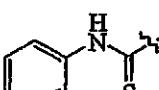
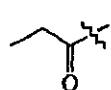
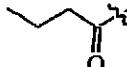
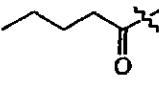
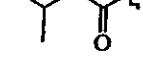
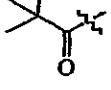
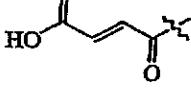
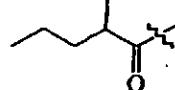
10

20

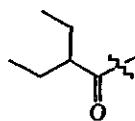
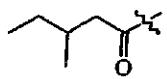
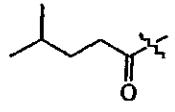
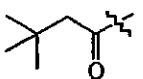
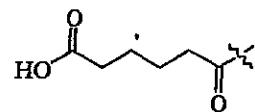
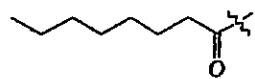
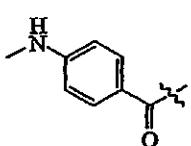
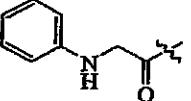
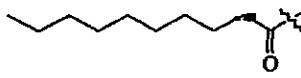
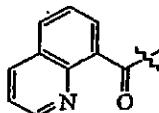
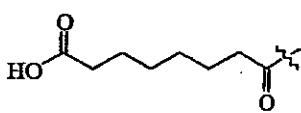
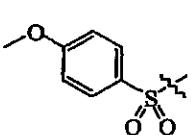
30

第2表

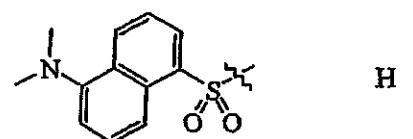


$\text{R}_1-\text{Q}-$	R_2
	H
	10
	H
	H
	20
	H
	H
	30
	H
	H
	40

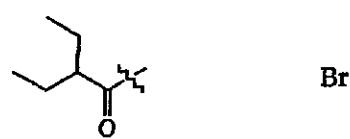
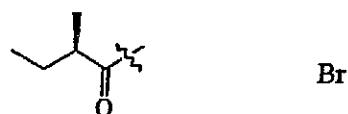
第2表続き1

	H	
	H	
	H	10
	H	
	H	
	H	20
	H	
	H	
	H	30
	H	
	H	
	H	40

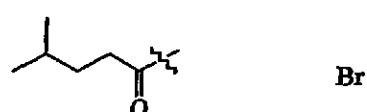
第2表続き2



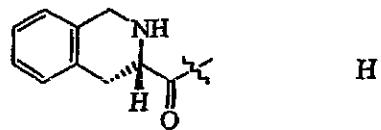
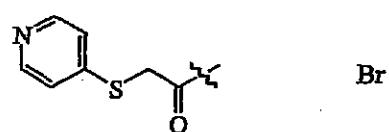
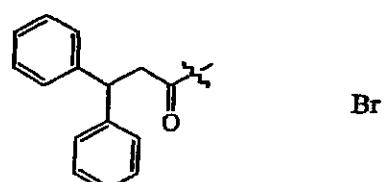
10



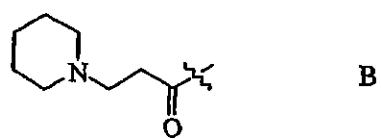
20



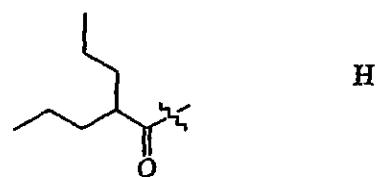
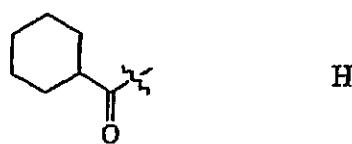
30



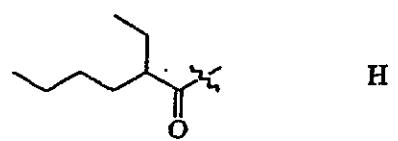
40



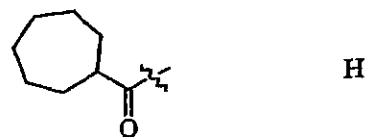
第2表続き3



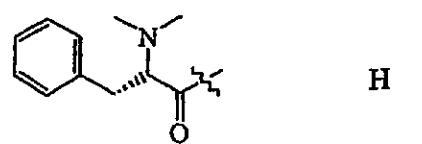
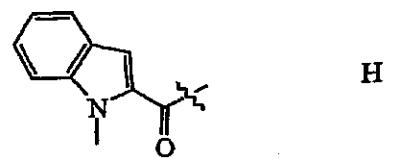
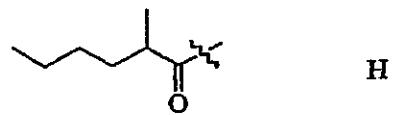
10



20

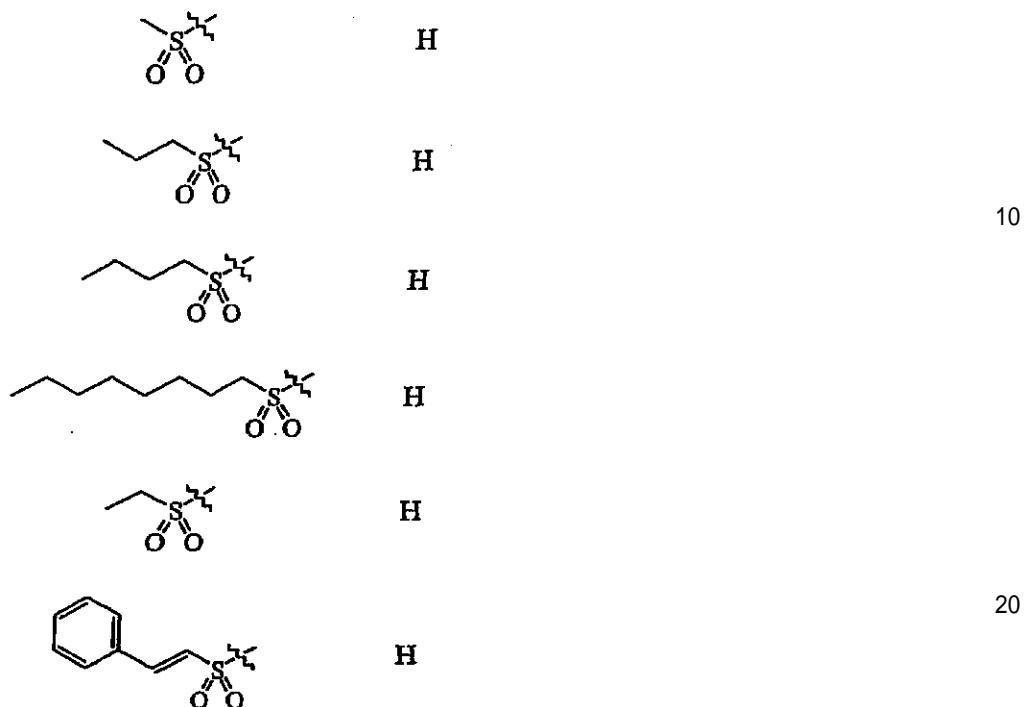


30



40

第2表続き4



【0023】

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0024】

本発明の別の実施形態は、代謝機能障害に関連した疾患、もしくはT₃調節遺伝子の発現に依存した疾患を防止、抑制または治療する方法であり、ここで、式Iを有する化合物が、治療上有効な量で投与される。式Iを有する化合物は、好ましくは甲状腺ホルモン受容体に選択的なアゴニストであることが好ましい。このような代謝機能障害に関連した疾患、もしくはT₃調節遺伝子の発現に依存した疾患の例は、以下に記載され、肥満症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、不整脈、抑うつ症、骨粗しょう症、甲状腺機能低下症、甲状腺腫、甲状腺癌、ならびに線内障およびうつ血性心不全が含まれる。

【0025】

本発明のさらに別の実施形態は、局所グルココルチコイドにより誘発される皮膚萎縮症の回復、局所グルココルチコイドにより誘発される皮膚萎縮症の防止（例えば、グルココルチコイドおよび本発明の化合物の両方を含む局所グルココルチコイドまたは薬理学的生成物を用いた同時治療）、グルココルチコイドを用いた全身治療により誘発される皮膚萎縮症の回復／防止、グルココルチコイドを用いた局部的治療により誘発される呼吸器系における萎縮症の回復／防止を含めたグルココルチコイド誘発性皮膚萎縮症、UV誘発性皮膚萎縮症、または加齢により誘発される皮膚萎縮症（しわ等）等の皮膚萎縮症、創傷治癒、ケロイド、線条、蜂巣炎、粗面皮膚、紫外線性皮膚損傷、扁平苔癬、魚鱗癬、アクネ、乾癬、デルニア（Derringer's）病、湿疹、アトピー性皮膚炎、塩素挫瘡、ひこう疹、および皮膚瘢痕化を含む皮膚障害または皮膚疾患を防止、抑制または治療する方法である。

【0026】

本発明の具体例は、上述の化合物のいずれか、および薬学的に許容なキャリアを含む薬学的組成物である。また、本発明の具体例は、上述の化合物のいずれかおよび薬学的に許容可能なキャリアを組み合わせることにより製造される薬学的組成物である。本発明は、上述の化合物のいずれかおよび薬学的に許容なキャリアを組み合わせることを含む、薬学的

10

20

30

40

50

組成物を製造する方法の実例を提供する。

【 0 0 2 7 】

本発明のさらなる具体例は、T₃調節遺伝子の発現に依存する疾患または障害、あるいは代謝機能不全に関連した疾患または障害の治療のための薬剤の調製における、上述の化合物のいずれかを使用することである。本発明のさらなる具体例は、肥満症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、抑うつ症、骨粗しょう症、甲状腺機能低下症、甲状腺腫、甲状腺癌、縁内障、不整脈、うっ血性心不全、あるいは皮膚障害の治療のための薬剤の調製において、上述の化合物のいずれかを使用することである。

【 0 0 2 8 】

本発明のさらなる具体例は、皮膚疾患または皮膚障害の治療のための薬剤の調製における、上述の化合物のいずれかの使用である。上記皮膚疾患または皮膚障害は、局所グルココルチコイドにより誘発される皮膚萎縮症の回復、局所グルココルチコイドにより誘発される皮膚萎縮症の防止（例えば、グルココルチコイドおよび本発明の化合物の両方を含む局所グルココルチコイドまたは薬理学的生成物を用いた同時治療）、グルココルチコイドを用いた全身治療により誘発される皮膚萎縮症の回復／防止、グルココルチコイドを用いた局部的治療により誘発される呼吸器系における萎縮症の回復／防止を含めたグルココルチコイド誘発性皮膚萎縮症、UV誘発性皮膚萎縮症、または加齢により誘発される皮膚萎縮症（しわ等）等の皮膚萎縮症、創傷治癒、ケロイド、線条、蜂巣炎、粗面皮膚、紫外線性皮膚損傷、扁平苔癬、魚鱗癬、アクネ、乾癬、デルニア病、湿疹、アトピー性皮膚炎、塩素挫瘡、ひこう疹、および皮膚瘢痕化であり得る。

【 0 0 2 9 】

以下の定義は、具体例にて他に限定されない限り、本明細書全体にわたって使用される用語に適用される。

【 0 0 3 0 】

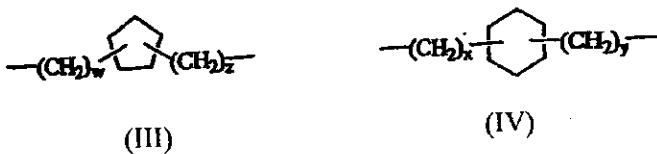
本明細書で使用する「甲状腺受容体リガンド」という用語は、甲状腺受容体に結合するいかなる化学物質をも含むことを意図する。リガンドは、アンタゴニスト、アゴニスト、部分的アンタゴニスト、または部分的アゴニストとして作用し得る。

【 0 0 3 1 】

単独でまたは別の基の一部として本明細書中で用いられる「アルキル」という用語は、直鎖中に1～20個の炭素、好ましくは1～10個の炭素を含む非環式直鎖基または分岐鎖基（すなわち、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシリル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシリル）を指す。アルキルはまた、下記一般式（I I I）および（I V）に例示されるように、飽和もしくは不飽和のシクロアルカン、シクロアルケン、アリールまたはヘテロアリール環（好ましくは5または6員環）を含有するか、またはそれが介在した直鎖アルキル基または分岐アルキル基を含む。

【 0 0 3 2 】

【化 5】

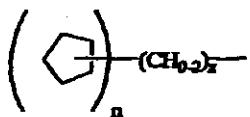


【 0 0 3 3 】

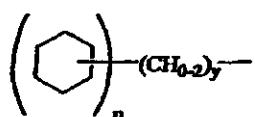
(式中、w および z が 1 ~ 14 である場合、w および z の合計は、15 以下であり、x および y は 1 ~ 13 である場合、x および y の合計は、14 以下である) アルキル部分はまた、任意の可変結合点にて 5 ~ 6 員環へ結合され得る。アルキルはまた、下記一般式 (V) および (VI) に例示されるように、飽和もしくは不飽和のシクロアルカン、シクロアルケン、アリールまたはヘテロアリール環 (好ましくは 5 または 6 員環) により、1 つ、2 つまたは 3 つの置換点にて終結されるアルキル直鎖または分岐アルキル鎖を含む。

【0034】

【化6】



(V)



(VI)

【0035】

10

(式中、nが1である場合、zは1～15であり、かつyは1～14であり、nが2である場合、zは1～10であり、かつyは1～8であり、nが3である場合、zは1～5であり、かつyが1～2である)

置換アルキルが存在する場合、このアルキル基は、各可変体に関して定義するように、上記に定義した環を含む任意の利用可能な位置にて、同じまたは異なっていてもよい1～3個のR^a基で置換された上記に定義するような環により介在されるか、または環により終結された鎖を含む直鎖アルキル基あるいは分岐アルキル基を指す。

【0036】

20

それ自体でまたは別の基の一部として本明細書中で使用する「アルケニル」という用語は、2～20個の炭素および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖基または分岐鎖基をいう。好ましくは、1～2個の炭素-炭素二重結合が存在し、最大5個の炭素-炭素二重結合が存在し得る。好ましくは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、デセニル、ドデセニル等のように、2～10個の炭素原子が直鎖基中に存在する。「アルキル」に関して上述するように、アルケニル基の直鎖または分岐部分は、環により介在され得るか、または終結され得て、かつ置換アルケニル基が提供される場合、同じであり得るかまたは異なり得る1～3個のR^a基により任意に置換され得る。

【0037】

30

それ自体でまたは別の基の一部として本明細書中で使用する「アルキニル」という用語は、2～20個の炭素および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖基または分岐鎖基を指す。好ましくは、1個の炭素-炭素三重結合が存在し、最大5個の炭素-炭素三重結合が存在し得る。好ましくは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、デシニル、ドデシニル等のように、2～10個の炭素原子が直鎖基中に存在する。「アルキル」に関して上述するように、アルキニル基の直鎖または分岐部分は、環により介在され得るか、または環により終結され得て、かつ置換アルケニル基が提供される場合、同じまたは異なっていてもよい1～3個のR^a基により任意に置換され得る。

【0038】

40

単独でまたは別の基の一部として本明細書中で用いられる「シクロアルキル」という用語は、飽和環式炭化水素基、あるいは独立して1～2個の炭素-炭素二重結合または炭素-炭素三重結合を含む部分的に不飽和な環式炭化水素基をいう。環式炭化水素は、3～15個の炭素を含有し、縮合環を含む。本発明は、環を形成する1～2個の炭素が-O-、-S-または-N-により置換され、したがって飽和または部分的に不飽和な複素環を形成するシクロアルキル環も含むということも理解されるべきである。かかる環の例は、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン等であり、好ましい複素環は、5または6員環であり、「アルキル」の場合と同様に利用可能な炭素により、同じまたは異なっていてもよい1～3個のR^a基で任意に置換され得る。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルのような3～7の炭素を含み、「アルキル」の場合と同様に、利用可能な炭素により同じ

50

または異なっていてもよい1～3個のR^a基で任意に置換され得る。

【0039】

単独でまたは別の基の一部として本明細書中で用いられる「アリール」という用語は、環部分が6～15個の炭素から構成される単環式、二環式および三環式芳香族化合物を意味し、インダニルおよびテトラヒドロナフチルのような部分的飽和環を含む。好ましいアリール基は、フェニルおよびナフチルであり、同じまたは異なっていてもよいR^b基から選択される1～3個の基で置換され得る。

【0040】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。R₂がアルキルから選択され、かつ同じまたは異なっていてもよい1～3個のR^b基で置換される場合、好ましい置換としては、フッ素が挙げられ、したがって、-CF₃および-CHF₂のような置換基R₂を形成する。

【0041】

単独でまたは別の基の一部として本明細書中で用いられる「アルコキシ」という用語は、酸素結合により結合された直鎖または分岐形状の一定の炭素長を有する基を意味し、2つまたはそれ以上の炭素長の場合、それらは、二重または三重結合を含んでもよい。かかるアルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、アリルオキシ、プロパルギルオキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等である。

【0042】

「アルキルチオ」または「アリールチオ」で例示される別の基の一部として本明細書中で使用される「チオ」という用語は、炭素-硫黄-炭素結合を指し、スルホキシド-SO-およびスルホン-SO₂-のようなより高酸化状態の硫黄も含み得る。

【0043】

単独でまたは別の基の一部として本明細書中で使用される「ヘテロアリール」という用語は、5～15個の原子を含有する基を指し、ここで芳香環は、窒素、酸素または硫黄のような1、2、3または4個のヘテロ原子を含む。かかる環は、別のアリールまたはヘテロアリール環に縮合されてもよく、また考え得るN-オキシド体を含む。ヘテロアリール基は、同じまたは異なっていてもよい1～3個のR^b置換基を有する利用可能な炭素で任意に置換され得る。

【0044】

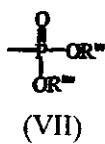
R₁およびR^aが、複素環から選択される場合、それは主に5～9員環を意味し、それらの縮合環を含む。

【0045】

「ホスホン酸」および「ホスファミン酸」という用語は、下記一般構造式(VII)または(VIII)を有するリン酸含有基をいう。

【0046】

【化7】



【0047】

(式中、R^a、R^bおよびR^cは独立して、水素、C₁～₄アルキル、C₂～₄アルケニル、またはC₂～₄アルキニルから選択される)

【0048】

「生物学的等価体」という用語は、ほぼ等しい分子形状および体積、ほぼ同じ電子分布を有し、かつ類似した物理的および生物学的特性を示す化合物または基をいう。かかる等価体の例は、(i)フッ素対水素、(ii)オキソ対チア、(iii)ヒドロキシル対アミ

10

20

30

40

50

ド、(i v)カルボニル対オキシム、(v)カルボキシレート対テトラゾールである。かかる生物学的等価的(bioisosteric)置換の例は、文献中に公知であり、かかる例は、(i)Burger A, 化学構造と生物活性の関係(Relation of chemical structure and biological activity), in Medicinal Chemistry Third ed., Burger A, ed.; Wiley-Interscience: New York, 1970, 64-80、(ii)Burger, A.; 「薬剤設計におけるイソステリズムおよびバイオイソステリズム(Isosterism and bioisostericism in drug design)」; Prog. Drug Res. 1991, 37, 287-371、(iii)Burger A, 「薬物設計におけるイソステアリズムおよびバイオアナロジー(Isosterism and bioanalogy in drug design)」, Med. Chem. Res. 1994, 4, 89-92、(iv)Clark R D, Ferguson A M, Cramer R D, 「バイオステリズムおよび分子多様性(Bioisosterism and molecular diversity)」, Perspect. Drug Discovery Des. 1988, 9/10/11, 213-224、(v)Koyanagi T, Haga T, 「農業用化学物質におけるバイオステリズム(Bioisosterism in agrochemicals)」, ACS Symp. Ser. 1995, 584, 15-24、(vi)Kubinyi H, 「分子類似性。パート1。化学構造および生物活性(Molecular similarities. Part 1. Chemical structure and biological activity)」, Pharm, Unserer Zeit 1998, 27, 92-106、(vii)Lipinski C A.; 「薬物設計におけるバイオイソステリズム(Bioisosterism in drug design)」; Annu. Rep. Med. Chem. 1986, 21, 283-91、(viii)Patanig A, Lavoie E J, 「バイオステリズム: 薬物設計における合理的アプローチ(Bioisosterism: A rational approach in drug design)」, Chem. Rev. (Washington, D. C.) 1996, 96, 3147-3176、(ix)Soskic V, Joksimovic J, 「新規ドーパミン作動性/セロトニン作動性リガンドの設計における生物学的等価性アプローチ(Bioisosteric approach in the design of new dopaminergic/serotonergic ligands)」, Curr. Med. Chem. 1998, 5, 493-512、(x)Thornber C W, 「薬物設計におけるイソステアリズムおよび分子修飾(Isosterism and molecular modification in drug design)」, Chem. Soc. Rev. 1979, 8, 563-80)である。

【0049】

式Iを有する化合物は、塩、特に「薬学的に許容な塩」として存在することができる。少なくとも1つの酸性基(例えば、-COOH)を有する化合物は、塩基とともに塩を形成することができる。適切な塩は、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムまたはマグネシウム塩)のような金属塩、あるいはモルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ、ジもしくはトリ低級アルキルアミン(例えば、エチル、t-ブチル、ジエチル、ジイソプロピル、トリエチル、トリブチルまたはジメチル-プロピルアミン)またはモノ、ジもしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン(例えば、モノ、ジまたはトリエタノールアミン)のようなアンモニウム塩または有機アミンとの塩である。さらに、相当する内部塩が形成されうる。式Iの化合物の好みの塩としては、ナトリウム、カリウムおよびマグネシウム塩、ならびに薬学的に許容な有機アミンが挙げられる。少なくとも1つの塩基性中心(例えば、ピペリジン中の-NH-)を有する式Iを有する化合物はまた、酸付加塩を形成することができる。これらは、例

えば、鉱酸（例えば、硫酸、リン酸またはハロゲン化水素酸）のような強無機酸、無置換または例えはハロゲンにより置換された1～4個の炭素原子を有するアルカンカルボン酸（例えは、酢酸）のような強有機カルボン酸、飽和または不飽和ジカルボン酸（例えは、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸またはテレフタル酸）のような強有機カルボン酸、ヒドロキシカルボン酸（例えは、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸）のような強有機カルボン酸、アミノ酸（例えは、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸、またはリシンもしくはアルギニン）または安息香酸のような強有機カルボン酸、あるいは無置換もしくは例えはハロゲンにより置換された（C₁～C₄）アルキルまたはアリールスルホン酸（例えは、メチルスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸）のような有機スルホン酸と形成される。望ましい場合、さらに存在する塩基中心に相当する酸付加塩もまた形成され得る。薬学的用途には適さないが、例えは塩になつてない化合物Ⅰまたはそれらの薬学的に許容な塩の単離または精製のために使用され得る塩もまた含まれる。

10

20

【0050】

酸性基を含む式Ⅰを有する化合物の好ましい塩としては、ナトリウム、カリウムおよびマグネシウム塩、ならびに薬学的に許容な有機アミンが挙げられる。

30

40

【0051】

塩基性基を含む式Ⅰを有する化合物の好ましい塩としては、一塩酸塩、硫酸水素塩、メタансルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩が挙げられる。

50

【0052】

式Ⅰ中の酸性中心（例えは、-COOH）部は、ピバロイルオキシメチルまたはジオキソレニルメチルのような当該技術分野で既知の「プロドラッグエステル体」を形成することができる。かかるプロドラッグエステルは、「医薬品化学の実践（The Practice of Medicinal Chemistry）」，ed. C. G. Wermuth, Academic Press, 1996にてCamille G. Wermuth et al. が論述したChapter 31（およびそこに含まれる参考文献）のような標準的な参考文献に記載されている。

30

40

【0053】

本発明における化合物は、「立体異性体」でもよく、それは、1つまたはそれ以上の不斉中心を有し、かつラセミ体、單一エナンチオマーの形態で、別個のジアステレオマーとして、すべての考え得る異性体で、およびそれらの混合物で存在することができ、そのすべてが、本発明の範囲内である。

50

【0054】

式Ⅰを有する化合物は、以下の反応スキームに記載する例示的プロセスにより合成され得る。これらの反応に用いる典型的な試薬および手順は、これ以降の実際の実施例中に記載される。以下の反応スキームに関して、様々なR₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R^a、R^b、R^c、R^dおよびn部分は時折具体的に定義される場合もあるが、別記しない限り、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R^a、R^b、R^c、R^dは、前記にて定義した基に含まれるいずれかであつてよく、nは、0、1、2または3であり得ると理解される。

50

【0055】

スキーム1は、中間体アニリン誘導体（6）の他、本発明で使用される幾つかの重要な中間体の調製へと導く合成経路を概要する。これらの化合物への代替的合成経路を、当業者は考え出すことができ、この合成経路は、本発明を限定しない。以下に示すように合成経路は、適切なフェノール（2）およびフッ化アリール（1）の混合物を、ジメチルホルムアミドのような溶媒中で、銅粉および炭酸カリウムのような塩基の存在下にて還流下で加熱することから開始する。フェノール、ハロゲン化アリール、塩基および溶媒の他の組合せが適切であり得て、当業者には既知である。反応混合物を標準的な抽出手法および再結晶により精製して、生成物としてビアリールエーテル（3）を得る。数多くの他の方法が、ジアリールエーテルの合成用の文献に存在し、例えは2つの参考文献：Evans D A et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2937-2

50

940 および Salamonczyk G M et al. , Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6965 - 6968 は、甲状腺ホルモン類縁体の合成に直接当てはまる。

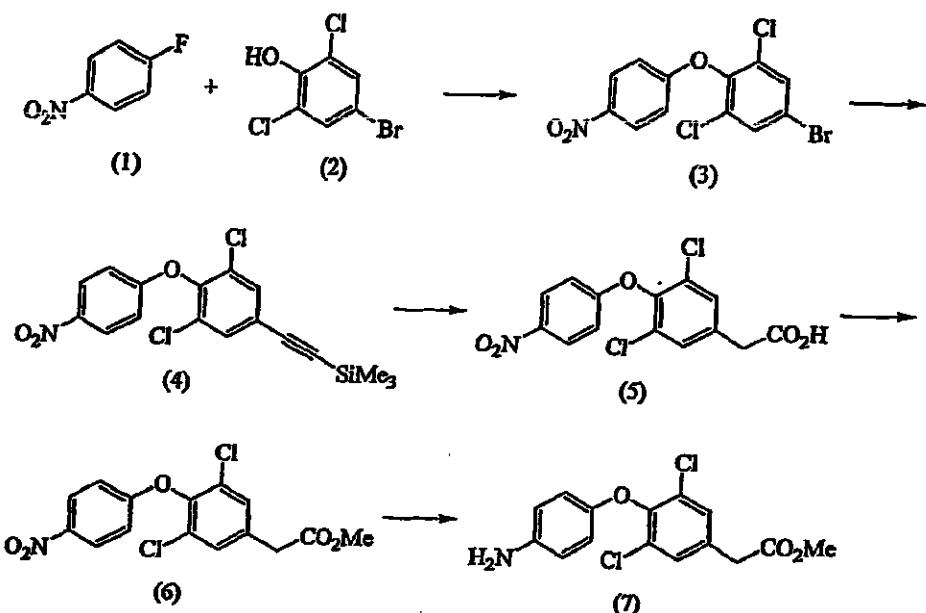
【0056】

標準条件を用いたハロゲン化アリール(3)のトリメチルシリルアセチレンとのソノガシラカップリングの適用により、カップリングされた生成物(4)が得られ、脱シリル化、続く塩基存在下における過酸化水素のような酸化剤を用いた酸化により、フェニル酢酸(5)が得られる。標準的な再エステル化によりメチルエステル(6)が得られる。式IにてR₅がCOOHであり、かつn=0~3である化合物へのハロゲン化アリールの直接的または間接的な変換の他の例としては、(i)n=0の場合、例えばパラジウムまたはコバルト触媒の存在下にてCO圧力下で実施されるハロゲン化アリールのアルコキシカルボニル化、(ii)n=1の場合、リフォマトスキー(Reformatsky)試薬のハロゲン化アリールとのパラジウムを触媒とするカップリング、(iii)n=2の場合、アクリル酸アルキルとのハロゲン化アリールのヘック(Heck)カップリング、続く還元が挙げられるが、これらに限定されない。中間体ニトロ生成物(6)を、室温にて、酢酸エチルのような不活性溶媒中で、酸化白金(I I)のような触媒の存在下にて、1~2気圧の水素で水素添加することにより還元する。標準的なワークアップおよび精製により、所望のアニリン生成物(7)が得られる。触媒、溶媒および水素圧の他の組合せ、あるいは転移型水素添加を用い得ることは、当業者には明白である。しかし、パラジウムまたはグラファイトのようなより活性な触媒を用いた場合、水素圧を増加させた場合、および/またはより高温条件にした場合には、触媒的水素添加中に脱ハロゲン化する危険性が高まる。これは、文献にて十分に論証されており、幾つかの例は、(i)パラジウム/グラファイト、シクロヘキセン、Entwistle I D, Johnston R A W, Povali T J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1975, 1, 1300、(ii)H₂、Pd/グラファイト、メタノール、Ishikawa F, Saegusa J, Inamura K, Sakuma K, Ashida S H I-I, J. Med. Chem. 1985, 28, 1387、(iii)ギ酸アンモニウム触媒的転移型水素添加、Anwer M K., Sherman D B, Ron ey J G, Spatola A F, J. Org. Chem. 1989, 54である。触媒的水素添加および転移型水素添加以外に、芳香族塩素の存在下で芳香族ニトロ化合物を官能基選択的に還元する幾つかの他の方法が存在する：(i)NaBH₄/SbCl₃またはNaBH₄/BiCl₃、Ren P D, Pan S F, Dong T W, Wu S H, Synthetic commun. 1995, 25, 3799-3803、(ii)(NH₄)₂SO₄-Mg/Al/Bi、Prajapati D, Borah H N, Sandhu J S, Ghosh A C, Synthetic commun. 1995, 25, 4025-4028、(iii)ウィルキンソン(Wilkinson)触媒、Brinkman H R, Hilborn M D, Smith M C, Miles W H, Synthetic Commun. 1996, 26, 973-980、(iv)亜ジチオン酸ナトリウム、Khurana J M, Singh S J, Indian Chem. Soc. 1996, 73, 487-488、(v)トリフルオロ酢酸中におけるピクテット・スペングラー(Pictet-Spengler)反応、Zhang L H, Meier W, Wats E, Costello T D, Ma P, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 8387-8390、(vi)水溶性パラジウム触媒を有する二相系、Tafesh A M, Beilier M, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 9305-3908。上記の代替法の幾つかは、またカルボニル官能基をも還元しうることが当業者には明白なはずである。

【0057】

【化8】

スキーム 1



10

20

30

40

50

【0058】

中間体(7)を、酸塩化物または酸無水物とカップリングして、アミドを生成する式Iの化合物の例をスキーム2に示す。

【0059】

一手法では、ジクロロメタン中の中間体(7)およびトリエチルアミンのような塩基の混合物を室温で攪拌する。適切な酸塩化物を添加すると、反応混合物は、ワークアップおよびクロマトグラフィーまたは再結晶による精製することにより所望の物質をもたらす。水酸化ナトリウム水溶液のような塩基およびメタノールのような溶媒の混合物を用いてカルボン酸エステルを脱エステル化する。反応終了後の混合物を酸性化した後に、標準的なワークアップおよび結晶化またはクロマトグラフィーを行い、最終生成物(9)が得られる(実施例2)。カルボン酸用の保護基は他にも用いることができ、それらの使用法は、当業者に既知である(保護基戦略について記載する参考文献としては、例えば、「有機化学における保護基(Protecting Groups in Organic Chemistry)」, J. F. W. McOmie, Plenum Press, London, New York, 1973、および「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」, T. W. Greene, Wiley, New York, 1984、が挙げられる)。

【0060】

式Iを有する様々なR₂置換フェノキシアミドが、スキーム2の中間体(7)から得ることができる。例えば、それは、例えば2,4,4,6-テトラブロモ-2,5-シクロヘキサジエノンにより位置選択的にオルト位を臭素化して、(10)を得ることができる。対応する臭化アリールを得るために芳香族化合物の臭素化に関する数多くの他の方法論が、当業者に既知である。次に、中間体(10)のアニリン部位をアシル化して、様々な置換フェノキシアミド(ここでR₂=Br)を提供し得る。スキーム2の中間体(11)は、当業者に既知の多くの方法のいずれか1つにより、式I(式中、R₂はアリール、アルケニルまたはアルキルである)を有する化合物へさらに変換され得る。上述の多数の方法のいずれか1つによるアミンのカップリングをして、さらにカルボニル保護基を除去すると、最終生成物(12)(実施例1、4、7、16~18)および(14)(実施例3、8、15、81)が得られる。溶液または固相中の酸塩化物、酸無水物および塩化スルホニルの、芳香族アミンならびに非芳香族アミンとのカップリングに関する幾つか他の方

法論が存在し、それらは当業者に既知である。

【0061】

アミドは、同様の溶液相合成によっても調製されて、最終生成物(9)および(12)を提供することができる。一手法にて、適切なカルボン酸、3-エチル-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩のようなカップリング試薬、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物のような塩基、ジクロロメタンのような不活性溶媒を別個の容器に充填する。アミン(7)または(10)を添加し、反応混合物を加熱して、上述のようにメチルエステル官能基を除去して、アミド最終精製物が得られる(実施例33、37~47、49、52、54、57~61、66~72)。

【0062】

上記と同じ手法の別の変法では、18時間後に反応容器に、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを添加する(実施例48、50~51、53、62~65、73~74)。

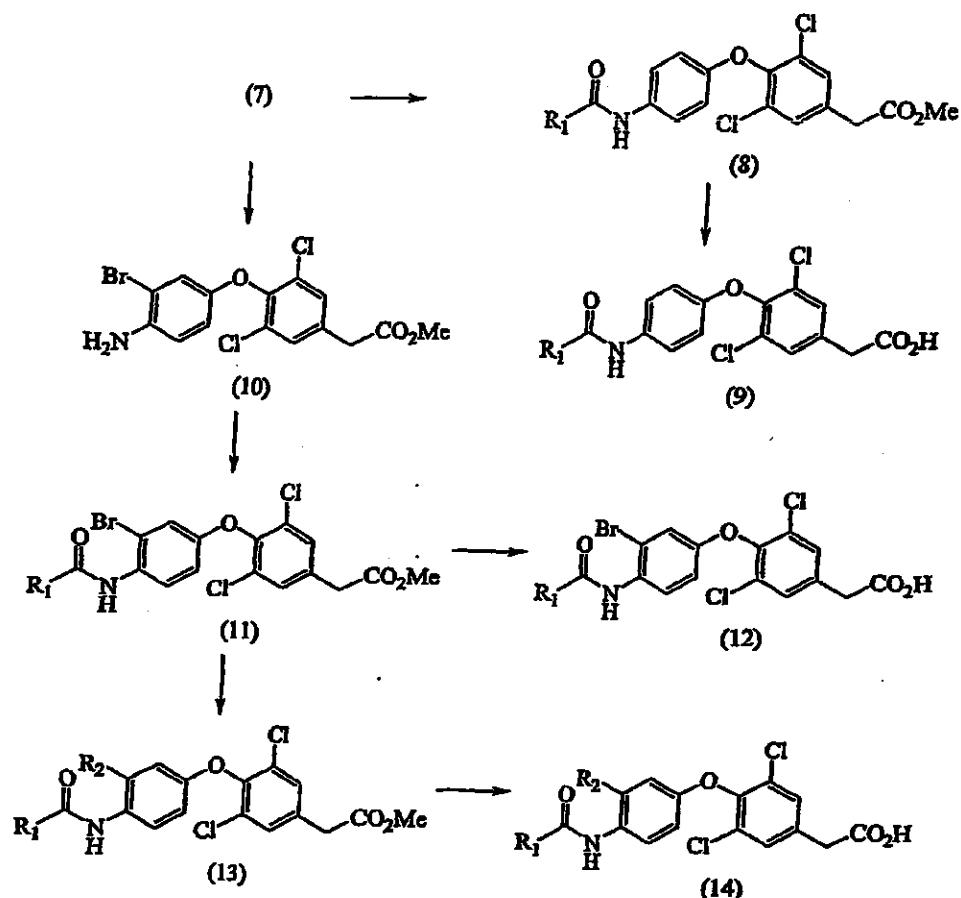
【0063】

塩基およびカップリング試薬の他の組合せは、本発明にて使用することができ、好結果をもたらしうる。

【0064】

【化9】

スキーム2



【0065】

R_2 が水素でない実施例の調製に関する代替的合成戦略は、当業者により達成され得る。例えば、スキーム3は、 R_2 置換基がビアリールエーテルの形成前にどのようにして存在し得るかを示す。上述のような標準的なカップリング手法は、 R_2 部位でのいかなる置換

10

20

30

40

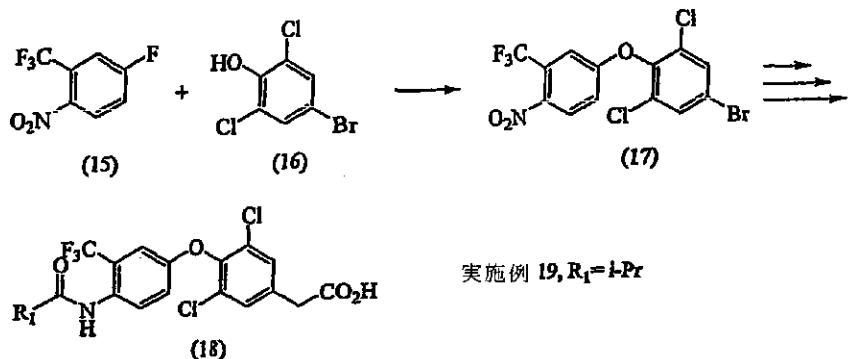
50

基をも含み得る。一例では、中間体(15)を中間体(16)とカップリングして、ピアリールエーテル(17)を得る。上述のような標準的な変換により、最終生成物(18)(ここで、 $R_2 = CF_3$)が得られる(実施例19)。

【0066】

【化10】

スキーム3



10

実施例 19, $R_1 = i\text{-Pr}$

【0067】

代替的戦略の別の例では、例えば「Advanced Organic Chemistry」(4th edition, Jerry March, Wiley-Interscience publication, 1992, p 521-568(そこで引用される参考文献も含めて)に記載される方法のいずれか1つを用いて、アミド(8)を芳香族求電子置換により R_2 位置で置換することができる。一例では、(8)は、次亜塩素酸*t*-ブチルにより位置選択的にオルト位が塩素化される。上述のような標準的な加水分解により、最終生成物(19)が得られる。塩素ガスを用いることのない、アミドおよびアニリンの塩素化の幾つか他の方法が文献中で既知であり、本発明にて使用してもよく、好結果をもたらしうる:(i)テトラクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウム、S Kajigaeishi et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1989, 62, 2096-2098、(ii)次亜塩素酸カルシウム、S Onwaukwu and P M Keehn, Synthetic Commun., 1989, 19 (5&6), 799-804、(iii)塩化スルフリル、Jones T R, Smithers M J, Taylor M A., Jackman A L, Calvert A H, Harland S J, Harrap K. R, J. Med. Chem., 1986, 29, 468-472等。

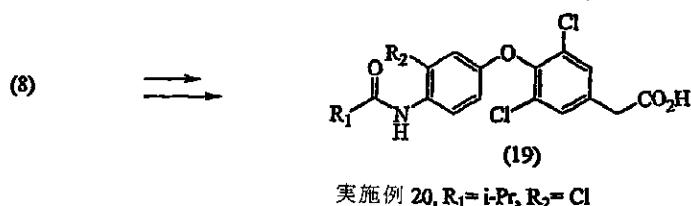
20

30

【0068】

【化11】

スキーム4



40

実施例 20, $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = Cl$

【0069】

スルホンアミドのライブラリーもまた、同様の溶液相合成により合成され得る(実施例34、55~56、75~80)。一例示的手法では、適切な塩化スルホニル、ピリジンのような塩基、ジクロロメタンのような不活性溶媒を別個の容器に充填する。アミン(7)

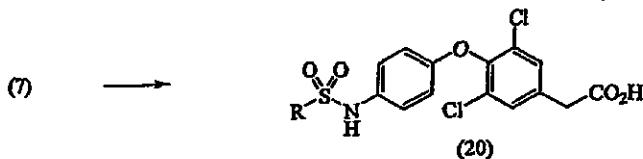
50

を添加し、反応混合物を加熱し、上述のようにメチルエステル官能基を除去して、スルホンアミド最終生成物(20)を得る。

【0070】

【化12】

スキーム5



10

【0071】

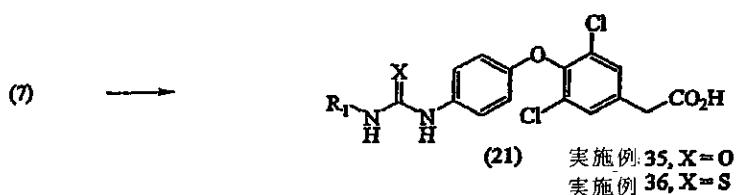
式I(式中、-Q-NH-は、置換尿素または置換チオ尿素に相当する)を有する化合物の例をスキーム6に示す。一例示的手法では、適切なイソシアネートをジクロロメタンのような不活性溶媒中に溶解する。アミン(7)を添加して、反応混合物を加熱して、上述のようにメチルエステル官能基を除去して、最終生成物(21)を得る(実施例35~36)。

【0072】

【化13】

20

スキーム6



【0073】

式I(式中、R₅は、アミノ酸とのカップリングにより生成されるアミドである)を有する化合物の例をスキーム7に示す。以下の手法は、任意の必要な脱保護後に相当するアミド(22)を得るために、保護されたアミノ酸と、(9)または(12)のような酢酸誘導体とをカップリングすることを含む。上記手法は、式I(式中、n=0、2または3)を有する化合物の合成にも適用され得る。一例示的手法では、化合物(9)、3-エチル-1-[3-(ジメチルアミノ)-プロピル]カルボジイミド塩酸塩のようなカップリング試薬、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物のような塩基のジメチルホルムアミド中の混合物を室温で攪拌する。適切に保護されたアミノ酸およびトリエチルアミンを添加する。反応混合物をワークアップおよびクロマトグラフィーまたは再結晶により精製すると、相当するカップリング物質が得られ、さらに脱保護をすると、所望の最終アミド生成物(22)が得られる(実施例9~14)。具体例におけるR'基は、限定されるものとみなされるべきではなく、また天然に存在するアミノ酸およびそれらの類縁体に見られる側鎖のいずれであってもよい。溶液または固相中での芳香族カルボン酸ならびに非芳香族カルボン酸とのアミノ酸のカップリングに関する数多くの他の関連方法論が存在し、当業者に既知である。

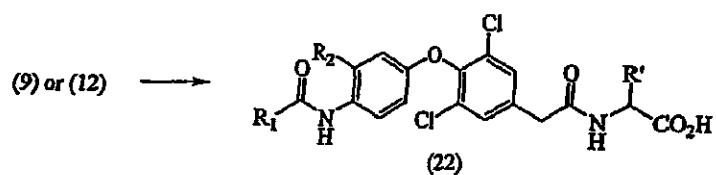
30

40

【0074】

【化14】

スキーム 7



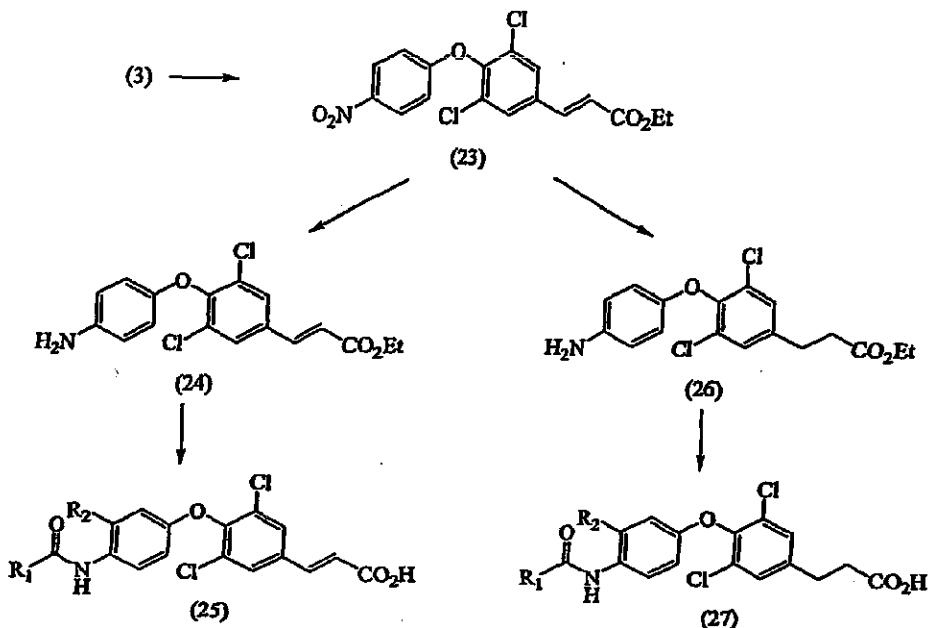
【0075】

スキーム 8 は、式 I ($R_5 = COOH$ であり、かつ介在性二重結合（アルケニルカルボン酸）または $-CH_2CH_2-$ 基により芳香環に結合される）を有する化合物の合成を表す。高温で加熱しながら、アセトニトリルのような溶媒中で、酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィンおよびトリエチルアミンを用いて、アクリル酸エチルのようなアクリル酸エステルとジアリールエーテル（3）とを反応させることにより、ケイ皮酸エステル生成物（23）が得られる。二重結合を還元して飽和類縁体（26）にすることができ、あるいは上述の方法によりオルト位を臭素化することができる。ニトロ基をアミンに還元して、ハロゲン化アシルとカップリングし、続いて上述のようにエステルを脱保護すると、アルケニルカルボン酸（25）およびプロピオン酸（27）が得られる（実施例 22～28）。

【0076】

【化15】

スキーム 8



【0077】

スキーム 9 および 10 は、 R_1 置換基が利用可能な炭素を介して R_2 置換基に結合され、5 または 6 員環の窒素原子含有複素環を形成する類縁体の合成に関する幾つかの代替的手法を概要する。

【0078】

スキーム 9 にて、一般的な条件を用いた中間体（28）の分子内ヘックカップリングにより、オキシンドール（29）（ここで、 R^c は、イソプロピリデンである）が得られ、続いて還元により $R^c =$ イソプロピルとし得る。当業者に既知であるように、パラジウムを触媒とするカップリングにはまた、ヨウ素、トリフレート、メシレート等へのパラジウム

10

20

30

40

50

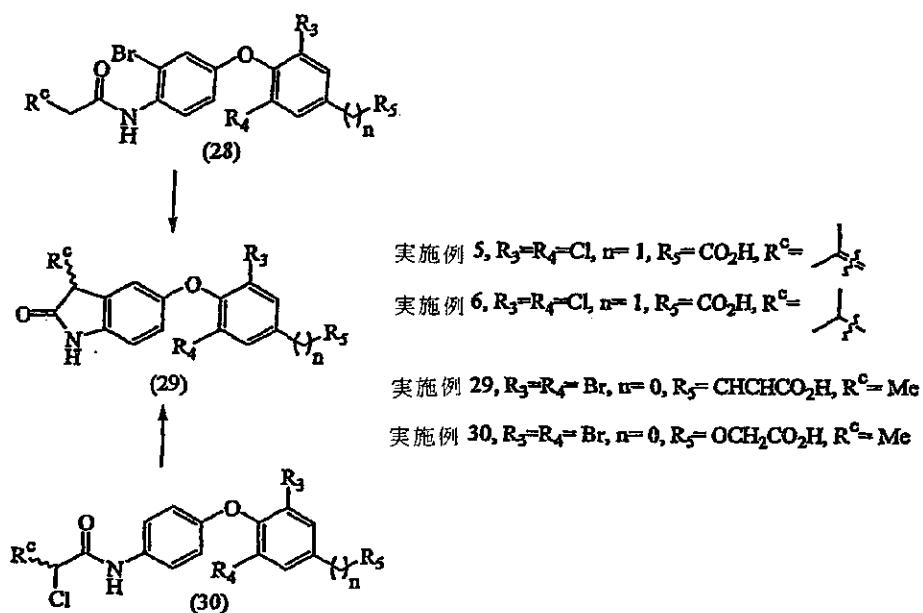
挿入、続く環化が含まれ得る。提供した方法により、様々な R^c を導入することが可能であり、アルキル、アルケニル等が挙げられ得るが、これらに限定されない。代替法として、一般的条件を用いた中間体(30)の分子内フリーデル・クラフツ(Friedel-Crafts)アルキル化により、置換オキシンドールを得ることができる。当業者に既知であるように、フリーデル・クラフツアルキル化において、多数の種々の反応条件、反応物および触媒を使用することができ、この反応に関する幾つかの包括的概説論文を文献中に見出すことができる。上記と比較して、この方法は、さらに R^c に様々な基を導入する機会を提供する。

【0079】

【化16】

10

スキーム9



20

30

【0080】

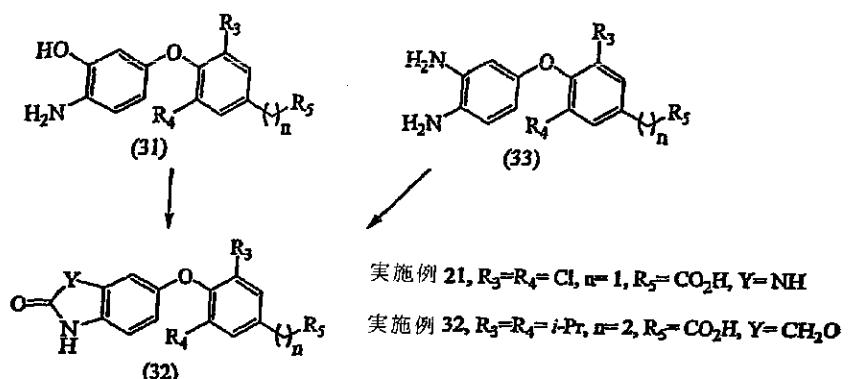
スキーム10では、2つのヘテロ原子を有する環の合成方法を表す。中間体(31)および(33)は、入手可能な出発原料から標準的な方法により合成された。中間体(31)を、塩化クロロアセチルのような2つの反応中心を含む非環式化合物と、塩基性条件下で反応させると、相当する1,4-ベンズオキサジン(32)が得られる。この後、標準的なワークアップをして、さらに加水分解を行う。アセトニトリルのような溶媒中でジアミノ化合物(33)をN,N'-ジスクシンイミジルカーボネートと反応させると、相当するイミダゾリノンを合成することができる。複素環を調製するための反応物および溶媒の幾つかの代替的組合せは、当業者には明白である。

【0081】

40

【化17】

スキーム 10



10

20

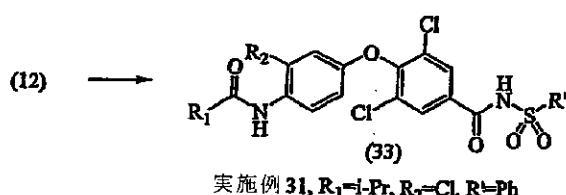
[0 0 8 2]

スキーム 11 は、式 I (式中、Z は、- (CH₂)_n であって n = 0 であり、かつ R₅ は、アシルスルホンアミド (-CONHSO₂R') である) を有する化合物の合成を表す。一例示的手法では、中間体 (12)、3-エチル-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩 (EDCI) のようなカップリング試薬、ジメチルアミノピリジン (DMAP) のような塩基、および適切なスルホンアミドのジクロロメタン中の混合物を室温で攪拌する。反応混合物を、ワークアップおよび適切な精製をすると相当するカップリングした物質 (33) が得られる (実施例 31)。塩基およびカップリング試薬の幾つか他の組合せを適用することができ、それは当業者に既知である。また、他のスルホンアミド試薬も、スルホンミド誘導体であるリガンドをさらに合成するのに、この手法にて使用することができる。

[0 0 8 3]

【化 18】

スキーム11



30

【 0 0 8 4 】

混合物、あるいは純粋または実質的に純粋な形態にある本発明の化合物のすべての立体異性体が意図される。本発明の化合物は、R置換基のいずれか1つを含む炭素原子のいずれかにて不斉中心を有し得る。したがって、式Iを有する化合物は、エナンチオマーの形態で、またはジアステレオマーの形態で、あるいはそれらの混合物で存在することができる。適切な分離方法を用いることにより、出発原料として、ラセミ体、エナンチオマーまたはジアステレオマーを利用することができる。ジアステレオマーまたはエナンチオマー生成物が合成された場合は、それらは、従来法により、例えばクロマトグラフィー手段または分別晶析により分離することができる。

〔 0 0 8 5 〕

本発明の化合物はアゴニストであり、好ましくは甲状腺ホルモン受容体に選択的であり得て、また例えば単独でのまたはHMG-CoA還元酵素阻害剤、フィブロート、チアゾリジンジオンまたはMTP阻害剤のような脂質調節薬剤と併用した血清LDLレベルの低減による肥満症、高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症の治療にて有用であり、単独でのまたは抗うつ薬と併用した抑うつ症の回復にて有用であり、およびアレン

40

50

ドロン酸ナトリウムのような任意の既知の骨吸収阻害剤と併用した骨粗しょう症を治療するための骨形成の刺激にて有用である。さらに、本発明の化合物は、心血管合併症の危険がある甲状腺機能低下症または無症状の甲状腺機能低下症の高齢患者における置換療法として有用であり得て、良好な健康状態感を提供するために高齢者を治療するために有用であり得て、無毒性甲状腺腫の治療にて有用であり得て、乳頭状甲状腺癌または濾胞性甲状腺癌の管理にて（単独でまたはT₄とともに）有用であり得て、乾癬のような皮膚障害、線内障、心血管疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症の防止または治療において）、およびうっ血性心不全の治療にて有用であり得る。

【0086】

本発明の化合物は、肥満症を治療するために、単独で用いてもよく、またはシブトラミンのような食欲抑制剤と併用して、および／またはオルリストのような抗肥満剤と併用して、および／またはb₃アゴニストと併用して用いてもよい。

【0087】

本発明の化合物はまた、皮膚障害または皮膚疾患を治療するのに使用され得て、その皮膚障害または皮膚疾患には、局所グルココルチコイドにより誘発される皮膚萎縮症の回復、局所グルココルチコイドにより誘発される皮膚萎縮症の防止（例えば、グルココルチコイドおよび本発明の化合物の両方を含む局所グルココルチコイドまたは薬理学的生成物を用いた同時治療）、グルココルチコイドによる全身治療により誘発される皮膚萎縮症の回復／防止、グルココルチコイドによる局部的治療により誘発される呼吸器系における萎縮症の回復／防止を含めたグルココルチコイド誘発性萎縮症、UV-誘発性皮膚萎縮症、または加齢により誘発される皮膚萎縮症（しわ等）等の皮膚萎縮症、創傷治癒、ケロイド、線条、蜂巣炎、粗面皮膚、紫外線性皮膚損傷、扁平苔癬、魚鱗癬、アクネ、乾癬、デニー病、湿疹、アトピー性皮膚炎、塩素挫瘡、ひこう疹、および皮膚瘢痕化の回復／防止が含まれる。

【0088】

上述の皮膚障害または皮膚疾患を治療する際、本発明の化合物は、単独で使用してもよく、またはPDRに開示されるような量を用いてトレチノイン（tretinoin）のようなレチノイドまたはビタミンD類縁体と任意に併用して使用してもよい。

【0089】

本発明の式Iを有する化合物と併用して任意に使用され得る低脂血性剤として、チアゾリジンジオン、MTP阻害剤、HMG CoA還元酵素阻害剤、スクアレンシンテターゼ阻害剤、フィブリン酸誘導体、ACAT阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸Na⁺／胆汁酸共輸送体阻害剤、胆汁酸金属イオン封鎖剤、および／またはニコチン酸およびその誘導体が挙げられ得る。

【0090】

本発明で用いられるMTP阻害剤としては、米国特許第5,595,872号、米国特許第5,739,135号、米国特許第5,712,279号、米国特許第5,760,246号、米国特許第5,827,875号、米国特許第5,885,983号、および1998年10月20日に出願された米国特許出願第09/175,180号、現在米国特許第5,962,440号に開示されるMTP阻害剤が挙げられる。上記の特許および出願それぞれにて開示される阻害剤のうち、適当なMTP阻害剤を用いることが好ましい。

【0091】

上記した米国特許および出願すべてが、参照により本明細書に援用される。

【0092】

本発明により用いられる最も好ましいMTP阻害剤としては、米国特許第5,739,135号および第5,712,279号、および第5,760,246号に記載される好ましいMTP阻害剤が含まれる。

【0093】

最も好ましいMTP阻害剤は、下記構造式（IX）に表される、9-[4-[4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]アミノ]-1-ピペリジニル]ブ

10

20

30

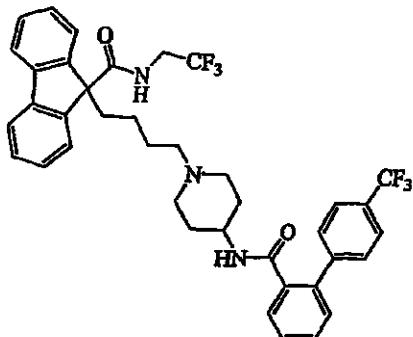
40

50

チル] - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 9 H - フルオレン - 9 - カルボキサミドである。

【0094】

【化19】



10

【0095】

低脂血性 (hypolipidemic) 剤は HMG CoA 還元酵素阻害剤であり得て、その HMG CoA 還元酵素阻害剤としては、米国特許第 3,983,140 号に開示されるようなメバスタチンおよび関連化合物、米国特許第 4,231,938 号に開示されるようなロバスタチン (メビノリン) および関連化合物、米国特許第 4,346,227 号に開示されるようなプラバスタチンおよび関連化合物、米国特許第 4,448,784 号および第 4,450,171 号に開示されるようなシンバスタチンおよび関連化合物が挙げられるが、これらに限定されない。本発明に用いられ得る他の HMG CoA 還元酵素阻害剤としては、米国特許第 5,354,772 号に開示されるフルバスタチン、米国特許第 5,006,530 号および第 5,177,080 号に開示されるセリバスタチン、米国特許第 4,681,893 号、第 5,273,995 号、第 5,385,929 号、および 5,686,104 号に開示されるアトルバスタチン、米国特許第 4,613,610 号に開示されるようなメバロノラクトン誘導体のピラゾール類縁体、PCT 出願第 WO 86/03488 号に開示されるようなメバロノラクトン誘導体のインデン類縁体、米国特許第 4,647,576 号に開示されるような 6 - [2 - (置換ピロール - 1 - イル) - アルキル] ピラン - 2 - オンおよびその誘導体、Searelle の SC - 45355 (3 - 置換ペンタンジオン酸誘導体) ジクロロアセテート、PCT 出願第 WO 86/07054 号に開示されるようなメバロノラクトンのイミダゾール誘導体、フランス特許第 2,596,393 号に開示されるような 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロパンホスホン酸誘導体、欧州特許出願第 0221025 号に開示されるような 2,3 - 二置換ピロール、2,3 - 二置換フランおよび 2,3 - 二置換チオフェン誘導体、米国特許第 4,686,237 号に開示されるようなメバロノラクトンのナフチル類縁体、米国特許第 4,499,289 号に開示されるようなオクタヒドロナフタレン、欧州特許出願第 0,142,146 A2 号に開示されるようなメビノリン (ロバスタチン) のケト類縁体、ならびに他の既知の HMG CoA 還元酵素阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0096】

さらに、本発明における使用に適切な、HMG CoA 還元酵素を阻害する際に有用なホスフィン酸化合物は、英国特許第 2205837 号に開示されている。

【0097】

本発明での使用に適したスクアレンシンテーゼ阻害剤としては、米国特許第 5,712,396 号に開示される a - ホスホノ - スルホネート、Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869 - 1871 により開示されるもの (イソブレノイド (ホスフィニルメチル) ホスホネートを含む)、ならびに米国特許第 4,871,721 号および第 4,924,024 号、および Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom 50

, M. M., and Poulter, C. D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996) に開示されるような他のスクアレンシンテーゼ阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0098】

さらに、本発明での使用に適した他のスクアレンシンテーゼ阻害剤としては、P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249 に開示されるようなテルペノイドピロリン酸塩、Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293 に開示されるようなファルネシルニリン酸塩類縁体Aおよびプレスクアレンピロリン酸塩(PSQ-PP)類縁体、McClard, R. W. et al, J. A. C. S., 1987, 109, 5544 に報告されるホスフィニルホスホネート、およびCapson, T. L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary に報告されるシクロプロパンが挙げられる。

【0099】

本発明での使用に適した他の低脂血性剤としては、フェノフィブラーート、ゲムフィブロジル、クロフィブラーート、ベンザフィブラーート、シプロフィブラーート、クリノフィブラーート等のようなフィブリン酸誘導体、米国特許第3,674,836号に開示されるようなプロブコールおよび関連化合物(プロブコールおよびゲムフィブロジルが好ましい)、コレスチルアミン(cholestyramine)、コレステチポールおよびDEAE-セファデックス(Secholex(登録商標)、Police xide(登録商標))のような胆汁酸金属イオン封鎖剤、ならびにリポスタビル(Rhone-Poulenc)、Eisai E-5050(N置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル(HOE-402)、テトラヒドロリブスタチン(THL)、イスチグマスタニルホスホリルクロリン(SPC、Roche)、アミノシクロデキストリン(Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814(アズレン誘導体)、メリナミド(Sumitomo)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082 およびCL-283,546(二置換尿素誘導体)、ニコチン酸、アシピモックス、アシフラン、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、米国特許第4,759,923号に開示されるようなポリ(ジアリルンメチルアミン)誘導体、米国特許第4,027,009号に開示されるような四級アミンであるポリ(塩化ジアリルジメチルアンモニウム)およびイオネン、ならびに他の既知の血清コレステロール低下剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0100】

他の低脂血性剤はACAT阻害剤であり得て、それらの阻害剤は、Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe)、「ACAT阻害剤C1-1011は、ハムスターにおける大動脈脂肪線条の防止および後退に効果的である(The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters)」, Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Ireland) (1998), 137 (1), 77-85、「FCE 27677の薬理学的プロファイル: ApoB100含有等リポタンパク質の肝分泌の選択的抑圧により媒介される強力な低脂血性活性を有する新規ACAT阻害剤(The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein)」, Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug 50

g Rev. (1998), 16(1), 16-30、「RP 73163: 生物学的に利用可能なアルキルスルフィニル-ジフェニルイミダゾールACAT阻害剤 (RP 73163: a bioavailable alkylsulfonyl-diphenyl imidazole ACAT inhibitor)」, Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50、「ACAT阻害剤: 実験動物における低脂血性活性および抗アテローム性動脈硬化活性に関する生理学的メカニズム (ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals)」, Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr., Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.、「ACAT阻害剤: 潜在的抗アテローム性動脈硬化剤 (ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents)」, Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25、「アシル補酵素Aの阻害剤: 低コレステロール血性剤としてのコレステロールO-アシルトランスフェラーゼ (ACAT)」。6. 脂質調節活性を有する第一水溶性ACAT阻害剤。アシルCoAの阻害剤: コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT)。7. 増大した低コレステロール血性活性を有する一連の置換N-フェニル-N'-(1-フェニルシクロペンチル)メチル]尿素の開発 (Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyl transferase (ACAT) as hypcholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyl transferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-(1-phenylcyclopropyl)methyl]ureas with enhanced hypcholesterolemic activity)」, Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62に開示される阻害剤を含む。
 10
 20
 30
 40

【0101】

低脂血性剤は、コレステロール吸収阻害剤、好ましくはSchering-PloughのSCH48461、ならびにAtherosclerosis 115, 45-63 (1995)およびJ. Med. Chem. 41, 973 (1998)に開示される阻害剤であってもよい。

【0102】

低脂血性剤は、Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999)に開示されるような回腸Na⁺ / 胆汁酸共輸送体阻害剤であってもよい。

【0103】

好ましい低脂血性剤は、プラバスタチン (pravastatin)、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン (simvastatin)、アトルバスタチン (atorvastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、およびセリバスタチン (cerivastatin) である。

【0104】

上述の米国特許は、参照により本明細書に援用される。用いられる量および投与量は、医師の Desk Reference (PDR) および / または上述の特許で指示される通りであろう。

【0105】

本発明の式Iを有する化合物は、低脂血性剤、抗うつ薬、および／または骨吸収阻害剤、および／または食欲抑制剤（存在する場合）に対して、重量比で、約500：1～約0.005：1、好ましくは約300：1～約0.01：1の範囲内で用いられるであろう。

【0106】

本発明の式Iを有する化合物と併用して任意に用いられ得る抗糖尿病剤としては、ビグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジンジオンおよび／またはP2阻害剤および／またはPPAR_aアゴニスト、PPAR_gアゴニストまたはPPAR_{a/g}二重アゴニスト、および／またはSGLT2阻害剤、またはメグリチニドが挙げられ得る。

【0107】

抗糖尿病剤は、抗高血糖症の経口剤、好ましくはメトホルミンもしくはフェンホルミンまたはそれらの塩のようなビグアニドであってもよい。

【0108】

抗糖尿病剤がビグアニドである場合、構造Iを有する化合物は、ビグアニドに対して、重量比で約0.01：1～約100：1、好ましくは約0.5：1～約2：1の範囲内で用いられるであろう。

【0109】

抗糖尿病剤はまた、好ましくは、グリブリド（グリベンクラミドとしても知られる）、グリメピリド（米国特許第4,379,785号に開示される）、グリピジド、グリクラジドまたはクロルプロパミドのようなスルホニル尿素、他の既知のスルホニル尿素、あるいはb-細胞のATP依存性チャネルに作用する他の抗高血糖症剤であってもよく、グリブリドおよびグリピジドが好ましい。

【0110】

構造Iを有する化合物は、スルホニル尿素に対して、重量比で、約0.01：1～約100：1、好ましくは約0.2：1～約10：1の範囲で用いられるであろう。

【0111】

抗糖尿病の経口剤はまた、アカルボース（acarbose）（米国特許第4,904,769号に開示される）またはミグリトール（miglitol）（米国特許第4,639,436号に開示される）のようなグルコシダーゼ阻害剤であってもよく、それらは、それぞれ別個の経口投薬形態で投与され得る。

【0112】

構造Iを有する化合物は、グルコシダーゼ阻害剤に対して、重量比で、約0.01：1～約100：1、好ましくは約0.5：1～約50：1の範囲内で用いられるであろう。

【0113】

構造Iを有する化合物は、トログリタゾン（米国特許第4,572,912号に開示されるWarner-LambertのRezulin（登録商標））、ロシグリタゾン（SKB）、ピオグリタゾン（Takeda）、MitsubishiのMCC-555（米国特許第5,594,016号に開示される）、Glaxo-WellcomeのGI-262570、エングリタゾン（CP-68722、Pfizer）、またはダルグリタゾン（CP-86325、Pfizer）のような、チアゾリジンジオン抗糖尿病の経口剤または他のインスリン増感剤（これは、NIDDM患者にてインスリン感受性効果を有する）と併用して用いられてもよい。

【0114】

構造Iを有する化合物は、チアゾリジンジオンに対して、重量比で、約0.01：1～約100：1、好ましくは約0.5：1～約5：1の範囲内の量で用いられるであろう。

【0115】

約150mg未満の抗糖尿病経口剤中のスルホニル尿素およびチアゾリジンジオンは、構造Iを有する化合物とともに単一錠剤中に組み込まれ得る。

【0116】

構造Iを有する化合物はまた、インスリンのような抗高血糖症の非経口剤と併用して用い

10

20

30

40

50

られてもよく、あるいはG L P - 1 (1 - 3 6) アミド、G L P - 1 (7 - 3 6) アミド、G L P - 1 (7 - 3 7) (米国特許第5,614,492号 (H a b e n e r) に開示される、この開示は、参照により本明細書に援用される) のようなグルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1) と併用して用いられてもよく、それらは、注射により、鼻腔内に、あるいは経皮デバイスまたは口腔デバイスにより投与され得る。

【 0 1 1 7 】

メトホルミン、スルホニル尿素 (例えば、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミドおよびグリクラジド) 、ならびにグリコシダーゼ阻害剤であるアカルボースもしくはミグリトール、またはインスリンは、存在する場合、上述のような配合で用いられ、かつ医師の D e s k R e f e r e n c e (P D R) で指示されるような量および投薬量で用いられ得る。

【 0 1 1 8 】

メトホルミンまたはその塩は、用いられる場合、1日当たり約500～約2000mgの範囲内の量で用いられてもよく、それは、1日1～4回の単回または分割用量で投与され得る。

【 0 1 1 9 】

チアゾリジンジオン抗糖尿病剤は、用いられる場合、約0.01～約2000mg/日の範囲内の量で用いられてもよく、それは、1日1～4回の単回または分割用量で投与され得る。

【 0 1 2 0 】

インスリンは、用いられる場合、医師の D e s k R e f e r e n c e (P D R) により指示される配合、量および投薬量にて用いられ得る。

【 0 1 2 1 】

G L P - 1 ペプチドは、用いられる場合、米国特許第5,346,701号 (T h e r a T e c h) 、第5,614,492号、および第5,631,224号 (これらは、参照により本明細書に援用される) に記載されるように、経口口腔剤型にて、鼻腔投与により、あるいは非経口投与により投与され得る。

【 0 1 2 2 】

抗糖尿病剤はまた、 M u r a k a m i e t a l , 「新規インスリン増感剤は、ペルオキシソーム増殖により活性化される受容体 (P P A R) および P P A R の共リガンドとして作用する。 Z u c k e r 脂肪ラットの肝臓における異常脂質代謝に対する P P A R 活性化の影響 (A N o v e l I n s u l i n S e n s i t i z e r A c t s A s a C o l i g a n d f o r P e r o x i s o m e P r o l i f e r a t i o n - A c t i v a t e d R e c e p t o r A l p h a (P P A R a l p h a) a n d P P A R g a m m a . E f f e c t o n P P A R a l p h a A c t i v a t i o n o n A b n o r m a l L i p i d M e t a b o l i s m i n L i v e r o f Z u c k e r F a t t y R a t s) 」, D i a b e t e s 4 7 , 1 8 4 1 - 1 8 4 7 (1 9 9 8) に開示されるような P P A R α / γ 二重アゴニストであってもよい。

【 0 1 2 3 】

抗糖尿病剤は、本明細書中に記載するような投与量を用いた a P 2 阻害剤であってもよく、1999年9月7日に出願された米国特許出願第09/391,053号、および1999年4月5日に出願された米国仮出願第60/127,745号 (代理人ファイル L A 27*) に開示されるような阻害剤を含む。

【 0 1 2 4 】

抗糖尿病剤は、1999年10月12日に出願された米国仮出願第60/158,773号 (代理人ファイル L A 0049*) に開示されるような S G L T 2 阻害剤であってもよい。

【 0 1 2 5 】

式 I を有する化合物は、 P P A R α アゴニスト、 P P A R γ アゴニスト、 P P A R α / γ 二重アゴニスト、 S G L T 2 阻害剤および / または a P 2 阻害剤に対して、重量比

10

20

30

40

50

で、約 0.01 : 1 ~ 約 100 : 1、好ましくは約 0.5 : 1 ~ 約 5 : 1 の範囲内で用いられるであろう。

【0126】

投与される用量は、患者の年齢、体重および状態、ならびに投与経路、投薬形態およびレジメンおよび所望の成果に従って、慎重に調節されなくてはならない。

【0127】

低脂血性剤および抗糖尿病剤に関する投与量および剤型は、上述の様々な特許および出願にて、および P D R にて開示される通りであろう。

【0128】

適用可能である場合に使用されるべき他の低脂血性剤、抗うつ薬、骨吸収阻害剤、食欲抑制剤、および抗肥満剤に関する投与量および剤型は、最新版の P D R に記述される通りであろう。

【0129】

経口投与に関して、満足のいく結果は、M T P 阻害剤を、1日 1 ~ 4 回、約 0.01 mg / kg ~ 約 100 mg / kg、好ましくは約 0.1 mg / kg ~ 約 75 mg / kg の範囲内の量で用いて得られ得る。

【0130】

錠剤またはカプセルのような好ましい経口投薬形態は、1日 1 ~ 4 回、約 1 ~ 約 500 mg、好ましくは約 2 ~ 約 400 mg、より好ましくは約 5 ~ 約 250 mg の量の M T P 阻害剤を含むであろう。

【0131】

非経口投与に関して、M T P 阻害剤は、1日 1 ~ 4 回、約 0.005 mg / kg ~ 10 mg / kg、好ましくは約 0.005 mg / kg ~ 約 8 mg / kg の範囲内の量で用いられるであろう。

【0132】

経口投与に関して、満足のいく結果は、例えば約 1 ~ 2000 mg、好ましくは約 4 ~ 約 200 mg の範囲の量で、Physician's Desk Reference にて指示される投与量で、H M G C o A 還元酵素阻害剤（例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンまたはセリバスタチン）を用いて得られ得る。

【0133】

スクアレンシンテターゼ阻害剤は、約 10 mg ~ 約 2000 mg、好ましくは約 25 mg ~ 約 200 mg の範囲内の量の投与量で用いられ得る。

【0134】

錠剤またはカプセルのような好ましい経口投薬形態は、約 0.1 ~ 約 100 mg、好ましくは約 5 ~ 約 80 mg、より好ましくは約 10 ~ 約 40 mg の量で、H M G C o A 還元酵素阻害剤を含むであろう。

【0135】

錠剤またはカプセルのような好ましい経口投薬形態は、約 10 ~ 約 500 mg、好ましくは約 25 ~ 約 200 mg の量で、スクアレンシンテターゼ阻害剤を含むであろう。

【0136】

式 I を有する化合物、および低脂血性剤、抗うつ薬または骨吸収阻害剤は、同一の経口投薬形態で、あるいは同時に取り込まれる別個の経口投薬形態で、一緒に用いられてもよい。

【0137】

上述の組成物は、1日 1 ~ 4 回、単回または分割用量で、上述のような投薬形態で投与され得る。初めは低用量の併用で患者に投与し、徐々に高用量の併用へ高めることが賢明である場合がある。

【0138】

好ましい低脂血性剤は、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタ

10

20

30

40

50

チン、フルバスタチン、またはセリバスタチンである。

【0139】

本発明の化合物は、1日当たり、単回または2～4回の分割用量で、レジメンに基づいて、約0.1～約100mg/kg、好ましくは約0.2～約50mg/kg、より好ましくは約0.5～約25mg/kg（または約1～約2500mg、好ましくは約5～約2000mg）の投与量範囲内の有効量で、かかる疾病にかかりやすいことが知られている様々な哺乳動物種（例えば、ヒト、ネコ、イヌ等）に対して、経口的に、または皮下的もしくは静脈内のような非経口的に投与することができ、ならびに鼻腔適用により、直腸的に、または舌下的に投与することができる。

【0140】

活性物質は、錠剤、カプセル、軟膏、親水性軟膏、クリーム、ローション、溶液または懸濁液のような組成物中にて使用することができ、あるいは経皮デバイス、イオン導入デバイス、直腸坐剤、吸入剤デバイス等のような他の型のキャリア物質中にて使用することができる。組成物またはキャリアは、一投薬単位当たり約5～約500mgの式Iを有する化合物を含有するであろう。それらは、許容される薬学的実践により求められるように、生理学的に許容な媒質またはキャリア、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤、風味等と調合した従来型物質であってもよい。

【0141】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を表す。しかしながら、それらは、いかなる場合においても本発明を限定するものと解釈されるべきではない。¹H NMRスペクトルは、指定構造と一致した。MSの結果は、エレクトロスプレーを用いて、Perkin ElmerのAPI 150EX分光計により測定して得られた。

【0142】

実施例1

3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸(a)アセトニトリル(400mL)中の2,6-ジクロロフェノール(100g)の機械的に攪拌した溶液を0に冷却し、アセトニトリル(100mL)中の臭素(108g)を滴下した。赤色溶液を0にてさらに2時間攪拌し、赤色が消失するまで、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を添加した。相を分離して、水相から酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を濃縮して、黄色オイルとして4-ブロモ-2,6-ジクロロフェノールが得られ、それを静置して結晶化させた。結晶性物質を水で洗浄して、乾燥して、無色結晶126g(85%)を得た。

【0143】

(b)ジメチルホルムアミド(400mL)中の4-ブロモ-2,6-ジクロロフェノール(110g)、4-フルオロニトロベンゼン(64g)、炭酸カリウム(84g)および銅紺(3.3g)の機械的に攪拌した溶液を45時間135で加熱した。反応液を室温に冷却して濃縮した。残渣を酢酸エチル中に溶解させて、水酸化ナトリウム(2N)で2回、塩酸(1.2N)で2回、および飽和食塩水で洗浄した。有機相の濃縮後、残渣を再結晶させて(アセトン/水、4:1)、黄色結晶として、3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)ブロモベンゼンおよび3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)ベンゼンの3対1の混合物79g(45%)が得られた。

【0144】

(c)上記生成物(40g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I)(0.39g)およびヨウ化銅(I)(0.21g)に、アセトニトリル(75mL)中のトリエチルアミン(17g)、続いてアセトニトリル(25mL)中のトリメチルシリルアセチレンを添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下で60にて1時間攪拌した後、室温に冷却した。反応混合物を濃縮して、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機相を、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機相の濃縮後、カラム(n-ヘプタン/酢酸エチル、8:1)にて残渣を精製して、黄色結晶として、3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)トリメチルシリルアセチレン-ベンゼン42g(53%)を得た。

10

20

30

40

50

【0145】

(d) シクロヘキセン(39g、0.48mol)を、ボラン(240mL、テトラヒドロフラン中で1N)溶液に0℃にて滴下した。テトラヒドロフラン(400mL)中の3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)トリメチルシリルアセチレン-ベンゼン(26g)を0℃にて滴下し、反応混合物をこの温度で2時間攪拌した。水酸化ナトリウム(170mL、1N)およびメタノール(200mL)の混合物を、0℃で滴下した後、過酸化水素(90mL、27%w/w)を同じ温度で滴下した。混合物を0℃でさらに1時間攪拌して濃縮した。残存水溶液を塩酸(1.2N)で酸性化し、酢酸エチルで3回抽出した。有機相の濃縮により、暗色オイルが得られ、それをさらには精製せずに次工程で使用した。

10

【0146】

(e) 上記粗製生成物をメタノール(300mL)中に溶解し、塩化チオニル(8.1g)を慎重に添加した。混合物を還流下にて2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を添加して、酢酸エチルで3回抽出した。カラム(シリカ、n-ヘプタン/酢酸エチル、4:1)による精製により、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル]アセテート15gが得られた。

【0147】

(f) 酢酸エチル(90mL)中のメチル[3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル]アセテート(14g)溶液に、酸化白金(IV)一水和物(0.48g)を添加し、混合物を水素ガス(1気圧)下にて6時間激しく攪拌した。懸濁液を濾過して、濾液を濃縮した。カラム(シリカゲル、n-ヘプタン/酢酸エチル、1:1)にて残渣を精製して、橙色結晶として、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-アミノフェノキシ)-フェニル]アセテート7.0gが得られた。

20

【0148】

(g) ジクロロメタン(250mL)中のメチル[3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル]アセテート(6.5g)溶液を-30℃に冷却して、ジクロロメタン(200mL)中の2,4,4,6-テトラブロモ-2,5-ジクロロヘキサジエノン(8.2g)を滴下した。反応液を-30℃にて10分間攪拌して、水酸化ナトリウム(500mL、1N)を添加した。相を分離して、水相からジクロロメタンで3回抽出した。有機相を濃縮して、カラム(シリカゲル、n-ヘプタン/酢酸エチル、4:1)にて残渣の精製を行い、白色結晶として、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-アミノ-3-ブロモフェノキシ)フェニル]アセテート4.6g(57%)を得た。

30

【0149】

(h) メチル[3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-アミノフェノキシ)フェニル]アセテート(80mg)、トリエチルアミン(20mg)およびジクロロメタン(5mL)に、塩化イソブチリル(30mg)を添加した。1時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水間に分配させた。有機相を塩酸(1N)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。濃縮後、ジエチルエーテルおよび石油エーテルの混合溶媒から、残渣を再結晶させて、メチル[3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル]アセテート40mg(40%)を得た。

40

【0150】

(i) メチル[3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル]アセテート(25mg)、水酸化ナトリウム(1N、0.5mL)およびメタノール(5mL)を室温で一晩攪拌した。濃縮後、残渣を酢酸エチルおよび塩酸(1N)の混合物間に分配させた。有機相を濃縮して、ジエチルエーテルおよび石油エーテルの混合溶媒から残渣を再結晶させて、3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸20mg(82%)を得た。

【0151】

実施例2

3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸

50

実施例 1 (h) に記載する方法を用いて、メチル [3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) フェニル] アセテート (33 mg 、 0 . 10 mmol) を塩化イソブチリル (11 mg) とカップリングさせた。カラム (シリカゲル、酢酸エチル / 石油エーテル) での精製後、メチル - [3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニル] アセテート 35 mg (95 %) が得られ、それを実施例 1 (i) に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニル酢酸 30 mg (89 %) が得られた。

【 0152 】

実施例 3

3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミド - 3 - フェニルフェノキシ) フェニル酢酸 10

メチル [3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - ブロモ - 4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニル] アセテート (100 mg) 、ジクロロ (1 , 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン) パラジウム (II) (10 %) 、酸化銅 (II) (16 mg) 、 n - トリブチルフェニルスズ (110 mg) およびジメチルホルムアミド (3 mL) を 110 にて 4 時間攪拌した。濃縮後、残渣を酢酸エチルおよび塩酸 (2N) 間に分配させて、有機相を飽和食塩水で洗浄して濃縮した。カラム (シリカゲル、酢酸エチル / 石油エーテル、 1 : 2) での精製後、メチル [3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミド - 3 - フェニルフェノキシ) - フェニル] アセテート 70 mg (70 %) が得られ、それを実施例 1 (i) に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、定量的収率で、3 , 5 - ジクロロ - 4 - (4 - イソブチルアミド - 3 - フェニルフェノキシ) フェニル酢酸が得られた (m / z 458)。 20

【 0153 】

実施例 4

3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - ブロモ - 4 - [3 - メチルクロトニルアミド] フェノキシ) フェニル酢酸

実施例 1 (h) に記載する方法を用いて、メチル (3 , 5 - ジクロロ - 4 - [4 - アミノ - 3 - ブロモフェノキシ] フェニル) アセテート (100 mg) を塩化クロトニル (35 mg) とカップリングさせた。カラム (シリカゲル、酢酸エチル / 石油エーテル、 1 : 2) での精製後、メチル (3 , 5 - ジクロロ - 4 - [3 - ブロモ - 4 - (3 - メチルクロトニルアミド) フェノキシ] フェニル) アセテート 60 mg (47 %) が得られた。得られたエステルの一部 (19 mg) を実施例 1 (i) に記載する方法を用いて加水分解して、3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - ブロモ - 4 - [3 - メチルクロトニルアミド] - フェノキシ) フェニル酢酸 15 mg (82 %) を得た。 30

【 0154 】

実施例 5

3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - イソプロピリデン - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - インドールオキシ) フェニル酢酸

メチル (3 , 5 - ジクロロ - 4 - [3 - ブロモ - 4 - (3 - メチルクロトニルアミド) フェノキシ] フェニル) アセテート (60 mg 、 0 . 15 mmol) 、酢酸パラジウム (II) (6 mg) 、トリフェニルホスフィン (13 mg) 、トリエチルアミン (30 mg) 、およびジメチルホルムアミドを 100 にて一晩攪拌した。カラム (シリカゲル、酢酸エチル / 石油エーテル、 3 : 7) での精製後、メチル [3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - イソプロピリデン - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - インドールオキシ) フェニル] アセテート 30 mg (49 %) が得られ、それを実施例 (i) に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、3 , 5 - ジクロロ - 4 - (3 - イソプロピリデン - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - インドールオキシ) フェニル酢酸 29 mg (100 %) が得られた (m / z 392)。 40

【 0155 】

実施例 6

3,5-ジクロロ-4-(3-イソプロピル-1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-インドールオキシ)フェニル酢酸

3,5-ジクロロ-4-(3-イソプロピリデン-1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-インドールオキシ)フェニル酢酸(20mg)、酸化白金(II)(2mg)、酢酸エチル(3mL)および水素ガス(1気圧)を室温で一晩攪拌した。濾過および濃縮後、残渣をHPLCにて精製して(実施例33~90に記載する通り)、3,5-ジクロロ-4-(3-イソプロピル-1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-インドールオキシ)フェニル酢酸6mg(30%)を得た(m/z 394)。

【0156】

実施例7

3,5-ジクロロ-4-(4-アセトアミド-3-プロモフェノキシ)フェニル酢酸

実施例1(h)に記載する方法を用いて、メチル[3,5-ジクロロ-4-[4-アミノ-3-プロモフェノキシ]フェニル]アセテート(110mg)を塩化アセチル(30mg)とカップリングさせた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル)での精製後、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-アセトアミド-3-プロモフェノキシ)フェニル]アセテート110mg(100%)が得られた。得られたエステルの一部(30mg)を実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解して、3,5-ジクロロ-4-(4-アセトアミド-3-プロモフェノキシ)フェニル酢酸26mg(90%)を得た(m/z 462)。

【0157】

実施例8

3,5-ジクロロ-4-(4-アセトアミド-3-フェニルフェノキシ)フェニル酢酸

実施例3(a)に記載するのと同じ方法を用いて、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-アセトアミド-3-プロモフェノキシ)フェニル]アセテート(100mg)をn-トリブチルフェニルスズ(140mg、0.38mmol)とカップリングさせた。これにより、メチル[3,5-ジクロロ-4-[4-アセトアミド-3-フェニルフェノキシ]フェニル]アセテート70mg(70%)が得られた。得られたエステルの一部(50mg)を実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解して、3,5-ジクロロ-4-(4-アセトアミド-3-フェニルフェノキシ)フェニル酢酸45mg(95%)を得た(m/z 430)。

【0158】

実施例9

N-[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]グリシン

ジメチルホルムアミド(2mL)中の3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸(70mg)、3-エチル-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩(49mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(45mg)の溶液を室温で0.5時間攪拌した後、ジメチルホルムアミド(1mL)中の塩酸メチルグリシン(46mg)およびトリエチルアミン(56mg)の溶液を添加した。1日攪拌した後、反応混合物を濃縮した。実施例33~90に関して記載するように、残渣をHPLCにより精製して、メチルN-[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]グリシンを得た。実施例1(i)に記載する方法を用いてエステルを加水分解し、上述のように精製して、N-[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]グリシン25mg(31%)を得た(m/z 439)。

【0159】

実施例10

L-N-[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]アラニン

実施例9に記載する方法を用いて、3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェ

10

20

30

40

50

ノキシ)フェニル酢酸(70mg)を塩酸L-メチルアラニン(50mg)とカップリングさせた。これにより、メチルL-[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]アラニンが得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解し、実施例9と同様に精製して、L-N-[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]アラニン38mg(45%)を得た(m/z 453)。

【0160】

実施例11

L-N-[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]バリン

10

実施例9に記載する方法を用いて、3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸(70mg)を塩酸L-メチルバリン(60mg)とカップリングさせた。これにより、メチルL-N-[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]バリンが得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解し、実施例9と同様に精製して、L-N-[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]バリン50mg(57%)を得た(m/z 481)。

【0161】

実施例12

N-[3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]グリシン

20

実施例9に記載する方法を用いて、3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸(56mg)を塩酸メチルグリシン(31mg)とカップリングさせた。これにより、メチルN-[3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]-グリシンが得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解し、実施例9と同様に精製して、N-[3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]グリシン14mg(22%)を得た(m/z 518)。

【0162】

実施例13

30

L-メチル-N-[3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]アラニン

実施例9に記載する方法を用いて、3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸(83mg)を塩酸L-メチルアラニン(50mg)とカップリングさせた。これにより、L-メチル-N-[3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]アラニン45mg(46%)を得た(m/z 546)。

【0163】

実施例14

L-N-[3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]バリン

40

実施例9に記載する方法を用いて、3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸(56mg)を塩酸L-メチルバリン(41mg)とカップリングさせた。これにより、メチルL-N-[3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]バリンが得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解し、実施例9と同様に精製して、L-N-[3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルアセチル]バリン31mg(50%)を得た(m/z 560)。

【0164】

実施例15

50

3, 5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミド-3-メチルフェノキシ)フェニル酢酸
 実施例3に記載する方法を用いて、メチル[3, 5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル]アセテート(100mg)を、テトラメチルスズ(40mg)、ジクロロ(1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン)パラジウム(II)、酸化銅(II)(16mg)およびジメチルホルムアミド(3mL)と反応させた。これにより、メチル(3, 5-ジクロロ-4-[4-イソブチルアミド-3-メチルフェノキシ]フェニル)アセテート20mg(23%)が得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解して、3, 5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミド-3-メチルフェノキシ)フェニル酢酸17mg(88%)を得た(m/z 396)。
 10

【0165】

実施例16

3, 5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-トリフルオロアセトアミドフェノキシ)フェニル酢酸

実施例1(h)に記載する方法を用いて、メチル[3, 5-ジクロロ-4-(4-アミノフェノキシ)フェニル]アセテート(60mg)を、トリフルオロ酢酸無水物(42mg)と反応させた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:9)での精製後、メチル(3, 5-ジクロロ-4-[3-ブロモ-4-トリフルオロアセトアミドフェノキシ]フェニル)アセテート70mg(93%)が得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、3, 5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-トリフルオロアセトアミドフェノキシ)フェニル酢酸50mg(73%)が得られた。
 20

【0166】

実施例17

3, 5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-[2-クロロプロピオニアミド]フェノキシ)フェニル酢酸

実施例1(h)に記載する方法を用いて、メチル[3, 5-ジクロロ-4-(4-アミノフェノキシ)フェニル]アセテート(80mg)を、塩化2-クロロプロピオニル(30mg)と反応させた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:9)での精製後、メチル(3, 5-ジクロロ-4-[3-ブロモ-4-(2-クロロプロピオニアミド)フェノキシ]フェニル)アセテート80mg(81%)が得られた。得られたエステルの一部(40mg)を実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解して、3, 5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-[2-クロロプロピオニアミド]フェノキシ)フェニル酢酸25mg(64%)を得た。
 30

【0167】

実施例18

3, 5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-p-フルオロベンズアミドフェノキシ)フェニル酢酸

実施例1(h)に記載する方法を用いて、メチル[3, 5-ジクロロ-4-(4-アミノフェノキシ)フェニル]アセテート(60mg)を、塩化p-フルオロベンゾイル(30mg)と反応させた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:9)での精製後、メチル(3, 5-ジクロロ-4-[3-ブロモ-4-p-フルオロベンズアミドフェノキシ]フェニル)アセテート80mg(100%)が得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、3, 5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-p-フルオロベンズアミドフェノキシ)フェニル酢酸50mg(65%)を得た。
 40

【0168】

実施例19

3, 5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミド-3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル酢酸

(a)ジメチルホルムアミド(30mL)中の4-ブロモ-2, 6-ジクロロフェノール
 50

(2.4 g)、5-フルオロ-2-ニトロ-トリフルオロメチルベンゼン(2.0 g)、炭酸カリウム(2.7 g)の混合物を還流下にて2時間加熱した。反応液を室温に冷却して濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび塩酸(2N)間に分配させて、有機相を濃縮して、カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、5:95)にて残渣を精製して、3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)プロモベンゼン2.7 gを得た。

【0169】

(b) 3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)プロモベンゼン(0.83 g、2 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.070 g)、ヨウ化銅(I)(20 mg)、トリエチルアミン(1.6 g)、ジメチルホルムアミド(10 mL)およびトリメチルシリルフェニル-アセチレン(0.30 g)を、窒素雰囲気下にて80°で2時間攪拌した。室温にまで冷却した後、反応混合物を濃縮して、カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、5:95)にて精製して、3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロ-3-トリフルオロ-メチルフェノキシ)トリメチルシリルアセチレンベンゼン0.70 gを得た。

【0170】

(c) 実施例1(d)と同じ手法を用いて、3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)トリメチルシリルアセチレン-ベンゼン(0.70 g)を脱保護および酸化した。これにより、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチル-フェノキシ)フェニル]アセテート0.40 gが得られた。

【0171】

(d) 実施例1(f)と同じ手法を用いて、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]アセテート(0.40 g)を酸化白金(II)を用いて還元した。これにより、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]アセテート0.32 gが得られた。

【0172】

(e) 実施例1(h)に記載する方法を用いて、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]アセテート(70 mg)を塩化イソブチリル(30 mg)とカップリングさせた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:9)での精製後、メチル(3,5-ジクロロ-4-[4-イソブチルアミド-3-トリフルオロメチルフェノキシ]フェニル)アセテート70 mg(84%)が得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミド-3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル酢酸50 mg(74%)が得られた(m/z 450)。

【0173】

実施例20

3,5-ジクロロ-4-(3-クロロ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸(a)次亜塩素酸カルシウム(14 mg)を、水(2 mL)および冰酢酸(1滴)の混合物中に溶解した。アセトン(2 mL)中に溶解したメチル[3,5-ジクロロ-4-(4-アミノフェノキシ)フェニル]アセテート(35 mg)を-10°で添加した。-15°にて2時間攪拌した後、反応混合物を濃縮して、残渣を水酸化ナトリウム(1N)および酢酸エチル間に分配させた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:4)での精製後、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)フェニル]アセテート17 mg(43%)を得た。

【0174】

(b) 実施例1(h)に記載する方法を用いて、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)フェニル]アセテート(17 mg)を塩化イソブチリル(5.0 mg)とカップリングさせた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:4)での精製後、メチル(3,5-ジクロロ-4-[3-クロロ-4-イソブチルアミドフェノキシ]フェニル)アセテート15 mg(74%)が得られ、それを実施例1

10

20

30

40

50

(i) に記載の方法を用いて加水分解した。これにより、3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミド-3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル酢酸4mg(27%)が得られた(m/z 416, 418)。

【0175】

実施例21

3,5-ジクロロ-4-(1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-イミダゾールオキシ)フェニル酢酸

(a) 3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸(100mg)および冰酢酸(2mL)の攪拌混合物に、硝酸(0.5mL)を0にて滴下した。0.5時間攪拌した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチル間に分配させた。有機相を飽和食塩水で洗浄して濃縮した。これにより、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミド-3-ニトロフェノキシ)フェニル]アセテート110mgが得られ、それをさらには精製することなく次工程に使用した。 10

【0176】

(b) 実施例1(i)に記載する方法を用いて、メチル[3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミド-3-ニトロフェノキシ)フェニル]アセテート(45mg)を加水分解して、3,5-ジクロロ-4-(4-アミノ-3-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸30mgを得た。

【0177】

(c) 3,5-ジクロロ-4-(4-アミノ-3-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸(50mg)、メタノール(20mL)および塩化チオニル(2滴)を還流下にて2時間加熱した。室温にまで冷却した後、反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液(飽和)および酢酸エチル間に分配させた。有機相を飽和食塩水で洗浄して濃縮した。これにより、メチル(3,5-ジクロロ-4-(4-アミノ-3-ニトロフェノキシ)フェニル)アセテート45mgが得られ、それを実施例1(f)に記載する方法を用いて還元して、メチル(3,5-ジクロロ-4-(3,4-ジアミノフェノキシ)フェニル)アセテート40mgを得た。 20

【0178】

(d) メチル(3,5-ジクロロ-4-(3,4-ジアミノフェノキシ)フェニル)アセテート(30mg)、N,N'-ジスクシンイミジルカーボネート(15mg)およびアセトニトリル(5mL)を室温で16時間攪拌した。濃縮後、残渣を酢酸エチルおよび塩酸(1N)間に分配させた。有機相を炭酸水素ナトリウム水溶液(飽和)、続いて飽和食塩水で洗浄した。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:2)での精製後、メチル(3,5-ジクロロ-4-[1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-イミダゾールオキシ]フェニル)アセテート25mg(77%)が得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、3,5-ジクロロ-4-(1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-イミダゾールオキシ)フェニル酢酸15mg(62%)が得られた。 30

【0179】

実施例22

3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルケイ皮酸

(a) 3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)プロモベンゼンおよび3,5-ジクロロ-4-(4-ニトロフェノキシ)ベンゼンの混合物(3.6g、3:1)、アクリル酸エチル(1.2g)、酢酸パラジウム(23mg)、トリフェニルホスフィン(50mg)、トリエチルアミン(2.2g)ならびにジメチルホルムアミド(30mL)を100にて16時間攪拌した。濾過および濃縮後、カラム(シリカゲル、t-ブチルメチルエーテル/石油エーテル、5:95)にて残渣を精製して、エチル(3,5-ジクロロ-4-[3-プロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ]フェニル)シンナメート0.65g(17%)を得た。 40

【0180】

(b) エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-ニトロフェノキシ]フェニル)シンナメート(0.65g)、二塩化スズニ水和物(1.0g)、酢酸エチル(25mL)およびエタノール(25mL)の混合物を還流下にて1時間加熱した。反応混合物を濃縮して、残渣を酢酸エチルおよび水酸化ナトリウム間で分配させた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、3:7)での精製後、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノフェノキシ]フェニル)シンナメート0.52gを得た。

【0181】

(c) 実施例1(g)に記載する方法を用いて、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノフェノキシ]フェニル)シンナメート(0.20g)を臭素化した。これにより、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノ-3-プロモフェノキシ]フェニル)シンナメート0.15gを得た。

【0182】

(d) 実施例1(h)に記載する方法を用いて、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノ-3-プロモフェノキシ]フェニル)シンナメート(70mg)を塩化イソブチリル(30mg)とカップリングさせた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:9)での精製後、エチル(3,5-ジクロロ-4-[3-プロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ]フェニル)アセテート70mgが得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸50mgが得られた。

【0183】

実施例23

3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-[2-クロロプロピオニアミド]フェノキシ)フェニルケイ皮酸

実施例1(h)に記載する方法を用いて、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノ-3-プロモフェノキシ]フェニル)シンナメート(70mg)を塩化2-クロロプロピオニル(30mg)とカップリングさせた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:9)での精製後、エチル(3,5-ジクロロ-4-[3-プロモ-4-(2-クロロプロピオニアミド)フェノキシ]フェニル)シンナメート45mg(83%)を得た。エチルエステル(50mg)を実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解して、3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-[2-クロロプロピオニアミド]フェノキシ)フェニルケイ皮酸40mg(84%)を得た。

【0184】

実施例24

3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルプロピオン酸

(a) 実施例1(f)に記載する方法を用いて、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-ニトロフェノキシ]フェニル)シンナメート(0.40g)を還元して、生成物として、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノフェノキシ]フェニル)プロピオネート0.34gおよびエチル(3,5-ジクロロ-4-[4-ニトロフェノキシ]フェニル)プロピオネート50mgを得た。

【0185】

(b) 実施例1(g)に記載する方法を用いて、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノフェノキシ]フェニル)プロピオネート(0.50g)を臭素化した。これにより、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノ-3-プロモフェノキシ]フェニル)プロピオネート0.30gが得られた。

【0186】

(c) 実施例1(h)に記載する方法を用いて、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノ-3-プロモフェノキシ]フェニル)プロピオネート(50mg)を塩化イソブチリル(30mg)とカップリングさせた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテ

10

20

30

40

50

ル、1:9)での精製後、エチル(3,5-ジクロロ-4-[3-プロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ]フェニル)プロピオネート50mgが得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルプロピオン酸40mgが得られた。

【0187】

実施例25

3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-p-フルオロベンズアミドフェノキシ)フェニルプロピオン酸

実施例1(h)に記載する方法を用いて、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノ-3-プロモフェノキシ]フェニル)プロピオネート(70mg)を塩化p-フルオロベンゾイル(35mg)とカップリングさせた。再結晶(酢酸エチル/石油エーテル)後、エチル(3,5-ジクロロ-4-[3-プロモ-4-p-フルオロベンズアミドフェノキシ]フェニル)プロピオネート80mgが得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-p-フルオロベンズアミドフェノキシ)フェニルプロピオン酸60mgが得られた。

【0188】

実施例26

3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-[2-クロロプロピオニアミド]フェノキシ)フェニルプロピオン酸

実施例1(h)に記載する方法を用いて、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノ-3-プロモフェノキシ]フェニル)プロピオネート(80mg)を塩化2-クロロプロピオニル(30mg)とカップリングさせた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:9)での精製後、エチル(3,5-ジクロロ-4-[3-プロモ-4-(2-クロロプロピオニアミド)フェノキシ]フェニル)プロピオネート90mgが得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、3,5-ジクロロ-4-(3-プロモ-4-[2-クロロプロピオニアミド]フェノキシ)フェニルプロピオン酸30mgが得られた。

【0189】

実施例27

3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルプロピオン酸

実施例1(h)に記載する方法を用いて、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノフェノキシ]フェニル)プロピオネート(80mg)を塩化イソブチリル(30mg)とカップリングさせた。再結晶(酢酸エチル/石油エーテル)後、エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-イソブチルアミドフェノキシ]フェニル)プロピオネート80mgが得られ、それを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、3,5-ジクロロ-4-(4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニルプロピオン酸50mgが得られた(m/z 382)。

【0190】

実施例28

3,5-ジクロロ-4-(4-[2-クロロプロピオニアミド]フェノキシ)フェニルケイ皮酸

エチル(3,5-ジクロロ-4-[4-アミノフェノキシ]フェニル)シンナメート(0.10g)、トリエチルアミン(40mg)、ジクロロメタン(5mL)および塩化2-クロロプロピオニル(50mg)の攪拌混合物に、塩化スズ(IV)(50mg)を添加した。反応混合物を還流下にて16時間加熱した。濃縮、および残渣の酢酸エチルおよび塩酸(2N)を用いた分配後、メチル(3,5-ジクロロ-4-[4-(2-クロロプロピオニアミド)フェノキシ]フェニル)シンナメート80mgを得た。中間体メチルエステルを実施例1(i)に記載する方法を用いて加水分解して、3,5-ジクロロ-4-(4-[2-クロロプロピオニアミド]フェノキシ)フェニルケイ皮酸60mgを得た。

【0191】

10

20

30

40

50

実施例 2 9

3, 5 -ジブロモ - 4 - (3 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - インドールオキシ) フェニルケイ皮酸

(a) ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の 2 , 4 , 6 - トリブロモフェノール (3 . 8 g) 、 4 - フルオロニトロベンゼン (1 . 6 g) 、 炭酸セシウム (3 . 7 g) の攪拌混合物を、出発原料が消費されるまで、還流下にて加熱した。反応液を室温に冷却して濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解して、水酸化ナトリウム (2 N) 、 塩酸 (2 N) および飽和食塩水で洗浄した。有機相の濃縮により、 1 , 3 , 5 - トリブロモ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) ベンゼンを定量的収率で得た。粗製生成物を次工程に直接使用した。

【 0 1 9 2 】

(b) 実施例 2 2 (a) に記載する方法を用いて、 1 , 3 , 5 - トリブロモ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) ベンゼン (1 . 0 g) をアクリル酸エチル (0 . 45 g) とカップリングさせた。カラム (シリカゲル、 酢酸エチル / 石油エーテル、 1 : 9) での精製後、 エチル (3 , 5 - ジブロモ - 4 - [4 - ニトロフェノキシ] フェニル) シンナメート 0 . 70 g を得た。

【 0 1 9 3 】

(c) 実施例 2 2 (b) に記載する手法を用いて、 エチル (3 , 5 - ジブロモ - 4 - [4 - ニトロフェノキシ] フェニル) シンナメート (0 . 50 g) を二塩化スズニ水和物 (0 . 70 g) を用いて還元した。精製後、 エチル (3 , 5 - ジブロモ - [4 - アミノフェノキシ] フェニル) シンナメート 0 . 35 g (79 %) を得た。

【 0 1 9 4 】

(d) 塩化 2 - クロロプロピオニル (0 . 14 g) およびトリエチルアミン (0 . 10 g) を、 ジクロロメタン (15 mL) 中の エチル (3 , 5 - ジブロモ - 4 - [4 - アミノフェノキシ] フェニル) シンナメート (0 . 30 g) の溶液に 0 にて添加した。 0 . 5 時間後、 塩化スズ (I V) (2 滴) を添加して、 反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、 水および飽和食塩水で洗浄した。有機相の濃縮後、 カラム (シリカゲル、 酢酸エチル / 石油エーテル、 1 : 9) にて残渣を精製して、 エチル (3 , 5 - ジブロモ - 4 - (3 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - インドールオキシ) フェニル) シンナメート 0 . 10 g (30 %) が得られ、 それを実施例 1 (i) に記載する方法を用いて加水分解した。これにより、 3 , 5 - ジブロモ - 4 - (3 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - インドールオキシ) フェニルケイ皮酸 35 mg が得られた。

【 0 1 9 5 】

実施例 3 0

3 , 5 - ジブロモ - 4 - (3 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - インドールオキシ) フェノキシ酢酸

(a) ジメチルホルムアミド (70 mL) 中の 2 , 6 - ジブロモ - 4 - フルオロフェノール (35 g) 、 4 - フルオロニトロベンゼン (17 . 5 g) 、 炭酸カリウム (19 . 1 g) の攪拌反応混合物を還流下にて 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解して、 塩酸 (1 N) および飽和食塩水で洗浄した。有機相を濃縮乾固させた後、 残渣を石油エーテルで処理して、 沈殿物を濾取した。 3 , 5 - ジブロモ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) フルオロベンゼンの収量は定量的であった。

【 0 1 9 6 】

(b) 3 , 5 - ジブロモ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) フルオロベンゼン (10 g) およびジメチルホルムアミド (25 mL) の溶液に、 ナトリウムメチラート (2 . 2 g) を添加した。反応混合物を 100 で 15 分間加熱した。室温に冷却し、 濃縮およびカラム (シリカゲル、 酢酸エチル / 石油エーテル、 1 : 9) での精製の後、 3 , 5 - ジブロモ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) アニソール 5 . 4 g を得た。

【 0 1 9 7 】

(c) ジクロロメタン (50 mL) 中の 3 , 5 - ジブロモ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ

10

20

30

40

50

) アニソール (2.0 g) の冷却混合物に、三臭化ホウ素 (12 mL、ジクロロメタン中 1 N) を添加して、室温にて 16 時間放置した。塩酸 (2 N) を添加して、反応混合物を還流下にて 15 分間加熱した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、水で洗浄して濃縮した。定量的収率で、3,5-ジブロモ-4-(4-ニトロフェノキシ)フェノールを得た。

【0198】

(d) 3,5-ジブロモ-4-(4-ニトロフェノキシ)フェノール (2.0 g)、-ブロモアセテート (3.4 mL)、炭酸カリウム (1.4 g) およびアセトン (50 mL) を還流下にて 4 時間加熱した。室温にまで冷却した後、反応混合物をジエチルエーテルで希釈した、濾過して、カラム (シリカゲル、酢酸エチル / 石油エーテル、1 : 9) にて精製した。これにより、エチル (3,5-ジブロモ-4-[4-ニトロフェノキシ]フェノキシ) アセテート 2.5 g が得られた。

【0199】

(e) エチル (3,5-ジブロモ-4-[4-ニトロフェノキシ]フェノキシ) アセテート (2.4 g)、塩化亜鉛 (5.7 g)、酢酸エチル (30 mL) およびエタノール (30 mL) を還流下にて 2 時間加熱した。室温にまで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して、有機相を炭酸カリウムにより乾燥させた。濃縮後、茶色オイルとしてエチル (3,5-ジブロモ-4-[4-アミノフェノキシ]フェノキシ) アセテート 2.0 g を得た。

【0200】

(f) 実施例 29 (d) に記載する手法を用いて、エチル (3,5-ジブロモ-4-[4-アミノフェノキシ]フェノキシ) アセテート (1.0 g) を塩化 2-クロロプロピオニルとカップリングさせて、続いて閉環した。カラム (シリカゲル、酢酸エチル / 石油エーテル、1 : 4) での精製後、エチル (3,5-ジブロモ-4-[3-メチル-1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-インドールオキシ]フェノキシ) アセテート 0.5 g を得た。中間体のエチルエステル部位を実施例 1 (i) に記載する方法を用いて加水分解して、3,5-ジブロモ-4-(3-メチル-1,3-ジヒドロ-2-オキシ-5-インドールオキシ)フェノキシ酢酸 0.14 g を得た。

【0201】

実施例 3 1

3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)ベンゾイルフェニルスルホンアミド

ジクロロメタン (10 mL) 中の、3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸 (46 mg、0.10 mmol)、ベンゼンスルホンアミド (16.5 mg、0.105 mmol)、ジメチルアミノピリジン (13 mg、0.105 mmol)、3-エチル-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩 (20 mg、0.105 mmol) の混合物を室温にて 4 日間攪拌した。反応混合物を塩酸水溶液 (1 N) に注ぎ込んだ。水層から酢酸エチルで抽出して、合わせた有機層を水で洗浄して、MgSO₄ により乾燥させて、濾過して、濾液を減圧下にて濃縮した。カラム (シリカゲル、グラジエント: n-ヘプタン / 酢酸エチル 1 : 9 ~ n-ヘプタン / 酢酸エチル 3 : 7) にて残渣を精製して、3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)ベンゾイルフェニルスルホンアミドの生成物 53 mg (88%) を得た。

【0202】

実施例 3 2

3,5-ジイソブチル-4-(7-2H-1,4-ベンズオキサジンオキシ-3(4H)-オン)フェニルプロピオン酸

(a) 5-フルオロ-2-ニトロフェノール (10.3 g)、炭酸カリウム (27.1 g)、ヨウ化メチル (11.1 g) およびアセトン (100 mL) を、出発原料が消費されるまで、還流下にて加熱した。室温にまで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し

10

20

30

40

50

て、塩酸(1N)および飽和食塩水で洗浄した。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:9)での精製後、5-フルオロ-2-ニトロアニソール10.8g(96%)を得た。

【0203】

(b) 実施例30(a)と同じ手法を用いて、2,6-ジイソプロピルフェノール(11.6g)を5-フルオロ-2-ニトロアニソール(17.5g)とカップリングさせた。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:9)での精製後、2-ニトロ-5-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)アニソール16.6g(87%)を得た。

【0204】

(c) 2-ニトロ-5-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)アニソール(3.8g)、クロロメチルメチルエーテル(1.8mL)およびジクロロメタン(5mL)の氷冷混合物に、窒素ガス下にて塩化スズ(I)I(0.46mL)を慎重に添加した。16時間後、反応混合物を濃縮して、カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、97:3)にて精製して、3,5-ジイソプロピル-4-(3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)ベンジルクロリド1.4gを得た。

【0205】

(d) 水素化ナトリウム(オイル中、60%)を窒素ガス下にて石油エーテルで洗浄した。マロン酸ジエチル(0.52mL)を添加した後、テトラヒドロフラン(5mL)中の3,5-ジイソプロピル-4-(4-ニトロ-3-メトキシフェノキシ)ベンジルクロリド(1.0g)を添加した。20時間後、反応混合物を濃縮して、酢酸エチルで希釈して、水および飽和食塩水で洗浄した。カラム(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル、1:9)での精製後、ジエチル(3,5-ジイソプロピル-4-[3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ]ベンジル)マロネート1.4gを得た。

【0206】

(e) デキシル(3,5-ジイソプロピル-4-[3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ]ベンジル)マロネート(1.4g)、酢酸(5mL)および水(5mL)の混合物に、硫酸(1.0mL、20%)を添加した。80にて8時間加熱した後、反応混合物を濃縮して、酢酸エチルを残渣に添加した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄した。再結晶(酢酸エチル/石油エーテル)後、3,5-ジイソプロピル-4-(3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)フェニルプロピオン酸1.1gを得た。

【0207】

(f) 実施例30(c)に記載するのと同じ手法を用いて、3,5-ジイソプロピル-4-(3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)フェニルプロピオン酸(0.98g)を脱メチル化した。カラム(ジクロロメタン/メタノール/酢酸、97:3:0.1)での精製後、3,5-ジイソプロピル-4-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェノキシ)フェニルプロピオン酸0.90gを得た。

【0208】

(g) 3,5-ジイソプロピル-4-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェノキシ)フェニルプロピオン酸(0.89g)、メタノール(25mL)および塩化チオニル(3滴)を室温にて22時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈して、水および塩水で洗浄した。濃縮後、残渣を再結晶(酢酸エチル/石油エーテル)させて、デキシル(3,5-ジイソプロピル-4-[3-ヒドロキシ-4-ニトロフェノキシ]フェニル)プロピオネート0.40gを得た。

【0209】

(h) デキル(3,5-ジイソプロピル-4-[3-ヒドロキシ-4-ニトロフェノキシ]フェニル)プロピオネート(0.30g)、メタノール(10mL)、炭素上パラジウム(10%)および1~2気圧の水素ガスを室温にて4時間攪拌した。濾過後、デキル(3,5-ジイソプロピル-4-[4-アミノ-3-ヒドロキシフェノキシ]フェニル)プロピオネート0.28gを得た。

【0210】

10

20

30

40

50

(i) メチル(3,5-ジイソプロピル-4-[4-アミノ-3-ヒドロキシフェノキシ]フェニル)プロピオネート(0.15g)、炭酸水素ナトリウム(0.10g)およびジオキサン(5mL)の氷冷混合物に、塩化クロロアセチル(0.035mL)を滴下した。反応混合物を室温にて40分間攪拌して、水(1mL)を添加した。これにより、3,5-ジイソプロピル-4-(7-2H-1,4-ベンズオキサジンオキシ-3(4H)-オン)フェニルプロピオン酸およびメチル(3,5-ジイソプロピル-4-[7-2H-1,4-ベンズオキサジンオキシ-3(4H)-オン]フェニル)プロピオネートの混合物が得られた。実施例32(g)に記載するのと同じ手法を用いて、プロピオン酸を再エステル化した。カラム(酢酸エチル/石油エーテル、4:1)で精製し、メチルエステルを収集後、メチル(3,5-ジイソプロピル-4-[7-2H-1,4-ベンズオキサジンオキシ-3(4H)-オン]フェニル)プロピオネート55mg(34%)を得た。実施例1(i)に記載する方法を用いて、メチルエステルを加水分解した。
10

【0211】

実施例33から80の調製に関する一般的手法

4つの異なる方法(A~D)が、実施例の調製に使用した。方法は、以下の表にて示される。すべての例が、以下の一般的手法により加水分解および精製された。

【0212】

方法A: 適切なカルボン酸(3当量)を別個の反応容器に入れた。各反応容器に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.7当量)、3-エチル-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩(1.4当量)およびジクロロメタン(1.0mL)から構成される溶液を添加し、混合物をアルゴン下にて室温で1時間攪拌した。ジクロロメタン(1mL)中の実施例1(f)または実施例2のメチルエステルの溶液を各反応容器に添加して、容器を密封して、アルゴン下にて40で18時間攪拌した。
20

【0213】

方法B: 方法Aと同様であるが、但し18時間後に、ジクロロメタン(0.5mL)中のベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(1.1当量)を各容器に添加した。

【0214】

方法C: 適切な塩化スルホニル(3.0当量)を別個の反応容器に入れた。各反応容器に、ジクロロメタン(0.5mL)中のピリジン(1mL)を添加した。ジクロロメタン(1mL)中の実施例1(f)または実施例2のメチルエステルの溶液を各反応容器に添加して、容器を密閉して、アルゴン下にて40で18時間攪拌した。
30

【0215】

方法D: ヒドロキシカルボン酸(1.0mL)中の適切なイソシアヌート(1.5当量)を別個の反応容器に入れた。ヒドロキシカルボン酸(1mL)中の実施例1(f)の溶液を各反応容器に添加して、容器を密閉して、アルゴン下にて40で18時間攪拌した。

【0216】

脱保護: 反応完結時に、溶媒を濃縮して、残渣をメタノール(1mL)に溶解して、水酸化ナトリウム(6N、0.5mL)を添加した。反応混合物を40で24時間攪拌した。
40

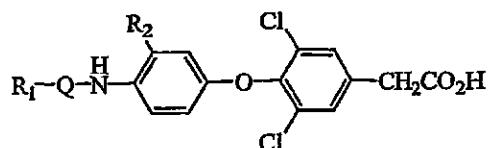
【0217】

ワークアップ手法: 反応混合物を濃縮して、残渣を、アセトニトリル、メタノールおよび水の混合物中に溶解して、グラジエント溶出(溶離液: 溶媒A: 10%アセトニトリル+10mmolギ酸、溶媒B: アセトニトリル+10mmolギ酸、グラジエント: 0~1分 90%A、1~7分 100%Bまで、7~9分 100%B、9~10分 10%Aに戻る、カラム: Zorbax-C₈-5μ-21.5×50、流量 25mL/分)を用いて、セミプレッピング(semi-prep)HPLCを行った。

【0218】

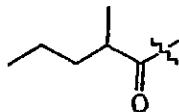
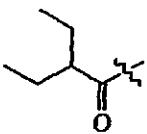
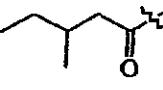
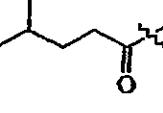
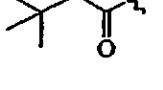
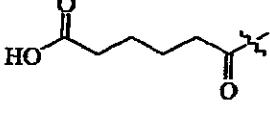
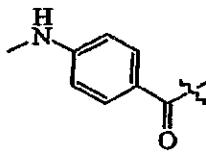
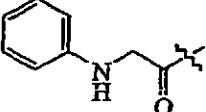
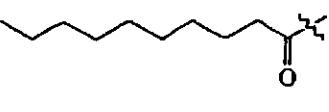
【表3】

第3表

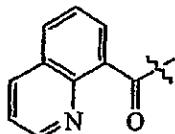
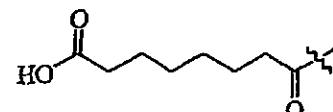
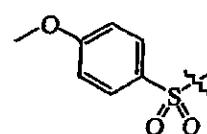
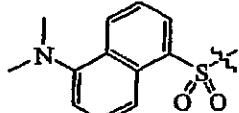
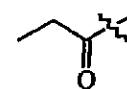
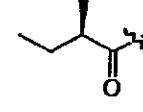
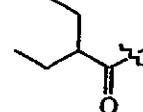
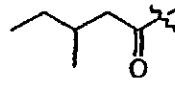
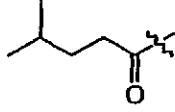


実施例	方法	R_1 - Q -	R_2	MS	収率 ¹⁾	HPLC ²⁾	
33	A		H	417.5	62	-	10
34	C		H	453.3	48	-	
35	D		H	432.1	80	5.46	
36	D		H	448.1	68	5.92	20
37	A		H	369.2	18	4.84	
38	A		H	383.3	26	5.15	
39	A		H	397.1	40	5.38	30
40	A		H	397.1	22	5.46	
41	A		H	397.1	58	5.53	
42	A		H	411.2	64	4.56	40

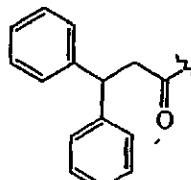
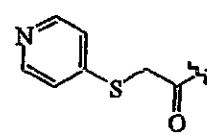
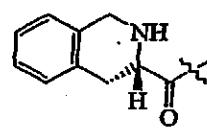
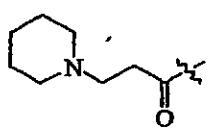
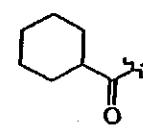
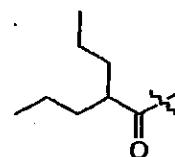
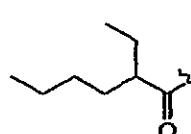
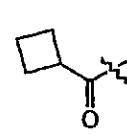
第3表続き1

43	A		H	411.2	53	5.76	
44	A		H	411.2	15	5.69	10
45	A		H	411.2	17	5.76	
46	A		H	411.2	18	4.84	
47	A		H	411.2	24	5.92	20
48	B		H	441.2	28	5.31	
49	A		H	439.4	23	6.38	
50	B		H	447.1	33	5.30	30
51	B		H	446.4	54	5.53	
52	A		H	467.3	27	6.69	40

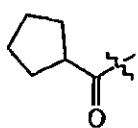
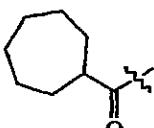
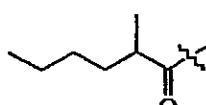
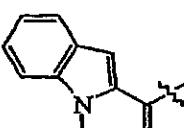
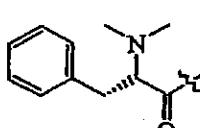
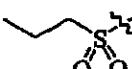
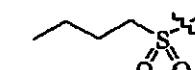
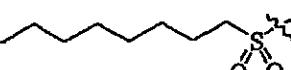
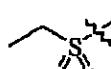
第3表続き2

53	B		H	468.2	29	6.22	
54	A		H	469.4	45	4.77	10
55	C		H	483.2	8	-	
56	C		H	546.2	21	-	20
57	A		Br	448.0	24	5.69	
58	A		Br	475.9	11	6.07	
59	A		Br	490.0	23	5.53	30
60	A		Br	490.0	17	6.30	
61	A		Br	490.2	20	6.30	40

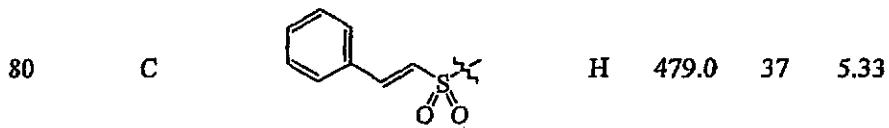
第3表続き 3

62	B		Br	600.1	18	6.53	
63	B		Br	543.1	16	4.69	10
64	B		H	471.1	13	4.73	
65	B		B	452.0	80	4.12	20
66	A		H	423.2	30	6.10	
67	A		H	439.4	29	6.34	
68	A		H	439.4	31	6.34	30
69	A		H	395.0	43	5.78	

第3表続き4

70	A		H	409.1	20	6.02	
71	A		H	437.3	36	6.23	10
72	A		H	425.0	48	6.23	
73	B		H	470.3	42	6.28	
74	B		H	488.0	62	4.39	20
75	C		H	390.6	26	4.57	
76	C		H	419.9	24	4.79	30
77	C		H	420.2	23	5.10	
78	C		H	489.1	13	6.13	
79	C		H	404.6	11	4.40	40

第3表続き5

¹⁾ 出発原料から計算した収率 (%)²⁾ 精製工程に関して記載するのと同じ溶離液であるが、Zorbax-C₈-5 μ-4.6 × 50 mm、流量 3 ml/分を用いて測定した保持時間 (分)

10

20

30

30

【0219】

実施例 81

3,5-ジクロロ-4-[3-((E)-2-カルボキシビニル)-4-イソブチルアミドフェノキシ]フェニル酢酸

(a) DMF (3 mL) 中のメチル [3,5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル]アセテート (48 mg, 0.1 mmol)、アクリル酸エチル (50 mg, 0.5 mmol)、酢酸パラジウム (2.3 mg, 0.01 mmol)、トリ-O-トリルホスфин (6.7 mg, 0.022 mmol)、トリエチルアミン (40 mg, 0.4 mmol) の混合物を窒素フロー下にて 2 分間脱気した。反応混合物を 120 にて 20 時間、攪拌および加熱した。反応混合物を室温にまで冷却した後、塩酸水溶液 (1 N) に注ぎ込んだ。水層を酢酸エチルで抽出して、合わせた有機層を水で洗浄して、MgSO₄ により乾燥させて、濾過して、減圧下にて濃縮した。カラム (シリカゲル、グラジエント: n-ヘプタン / 酢酸エチル 1 : 9 ~ n-ヘプタン / 酢酸エチル 3 : 7) にて残渣を精製して、メチル {3,5-ジクロロ-4-[3-((E)-2-カルボキシビニル)-4-イソブチルアミドフェノキシ]フェニル}アセテート 16 mg 得た (m/z 494)。

【0220】

(b) メチル {3,5-ジクロロ-4-[3-((E)-2-カルボキシビニル)-4-イソブチルアミドフェノキシ]フェニル}アセテート (10 mg, 0.02 mmol)、LiOH (2 mL, 1 N) および THF (1 mL) を室温にて 16 時間攪拌した。反応混合物を塩酸水溶液 (1 N) に注ぎ込んだ。水層を酢酸エチルで抽出して、合わせた有機層を水で洗浄して、MgSO₄ により乾燥させ、濾過して、減圧下にて濃縮して、3,5-ジクロロ-4-[3-((E)-2-カルボキシビニル)-4-イソブチルアミドフェノキシ]フェニル酢酸 3.2 mg (35%) を得た (m/z 452)。

【0221】

実施例 1 ~ 81 の化合物は、0.2 ~ 10000 nM の IC₅₀ 範囲の甲状腺受容体 へ の結合親和性を示す。

40

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 December 2001 (27.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/98256 A1(51) International Patent Classification⁷: C07C 233/25, C07D 209/34, C07C 235/24, 233/75, C07D 235/26, A61K 31/195, 31/19, 31/41

(21) International Application Number: PCT/EP01/06815

(22) International Filing Date: 15 June 2001 (15.06.2001)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0015205.8

21 June 2000 (21.06.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): KAROBIO AB [SE/SE]; Novum, Halsvagen 7, S-141 37 Huddinge (SE).

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only): YI-LIN, Li [CN/SE]; Källbruksvägen 38C, S-141 31 Huddinge (SE); MALMI, Jolax [SE/SE]; Körningavägen 53, S-142 40 Skogas (SE); LITTEEN, Chris [NZ/SE]; Stibestigen 6, S-147 52 Tumba (SE); GARCIA COLLAZO, Ann, Maria [SE/SE]; Mörsgatan 10, S-118 27 Stockholm (SE); GARG, Neeraj [SE/SE]; Barkvägen 15, S-147 52 Tumba (SE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AT, AM, AT, AU,

AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CL,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EB, ES, FI, GB, GD, GE, GI,

GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KR, KZ, LC,

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,

SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YE, ZA,

ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,

KE, LS, NW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian

patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European

patent (AT, BE, CH, CX, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,

IL, LU, MC, NL, PL, SE, TR), OAPI patent (BJ, BI, CG,

CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

before the expiration of the time limit for amending the

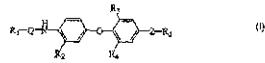
claims and to be republished in the event of receipt of

amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/98256 A1

(54) Title: THYROID RECEPTOR LIGANDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF DISORDERS INFLUENCED BY THYROID HORMONES

(55) Abstract: This invention relates to compounds of the formula (I) which are thyroid receptor ligands, and are preferably selective for the thyroid hormone receptor β , to methods of preparing such compounds and to methods for using such compounds such as in the regulation of metabolism.

THYROID RECEPTOR LIGANDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM AND THEIR
USE IN THE TREATMENT OF DISORDERS INFLUENCED BY THYROID HORMONES

FIELD OF THE INVENTION

- 5 This invention relates to novel compounds which are thyroid receptor ligands, and are
preferably selective for the thyroid hormone receptor β , to methods of preparing such
compounds and to methods for using such compounds such as in the regulation of
metabolism.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

- While the extensive role of thyroid hormones in regulating metabolism in humans is
well recognized, the discovery and development of new specific drugs for improving
the treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism has been slow. This has also
15 limited the development of thyroid hormone agonists and antagonists for treatment of
other important clinical indications, such as hypercholesterolemia, obesity and cardiac
arrhythmias.

Thyroid hormones affect the metabolism of virtually every cell of the body. At normal
20 levels, these hormones maintain body weight, the metabolic rate, body temperature, and
mood, and influence serum low density lipoprotein (LDL) levels. Thus, in
hypothyroidism there is weight gain, high levels of LDL cholesterol, and depression. In
excess with hyperthyroidism, these hormones lead to weight loss, hypermetabolism,
lowering of serum LDL levels, cardiac arrhythmias, heart failure, muscle weakness,
25 bone loss in postmenopausal women, and anxiety.

Thyroid hormones are currently used primarily as replacement therapy for patients with
hypothyroidism. Therapy with L-thyroxine returns metabolic functions to normal and
can easily be monitored with routine serum measurements of levels of
30 thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroxine (3,5,3',5'-tetraiodo-L-thyronine, or T₄)
and triiodothyronine (3,5,3'-triiodo-L-thyronine, or T₃). However, replacement therapy,

particularly in older individuals is limited by certain of the deleterious effects of thyroid hormones.

- In addition, some effects of thyroid hormones may be therapeutically useful in
- 5 non-thyroid disorders if adverse effects can be minimized or eliminated. These potentially useful influences include weight reduction, lowering of serum LDL levels, amelioration of depression and stimulation of bone formation. Prior attempts to utilize thyroid hormones pharmacologically to treat these disorders have been limited by manifestations of hyperthyroidism, and in particular by cardiovascular toxicity.
- 10 Development of specific and selective thyroid hormone receptor agonists could lead to specific therapies for these common disorders while avoiding the cardiovascular and other toxicities of native thyroid hormones. Tissue-selective thyroid hormone agonists may be obtained by selective tissue uptake or extrusion, topical or local delivery,
- 15 targeting to cells through other ligands attached to the agonist and targeting receptor subtypes. Thyroid hormone receptor agonists that interact selectively with the β -form of the thyroid hormone receptor offers an especially attractive method for avoiding cardio-toxicity.
- 20 Thyroid hormone receptors (TRs) are, like other nuclear receptors, single polypeptide chains. The various receptor forms appear to be products of two different genes, α and β . Further isoform differences are due to the fact that differential RNA processing results in at least two isoforms from each gene. The TR α_1 , TR β_1 and TR β_2 isoforms bind thyroid hormone and act as ligand-regulated transcription factors. In adults, the
- 25 TR β_1 isoform is the most prevalent form in most tissues, especially in the liver and muscle. The TR α_2 isoform is prevalent in the pituitary and other parts of the central nervous system, does not bind thyroid hormones, and acts in many contexts as a transcriptional repressor. The TR α_1 isoform is also widely distributed, although its levels are generally lower than those of the TR β_1 isoform. This isoform may be
- 30 especially important for development. Whereas many mutations in the TR β gene have been found and lead to the syndrome of generalized resistance to thyroid hormone, mutations leading to impaired TR α function have not been found.

A growing body of data suggest that many or most effects of thyroid hormones on the heart, and in particular on the heart rate and rhythm, are mediated through the α -form of the TR α isoform, whereas most actions of the hormone such as on the liver, muscle and other tissues are mediated more through the β -forms of the receptor. Thus, a TR β -selective agonist might not influence the cardiac rhythm and rate, but would elicit many other actions of the hormones. It is believed that the α -form of the receptor is the major drive of heart rate for the following reasons: (i) tachycardia is very common in the syndrome of generalized resistance to thyroid hormone in which there are defective TR β -forms, and high circulating levels of T₄ and T₃; (ii) there was a tachycardia in the only described patient with a double deletion of the TR β gene (Takeda et al, *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 1992, 74, p49); (iii) a double knockout TR α gene (but not β -gene) in the mouse has a slower pulse than control mice (Forrest D and Vennstrom B, *Thyroid* 2000, 10(7), 41-52); (iv) western blot analysis of human myocardial TRs show presence of the TR α_1 , TR α_2 and TR β_2 proteins, but not TR β_1 .

If these indications are correct, then it may be possible that a TR β -selective agonist could be used to mimic a number of thyroid hormone actions, while having a lesser effect on the heart. Such a compound may be used for: (i) replacement therapy in elderly subjects with hypothyroidism who are at risk for cardiovascular complications; (ii) replacement therapy in elderly subjects with subclinical hypothyroidism who are at risk for cardiovascular complications; (iii) obesity; (iv) hypercholesterolemia due to elevations of plasma LDL levels; (v) depression; (vi) osteoporosis in combination with a bone resorption inhibitor.

25

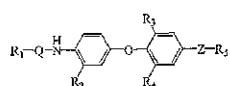
DESCRIPTION OF THE INVENTION

In accordance with the present invention, compounds are provided which are thyroid receptor ligands, and have the general formula I:

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

4



Structure I

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

5 R₁ is selected from C₆₋₁₅ aryl; C₅₋₁₅ heteroaryl; C₁₋₂₀ alkyl; C₂₋₂₀ alkenyl; C₂₋₂₀ alkynyl; C₃₋₁₅ cycloalkyl, said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, being optionally substituted with 1, 2 or 3 groups R^a which groups may be the same or different, said aryl and heteroaryl being optionally substituted with 1, 2 or 3 groups of R^b which groups may be 10 the same or different;

15 R₂ is selected from hydrogen; halogen; -NO₂; -CN; C₆₋₁₀ aryl; C₅₋₁₀ heteroaryl; C₁₋₁₀ alkyl; C₃₋₈ cycloalkyl; C₂₋₁₀ alkenyl; C₂₋₁₀ alkynyl, said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl optionally substituted with 1, 2 or 3 groups R^a which groups may be the same or 15 different, said aryl, heteroaryl optionally substituted with 1, 2 or 3 groups of R^b which groups may be the same or different;

20 R₁ can be linked through the available atoms to position R₂, thus forming an aza containing C₅-C₈ heterocyclic ring, saturated or partially unsaturated, and optionally substituted with 1, 2 or 3 groups of R^a which groups may be the same or different;

25 Q is selected from -CO-; -SO₂-; -SO₂-; -NHCS- or -NHCO-;

25 R₃ and R₄ are independently selected from: halogen; C₁₋₄ alkyl; C₃₋₆ cycloalkyl; C₂₋₄ alkenyl; and C₂₋₄ alkynyl, said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, or a bioisosteric equivalent thereof and optionally substituted with 1, 2 or 3 groups R^d which groups may be the same or different;

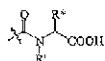
Z is selected from -(CH₂)_n-; -CH=CH-; -O(CH₂)_m-; and -NH(CH₂)_m-;

n is 0, 1, 2 or 3;

m is 1 or 2;

5

R₁ is independently selected from: carboxylic acid (-CO₂H); phosphonic acid (-PO(OH)₂); phosphinic acid (-PO(OH)NH₂); sulphonate acid (-SO₃OH); hydroxamic acid (-CONHOH); oxamic acid (-NHCOCO₂H); malonamic acid (-NHCOCH₂CO₂H); acylsulphonamide (-CONHSO₂R²); and a carboxylic acid amide 10 (-CONR¹R²) where the amine portion of the amide is derived either from a L or D α -amino acid, or from a mixture of L and D α -aminoacid stereoisomers such that the general structure -CONR¹R² can be represented by:



where R* is any of the side chains found in the naturally occurring α -amino acids,

15 including those examples wherein R' and R* are connected to form 4 to 8-membered rings (such as when R' and R* comprise consecutive -(CH₂)- groups to form proline or homoprolidine);

or any other possible bioisosteric equivalent of all the groups above;

20

R² is selected from: hydrogen; halogen; -CN; -CO₂H; -CHO; -NO₂; C₆₋₁₀ aryl; C₅₋₁₀ heteroaryl; C₁₋₄ alkoxy; C₂₋₄ alkenoxy; C₂₋₄ alkynoxy; C₅₋₁₀ aryloxy; C₅₋₁₀ heteroaryloxy; C₁₋₄ alkylthio; C₂₋₄ alkenylthio; C₂₋₄ alkynylthio; C₆₋₁₀ arylthio; C₅₋₁₀ heteroarylthio; -N(C₁₋₄ alkyl); -NH(C₁₋₄ alkyl); -N(C₂₋₄ alkyl); -NH(C₂₋₄ alkyl); -N(C₆₋₁₀ aryl); -NH(C₆₋₁₀ aryl); -N(C₅₋₁₀ heteroaryl); -NH(C₅₋₁₀ heteroaryl); -N(C₁₋₆ alkyl); -N(C₂₋₆ alkenyl); -N(C₆₋₁₀ aryl); -N(C₅₋₁₀ heteroaryl); -N(C₁₋₆ alkyl)(C₆₋₁₀ aryl); -N(C₁₋₆ alkyl)(C₅₋₁₀ heteroaryl); -N(C₂₋₆ alkenyl)(C₆₋₁₀ aryl); -N(C₂₋₆ alkenyl)(C₅₋₁₀ heteroaryl); -N(C₆₋₁₀ aryl)(C₅₋₁₀ heteroaryl) or a bioisosteric 25 equivalent thereof;

- R^b is selected from: hydrogen; halogen; -CN; -CO₂H; -CHO; -NO₂; -OH; C₁₋₄ alkyl; C₂₋₄ alkenyl; C₂₋₄ alkynyl; C₁₋₄ alkoxy; C₂₋₄ alkenoxy; C₂₋₄ alkynoxy; C₄₋₁₀ aryloxy; C₅₋₁₀ heteroaryloxy; C₁₋₄ alkylthio; C₂₋₄ alkenylthio; C₂₋₄ alkynylthio; C₆₋₁₀ arylthio; C₅₋₁₀ heteroarylthio; -N(C₁₋₄ alkyl)₂; -NH(C₁₋₆ alkyl); -N(C₂₋₆ alkenyl); -NH(C₂₋₆ alkenyl);
- 5 -N(C₆₋₁₀ aryl)₂; -NH(C₆₋₁₀ heteroaryl); -NH(C₆₋₁₀ heteroaryl); -N(C₁₋₆ alkyl)(C₂₋₆ alkenyl); -N(C₁₋₄ alkyl)(C₆₋₁₀ aryl); -N(C₁₋₆ alkyl)(C₆₋₁₀ heteroaryl); -N(C₂₋₆ alkynyl)(C₆₋₁₀ aryl); -N(C₂₋₆ alkynyl)(C₆₋₁₀ heteroaryl) or a bioisosteric equivalent thereof;
- 10 R^c is selected from: hydrogen; C₁₋₄ alkyl; C₂₋₄ alkenyl; C₂₋₄ alkynyl or a bioisosteric equivalent;
- R^d is selected from: hydrogen; halogen, or a bioisosteric equivalent;
- 15 Included for the variables above are all the possible stereoisomers thereof; prodrug ester forms thereof; and pharmaceutically acceptable salts thereof;
- In addition, in accordance with the present invention, a method for preventing, inhibiting or treating a disease associated with metabolism dysfunction or which is
- 20 dependent upon the expression of a T₃ regulated gene is provided, wherein a compound of formula I is administered in a therapeutically effective amount. The compound of formula I is preferably an agonist that is preferably selective for the thyroid hormone receptor-beta. Examples of such diseases associated with metabolism dysfunction or are dependent upon the expression of a T₃ regulated gene are set out hereinafter and include
- 25 obesity, hypercholesterolemia, atherosclerosis, cardiac arrhythmias, depression, osteoporosis, hypothyroidism, goiter, thyroid cancer as well as glaucoma and congestive heart failure.

The present invention relates to compounds useful as thyroid receptor ligands, and are preferably selective for the thyroid hormone receptor β , and have the general formula I as described above.

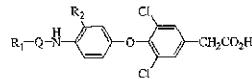
- 5 One embodiment of the present invention relates to compounds according to the general formula I, wherein R_1 is selected from C_{6-10} aryl, C_{5-9} heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkylnyl or C_{3-10} cycloalkyl; R_2 is selected from hydrogen, halogen, C_{6-10} aryl or C_{1-2} alkyl; R_3 and R_4 is selected from halogen and C_{1-3} alkyl; Z is $-(CH_2)_n-$ or $-CH=CH-$; R_5 is $-CO_2H$ or a carboxylic acid amide $-COR^aR^b-$; and n , R^a , R^b , R^c , R^d and
- 10 Q variables kept as described in Claim 1.

Another embodiment of the present invention relates to compounds according to the general formula I, wherein R_1 is selected from C_{6-10} aryl, C_{5-9} heteroaryl, C_{2-10} alkyl, C_{6-10} alkenyl or C_{3-10} alkylnyl or C_{3-10} cycloalkyl; R_2 is selected from hydrogen, halogen or C_{1-2} alkyl; R_3 and R_4 is selected from chlorine; Z is $-(CH_2)_n-$ or $-CH=CH-$; R_5 is $-CO_2H$; R^a is hydrogen, halogen, $-CO_2H$, C_6 aryl, $-N(C_{1-4}$ alkyl); R^b is hydrogen, halogen, $-CO_2H$, C_{1-4} alkoxy, $-N(C_{1-4}$ alkyl); n is 1 or 2; and the Q variable kept as described in Claim 1.

- 20 Yet another embodiment of the present invention comprises compounds according to the general formula I, wherein R_1 is selected from C_{3-8} alkyl; R_3 is selected from hydrogen, halogen or C_1 alkyl; R_2 and R_4 is selected from chlorine; Z is $-(CH_2)_n-$ or $-CH=CH-$; R_5 is $-CO_2H$; R^a is hydrogen or fluorine; n is 1 or 2; Q is $-CO_2-$.
- 25 Compounds of the invention include, but are not limited to, the following:
- 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
 3,5-Dichloro-4-(3-phenyl-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[3-methylcrotonylamido]phenoxy)phenylacetic acid;
- 30 3,5-Dichloro-4-(3-isopropylidene-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenylacetic acid;
 3,5-Dichloro-4-(3-isopropyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenylacetic acid;
 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-acetamidophenoxy)phenylacetic acid;

- 3,5-Dichloro-4-(4-acetamido-3-phenylphenoxy)phenylacetic acid;
 N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]glycine;
 L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]alanine;
 L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]valine;
 5 N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]glycine;
 L-Methyl-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]-alanine;
 L-N-[3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]valine;
 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
 3,5-Dichloro-4-(4-trifluoroacetamido-3-bromophenoxy)phenylacetic acid;
 10 3,5-Dichloro-4-(4-[2-chloropropionamido]-3-bromophenoxy)phenylacetic acid;
 3,5-Dichloro-4-(4-p-fluorobenzamido-3-bromophenoxy)phenylacetic acid;
 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
 3,5-Dichloro-4-(3-chloro-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
 3,5-Dichloro-4-(1,3-dihydro-2-oxy-5-imidazoloxyl)phenylacetic acid;
 15 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylcinnamic acid;
 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylcinnamic acid;
 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylpropionic acid;
 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-p-fluorobenzamidophenoxy)phenylpropionic acid;
 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylpropionic acid;
 20 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylpropionic acid;
 3,5-Dichloro-4-(4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylcinnamic acid;
 3,5-Dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenylcinnamic acid;
 3,5-Dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenoxyacetic acid;
 3,5-Diisopropyl-4-(7-2H-1,4-benzoxazinoxy-3(4H)-one)phenylpropionic acid;
 25 3,5-Dichloro-4-[3-(E)-2-carboxyvinyl]-4-isobutyramidophenoxy]phenylacetic acid;
 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)benzoyl phenylsulfonamide;

and the compounds showed in the table below,



WO 01/98256

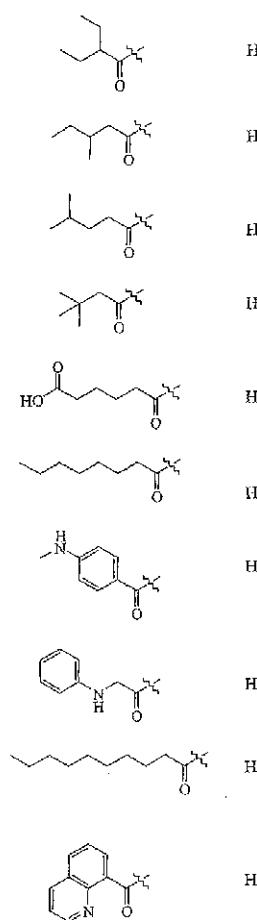
PCT/EP01/06815

<u>9</u>	<u>R₁-Q-</u>	<u>R₂</u>
		H
		H
		H
		H
		H
		H
		H
		H
		H

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

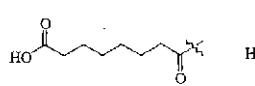
10



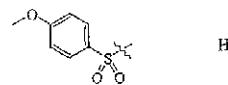
WO 01/98256

PCT/EP01/06815

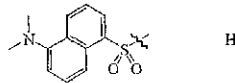
11



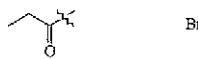
H



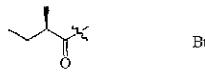
H



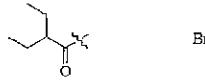
H



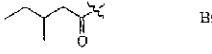
Br



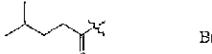
Br



Br



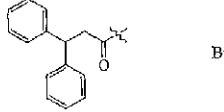
Br



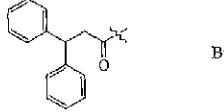
Br



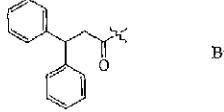
Br



Br



Br

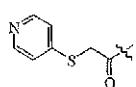


Br

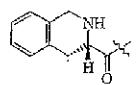
WO 01/98256

PCF/EPOL/06815

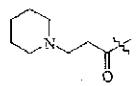
12



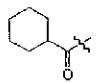
Br



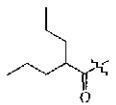
H



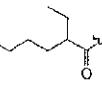
B



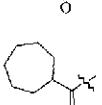
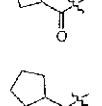
H



H

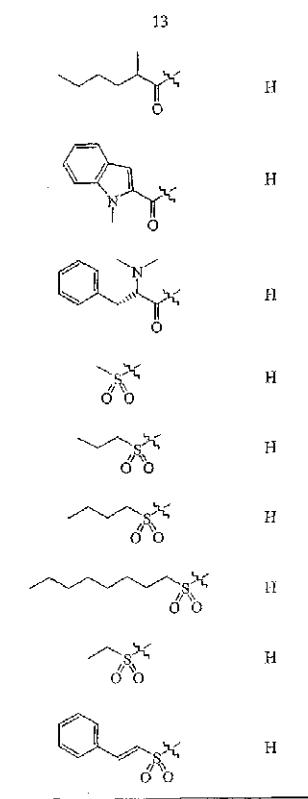


H



WO 01/98256

PCT/EP01/06815



Another embodiment of the present invention is a method for preventing, inhibiting or
 5 treating a disease associated with metabolism dysfunction or which is dependent upon
 the expression of a T_3 regulated gene is provided, wherein a compound of formula I is
 administered in a therapeutically effective amount. The compound of formula I is

preferably an agonist that is preferably selective for the thyroid hormone receptor-beta. Examples of such diseases associated with metabolism dysfunction or are dependent upon the expression of a T_3 regulated gene are set out hereinafter and include obesity, hypercholesterolemia, atherosclerosis, cardiac arrhythmias, depression, osteoporosis, 5 hypothyroidism, goiter, thyroid cancer as well as glaucoma and congestive heart failure.

- Yet another embodiment of the present invention is a method for preventing, inhibiting or treating skin disorders or diseases involving dermal atrophy such as glucocorticoid induced dermal atrophy, including restoration of dermal atrophy induced by topical 10 glucocorticoids, the prevention of dermal atrophy induced by topical glucocorticoids (such as the simultaneous treatment with topical glucocorticoid or a pharmacological product including both glucocorticoid and a compound of the invention), the restoration/prevention of dermal atrophy induced by systemic treatment with glucocorticoids, restoration/prevention of atrophy in the respiratory system induced by 15 local treatment with glucocorticoids, UV-induced dermal atrophy, or dermal atrophy induced by aging (wrinkles, etc.), wound healing, keloids, stria, cellulite, roughened skin, actinic skin damage, lichen planus, ichthyosis, acne, psoriasis, Dermier's disease, eczema, atopic dermatitis, chloracne, pityriasis and skin scarring.
- 20 Exemplifying the invention is a pharmaceutical composition comprising any of the compounds described above and a pharmaceutically acceptable carrier. Also exemplifying the invention is a pharmaceutical composition made by combining any of the compounds described above and a pharmaceutically acceptable carrier. An illustration of the invention is a process for making a pharmaceutical composition 25 comprising combining any of the compounds described above and a pharmaceutically acceptable carrier.

Further exemplifying the invention is the use of any of the compounds described above in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or disorder 30 which is dependent on the expression of a T_3 regulated gene or is associated with metabolic dysfunction. Still further exemplifying the invention is the use of any of the compounds described above in the preparation of a medicament for the

15

treatment of obesity, hypercholesterolemia, atherosclerosis, depression, osteoporosis, hypothyroidism, goiter, thyroid cancer, glaucoma, cardiac arrhythmia, congestive heart failure, or skin disorders.

- 5 Further exemplifying the invention is the use of any of the compounds described above in the preparation of a medicament for the treatment of a skin disease or skin disorder. Said skin disease or disorder could be dermal atrophy such as glucocorticoid induced dermal atrophy, including restoration of dermal atrophy induced by topical glucocorticoids, the prevention of dermal atrophy induced by topical glucocorticoids
10 (such as the simultaneous treatment with topical glucocorticoid or a pharmacological product including both glucocorticoid and a compound of the invention), the restoration/prevention of dermal atrophy induced by systemic treatment with glucocorticoids, restoration/prevention of atrophy in the respiratory system induced by local treatment with glucocorticoids, UV-induced dermal atrophy, or dermal atrophy induced by aging (wrinkles, etc.), wound healing, keloids, stria, cellulite, roughened skin, actinic skin damage, lichen planus, ichthyosis, acne, psoriasis, Dermier's disease, 15 eczema, atopic dermatitis, chloracne, pityriasis and skin scarring

The following definitions apply to the terms as used throughout this specification,
20 unless otherwise limited in specific instances.

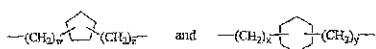
The term "thyroid receptor ligand" as used herein is intended to cover any chemical substance which binds to a thyroid receptor. The ligand may act as an antagonist, an agonist, a partial antagonist or a partial agonist.

- 25 The term "alkyl" as employed herein alone or as part of another group refers to acyclic straight or branched chain radical, containing 1 to 20 carbons, preferable 1 to 10 carbons in the normal chain, i.e. methyl, ethyl, propyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl. Alkyl also includes a straight or branched alkyl group which
30 contains or is interrupted by a cycloalkane, cycloalkene, aryl or heteroaryl ring, preferable 5 or 6 membered rings, saturated or unsaturated, as exemplified below:

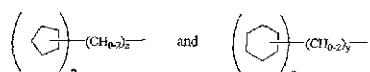
WO 01/98256

PCT/EP01/06815

16



Wherein: when w and z = 1 to 14, the sum of w and z is not more than 15; and when x and y = 1 to 13, the sum of x and y is not more than 14. The alkyl portions can be attached at any variable point of attachment to the 5 or 6 membered ring. Alkyl also includes a straight or branched alkyl chain which is terminated at one, two or three points of substitution by a cycloalkane, cycloalkene, aryl or heteroaryl ring, preferable 5 or 6 membered rings, saturated or unsaturated, as exemplified below:



Wherein: when n is 1, then z is = 1 to 15 and y is = 1 to 14; when n is 2, then z is = 1 to 10 and y is = 1 to 8; when n is 3, then z is = 1 to 5 and y is = 1 to 2. When substituted alkyl is present, this refers to a straight or branched alkyl group, including a chain interrupted or terminated by a ring, as defined above, substituted with 1-3 groups of R^a, which groups may be the same or different at any available point, including above defined rings, as defined with respect to each variable.

15 The term "alkenyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons and at least one carbon-to-carbon double bond. Preferably one to two carbon-to-carbon double bonds is present, and up to 5 carbon-to-carbon bonds may be present. Preferable 2 to 10 carbons are present in the 20 normal chain radical, such as ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, decenyl, dodecenyl and the like. As described above with respect to the "alkyl", the straight or branched portion of the alkenyl group may be interrupted or terminated by a ring and optionally substituted by 1 to 3 R^a which groups may be the same or different when a substituted alkenyl group is provided.

25 The term "alkynyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons with at least one carbon-to-carbon triple bond. Preferably one carbon-to-carbon triple bond is present, and up to 5

- carbon-to-carbon triple bonds may be present. Preferably 2 to 10 carbons are present in the normal chain, such as ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, decynyl, dodecynyl and the like. As described above with respect to "alkyl", the straight or branched portion of the alkynyl group may be interrupted or terminated
- 5 by a ring and optionally substituted by 1 to 3 groups of R^a which groups may be the same or different when a substituted alkynyl group is provided.

The term "cycloalkyl" as employed herein alone or as part of another group refers to saturated cyclic hydrocarbon groups or partially unsaturated cyclic hydrocarbon groups, independently containing 1 to 2 carbon to carbon double bonds or carbon to carbon triple bonds. The cyclic hydrocarbon contain 3 to 15 carbons, including rings that are fused. It should also be understood that the present invention also involve cycloalkyl rings where 1 to 2 carbons in the ring are replaced by either -O-, -S- or -N-, thus forming a saturated or partially saturated heterocycle. Examples of such rings are

10 piperidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, pyrrolidine, oxazolidine, thiazolidine, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene and the like. Preferred heterocyclic rings are 5- or 6-membered, which may be optionally substituted by 1 to 3 groups of R^a which groups may be the same or different through available carbons as in the case of "alkyl". Preferred cycloalkyl groups include 3 to 7 carbons, such as cyclopropyl,

15 cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, which may be optionally substituted by 1 to 3 groups of R^a which groups may be the same or different through available carbons as in the case of "alkyl".

- The term "aryl" as employed herein alone or as part of another group refers to
- 20 monocyclic, bicyclic and tricyclic aromatic groups, consisting of 6 to 15 carbons in the ring portion, including partially saturated rings as indanyl and tetrahydronaphthyl. The preferred aryl groups are phenyl and naphthyl, which may be substituted with 1 to 3 groups selected from R^a which groups may be the same or different.
- 25 The term "halogen" refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine. When R₂ is selected from alkyl, and is substituted with 1-3 groups of R^b which groups may be the

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

18

same or different, the preferred substitution include fluorine, thus forming substituents such as $-CF_3$ and $-CHF_2$.

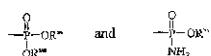
The term "alkoxy" as employed herein alone or as part of another group refers to those 5 groups of the designated carbon length in either a straight or branched configuration attached through an oxygen linkage and if two or more carbons in length, they may include a double or a triple bond. Examples of such alkoxy groups are methoxy, ethoxy, propoxy, allyloxy, propargyloxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy, and the like.

10 The term "thio" as used herein as a part of another group, exemplified by "alkylthio" or "arylthio", refers to a carbon-sulphur-carbon bond and may also include higher oxidation states of sulphur, such as sulfoxides $-SO-$ and sulphones $-SO_2-$.

The term "heteroaryl" or as used herein alone or as a part of another group refers to a 15 group containing 5 to 15 atoms, where the aromatic ring includes 1, 2, 3 or 4 heteroatoms, as nitrogen, oxygen or sulfur. Such rings may be fused to another aryl or heteroaryl ring, and includes possible N-oxides. The heteroaryl group may optionally be substituted by the available carbons with 1 to 3 substituents of R^b which groups may be the same or different.

20 When R_i and R^b is selected from heterocycles it refers to mainly to 5 to 9 membered rings, including fused rings thereof.

The term "phosphonic acid" and "phosphamic acid" refers to a phosphorus containing 25 group of the structures:



Wherein R''' and R'''' are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyi, C_{2-4} alkenyi, or C_{2-4} alkynyi.

- The term "bioisosteric equivalent" refers to compounds or groups that possess near equal molecular shapes and volumes, approximately the same distribution of electrons, and which exhibit similar physical and biological properties. Examples of such equivalents are: (i) fluorine vs. hydrogen, (ii) oxo vs. thia, (iii) hydroxyl vs. amide, (iv) 5 carbonyl vs. oxime, (v) carboxylate vs. tetrazole. Examples of such bioisosteric replacements can be found in the literature and examples of such are: (i) Burger A, *Relation of chemical structure and biological activity*; in *Medicinal Chemistry Third ed.*, Burger A, ed.; Wiley-Interscience: New York, 1970, 64-80; (ii) Burger, A.; "Isostericism and bioisosterism in drug design"; *Prog. Drug Res.* 1991, 37, 287-371; (iii) 10 Burger A, "Isostericism and bioanalogy in drug design", *Med. Chem. Res.* 1994, 4, 89-92; (iv) Clark R D, Ferguson A M, Cramer R D, "Bioisosterism and molecular diversity", *Perspect. Drug Discovery Des.* 1998, 9/10/11, 213-224; (v) Koyanagi T, Haga T, "Bioisosterism in agrochemicals", *ACS Symp. Ser.* 1995, 584, 15-24; (vi) Kubinyi H, "Molecular similarities. Part 1. Chemical structure and biological activity", *Pharm. 15 Unserer Zeit* 1998, 27, 92-106; (vii) Lipinski C A, "Bioisosterism in drug design"; *Annu. Rep. Med. Chem.* 1986, 21, 283-91; (viii) Patani G A, LaVoie E J, "Bioisosterism: A rational approach in drug design", *Chem. Rev. (Washington, D. C.)* 1996, 96, 3147-3176; (ix) Soskic V, Joksimovic J, "Bioisosteric approach in the design of new dopaminergic-serotonergic ligands", *Curr. Med. Chem.* 1998, 5, 493-512 (x) 20 Thornber C W, "Isostericism and molecular modification in drug design", *Chem. Soc. Rev.* 1979, 8, 563-80.

The compounds of formula I can be present as salts, in particular "pharmaceutically acceptable salts". A compound having at least one acid group (for example -COOH) 25 can form salts with bases. Suitable salts with bases are, for example, metal salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, for example sodium, potassium or magnesium salts, or salts with ammonia or an organic amine, such as morpholine, thiomorpholine, piperidine, pyrrolidine, a mono, di or trilower alkylamine, for example ethyl, tertbutyl, diethyl, diisopropyl, triethyl, tributyl or dimethyl-propylamine, or a mono, di or 30 trihydroxy lower alkylamine, for example mono, di or triethanolamine. Corresponding internal salts may furthermore be formed. Preferred salts of the compounds of formula I include sodium, potassium and magnesium salts and pharmaceutically acceptable

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

20

- organic amines. The compounds of formula I having at least one basic center (for example -NH- in piperidine) can also form acid addition salts. These are formed, for example, with strong inorganic acids, such as mineral acids, for example sulfuric acid, phosphoric acid or a hydrohalic acid, with strong organic carboxylic acids, such as 5 alkane carboxylic acids of 1 to 4 carbon atoms which are unsubstituted or substituted, for example, by halogen, for example acetic acid, such as saturated or unsaturated dicarboxylic acids, for example oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, phthalic or terephthalic acid, such as hydroxycarboxylic acids, for example ascorbic, glycolic, lactic, malic, tartaric or citric acid, such as amino acids, (for example aspartic or 10 glutamic acid or lysine or arginine), or benzoic acid, or with organic sulfonic acids, such as (C₁-C₄) alkyl or arylsulfonic acids which are unsubstituted or substituted, for example by halogen, for example methyl- or p-toluene- sulfonic acid. Corresponding acid addition salts can also be formed having, if desired, an additionally present basic center. Salts which are unsuitable for pharmaceutical uses but which can be employed, 15 for example, for the isolation or purification of free compounds I or their pharmaceutically acceptable salts, are also included.

Preferred salts of the compounds of formula I which include an acid group include sodium, potassium and magnesium salts and pharmaceutically acceptable organic 20 amines.

Preferred salts of the compounds of formula I which include a basic groups include monohydrochloride, hydrogensulfate, methanesulfonate, phosphate or nitrate.

25 An acid center (for example -COOH) part in formula I can form "prodrug ester forms" known in the art such as pivaloyloxymethyl or dioxolenylmethyl. Such prodrug esters are described in standard references such as Chapter 31, written by Camille G. Wermuth et al., in "The Practice of Medicinal Chemistry", ed. C. G. Wermuth, Academic Press, 1996 (and the references contained therein).

30 Certain compounds of the invention can be "stereoisomers", which have one or more asymmetric centers and can exist in the form of racemates, single enantiomers, as

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

21

individual diastereomers, with all possible isomers, and mixtures thereof, all of which are within the scope of the invention.

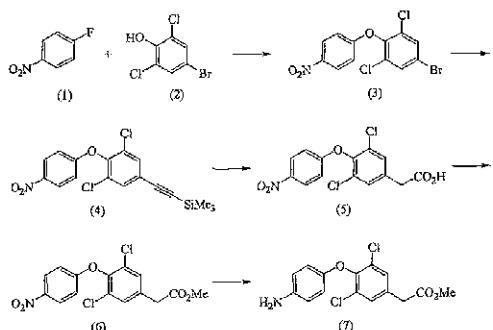
The compounds of formula I may be prepared by the exemplary processes described in the following reaction schemes. Exemplary reagents and procedures for these reactions appear hereinafter and in the working Examples. With respect to the reaction scheme below, although the various R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R^a, R^b, R^c, R^d and n moieties sometimes are specifically defined, unless otherwise indicated, it is to be understood that R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R^a, R^b, R^c, R^d may be any of the groups encompassed thereby and n may be 0, 10 1, 2, or 3.

Scheme 1 outlines a synthetic route which leads to the preparation of the intermediate aniline derivative 6, including several other key intermediates, used in the invention. Alternative synthetic routes to these compounds can be visualized by any person skilled 15 in the art and the present synthetic route is not limiting for the invention. The synthetic route starts as depicted below, when a mixture of the appropriate phenol 2 and arylfluoride 1 is heated at reflux in a solvent as dimethyl-formamide, and in the presence of copper bronze and a base such as potassium carbonate. Other combinations of phenols, aryl halides, bases and solvents can be appropriate and are well known for 20 those skilled in the art. The reaction mixture is purified by standard extraction procedures and recrystallization, to give biaryl ether 3 as an end product. Numerous other methods exist in the literature for the synthesis of diaryl ethers, for example, two references directly apply to the synthesis of thyroid hormone analogs: Evans D A et al., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2937-2940 and Salamonczyk G M et al., *Tetrahedron Lett.* 25 1997, 38, 6965-6968.

Application of Sonagashira coupling of arylhalide 3 with trimethylsilylacetylene, using standard conditions, gives the coupled product 4, which after desilylation and subsequent oxidation, employing an oxidant as hydrogen peroxide in the presence of 30 base, gives phenylacetic acid 5. Standard re-esterification give methyl ester 6. Other examples of direct or indirect transformation of an aryl halide to compounds wherein R₅ is COOH and n = 0 to 3 in formula I include, but is not restricted to: (i) when n = 0,

- alkoxycarbonylation of aryl halides performed under pressure of CO in the presence of for example a palladium or cobalt catalyst; (ii) when $n = 1$, palladium-catalyzed coupling of the Reformatsky reagent with aryl halides; (iii) when $n = 2$, Heck-couplings of aryl halides with alkyl acrylates, followed by reduction. The intermediate nitro product 6 is reduced by hydrogenation at 1-2 atmospheres of hydrogen in the presence of a catalyst such as platinum(II) oxide in an inert solvent such as ethylacetate at room temperature. Standard work-up and purification yields the desired aniline product 7. Other combinations of catalysts, solvent and hydrogen pressure, alternatively transfer hydrogenation, may be employed and are evident for those skilled in the art. But, with more active catalysts such as palladium on graphite, with increased pressures of hydrogen and/or higher temperatures, there is an increased risk of dehalogenation during catalytic hydrogenation. This is well documented in the literature and some examples are: (i) Palladium/graphite, cyclohexene, Entwistle I D, Johnston R A W, Povall T J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1975*, *1*, 1300; (ii) H₂, Pd/graphite methanol, Ishikawa F, Saegusa J, Inamura K, Sakuma K, Ashida S H. *J. Med. Chem.* 1985, *28*, 1387; (iii) Ammonium formate catalytic transfer hydrogenation, Anwer M K., Sherman D B, Roney J G, Spatola A F, *J. Org. Chem.* 1989, *54*. Apart from catalytic hydrogenation and transfer hydrogenation several other methods exist that chemoselectively reduce aromatic nitro compounds in the presence of aromatic chlorines: (i) NaBH₄/SbCl₃ or NaBH₄/BiCl₃, Ren P D, Pan S F, Dong T W, Wu S H, *Synthetic commun.* 1995, *25*, 3799-3803; (ii) (NH₄)₂SO₄-Mg/Al/Bi, Prajapati D, Borah H N, Sandhu J S, Ghosh A C, *Synthetic commun.* 1995, *25*, 4025-4028; (iii) Wilkinsons Catalyst, Brinkman H R, Hilborn M D, Smith M C, Miles W H, *Synthetic Commun.* 1996, *26*, 973-980; (iv) sodium dithionite, Khurana J M, Singh S J, *Indian Chem. Soc.* 1996, *73*, 487-488; (v) Pictet-Spengler reaction in trifluoroacetic acid, Zhang L H, Meier W, Wats E, Costello T D, Ma P, *Tetrahedron Lett.* 1995, *36*, 8387-8390; (vi) two phase system with water soluble palladium catalysts, Tafesh A M, Beller M, *Tetrahedron Lett.* 1995, *36*, 9305-9308. It should be evident for those skilled in the art that several of the alternative methods above also might reduce carbonyl functions.

Scheme 1



Examples of compounds of formula I in which intermediate 7 is coupled with an acid chloride or an anhydride to produce an amide is shown in Scheme 2.

5

In one procedure, a mixture of intermediate 7 and a base such as triethylamine in dichloromethane is stirred at room temperature. The appropriate acid chloride is added and the reaction mixture yields after work-up and purification by either chromatography or recrystallization the desired material. The carboxylic acid ester is removed with a mixture of a base such as aqueous sodium hydroxide and a solvent such as methanol. Acidification of the completed reaction mixture is followed by standard work-up and crystallization or chromatography, to yield the end product 9 (Example 2). Other protecting groups for the carboxylic acid can be employed, and their usage is known to those skilled in the art (references describing protecting group strategy include, for example, "Protecting Groups in Organic Chemistry", J. F. W. McOmie, Plenum Press, London, New York, 1973, and "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, Wiley, New York, 1984).

Various R_2 -substituted phenoxy amides of formula I can be obtained from intermediate 7 in Scheme 2. For example, it can be regioselectively *ortho*-brominated by for example 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cyclohexadienone to give 10. Numerous other methodologies

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

24

for bromination of aromatics to give the corresponding aryl bromide are well known to those skilled in the art. Intermediate 10 may then be acylated on the aniline group to provide a variety of substituted phenoxyamides wherein $R_2 = Br$. Intermediate 11 in Scheme 2 may be further converted to compounds of formula I in which R_2 is aryl, 5 alkenyl or alkyl by any one of a number of methods well known to those skilled in the art. Coupling of amines with any one of the methods described above give after removal of the carboxyl protecting group final products 12 (Examples 1, 4, 7, 16-18) and 14 (Example 3, 8, 15, 81). Several other related methodologies exist for the coupling of acid chlorides, anhydrides and sulfonyl chlorides with aromatic, as well as 10 non-aromatic, amines in solution or solid phase and are known to those skilled in the art.

Amides can also be prepared by parallel solution phase synthesis to give the end products 9 and 12. In one procedure the appropriate carboxylic acid, a coupling reagent 15 such as 3-ethyl-1-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimide hydrochloride, a base such as 1-hydroxybenzotriazole hydrate and an inert solvent as dichloromethane is loaded in separate vessels. The amine 7 or 10 is added, the reaction mixture heated and the methyl ester function removed as described above to give the amide end-products (Examples 33, 37-47, 49, 52, 54, 57-61, 66-72).

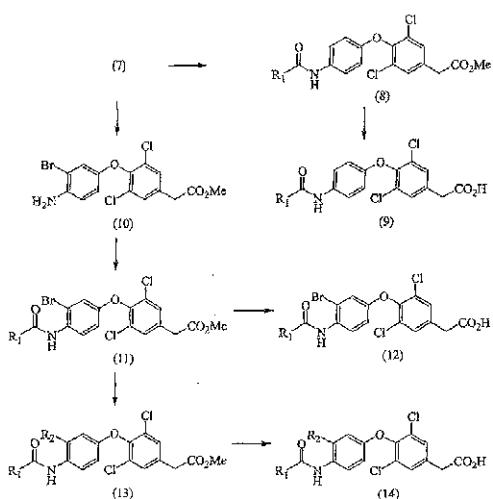
20

In another modification of the same procedure as above, benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino phosphonium hexafluorophosphate is added to the reaction vessel after 18 hours (Example 48, 50-51, 53, 62-65, 73-74).

25 Other combinations of base and coupling reagents can be employed here with successful results.

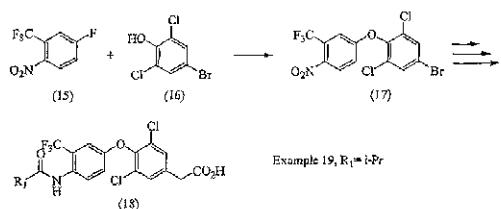
30

Scheme 2



5 Alternative synthetic strategies for the preparation of Examples where R₂ is not hydrogen can be realized by those who are skilled in the art. For example, Scheme 3 shows how a R₂-substituent can be present prior the formation of the biaryl ether. Standard coupling procedures, as described above, might involve any substitution at the R₂-position. In one example, intermediate 15 is coupled with intermediate 16 to give 10 biaryether 17. Standard transformations as described above gives the end-products 18, where R₂ = CF₃ (Example 19).

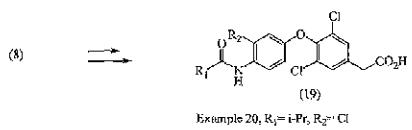
Scheme 3



In another example of an alternative strategy, amide 8 can be substituted at the R₂-position by aromatic electrophilic substitution, using any one of the methods

- 5 described in for example "Advanced Organic Chemistry", 4th edition, Jerry March, Wiley-Interscience publication, 1992, p 521-568, including references cited therein. In one example, 8 is regioselectively *ortho*-chlorinated by *tert*-butyl hypochlorite. Standard hydrolysis, as described above, gives the end product 19. Several other methods of chlorination of amides and anilines, without involving chlorine gas, are known in the
- 10 literature and might be used here with successful results: (i) Benzyltrimethylammonium tetrachloroiodate, S Kajigaeishi et al, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1989, 62, 2096-2098; (ii) Calcium hypochlorite, S O Nwankwa and P M Keehn, *Synthetic Commun.*, 1989, 19(5&6), 799-804; (iii) Sulphuryl chloride, Jones T R, Smithers M J, Taylor M A., Jackman A L, Calvert A H, Harkland S J, Harrap K R, *J. Med. Chem.*, 1986, 29,
- 15 468-472; and the like.

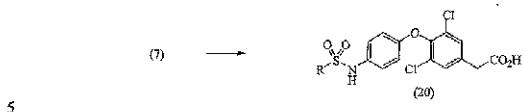
Scheme 4



- A library of sulphonamides can also be prepared by parallel solution phase synthesis
- 20 (Examples 34, 55-56, 75-80). In one exemplified procedure the appropriate sulfonyl chloride, a base such as pyridine and an inert solvent as dichloromethane is loaded in

separate vessels. The amine 7 is added, the reaction mixture heated and the methyl ester function removed as described above to give the sulphonamide end-products 20.

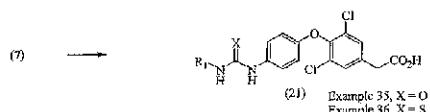
Scheme 5



5

Examples of compounds of formula I in which -Q-NH- is equivalent to a substituted urea or thiourea is shown in Scheme 6. In one exemplified procedure the appropriate isocyanate is solved in an inert solvent such as dichloromethane. The amine 7 is added, the reaction mixture heated and the methyl ester function removed as described above 10 to give the end-products 21 (Examples 35-36).

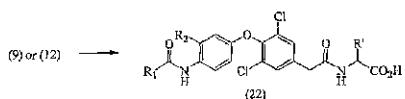
Scheme 6



Examples of compounds of formula I in which R₅ is an amide produced by coupling to 15 an amino acid are shown in Scheme 7. The following procedure involve the coupling of an acetic acid derivative such as 9 or 12, with protected amino acids, to afford after any necessary protecting removal the corresponding amides 22. The procedure might also be applied for the preparation of compounds of formula I, where n=0, 2 or 3. In one exemplified procedure, a mixture of compound 9, a coupling reagent such as 20 3-ethyl-1-[3-(dimethylamino)-propyl]carbodiimide hydrochloride, and a base such as 1-hydroxybenzotriazole hydrate in dimethylformamide is stirred at room temperature. The appropriate protected amino acid and triethylamine is added. The reaction mixture yields after work-up and purification by either chromatography or recrystallization the corresponding coupled material, which after the removal of protecting groups, gives the 25 desired final amide products 22 (Example 9-14). The R' groups in the examples should

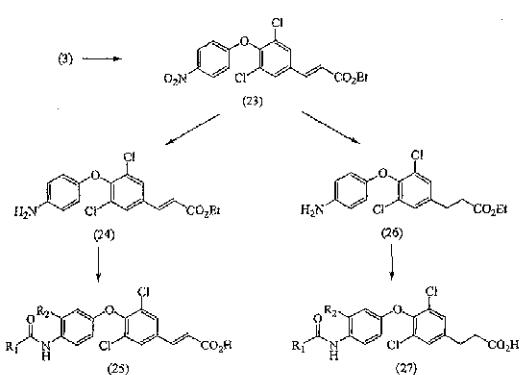
not be seen as limiting, but may also be any of the side chains found in the naturally occurring alpha-amino acids and their analogs. Numerous other related methodologies exist for the coupling of amino acids with aromatic, as well as non-aromatic, carboxylic acids in solution or solid phase and are known to those skilled in the art.

5

Scheme 7

Scheme 8 depicts a synthesis of compounds of formula I in which R₅ = COOH and is connected to the aromatic ring by an intervening double bond (alkenyl carboxylic acid) 10 or a -CH₂CH₂- group. Reaction of diaryl ether 3 with an acrylate ester such as ethyl acrylate, using palladium acetate, triphenyl phosphine and triethylamine in a solvent such as acetonitrile with heating at elevated temperatures gives a cinnamate ester product 23. The double bond can be reduced to the saturated analogue 26, alternatively 15 ortho-brominated by the methods described previously. After reduction of the nitro group to an amine and coupling with an acylhalide and subsequent removal of the ester as described above, alkenyl carboxylic acid 25 and propionic acid 27 is obtained (Example 22-28).

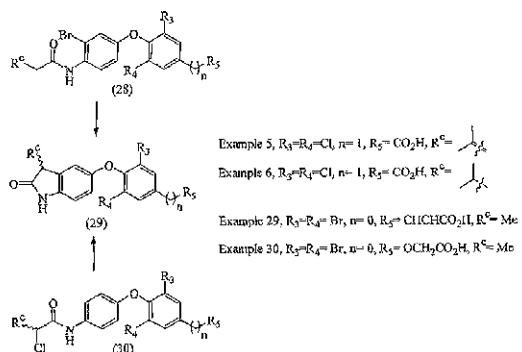
Scheme 8



Schemes 9 and 10 outline several alternative procedures for the preparation of
 5 analogues where the R₁ substituent is connected with the R₂ substituent via the
 available carbons, thus forming a 5 or 6 membered aza containing heterocyclic ring.

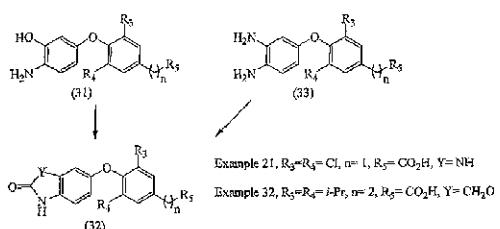
In scheme 9 internal Fieck-coupling of intermediate 28, employing standard conditions,
 gives the oxindole 29, were R^a= isopropylidene subsequently can be reduced to R^a=
 10 isopropyl. As well known to those skilled in the art, the palladium catalyzed coupling
 might also involve palladium insertion at iodine, triflate, mesylate and the like,
 followed by cyclization. By the provided method, alternative groups of R^a is possible
 and might include, but is not restricted to, alkyl, alkenyl and the like. As an alternative
 15 method, internal Friedel-crafts alkylation of intermediate 30, employing standard
 conditions, can give substituted oxindoles. As known to those skilled in the art, a
 multitude of different reaction conditions, reactants and catalysts can be used in
 Friedel-crafts alkylations, and several exhaustive review articles on the topic can be
 found in the literature. Compared with above, the method provide additional
 opportunities for the variation of R^a.

Scheme 9



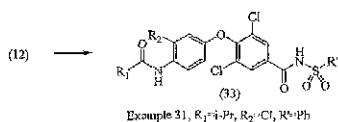
- 5 In scheme 10, methods for the preparation of rings with two heteroatoms are depicted. Intermediates 31 and 33 were prepared by standard methods from available starting materials. When intermediate 31 is reacted under basic conditions with an alicyclic compound containing two reaction centers, such as chloroacetyl chloride, the corresponding 1,4-benzoxazine 32 is obtained. This is followed by standard work-up and subsequent hydrolysis. The corresponding imidazolinone, can be prepared when diamino compound 33 is reacted with N, N'-disuccinimidyl carbonate in a solvent such as acetonitrile. Several alternative combinations of reactants and solvents, for the preparation of heterocyclic rings, are evident for those skilled in the art.
- 10

Scheme 10



Scheme 11 depicts a synthesis of compounds of formula 1 in which Z is $-(CH_2)_n$, $n=0$
 5 and R_5 is an acylsulphonamide ($-CONHSO_2R'$). In one exemplified procedure, a mixture
 of intermediate 12, a coupling reagent such as
 10 3-ethyl-1-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimide hydrochloride (EDCI), and a base
 such as dimethylaminopyridine (DMAP) and the appropriate sulphonamide in
 dichloromethane is stirred at room temperature. The reaction mixture yields after
 work-up and appropriate purification the corresponding coupled material 33 (Example
 31). Several other combinations of base and coupling reagent can be applied and is well
 known to those skilled in the art. Also, other sulphonamides can be used in the present
 procedure to prepare further ligands which are sulphonamides.

15 Scheme 11



All stereoisomers of the compounds of the instant invention are contemplated, either in
 admixture or in pure or substantially pure form. The compounds of the present
 20 invention can have asymmetric centers at any of the carbon atoms including any one of
 the R substituents. Consequently, compounds of formula 1 can exist in enantiomeric or

diastereomeric forms or in mixtures thereof. The process for separation can utilize racemates, enantiomers or diastereomers as starting materials. When diastereomeric or enantiomeric products are prepared, they can be separated by conventional methods, for example, by chromatographic means or by fractional crystallization.

5

The compounds of the invention are agonists, that preferably may be selective for the thyroid hormone receptor-beta, and as such are useful in the treatment of obesity, hypercholesterolemia and atherosclerosis by lowering of serum LDL levels, alone or in combination with a lipid modulating drug such as an HMG-CoA reductase inhibitor.

- 10 fibrate, thiazolidinedione, or MTP inhibitor, amelioration of depression alone or in combination with an antidepressant, and stimulation of bone formation to treat osteoporosis in combination with any known bone resorption inhibitor such as alendronate sodium. In addition, the compounds of the invention may be useful as replacement therapy in elderly patients with hypothyroidism or subclinical hypothyroidism who are at risk for cardiovascular complications, in the treatment of the elderly to provide a sense of well-being, and in the treatment of non-toxic goiter; in the management of papillary or follicular thyroid cancer (alone or with T₄); in the treatment of skin disorders such as psoriasis, glaucoma, cardiovascular disease such as in the prevention or treatment of atherosclerosis, and congestive heart failure.

15

20 The compounds of the invention may be employed alone or in combination with an appetite suppressant such as sibutramine, and/or in combination with anti-obesity agents such as orlistat, and/or in combination with a b3 agonist, for treating obesity.

- 25 The compounds of the invention may also be used to treat skin disorders or diseases involving dermal atrophy such as glucocorticoid induced dermal atrophy, including restoration of dermal atrophy induced by topical glucocorticoids, the prevention of dermal atrophy induced by topical glucocorticoids (such as the simultaneous treatment with topical glucocorticoid or a pharmacological product including both glucocorticoid and a compound of the invention), the restoration/prevention of dermal atrophy induced by systemic treatment with glucocorticoids, restoration/prevention of atrophy in the respiratory system induced by local treatment with glucocorticoids, UV-induced dermal

30

atrophy, or dermal atrophy induced by aging (wrinkles, etc.), wound healing, keloids, stria, cellulite, roughened skin, actinic skin damage, lichen planus, ichthyosis, acne, psoriasis, Dernier's disease, eczema, atopic dermatitis, chloracne, pityriasis and skin scarring.

5

In treating skin disorders or diseases as described above, the compounds of the invention may be used alone or optionally in combination with a retinoid such as tretinoin or a vitamin D analog, employing amounts as disclosed in the PDR.

- 10 The hypolipidemic agent which may be optionally employed in combination with the compounds of formula I of the invention may include thiazolidinediones, MTP inhibitors, HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, fibric acid derivatives, ACAT inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, ileal Na^+ /bile acid cotransporter inhibitors, bile acid sequestrants, and/or nicotinic acid and derivatives thereof.
- 15

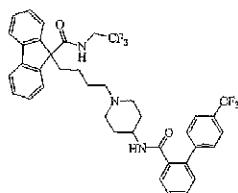
MTP inhibitors employed herein include MTP inhibitors disclosed in U.S. Patent No. 5,595,872, U.S. Patent No. 5,739,135, U.S. Patent No. 5,712,279, U.S. Patent No. 5,760,246, U.S. Patent No. 5,827,875, U.S. Patent No. 5,885,983 and U.S. Application Serial No. 09/175,180 filed October 20, 1998, now U.S. Patent No. 5,962,440. Preferred are each of the preferred MTP inhibitors disclosed in each of the above patents and applications.

All of the above U.S. Patents and applications are incorporated herein by reference.

25

Most preferred MTP inhibitors to be employed in accordance with the present invention include preferred MTP inhibitors as set out in U.S. Patent Nos. 5,739,135 and 5,712,279, and U.S. Patent No. 5,760,246.

- 30 The most preferred MTP inhibitor is 9-[4-[4-[(2,2,2-Trifluoroethoxy)benzoyl]amino]-1-piperidinyl]butyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9 β -fluorene-9-carboxamide:



The hypolipidemic agent may be an HMG CoA reductase inhibitor which includes, but
5 is not limited to, mevastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent No.
3,983,140, lovastatin (mevinolin) and related compounds as disclosed in U.S. Patent
No. 4,231,938, pravastatin and related compounds such as disclosed in U.S. Patent No.
4,346,227, simvastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent Nos.
4,448,784 and 4,450,171. Other HMG CoA reductase inhibitors which may be
10 employed herein include, but are not limited to, fluvastatin, disclosed in U.S. Patent No.
5,354,772, cerivastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 5,006,530 and 5,177,080,
atorvastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 and
5,686,104, pyrazole analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in U.S. Patent
No. 4,613,610, indene analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in PCT
15 application WO 86/03488, 6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)-alkyl]pyran-2-ones and
derivatives thereof as disclosed in U.S. Patent No. 4,647,576, Searle's SC-45355 (a
3-substituted pentanedioic acid derivative) dichloroacetate, imidazole analogs of
mevalonolactone as disclosed in PCT application WO 86/07054,
3-carboxy-2-hydroxy-propano-phosphonic acid derivatives as disclosed in French
20 Patent No. 2,596,393, 2,3-disubstituted pyrrole, furan and thiophene derivatives as
disclosed in European Patent Application No. 0221025, naphthyl analogs of
mevalonolactone as disclosed in U.S. Patent No. 4,686,237, octahydronaphthalenes
such as disclosed in U.S. Patent No. 4,499,289, keto analogs of mevinolin (lovastatin)
as disclosed in European Patent Application No. 0,142,146 A2, as well as other known
25 HMG CoA reductase inhibitors.

In addition, phosphinic acid compounds useful in inhibiting HMG CoA reductase suitable for use herein are disclosed in GB 2205837.

- 5 The squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include, but are not limited to, α -phosphono-sulfonates disclosed in U.S. Patent No. 5,712,396, those disclosed by Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871, including isoprenoid (phosphinylmethyl)phosphonates as well as other squalene synthetase inhibitors as disclosed in U.S. Patent No. 4,871,721 and 4,924,024 and in Biller, S.A.,
10 Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

- In addition, other squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include the terpenoid pyrophosphates disclosed by P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem.,
15 1977, 20, 243-249, the farnesyl diphosphate analog **A** and presqualene pyrophosphate (PSQ-PP) analogs as disclosed by Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, phosphinylphosphonates reported by McClard, R. W. et al, J.A.C.S., 1987,
109, 5544 and cyclopropanes reported by Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987,
Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51,
20 Summary.

- Other hypolipidemic agents suitable for use herein include, but are not limited to, fibrin acid derivatives, such as fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezufibrate, ciprofibrate, clinofibrate and the like, probucol, and related compounds as disclosed in U.S. Patent
25 No. 3,674,836, probucol and gemfibrozil being preferred, bile acid sequestrants such as cholestyramine, colestipol and DEAE-Sephadex (Secholox®, Policexide®), as well as lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (an N-substituted ethanalamine derivative), imanixil (HOE-402), tetrahydrolipstatin (THL), istigmasteranylphos-phorylcholine (SPC, Roche), aminocyclodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulene derivative),
30 melinamide (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 and CL-283,546 (disubstituted urea derivatives), nicotinic acid, acipimox, acifran, neomycin, p-aminosalicylic acid, aspirin, poly(diallylmethylamine) derivatives such as

disclosed in U.S. Patent No. 4,759,923, quaternary amine poly(diallyldimethylammonium chloride) and ionenes such as disclosed in U.S. Patent No. 4,027,009, and other known serum cholesterol lowering agents.

- 5 The other hypolipidemic agent may be an ACAT inhibitor such as disclosed in, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Ire), (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCB 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by
10 selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al,
15 Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as
20 hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]uracus with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62.
25 The hypolipidemic agent may be a cholesterol absorption inhibitor preferably Schering-Plough's SCH48461 as well as those disclosed in Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) and J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

30 The hypolipidemic agent may be an ideal Na^+ /bile acid cotransporter inhibitor such as disclosed in Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Preferred hypolipidemic agents are pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin and cerivastatin.

The above-mentioned U.S. patents are incorporated herein by reference. The amounts and dosages employed will be as indicated in the Physician's Desk Reference and/or in the patents set out above.

The compounds of formula I of the invention will be employed in a weight ratio to the hypolipidemic agent, the antidepressant, and/or bone resorption inhibitor and/or 10 appetite suppressant (where present), within the range from about 500:1 to about 0.005:1, preferably from about 300:1 to about 0.01:1.

The antidiabetic agent which may be optionally employed in combination with compounds of formula I of the invention may include biguanides, sulfonyl ureas, 15 glucosidase inhibitors, thiazolidinediones and/or aP2 inhibitors and/or PPAR α agonists, PPAR γ agonists or PPAR α/γ dual agonists, and/or SGLT2 inhibitors, or meglitinide.

The antidiabetic agent may be an oral antihyperglycemic agent preferably a biguanide 20 such as metformin or phenformin or salts thereof.

Where the antidiabetic agent is a biguanide, the compounds of structure I will be employed in a weight ratio to biguanide within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.5:1 to about 2:1.

25 The antidiabetic agent may also preferably be a sulfonylurea such as glyburide (also known as glibenclamide), glimepiride (disclosed in U.S. Patent No. 4,379,785), glipizide, gliclazide or chlorpropamide, other known sulfonylureas or other antihyperglycemic agents which act on the ATP-dependent channel of the β -cells, with 30 glyburide and glipizide being preferred.

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the sulfonyl urea in the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

The oral antidiabetic agent may also be a glucosidase inhibitor such as acarbose 5 (disclosed in U.S. Patent No. 4,904,769) or miglitol (disclosed in U.S. Patent No. 4,639,436), which may be administered in a separate oral dosage form.

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the glucosidase 10 inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.5:1 to about 50:1.

The compounds of structure I may be employed in combination with a 15 thiazolidinedione oral anti-diabetic agent or other insulin sensitizers (which has an insulin sensitivity effect in NIDDM patients) such as troglitazone (Warner-Lambert's Rezulin®, disclosed in U.S. Patent No. 4,572,912), rosiglitazone (SKB), pioglitazone (Takeda), Mitsubishi's MCC-555 (disclosed in U.S. Patent No. 5,594,016), Glaxo-Wellcome's GI-262570, englitazone (CP-68722, Pfizer), or darglitazone (CP-86325, Pfizer).

20 The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the thiazolidinedione in an amount within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.5:1 to about 5:1.

25 The sulfonylurea and thiazolidinedione in amounts of less than about 150 mg oral antidiabetic agent may be incorporated in a single tablet with the compounds of structure I.

The compounds of structure I may also be employed in combination with a non-oral 30 antihyperglycemic agent such as insulin or with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) such as GLP-1(1-36) amide, GLP-1(7-36) amide, GLP-1(7-37) (as disclosed in U.S. Patent No. 5,614,492 to Habener, the disclosure of which is incorporated herein by reference).

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

39

which may be administered via injection, intranasal, or by transdermal or buccal devices.

Where present, metformin, the sulfonylureas, such as glyburide, glimepiride, glipyride,
5 glipizide, chlorpropamide and gliclazide and the glucosidase inhibitors acarbose or
miglitol or insulin may be employed in formulations as described above and in amounts
and dosing as indicated in the Physician's Desk Reference.

Where present, metformin or salt thereof may be employed in amounts within the range
10 from about 500 to about 2000 mg per day which may be administered in single or
divided doses one to four times daily.

Where present, the thiazolidinedione anti-diabetic agent may be employed in amounts
within the range from about 0.01 to about 2000 mg/day which may be administered in
15 single or divided doses one to four times per day.

Where present insulin may be employed in formulations, amounts and dosing as
indicated by the Physician's Desk Reference.

20 Where present GLP-1 peptides may be administered in oral buccal formulations, by
nasal administration or parenterally as described in U.S. Patent Nos. 5,346,701
(TheraTech), 5,614,492 and 5,631,224 which are incorporated herein by reference.

25 The antidiabetic agent may also be a PPAR α/γ dual agonist such as disclosed by
Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome
Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on
PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats",
Diabetes 47, 1841-1847 (1998).

30 The antidiabetic agent may be an α P2 inhibitor such as disclosed in U.S. application
Serial No. 09/391,053, filed September 7, 1999, and U.S. provisional application No.

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

40

60/127,745, filed April 5, 1999 (attorney file LA27*), employing dosages as set out herein.

The antidiabetic agent may be an SGLT2 inhibitor such as disclosed in U.S. provisional application 60/158,773 filed October 12, 1999 (Attorney file LA0049*).

The compounds of formula I will be employed in a weight ratio to the PPAR α agonist, PPAR γ agonist, PPAR γ/α dual agonists, SGLT2 inhibitor and/or aP2 inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.5:1 to about 5:1.

10

The dose administered must be carefully adjusted according to age, weight and condition of the patient, as well as the route of administration, dosage form and regimen and the desired result.

15 The dosages and formulations for the hypolipidemic agent and antidiabetic agent will be as disclosed in the various patents and applications discussed above and in the PDR.

20 The dosages and formulations for the other hypolipidemic agent, antidepressant, bone resorption inhibitor, appetite suppressant and anti-obesity agent to be employed, where applicable, will be as set out in the latest edition of the Physicians' Desk Reference.

25 For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing the MTP inhibitor in an amount within the range of from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg and preferably from about 0.1 mg/kg to about 75 mg/kg, one to four times daily.

20

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the MTP inhibitor in an amount of from about 1 to about 500 mg, preferably from about 2 to about 400 mg, and more preferably from about 5 to about 250 mg, one to four times daily.

30

41

For parenteral administration, the MTP inhibitor will be employed in an amount within the range of from about 0.005 mg/kg to about 10 mg/kg and preferably from about 0.005 mg/kg to about 8 mg/kg, one to four times daily.

5 For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing an HMG CoA reductase inhibitor, for example, pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin or cerivastatin in dosages employed as indicated in the Physician's Desk Reference, such as in an amount within the range of from about 1 to 2000 mg, and preferably from about 4 to about 200 mg.

10 The squalene synthetase inhibitor may be employed in dosages in an amount within the range of from about 10 mg to about 2000 mg and preferably from about 25 mg to about 200 mg.

15 A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the HMG CoA reductase inhibitor in an amount from about 0.1 to about 100 mg, preferably from about 5 to about 80 mg, and more preferably from about 10 to about 40 mg.

20 A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules will contain the squalene synthetase inhibitor in an amount of from about 10 to about 500 mg, preferably from about 25 to about 200 mg.

25 The compounds of formula I and the hypolipidemic agent, antidepressant or bone resorption inhibitor may be employed together in the same oral dosage form or in separate oral dosage forms taken at the same time.

30 The compositions described above may be administered in the dosage forms as described above in single or divided doses of one to four times daily. It may be advisable to start a patient on a low dose combination and work up gradually to a high dose combination.

The preferred hypolipidemic agent is pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin or cerivastatin.

- The compounds of the invention can be administered orally or parenterally such as subcutaneously or intravenously, as well as by nasal application, rectally or sublingually to various mammalian species known to be subject to such maladies, e.g., humans, cats, 5 dogs and the like in an effective amount within the dosage range of about 0.1 to about 100 mg/kg, preferably about 0.2 to about 50 mg/kg and more preferably about 0.5 to about 25 mg/kg (or from about 1 to about 2500 mg, preferably from about 5 to about 2000 mg) on a regimen in single or 2 to 4 divided daily doses.
- 10 The active substance can be utilized in a composition such as tablet, capsule, ointment, hydrophilic ointment, cream, lotion, solution or suspension or in other type carrier materials such as transdermal devices, iontophoretic devices, rectal suppositories, inhalant devices and the like. The composition or carrier will contain about 5 to about 500 mg per unit of dosage of a compound of formula I. They may be compounded 15 conventional matter with a physiologically acceptable vehicle or carrier, excipient, binder, preservative, stabilizer, flavor, etc., as called for by accepted pharmaceutical practice.

The following Examples represent preferred embodiments of the present invention.

- 20 However, they should not be construed as limiting the invention in any way. The ¹H NMR spectra were consistent with the assigned structures. MS results was obtained on a Perkin Elmer API 150Ex spectrometer, using electrospray.

Example 1

- 25 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid

- (a) A mechanically stirred solution of 2,6-dichlorophenol (100 g) in acetonitrile (400 mL) was cooled to 0°C and bromine (108 g) in acetonitrile (100 mL) was added dropwise. The red solution was stirred at 0°C for an additional two hours and an 30 saturated aqueous solution of sodium sulphite was added until the red color disappeared. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. Concentration of the combined organic phases gave

4-bromo-2,6-dichlorophenol as a yellow oil, which crystallized on standing. The crystalline material was washed with water and dried to give 126 g (85%) of colorless crystals.

- 5 (b) A mechanically stirred solution of 4-bromo-2,6-dichlorophenol (110 g), 4-fluoro-nitrobenzene (64 g), potassium carbonate (34 g) and copper powder (3.3 g) in dimethylformamide (400 mL) was heated at 135°C for 45 hours. The reaction was cooled to room temperature and concentrated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed twice with sodium hydroxide (2 N), twice with hydrochloric acid (1.2 N) and brine. After concentration of the organic phase, the residue was recrystallized (acetone/water, 4:1) to give 79 g (45%) of a three to one mixture of 3,5-dichloro-4-(4-nitrophenoxy)bromobenzene and 3,5-dichloro-4-(4-nitrophenoxy)benzene as yellow crystals.
- 10 (c) To the products above (40 g), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.39 g) and copper(I) iodide (0.21 g) was added triethylamine (17 g) in acetonitrile (75 mL), followed by trimethylsilylacetylene (16 g) in acetonitrile (25 mL). The reaction mixture was stirred under an atmosphere of nitrogen at 60°C for one hour and then cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated and the residue dissolved in 20 ethyl acetate. The organic phase was washed twice with water and once with brine. After concentration of the organic phase, the residue was purified on column (*n*-heptane/ethyl acetate, 8:1) to give 42 g (53%) of 3,5-dichloro-4-(4-nitrophenoxy)trimethylsilylacetylene-benzene as yellow crystals.
- 15 (d) Cyclohexene (39 g, 0.48 mol) was added dropwise to a solution of borane (240 mL, 1 N in tetrahydrofuran) at 0°C. 3,5-Dichloro-4-(4-nitrophenoxy)trimethylsilylacetylene-benzene (26 g) in tetrahydrofuran (400 mL) was added dropwise at 0°C and the reaction mixture was stirred at this temperature for two hours. A mixture of sodium hydroxide (170 mL, 1 N) and methanol (200 mL) was added dropwise at 0°C followed by 25 dropwise addition of hydrogen peroxide (90 mL, 27% w/w) at the same temperature. The mixture was stirred at 0°C for an additional hour and concentrated. The remaining aqueous solution was acidified with hydrochloric acid (1.2 N) and extracted with three 30

times ethyl acetate. Concentration of the organic phase gave a dark oil which was used in the next step without further purification.

(e) The crude product above was dissolved in methanol (300 mL) and thionyl chloride (8.1 g) was carefully added. The mixture was stirred at reflux for two hours. The 5 reaction mixture was concentrated, water was added and extracted three times with ethyl acetate. Purification on column (silica, *n*-heptane/ethyl acetate, 4:1) gave 15 g of methyl[3,5-di- chloro-4-(4-nitrophenoxy)phenyl] acetate.

(f) To a solution of methyl[3,5-dichloro-4-(4-nitrophenoxy)phenyl] acetate (14 g) in 10 ethyl acetate (90 mL) was added platinum(IV) oxide monohydrate (0.48 g) and the mixture was stirred vigorously under hydrogen gas (1 atmosphere) for 6 hours. The suspension was filtered and the filtrate concentrated. The residue was purified on column (silica gel, *n*-heptane/ethyl acetate, 1:1) to give 7.0 g of methyl[3,5-dichloro-4-(4-aminophenoxy)- phenyl] acetate as orange crystals.

15 (g) A solution of methyl[3,5-dichloro-4-(4-nitrophenoxy)phenyl]acetate (6.5 g) in dichloromethane (250 mL) was cooled to -30°C and 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cyclohexadienone (8.2 g) in dichloromethane (200 mL) was added dropwise. The reaction was stirred at -30°C for 10 minutes and sodium hydroxide (500 mL, 1 N) was added. The 20 phases were separated and the aqueous phase extracted three times with dichloromethane. Concentration of the organic phase and purification of the residue on column (silica gel, *n*-heptane/ethyl acetate, 4:1) gave 4.6 g (57%) of methyl[3,5-dichloro-4-(4-amino-3-bromophenoxy)phenyl] acetate as white crystals.

25 (h) To methyl[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-aminophenoxy)phenyl]acetate (80 mg), triethylamine (20 mg) and dichloromethane (5 mL) was added isobutyryl chloride (30 mg). After one hour, the reaction mixture was concentrated, and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was washed with hydrochloric acid (1 N), a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and brine. After 30 concentration, the residue was recrystallised from a mixture of diethylether and petrolium ether, to give 40 mg (40 %) of methyl[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyrylphenoxy)phenyl] acetate.

(i) Methyl[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenyl] acetate (25 mg), sodium hydroxide (1 N, 0.5 mL) and methanol (5 mL) was stirred at room temperature over night. After concentration, the residue was partitioned between a mixture of ethylacetate and hydrochloric acid (1 N). The organic phase was concentrated and the residue recrystallised from a mixture of diethylether and petroleum ether, to give 20 mg (82 %) of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid.

Example 2

10 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid

Methyl[3,5-dichloro-4-(4-aminophenoxy)phenyl] acetate (33 mg, 0.10 mmol), was coupled with isobutyryl chloride (11 mg), using the method described in Example 1(h). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether), 35 mg (95 %) of 15 methyl- [3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenyl] acetate was obtained, which was hydrolysed using the method described in Example 1(i). This gave 30 mg (89 %) of 3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid.

Example 3

20 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramid-3-phenylphenoxy)phenylacetic acid

Methyl[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenyl] acetate (100 mg), dichloro(1,2-bis(diphenylphosphino)butane)palladium(II) (10 %), copper(II) oxide (16 mg), *n*-tributylphenyltin (110 mg) and dimethylformamide (3 mL) was stirred at 110°C 25 for 4 hours. After concentration, the residue was partitioned between ethylacetate and hydrochloric acid (2 N), the organic phase washed with brine and concentrated. After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:2), 70 mg (70 %) of methyl[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramid-3-phenylphenoxy)phenyl] acetate was obtained, which was hydrolyzed using the method described in Example 1(i). This gave 30 quantitative yield of 3,5-dichloro-4-(4-isobutyramid-3-phenylphenoxy)phenylacetic acid, m/z 458.

Example 4

3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[3-methylcrotonylamido]phenoxy)phenylacetic acid

Methyl(3,5-dichloro-4-[4-amino-3-bromophenoxy]phenyl) acetate (100 mg), was 5 coupled with crotonyl chloride (35 mg), using the method described in Example 1(h). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:2), 60 mg (47 %) of methyl(3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-(3-methylcrotonylamido)phenoxy]phenyl) acetate was obtained. A part of the obtained ester (19 mg) was hydrolysed using the method described in Example 1(i), to give 15 mg (82 %) of 10 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-[3-methylcrotonylamido]- phenoxy)phenylacetic acid.

Example 5

3,5-Dichloro-4-(3-isopropylidene-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenylacetic acid

Methyl(3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-(3-methylcrotonylamido)phenoxy]phenyl) acetate 15 (60 mg, 0.15 mmol), palladium(II) acetate (6 mg), triphenylphosphine (13 mg), triethylamine (30 mg) and dimethylformamide was stirred at 100°C over night. After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 3:7), 30 mg (49 %) of 20 methyl[3,5-dichloro-4-(3-isopropylidene-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenyl] acetate was obtained, which was hydrolyzed using the method described in Example 1(i). This gave 29 mg (100 %) of 3,5-dichloro-4-(3-isopropylidene-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenylacetic acid, m/z 392.

25

Example 6

3,5-Dichloro-4-(3-isopropyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenylacetic acid

3,5-Dichloro-4-(3-isopropylidene-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenylacetic acid (20 30 mg), platinum(II) oxide (2 mg), ethylacetate (3 mL) and hydrogen gas (1 atmosphere.) was stirred at room temperature over night. After filtration and concentration, the residue was purified on HPLC (as described for Examples 33-90) to give 6 mg (30 %)

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

47

of 3,5-dichloro-4- (3-isopropyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxo)phenylacetic acid, m/z 394.

Example 7

5 3,5-Dichloro-4-(4-acetamido-3-bromophenoxy)phenylacetic acid

Methyl(3,5-dichloro-4-[4-amino-3-bromophenoxy]phenyl) acetate (110 mg) was coupled with acetyl chloride (30 mg), using the method described in Example 1(h). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether), 110 mg (100 %) 10 of methyl [3,5-dichloro-4-(4-acetamido-3-bromophenoxy)phenyl] acetate was obtained. A part of the obtained ester (30 mg) was hydrolysed using the method described in Example 1(i), to give 26 mg (90%) of 3,5-dichloro-4-(4-acetamido-3-bromophenoxy)phenylacetic acid, m/z 462.

15 Example 8

3,5-Dichloro-4-(4-acetamido-3-phenylphenoxy)phenylacetic acid

Methyl[3,5-dichloro-4-(4-acetamido-3-bromophenoxy)phenyl] acetate (100 mg) was coupled with *n*-tributylphenyltin (140 mg, 0.38 mmol), using the same procedure as 20 described in Example 3(a). This gave 70 mg (70 %) of methyl(3,5-dichloro-4-[4-acetamido-3-phenylphenoxy]phenyl) acetate. A part of the obtained ester (50 mg) was hydrolysed using the method described in Example 1(i), to give 45 mg (95 %) of 3,5-dichloro-4-(4-acetamido-3-phenylphenoxy)phenylacetic acid, m/z 430.

25

Example 9

N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenyl]acetyl]glycine

A solution of 3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid (70 mg), 30 3-ethyl-1-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimide hydrochloride (49 mg), 1-hydroxybenzo- triazole hydrate, (45 mg) in dimethyl formamide (2 mL) was stirred at room temperature for 0.5 hours followed by addition of a solution of methyl glycine

hydrochloride (46 mg) and triethylamine (56 mg) in dimethylformamide (1 mL). After stirring for one day, the reaction mixture was concentrated. The residue was purified by HPLC as described for Examples 33-90, to give methyl N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]glycine. The ester was 5 hydrolyzed using the method described in Example 1(i) and purified as above, to give 25 mg (31%) of N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]glycine, m/z 439.

Example 10

10 L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]alanine

3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid (70 mg) was coupled with L-methyl alanine hydrochloride (50 mg) using the method described in Example 9. This gave methyl L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]alanine, 15 which was hydrolyzed using the method described in Example 1(i) and purified as in Example 9, to give 38 mg (45%) of L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]alanine, m/z 453.

Example 11

20 L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]valine

3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid (70 mg) was coupled with L-methyl valine hydrochloride (60 mg) using the method described in Example 9. This gave methyl L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]valine, which 25 was hydrolyzed using the method described in Example 1(i) and purified as in Example 9, to give 50 mg (57%) of L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]valine, m/z 481.

Example 12

N-[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]glycine

30 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid (56 mg) was coupled with methyl glycine hydrochloride (31 mg) using the method described in

Example 9. This gave methyl N-[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]- glycine, which was hydrolyzed using the method described in Example 1(i) and purified as in Example 9, to give 14 mg (23%) of N-[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)- phenylacetyl]glycine, m/z 518.

Example 13

L-Methyl-N-[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]alanine

10 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid (83 mg) was coupled with *L*-methyl alanine hydrochloride (50 mg) using the method described in Example 9. This gave 45 mg (46%) of *L*-methyl-N-[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]alanine, m/z 546.

15

Example 14

L-N-[3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]valine

3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid (56 mg) was 20 coupled with *L*-methyl valine hydrochloride (41 mg) using the method described in Example 9. This gave methyl *L*-N-[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]- valine, which was hydrolyzed using the method described in Example 1(i) and purified as in Example 9, to give 31 mg (50%) of *L*-N-[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]valine, m/z 560.

Example 15

3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid

30 Methyl[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenyl] acetate (100 mg) was reacted with tetramethyltin (40 mg), dichloro(1,2-bis(diphenylphosphino)butane)- palladium(II), copper(II) oxide (16 mg) and dimethylformamide (3 mL) using the

50

method described in Example 3. This gave 20 mg (23 %) of methyl(3,5-dichloro-4-[4-isobutyryl-amido-3-methylphenoxy]phenyl) acetate, which was hydrolyzed using the method described in Example 1(i), to give 17 mg (88 %) of 3,5-dichloro-4-(4-isobutyramido-3-methyl-phenoxy)phenylacetic acid, m/z 396.

5

Example 16

3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-trifluoroacetamido)phenoxy)phenylacetic acid

Methyl[3,5-dichloro-4-(4-aminophenoxy)phenyl] acetate (60 mg) was reacted with 10 trifluoroacetic acid anhydride (42 mg), using the method described in Example 1(h). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), 70 mg (93 %) of methyl(3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-trifluoroacetamido]phenoxy)phenyl) acetate was obtained, which was hydrolysed using the method described in Example 1(i). This gave 50 mg (73 %) of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-trifluoroacetamido-15 phenoxy)phenylacetic acid.

Example 17

3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylacetic acid

20 Methyl[3,5-dichloro-4-(4-aminophenoxy)phenyl] acetate (80 mg) was reacted with 2-chloropropionyl chloride (30 mg), using the method described in Example 1(h). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), 80 mg (81 %) of methyl (3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-(2-chloropropionamido)phenoxy]phenyl) acetate was obtained. A part of the obtained ester (40 mg) was hydrolysed using the method 25 described in Example 1(i), to give 25 mg (64 %) of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]phenoxy)- phenylacetic acid.

Example 18

3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-*p*-fluorobenzamido)phenoxy)phenylacetic acid

30

Methyl[3,5-dichloro-4-(4-aminophenoxy)phenyl] acetate (60 mg) was coupled with *p*-fluorobenzoyl chloride (30 mg), using the method described in Example 1(h). After

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

51

purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), 80 mg (100 %) of methyl(3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-*p*-fluorobenzamido- phenoxy]phenyl) acetate was obtained, which was hydrolysed using the method described in Example 1(f). This gave 50 mg (65 %) of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-*p*-fluorobenzamidophenoxy)phenylacetic acid.

5

Example 19

3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramido-3-trifluoromethylphenoxy)phenylacetic acid

- 10 (a) A mixture of 4-bromo-2,6-dichlorophenol (2.4 g), 5-fluoro-2-nitro-trifluoromethylbenzene (2.0 g), potassium carbonate (2.7 g) in dimethylformamide (30 mL) was heated at reflux for 2 hours. The reaction was cooled to room temperature and concentrated. The residue was partitioned between ethyl acetate and hydrochloric acid (2 N), the organic phase concentrated and the residue purified on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 5:95), to give 2.7 g of 3,5-dichloro-4-(4-nitro-3-trifluoromethylphenoxy)bromobenzene.
- 15 (b) 3,5-Dichloro-4-(4-nitro-3-trifluoromethylphenoxy)bromobenzene (0.83 g, 2 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.070 g), copper(I) iodide (20 mg), triethylamine (1.6 g), dimethylformamide (10 mL) and trimethylsilylphenyl-acetylene (0.30 g) was stirred under an atmosphere of nitrogen at 80°C for two hours. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was concentrated and purified on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 5:95), to give 0.70 g of 3,5-dichloro-4-(4-nitro-3-trifluoromethylphenoxy)trimethylsilylacetylenebenzene.
- 20 (c) 3,5-Dichloro-4-(4-nitro-3-trifluoromethylphenoxy)trimethylsilylacetylenebenzene (0.70 g) was deprotected and oxidized, using the same procedure as in Example 1(d). This gave 0.40 g of methyl[3,5-dichloro-4-(4-nitro-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl] acetate.
- 25 (d) Methyl[3,5-dichloro-4-(4-nitro-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl] acetate (0.40 g) was reduced with platinum(II)oxide, using the same procedure as in Example 1(f). This

30

52

gave 0.32 g of methyl[3,5-dichloro-4-(4-amino-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl]acetate.

(e) Methyl[3,5-dichloro-4-(4-amino-3-trifluoromethylphenoxy)phenyl] acetate (70 mg) was coupled with isobutyryl chloride (30 mg), using the method described in Example 1(h). After purification on column (silica gel, ethyl acetate /petroleum ether, 1:9), 70 mg (84 %) of methyl(3,5-dichloro-4-[4-isobutyramido-3-trifluoromethylphenoxy]phenyl) acetate was obtained, which was hydrolysed using the method described in Example 1(i). This gave 50 mg (74 %) of 3,5-dichloro-4-(4-isobutyramido-3-trifluoromethylphenoxy)phenylacetic acid, *m/z* 450.

Example 20

3,5-Dichloro-4-(3-chloro-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid

(a) Calcium hypochlorite (14 mg) was dissolved in a mixture of water (2 mL) and glacial acetic acid (one drop). Methyl[3,5-dichloro-4-(4-aminophenoxy)phenyl] acetate (35 mg) dissolved in acetone (2 mL) was added at -10°C. After stirring at -15°C for 2 hours, the reaction mixture was concentrated and the residue partitioned between sodium hydroxide (1 N) and ethyl acetate. After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:4), 17 mg (43 %) of methyl[3,5-dichloro-4-(4-amino-3-chlorophenoxy)phenyl]acetate was obtained.

(b) Methyl[3,5-dichloro-4-(4-amino-3-chlorophenoxy)phenyl]acetate (17 mg) was coupled with isobutyryl chloride (5.0 mg), using the method described in Example 1(h). After purification on column (silica gel, ethyl acetate /petroleum ether, 1:4), 15 mg (74 %) of methyl(3,5-dichloro-4-[3-chloro-4-isobutyramidophenoxy]phenyl) acetate was obtained, which was hydrolysed using the method described in Example 1(i). This gave 4 mg (27 %) of 3,5-dichloro-4-(4-isobutyramido-3-trifluoromethylphenoxy)phenylacetic acid, *m/z* 416, 418.

Example 21

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

53

3,5-Dichloro-4-(1,3-dihydro-2-oxy-5-imidazoloxyl)phenylacetic acid

- (a) Nitric acid (0.5 mL) was added drop-wise at 0°C to a stirred mixture of 3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid (100 mg) and glacial acetic acid (2 mL). After stirring for 0.5 hours, the reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and ethyl acetate. The organic phase was washed with brine and concentrated. This gave 110 mg of methyl[3,5-dichloro-4-(4-isobutyl-amido-3-nitrophenoxy)phenyl]acetate which was used in the next step without further purification.
- (b) Methyl[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenyl]acetate (45 mg) was hydrolyzed using the method described in Example 1(i), to give 30 mg (%) of 3,5-dichloro-4-(4-amino-3-nitrophenoxy)phenylacetic acid.
- (c) 3,5-Dichloro-4-(4-amino-3-nitrophenoxy)phenylacetic acid (50 mg), methanol (20 mL) and thionyl chloride (2 drops) was heated at reflux for two hours. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was partitioned between an aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (saturated) and ethyl acetate. The organic phase was washed with brine and concentrated. This gave 45 mg of methyl(3,5-dichloro-4-(4-amino-3-nitro-phenoxy)phenyl) acetate which was reduced using the method described in Example 1(f), to give 40 mg of methyl(3,5-dichloro-4-(3,4-diaminophenoxy)phenyl) acetate.
- (d) Methyl(3,5-dichloro-4-(3,4-diaminophenoxy)phenyl) acetate (30 mg), N, N'-disuccinimidyl carbonate (15 mg) and acetonitrile (5 mL) was stirred at room temperature for 16 hours. After concentration, the residue was partitioned between ethyl acetate and hydrochloric acid (1 N). The organic phase was washed with an aqueous solution of sodium bicarbonate (saturated) followed by brine. After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:2), 25 mg (77 %) of methyl(3,5-dichloro-4-[1,3-dihydro-2-oxy-5-imidazoloxyl]phenyl) acetate was obtained, which was hydrolyzed using the method described in example 1(i). This gave 15 mg (62 %) of 3,5-dichloro-4-(1,3-dihydro-2-oxy-5-imidazol- oxy)phenylacetic acid.

Example 22

3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylcinnamic acid

- 5 (a) A mixture of 3,5-dichloro-4-(4-nitrophenoxy)bromobenzene and 3,5-di-chloro-4-(4-nitrophenoxy)benzene (3.6 g, 3:1), ethyl acrylate (1.2 g), palladium acetate (23 mg), triphenylphosphine (50 mg), triethylamine (2.2 g) and dimethyl-formamide (30 mL) was stirred at 100°C for 16 hours. After filtration and concentration, the residue was purified on column (silica gel, *t*-butyl methyl ether/petroleum ether, 5:95) to give 0.65 g (17 %) of ethyl(3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-isobutyramidophenoxy]phenyl)cinnamate.
- 10 (b) A mixture of ethyl(3,5-dichloro-4-[4-nitrophenoxy]phenyl)cinnamate (0.65 g), tindichloride dihydrate (1.0 g), ethylacetate (25 mL) and ethanol (25 mL) was heated at reflux for one hour. The reaction mixture was concentrated and the residue partitioned between diethyl ether and sodium hydroxide (1 N). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 3:7), 0.52 g of ethyl(3,5-dichloro-4-[4-aminophenoxy]phenyl)cinnamate was obtained.
- 15 (c) Ethyl(3,5-dichloro-4-[4-aminophenoxy]phenyl)cinnamate (0.20 g) was brominated, using the method described in Example 1(g). This gave 0.15 g of ethyl(3,5-dichloro-4-[4-amino-3-bromophenoxy]phenyl)cinnamate.
- 20 (d) Ethyl(3,5-dichloro-4-[4-amino-3-bromophenoxy]phenyl)cinnamate (70 mg) was coupled with isobutyryl chloride (30 mg), using the method described in Example 1(h). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), 70 mg of ethyl(3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-isobutyramidophenoxy]phenyl)acetate was obtained, which was hydrolysed using the method described in Example 1(i). This gave 50 mg of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid.
- 25

Example 23

3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylcinnamic acid

Ethyl(3,5-dichloro-4-[4-amino-3-bromophenoxy]phenyl) cinnamate (70 mg) was coupled with 2-chloropropionyl chloride (30 mg), using the method described in Example 1(h). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), 45 mg (83 %) of ethyl(3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-(2-chloropropionamido)phenoxy]phenyl) cinnamate was obtained. A part of the ethyl ester (50 mg) was hydrolysed using the method described in Example 1(i), to give 40 mg (84 %) of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]-phenoxy)phenylcinnamic acid.

10 Example 24

3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylpropionic acid

- (a) Ethyl(3,5-dichloro-4-[4-nitrophenoxy]phenyl) cinnamate (0.40 g) was reduced using the method described in Example 1(f), to give 0.34 g of ethyl(3,5-dichloro-4-[4-amino-phenoxy]phenyl) propionate and 50 mg of ethyl(3,5-dichloro-4-[4-nitrophenoxy]phenyl) propionate as products.
- (b) Ethyl(3,5-dichloro-4-[4-aminophenoxy]phenyl) propionate (0.50 g) was brominated, using the method described in Example 1(g). This gave 0.30 g of ethyl(3,5-dichloro-4-[4-amino-3-bromophenoxy]phenyl) propionate.
- (c) Ethyl(3,5-dichloro-4-[4-amino-3-bromophenoxy]phenyl) propionate (50 mg) was coupled with isobutyryl chloride (30 mg), using the method described in Example 1(h). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), 50 mg of ethyl(3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-isobutyramidophenoxy]phenyl) propionate was obtained, which was hydrolysed using the method described in Example 1(i). This gave 40 mg of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylpropionic acid.

Example 25

30 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-*p*-fluorobenzamidophenoxy)phenylpropionic acid

Ethyl(3,5-dichloro-4-[4-amino-3-bromophenoxy]phenyl) propionate (70 mg) was coupled with *p*-fluorobenzoyl chloride (35 mg), using the method described in Example 1(h). After recrystallization (ethyl acetate/petroleum ether), 80 mg of ethyl(3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-*p*-fluorobenzamido]phenoxy)phenyl propionate was obtained, which was hydrolysed using the method described in Example 1(i). This gave 60 mg of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-*p*-fluorobenzamido)phenoxy)phenylpropionic acid.

Example 26

3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylpropionic acid

Ethyl(3,5-dichloro-4-[4-amino-3-bromophenoxy]phenyl) propionate (80 mg) was coupled with 2-chloropropionyl chloride (30 mg), using the method described in Example 1(h). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), 90 mg of ethyl(3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-(2-chloropropionamido)phenoxy]phenyl) propionate was obtained, which was hydrolysed using the method described in Example 1(i). This gave 30 mg of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylpropionic acid.

Example 27

3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylpropionic acid

Ethyl(3,5-dichloro-4-[4-aminophenoxy]phenyl) propionate (80 mg) was coupled with isobutyryl chloride (30 mg), using the method described in Example 1(h). After recrystallization (ethyl acetate/petroleum ether), 80 mg of ethyl(3,5-dichloro-4-[4-isobutyramidophenoxy]phenyl) propionate was obtained, which was hydrolysed using the method described in Example 1(i). This gave 50 mg of 3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylpropionic acid, m/z 382.

Example 28

3,5-Dichloro-4-(4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylcinnamic acid

Stannic chloride (50 mg) was added to a stirred mixture of ethyl(3,5-dichloro-4-[4-aminophenoxy]phenyl) cinnamate (0.10 g), triethylamine (40 mg), dichloromethane (5 mL) and 2-chloropropionyl chloride (50 mg). The reaction mixture was heated at reflux for 16 hours. After concentration and partitioning of the residue with ethyl acetate and hydrochloric acid (2 N), 80 mg of methyl(3,5-dichloro-4-[4-(2-chloropropionamido)- phenoxy]phenyl) cinnamate was obtained. The intermediate methyl ester was hydrolyzed using the method described in Example 1(i), to give 60 mg of 3,5-dichloro-4-(4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylcinnamic acid.

10

Example 29

3,5-Dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenylcinnamic acid

(a) A stirred solution of 2,4,6-tribromophenol (3.8 g), 4-fluoronitrobenzene (1.6 g), cesium carbonate (3.7 g) in dimethylformamide (8 mL) was heated at reflux until the starting materials were consumed. The reaction was cooled to room temperature and concentrated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with sodium hydroxide (2 N), hydrochloric acid (2 N) and brine. Concentration of the organic phase gave 1,3,5-tribromo-4-(4-nitrophenoxy)benzene in quantitative yield. The crude product was used directly in the next step.

(b) 1,3,5-Tribromo-4-(4-nitrophenoxy)benzene (1.0 g) was coupled with ethyl acrylate (0.45 g) using the method described in Example 22(a). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), 0.70 g of ethyl(3,5-dibromo-4-[4-nitrophenoxy]phenyl) cinnamate was obtained.

(c) Ethyl(3,5-dibromo-4-[4-nitrophenoxy]phenyl) cinnamate (0.50 g) was reduced with tin dichloride dihydrate (0.70 g), using the procedure described in Example 22(b). After purification, 0.35 g (79 %) of ethyl(3,5-dibromo-4-[4-aminophenoxy]phenyl) cinnamate was obtained.

(d) 2-Chloropropionyl chloride (0.14 g) and triethylamine (0.10 g) was added at 0°C to a solution of ethyl(3,5-dibromo-4-[4-aminophenoxy]phenyl) cinnamate (0.30 g) in dichloromethane (15 mL). After 0.5 hours, stannous chloride (2 drops) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture
5 was diluted with dichloromethane and washed with water and brine. After concentration of the organic phase, the residue was purified on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), to give 0.10 g (30 %) of ethyl(3,5-dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenyl) cinnamate, which was hydrolysed using the method described in Example 1(j). This gave 35 mg of
10 3,5-dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenyl- cinnamic acid.

Example 30

3,5-Dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenoxyacetic acid

- 15 (a) A stirred reaction mixture of 2,6-dibromo-4-fluorophenol (35 g), 4-fluoronitrobenzene (17.5 g), potassium carbonate (19.1 g) in dimethylformamide (70 mL) was heated at reflux for two hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with hydrochloric acid (1 N) and brine. After evaporation of the organic phase, the residue
20 was treated with petroleum ether and the precipitate collected. The yield of 3,5-dibromo-4-(4-nitrophenoxy)fluorobenzene was quantitative.
- (b) Sodium methylate (2.2 g) was added to a solution of 3,5-dibromo-4-(4-nitrophenoxy)fluorobenzene (10 g) and dimethylformamide (25 mL). The reaction mixture
25 was heated at 100°C for 15 minutes. After cooling down to room temperature, concentration and purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), 5.4 g of 3,5-dibromo-4-(4-nitrophenoxy)anisole was obtained.
- (c) Borontribromide (12 mL, 1 N in dichloromethane) was added to a cooled mixture of
30 3,5-dibromo-4-(4-nitrophenoxy)anisole (2.0 g) in dichloromethane (50 mL) and left for 16 hours at room temperature. Hydrochloric acid (2 N) was added and the reaction mixture was heated at reflux for 15 minutes. The reaction mixture was diluted with

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

59

dichloromethane, washed with water and concentrated. Quantitative yield of 3,5-dibromo-4-(4-nitrophenoxy) phenol was obtained.

- (d) 3,5-Dibromo-4-(4-nitrophenoxy)phenol (2.0 g), alpha-bromoacetate (3.4 mL),
5 potassium carbonate (1.4 g) and acetone (50 mL) was heated at reflux for 4 hours. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was diluted with diethylether, filtered and purified on column (silica gel, ethylacetate/petroleum ether, 1:9). This gave 2.5 g of ethyl(3,5-dibromo-4-[4-nitrophenoxy]phenoxy) acetate.
- 10 (e) Ethyl(3,5-dibromo-4-[4-nitrophenoxy]phenoxy) acetate (2.4 g), zink chloride (5.7 g), ethylacetate (30 mL) and ethanol (30 mL) was heated at reflux for two hours. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethylacetate, washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and the organic phase dried over potassium carbonate. After concentration, 2.0 g of
15 ethyl(3,5-dibromo-4-[4-aminophenoxy]phenoxy) acetate was obtained as a brown oil.
- (f) Ethyl(3,5-dibromo-4-[4-aminophenoxy]phenoxy) acetate (1.0 g) was coupled with 2-chloropropionyl chloride and subsequently ring-closed, using the procedure described in Example 29(d). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum
20 ether, 1:4), 0.5 g of ethyl(3,5-dibromo-4-[3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl]phenoxy) acetate was obtained. A part of the intermediate ethyl ester was hydrolyzed using the method described in Example 1(i), to give 0.14 g of 3,5-dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)-phenoxyacetic acid.
- 25 Example 3
3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)benzoyl phenylsulfonamide
- A mixture of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid (46 mg, 0.10 mmol), benzene sulphonamide (16.5 mg, 0.105 mmol), dimethyl
30 aminopyridine (13 mg, 0.105 mmol), 3-ethyl-1-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimide hydrochloride (20 mg, 0.105 mmol), in dichloromethane (10 mL) was stirred at room

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

60

temperature for 4 days. Reaction mixture was poured into an aqueous solution of hydrochloric acid (1 N). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layer was washed with water, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at reduced pressure. The residue was purified on column (silica gel, 5 gradient: n-heptane/ethyl acetate 1:9 to n-heptane/ethyl acetate 3:7) to give product 53 mg (88%) of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramido- phenoxy)benzoyl phenylsulfonamide, m/z 600.

Example 32

- 10 3,5-Diisopropyl-4-(7-2H-1,4-benzoxazinooxy-3(4H)-one)phenylpropionic acid
(a) 5-Fluoro-2-nitrophenol (10.3 g), potassium carbonate (27.1 g), methyl iodide (11.1 g) and acetone (100 mL) was heated at reflux until the starting materials were consumed. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was diluted 15 with ethylacetate, washed with hydrogen chloride (1 N) and brine. After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), 10.8 g (96 %) of 5-fluoro-2-nitroanisole was obtained.
(b) 2,6-Diisopropylphenol (11.6 g) was coupled with 5-fluoro-2-nitroanisole (17.5 g), 20 using the same procedure as described in Example 30(a). After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), 16.6 g (87 %) of 2-nitro-5-(2,6-diisopropyl- phenoxy)anisole was obtained.
(c) Stannous chloride (0.46 mL) was carefully added under nitrogen gas to a ice-cooled 25 mixture of 2-nitro-5-(2,6-diisopropylphenoxy)anisole (3.8 g), chloromethyl methyl ether (1.8 mL) and dichloromethane (5 mL). After 16 hours, the reaction mixture was concentrated and purified on column (silica gel, ethyl acetate/petroleumether, 97:3), to give 1.4 g of 3,5-diisopropyl-4-(3-methoxy-4-nitrophenoxy)benzylchloride.
(d) Sodium hydride (60 %, in oil) was washed with petroleum ether under nitrogen gas. 30 Diethyl malonate (0.52 mL) was added, followed by 3,5-diisopropyl-4-(4-nitro-3-methoxyphenoxy)benzylchloride (1.0 g) in tetrahydrofuran (5 mL). After 20 hours, the

61

reaction mixture was concentrated, diluted with ethylacetate and washed with water and brine. After purification on column (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 1:9), 1.4 g of diethyl(3,5-diisopropyl-4-[3-methoxy-4-nitrophenoxy]benzyl) malonate was obtained.

5

(e) Sulphuric acid (1.0 mL, 20 %) was added to a mixture of diethyl(3,5-diisopropyl-4-[3-methoxy-4-nitrophenoxy]benzyl) malonate (1.4 g), acetic acid (5 mL) and water (5 mL). After heating for 8 hours at 80°C, the reaction mixture was concentrated and ethyl acetate was added to the residue. The organic phase was washed with water and brine. After recrystallization (ethyl acetate/petroleum ether), 1.1 g of

10 3,5-diisopropyl-4-(3-methoxy-4-nitrophenoxy)phenylpropionic acid was obtained.

(f) 3,5-Diisopropyl-4-(3-methoxy-4-nitrophenoxy)phenylpropionic acid (0.98 g) was demethylated using the same procedure as described in Example 30(e). After

15 purification on column (dichloromethane/methanol/acetic acid, 97:3:0.1), 0.90 g of 3,5-diisopropyl-4-(3-hydroxy-4-nitrophenoxy)phenylpropionic acid was obtained.

(g) 3,5-Diisopropyl-4-(3-hydroxy-4-nitrophenoxy)phenylpropionic acid (0.89 g), methanol (25 mL) and thionyl chloride (3 drops) was stirred at room temperature for 22

20 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. After concentration, the residue was recrystallized (ethyl acetate/ petroleum ether) to give 0.40 g of methyl(3,5-diisopropyl-4-[3-hydroxy-4-nitrophenoxy]phenyl) propionate.

25 (h) Methyl(3,5-diisopropyl-4-[3-hydroxy-4-nitrophenoxy]phenyl) propionate (0.30 g), methanol (10 mL), palladium on carbon (10 %) and 1-2 atmospheres of hydrogen gas was stirred at room temperature for 4 hours. After filtration, 0.28 g of methyl(3,5-diisopropyl-4-[4-amino-3-hydroxyphenoxy]phenyl) propionate was obtained.

30

(i) Chloroacetyl chloride (0.035 mL) was added dropwise to an ice-cooled mixture of methyl(3,5-diisopropyl-4-[4-amino-3-hydroxyphenoxy]phenyl) propionate (0.15 g),

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

62

- sodium hydrogencarbonate (0.10 g) and dioxane (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 40 minutes and water (1 mL) was added. This gave a mixture of 3,5-diisopropyl-4-[7-2H-1,4-benzoxazinoxy-3(4H)-one]phenylpropionic acid and methyl(3,5-diisopropyl-4-[7-2H-1,4-benzoxazinoxy-3(4H)-one]phenyl) propionate. The propionic acid was re-esterified by using the same procedure as described in Example 32(g). After purification of the collected methyl ester on column (ethyl acetate/petroleum ether, 4:1), 55 mg (34 %) of methyl(3,5-diisopropyl-4-[7-2H-1,4-benzoxazinoxy-3(4H)-one]phenyl) propionate was obtained. The methyl ester was hydrolyzed by using the procedure described in Example 1(i).

General Procedures for the preparation of Examples 33-80

- Four different methods (A-D), were used for the preparation of the Examples. The method is indicated in the table below. All examples were hydrolysed and purified by the general procedures given below.

Method A: The appropriate carboxylic acids (3 equivalents) were placed in separate reaction vessels. To each reaction vessel was added a solution consisting of 1-hydroxybenzo-triazole hydrate (1.7 equivalents), 3-ethyl-1-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimide hydrochloride (1.4 equivalents) and dichloromethane (1.0 mL), and the mixture was stirred under argon at room temperature for one hour. A solution of Example 1(f) or the methyl ester of Example 2 in dichloromethane (1 mL) was added to each reaction vessel, the vessels were sealed and stirred under argon at 40°C for 18 hours.

Method B: In analogy with Method A, but after 18 hours benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino phosphonium hexafluorophosphate (1.1 equivalents) in dichloromethane (0.5 mL) was added to each vessel.

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

63

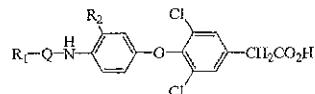
Method C: The appropriate sulfonyl chloride (3.0 equivalents) were placed in separate reaction vessels. To each reaction vessel was added pyridine (1 mL) in dichloromethane (0.5 mL). A solution of Example 1(f) or the methyl ester of Example 2 in dichloromethane (1 mL) was added to each reaction vessel, the vessels were sealed and 5 stirred under Argon at 40°C for 18 hours.

Method D: The appropriate isocyanate (1.5 equivalents) in dichloromethane (1.0 mL) were placed in separate reaction vessels. A solution of Example 1(f) in dichloromethane (1 mL) was added to each reaction vessel, the vessels were sealed and stirred under 10 Argon at 40°C for 18 hours

Deprotection: On completion of reaction, the solvent was concentrated, the residue dissolved in methanol (1mL) and sodium hydroxide (6 N, 0.5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 40°C for 24 hours.

15

Work up procedure: The reaction mixture was concentrated, the residue dissolved in a mixture of acetonitrile, methanol and water and subjected semi-prep HPLC, using gradient elution (Eluents: Solvent A: 10% acetonitrile + 10 mmol formic acid, Solvent 20 B: acetonitrile + 10 mmol formic acid; Gradient: 0-1 min 90 % A, 1-7 min to 100 % B, 7-9 min 100 % B, 9-10 min return to 10 % A.; Column: Zorbax-C₄-5μ-21.5x50, flow 25 mL/minute).



Example	Method	R ₁ -Q-	R ₂	MS	Yield d ¹	HPL C ²
25						

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

64

33	A		H	417.5	62	-
34	C		H	453.3	48	-
35	D		H	432.1	80	5.46
36	D		H	448.1	68	5.92
37	A		H	369.2	18	4.84
38	A		H	383.3	26	5.15
39	A		H	397.1	40	5.38
40	A		H	397.1	22	5.46
41	A		H	397.1	58	5.53
42	A		H	411.2	64	4.56

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

			65			
43	A			H	411.2	53 5.76
44	A			H	411.2	15 5.69
45	A			H	411.2	17 5.76
46	A			H	411.2	18 4.84
47	A			H	411.2	24 5.92
48	B			H	441.2	28 5.31
49	A			H	439.4	23 6.38
50	B			H	447.1	33 5.30
51	B			H	446.4	54 5.53
52	A			H	467.3	27 6.69

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

66

53	B		H	468.2	29	6.22
54	A		H	469.4	45	4.77
55	C		H	483.2	8	-
56	C		H	546.2	21	-
57	A		Br	448.0	24	5.69
58	A		Br	475.9	11	6.07
59	A		Br	490.0	23	5.53
60	A		Br	490.0	17	6.30
61	A		Br	490.2	20	6.30

WO 91/98256

PC-T/EP01/D6815

67						
62	B		Br	600.1	18	6.53
63	B		Br	543.1	16	4.69
64	B		H	471.1	13	4.73
65	B		B	452.0	80	4.12
66	A		H	423.2	30	6.10
67	A		H	439.4	29	6.34
68	A		H	439.4	31	6.34
69	A		H	395.0	43	5.78

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

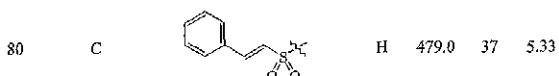
68

70	A		H	409.1	20	6.02
71	A		H	437.3	36	6.23
72	A		H	425.0	48	6.23
73	B		H	470.3	42	6.28
74	B		H	488.0	62	4.39
75	C		H	390.6	26	4.57
76	C		H	419.9	24	4.79
77	C		H	420.2	23	5.10
78	C		H	489.1	13	6.13
79	C		H	404.6	11	4.40

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

69

¹ Yield (%) calculated from starting material.² Retention times in minutes, measured by using the same eluent as described for the purification step, but with a Zorbax-C₁₈-5 μ -4.6x50 mm, flow 3mL/min.

5

Example 81

3,5-Dichloro-4-[3-((E)-2-carboxyvinyl)-4-isobutyramidophenoxy]phenylacetic acid

- 10 (a) A mixture of methyl[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)- phenyl] acetate (48 mg, 0.1 mmol), ethyl acrylate (50 mg, 0.5 mmol), palladium acetate (2.3 mg, 0.01 mmol), tri-*o*-tolyl phosphine (6.7 mg, 0.022 mmol), triethyl amine (40 mg, 0.4 mmol) in DMF (3 mL) was degassed under a nitrogen flow for 2 minutes. The reaction mixture was stirred and heated at 120°C for 20 hours. The reaction mixture
15 was allowed to cool down to room temperature and poured into an aqueous solution of hydrochloric acid (1N). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers was washed with water, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at reduced pressure. The residue was purified on column (silica gel, gradient: from n-heptane/ethyl acetate 1:9 to n-heptane/ethyl acetate 3:7) to give 16 mg
20 of methyl[3,5-dichloro-4-[3-((E)-2-carboxyvinyl)-4-isobutyramidophenoxy]phenyl]acetate, m/z 494.
- (b) Methyl[3,5-dichloro-4-[3-((E)-2-carboxyvinyl)-4-isobutyramidophenoxy]phenyl]acetate (10 mg, 0.02 mmol), LiOH (2 mL, 1N) and THF (1 mL) was stirred at
25 room temperature for 16 hours. The reaction mixture was poured into an aqueous solution of hydrochloric acid (1N). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers was washed with water, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at reduced pressure to give 3.2 mg (35 %) of
3,5-dichloro-4-[3-((E)-2-carboxyvinyl)-4-isobutyramidophenoxy]phenylacetic acid,
30 m/z 452.

WO 01/98256

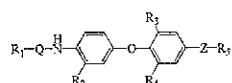
PCT/EP01/06815

70

The compounds of Examples 1-81 exhibit binding affinities to the thyroid receptor beta in the range of IC₅₀ of 0.2 to 10000 nM.

CLAIMS

5 1. Compounds of the general formula:



Structure I

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

10 R_1 is selected from C_{6-15} aryl; C_{5-15} heteroaryl; C_{1-20} alkyl; C_{2-20} alkenyl; C_{2-20} alkynyl; C_{3-15} cycloalkyl, said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, being
optionally substituted with 1, 2 or 3 groups R^a which groups may be the same
or different, said aryl and heteroaryl being optionally substituted with 1, 2 or 3
groups R^b which groups may be the same or different;

15 R_2 is selected from hydrogen; halogen; $-NO_2$; $-CN$; C_{6-10} aryl; C_{5-10} heteroaryl;
 C_{1-10} alkyl; C_{3-5} cycloalkyl; C_{2-10} alkenyl; C_{2-10} alkynyl, said alkyl, cycloalkyl,
alkenyl, alkynyl optionally substituted with 1, 2 or 3 groups R^a which groups
may be the same or different, said aryl, heteroaryl optionally substituted with
1, 2 or 3 groups of R^b which groups may be the same or different;

20 R_1 can be linked through the available atoms to position R_3 , thus forming an
azza containing C_5-C_8 heterocyclic ring, saturated or partially unsaturated, and
optionally substituted with 1, 2 or 3 groups of R^a which groups may be the
same or different;

25 Q is selected from $-CO-$; $-SO-$; $-SO_2-$; $-NHCS-$ or $-NHCO-$;

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

72

R₃ and R₄ are independently selected from: halogen; C₁₋₄ alkyl; C₅₋₄ cycloalkyl; C₂₋₄ alkenyl; and C₂₋₄ alkynyl, said alkyl, cycloalkyl, alkynyl, or a bioisosteric equivalent thereof and optionally substituted with 1, 2 or 3 groups R^d which groups may be the same or different;

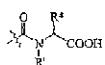
5

Z is selected from: -(CH₂)_n-; -CH=CH-; -O(CH₂)_m-; and -NH(CH₂)_n-;

n is 0, 1, 2 or 3;

10 m is 1 or 2;

R₅ is independently selected from: carboxylic acid (-CO₂H); phosphonic acid (-PO(OH)₂); phosphamic acid (-PO(OH)NH₂); sulphonic acid (-SO₃OH); hydroxamic acid (-CONHOH); oxamic acid (-NHCOCO₂H); malonamic acid (-NHCOCH₂CO₂H); acylsulphonamide (-CONHSO₂R^e); and a carboxylic acid amide (-CONR'R'') where the amine portion of the amide is derived either from a L or D α -amino acid, or from a mixture of L and D α -aminoacid stereoisomers such that the general structure -CONR'R'' can be represented by:



20

R* is any of the side chains found in the naturally occurring α -amino acids, including those examples wherein R' and R* are connected to form 4 to 8-membered rings (such as when R' and R* comprise consecutive -(CH₂)- groups to form proline or homoprolidine);

25

or any other possible bioisosteric equivalent of all the groups above;

R^e is selected from: hydrogen; halogen; -CN; -CO₂H; -CHO; -NO₂; C₆₋₁₀ aryl; C₅₋₁₀ heteroaryl; C₁₋₄ alkoxy; C₂₋₄ alkenoxy; C₂₋₄ alkynoxy; C₆₋₁₀ aryloxy; C₅₋₁₀ heteroaryloxy; C₁₋₄ alkylthio; C₂₋₄ alkenylthio; C₂₋₄ alkynylthio; C₆₋₁₀ arylthio;

30

C₅₋₁₀ heteroarylthio; -N(C₁₋₆ alkyl)₂; -NH(C₁₋₆ alkyl); -N(C₂₋₆ alkenyl)₂; -NH(C₂₋₆ alkenyl); -N(C₆₋₁₀ aryl)₂; -NH(C₆₋₁₀ aryl); -N(C₅₋₁₀ heteroaryl)₂; -NH(C₆₋₁₀ heteroaryl); -N(C₁₋₆ alkyl)(C₂₋₆ alkenyl); -N(C₁₋₆ alkyl)(C₆₋₁₀ aryl); -N(C₁₋₆ alkyl)(C₆₋₁₀ heteroaryl); -N(C₂₋₆ alkenyl)(C₆₋₁₀ aryl); -N(C₂₋₆ alkenyl)(C₅₋₁₀ heteroaryl); -N(C₆₋₁₀ aryl)(C₅₋₁₀ heteroaryl) or a bioisosteric equivalent thereof;

10 R^b is selected from: hydrogen; halogen; -CN; -CO₂H; -CHO; -NO₂; -OH; C₁₋₄ alkyl; C₂₋₄ alkenyl; C₂₋₄ alkynyl; C₁₋₄ alkoxy; C₂₋₄ alkenoxy; C₂₋₄ alkynoxy; C₆₋₁₀ aryloxy; C₅₋₁₀ heteroaryloxy; C₁₋₄ alkylthio; C₂₋₄ alkenylthio; C₂₋₄ alkynylthio; C₁₋₄ alkynylthio; C₆₋₁₀ arylthio; C₅₋₁₀ heteroarylthio; -N(C₁₋₆ alkyl)₂; -NH(C₁₋₆ alkyl); -N(C₂₋₆ alkenyl)₂; -NH(C₂₋₆ alkenyl); -N(C₆₋₁₀ aryl)₂; -NH(C₆₋₁₀ aryl); -N(C₅₋₁₀ heteroaryl)₂; -NH(C₅₋₁₀ heteroaryl); -N(C₁₋₆ alkyl)(C₂₋₆ alkenyl); -N(C₁₋₆ alkyl)(C₆₋₁₀ aryl); -N(C₁₋₆ alkyl)(C₅₋₁₀ heteroaryl); -N(C₂₋₆ alkenyl)(C₆₋₁₀ aryl); -N(C₂₋₆ alkenyl)(C₅₋₁₀ heteroaryl); -N(C₆₋₁₀ aryl)(C₅₋₁₀ heteroaryl) or a bioisosteric equivalent thereof;

15 R^c is selected from: hydrogen; C₁₋₄ alkyl; C₂₋₄ alkenyl; C₂₋₄ alkynyl or a bioisosteric equivalent;

20 R^d is selected from: hydrogen; halogen, or a bioisosteric equivalent;

Included for the variables above are all the possible stereoisomers thereof;

25 Included for the variables above are also prodrug ester forms thereof;

Included for the variables above are also all pharmaceutically acceptable salts thereof.

30 2. The compounds as defined in claim 1 wherein:
R₁ is selected from C₆₋₁₀ aryl, C₅₋₉ heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl or C₂₋₁₀ alkynyl or C₃₋₁₀ cycloalkyl;

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

74

R_3 is selected from hydrogen, halogen, C_{6-10} aryl or C_{1-4} alkyl;
 R_3 and R_4 is selected from halogen and C_{1-3} alkyl;
 Z is $-(CH_2)_n-$ or $-CH=CH-$;
 R_5 is $-CO_2H$ or a carboxylic acid amide $-COR'R''$.

5

3. The compounds as defined in claim 1 wherein:
 R_1 is selected from C_{6-10} aryl, C_{5-9} heteroaryl, C_{3-10} alkyl, C_{3-4} alkenyl or C_{2-10} alkyanyl or C_{3-10} cycloalkyl;
10 R_3 is selected from hydrogen, halogen or C_{1-2} alkyl;
 R_3 and R_4 is selected from chlorine;
 Z is $-(CH_2)_n-$ or $-CH=CH-$;
 R_5 is $-CO_2H$;
 R^a is hydrogen, halogen, $-CO_2H$, C_6 aryl, $-N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$;
15 R^b is hydrogen, halogen, $-CO_2H$, C_{1-4} alkoxy, $-N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$;
 n is 1 or 2.
4. The compounds as defined in claim 1 wherein:
20 R_1 is selected from: C_{1-5} alkyl
 R_2 is selected from: hydrogen, halogen or C_1 alkyl;
 R_3 and R_4 is selected from chlorine;
 Z is $-(CH_2)_n-$ or $-CH=CH-$;
 R_5 is $-CO_2H$;
25 R^a is hydrogen or fluorine;
 n is 1 or 2;
 Q is $-CO-$.
5. A compound according to any one of claims 1 to 4, which have one or more
30 assymetric centers and can exist in the form of racemates, single and multiple
enantiomers, as individual diastereomers, with all possible isomers, and
mixtures thereof.

6. The compounds as defined in Claim 1-5 which is:
- 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
5 3,5-Dichloro-4-(3-phenyl-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[3-methylcrotonylamido]phenoxy)phenylacetic
acid;
3,5-Dichloro-4-(3-isopropylidene-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenylacetic
acid;
10 3,5-Dichloro-4-(3-isopropyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenylacetic acid;
3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-acetamidophenoxy)phenylacetic acid;
3,5-Dichloro-4-(4-acetamido-3-phenylphenoxy)phenylacetic acid;
N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]glycine;
L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]alanine;
L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]valine;
15 N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]glycine;
L-Methyl-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]-
alanine;
L-N-[3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]valine;
20 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
3,5-Dichloro-4-(4-trifluoroacetamido-3-bromophenoxy)phenylacetic acid;
3,5-Dichloro-4-(4-[2-chloropropionamido]-3-bromophenoxy)phenylacetic
acid;
3,5-Dichloro-4-(4-p-fluorobenzamido-3-bromophenoxy)phenylacetic acid;
25 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
3,5-Dichloro-4-(3-chloro-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
3,5-Dichloro-4-(1,3-dihydro-2-oxy-5-imidazoloxyl)phenylacetic acid;
3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylcinnamic acid;
3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylcinnamic
30 acid;
3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylpropionic acid;

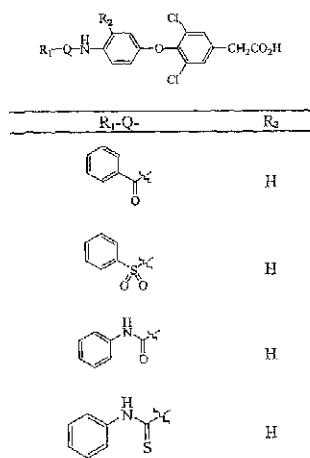
WO 01/98256

PCT/EP01/06815

76

- 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-*p*-fluorobenzamidophenoxy)phenylpropionic acid;
 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylpropionic acid;
 5 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylpropionic acid;
 3,5-Dichloro-4-(4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylcinnamic acid;
 3,5-Dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenylcinnamic acid;
 3,5-Dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxyl)phenoxyacetic acid;
 10 3,5-Diisopropyl-4-(7-2H-1,4-benzoxazinoy-3(4H)-one)phenylpropionic acid;
 3,5-Dichloro-4-[3-((E)-2-carboxyvinyl)-4-isobutyramidophenoxy]phenylacetic acid;
 3,5-Dichloro-4-(3-(*E*)-2-carboxyvinyl)-4-isobutyramidophenoxybenzoyl phenylsulfonamide;

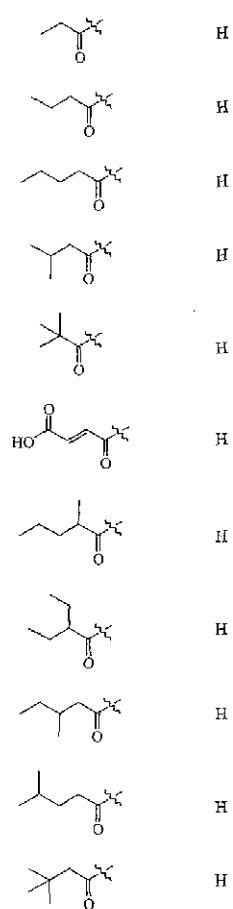
15 and the compounds showed in the table below,



WO 01/98256

PCT/EP01/06815

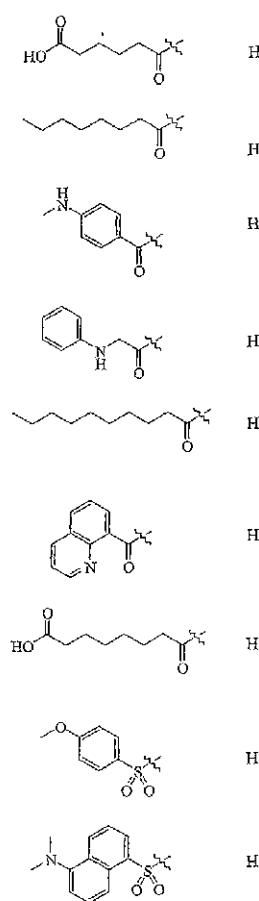
77



WO 01/98256

PCT/EP01/06815

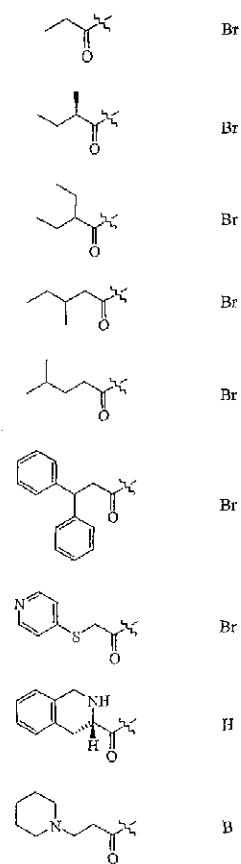
78



WO 01/98256

PCT/EP01/06815

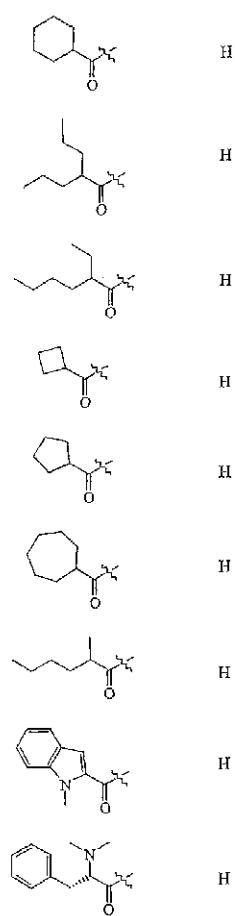
79



WO 01/98256

PCT/EP01/06815

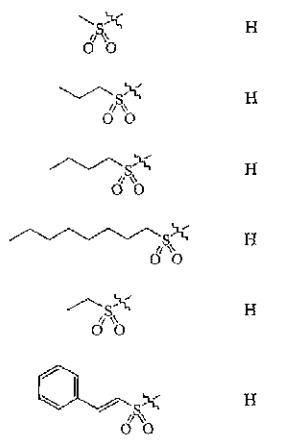
80



WO 01/98256

PCT/EP01/06815

81



7. A compound according to any one of claims 1 to 6 for use in medical therapy.
- 5
8. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound according to claim 1 to 6 or a pharmaceutically effective salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 9. A process for making a pharmaceutical composition comprising combining a compound according to any one of claims 1 to 6 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 15 10. A method for preventing, inhibiting or treating a disease dependent on the expression of a T₃ regulated gene or associated with metabolic dysfunction, which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound as defined in claims 1 to 6.

11. The method as defined in claim 10, wherein the disease is obesity, hypercholesterolemia, atherosclerosis, depression, osteoporosis, hypothyroidism, goiter, thyroid cancer, glaucoma, cardiac arrhythmia, congestive heart failure, or a skin disorders or disease.
5
12. The method according to claim 11, wherein the skin disorder or disease is dermal atrophy, post surgical bruising caused by laser resurfacing, keloids, stria, cellulite, roughened skin, actinic skin damage, lichen planus, ichthyosis, acne, psoriasis, Dermier's disease, eczema, atopic dermatitis, chloracne, pityriasis and skin scarring.
10
13. The use of a compound according to claims 1 to 6 in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or disorder which is dependent on the expression of a T₁ regulated gene.
15
14. The use of a compound according to claims 1 to 6 in which the disease or disorder is obesity, hypercholesterolemia, atherosclerosis, depression, osteoporosis, hypothyroidism, goiter, thyroid cancer, or another endocrine disorder related to thyroid hormone.
20
15. The use of a compound according to claims 1 to 6 in which the disease or disorder is a skin disorder, glaucoma, cardiovascular disease, or congestive heart failure.
25
16. The use according to claim 15, wherein the skin disorder or disease is dermal atrophy, post surgical bruising caused by laser resurfacing, keloids, stria, cellulite, roughened skin, actinic skin damage, lichen planus, ichthyosis, acne, psoriasis, Dermier's disease, eczema, atopic dermatitis, chloracne, pityriasis and skin scarring.
30
17. A method to treat a skin disorder or disease by the use of a compound of claims 1 to 6 in a combination with a retinoid or a Vitamin D analog.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In Final Application No JP 01/06815
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C233/25 C07C233/27 C07D209/34 C07C233/34 C07C233/75 C07D235/26 A61K31/195 A61K31/40 A61K31/41		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data bases consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 883 294 A (RIBEIRO RALFF C J ET AL) 16 March 1999 (1999-03-16) claims; examples -----	1-17
A	EP 0 580 550 A (CIBA GEIGY AG) 26 January 1994 (1994-01-26) claims; examples -----	1-17
A	WO 96 05190 A (KAROBIO AB ;MELLIN CHARLOTTA (SE)) 22 February 1996 (1996-02-22) claims; examples -----	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *U* document which may throw doubts on priority, claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *N* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report
26 October 2001		12/11/2001
Name and mailing address of the ISA		Authorized officer
European Patent Office, P.O. 5018 Patentlan 2 D-80280 Munich, Tel. (+49-89) 270-3000, Tx. 91 651 epu M, Fax. (+49-89) 240-3010		Seufert, G

Form PCT/ISA/20 (second sheet) July 1992

International Application No. PCT/EP 01 06815

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/210

Continuation of Box I.2

The terms "bioisosteric equivalent" and "prodrug" are not sufficiently clear to carry out a meaningful search, especially with regard to expressions "or any other possible bioisosteric equivalent of all the above groups" or "included for the variables above are also prodrug ester forms thereof". The search is complete for compound of formula (I) with the variable as defined in claim 1 disregarding the definition "bioisosteric equivalent" or "prodrug".

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			In International Application No.	
Information on patent family members			JP 2004-501132	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5883294	A 16-03-1999	AU 7823498 A EP 0991618 A1 WO 9857919 A1	04-01-1999 12-04-2000 23-12-1998	
EP 0580550	A 26-01-1994	AT 159515 T AU 4208193 A CA 2100817 A1 DE 69314718 D1 DE 69314718 T2 DK 580550 T3 EP 0580550 A1 ES 2108855 T3 FI 933260 A GR 3025517 T3 HU 64512 A2 JP 6172275 A NO 932614 A NZ 248181 A US 5401772 A US 5569674 A US 5654468 A ZA 9305196 A	15-11-1997 27-01-1994 22-01-1994 27-11-1997 26-02-1998 02-02-1998 26-01-1994 01-01-1998 22-01-1994 27-02-1998 28-01-1994 21-06-1994 24-01-1994 27-11-1995 28-03-1995 29-10-1996 05-08-1997 07-07-1994	
WO 9605190	A 22-02-1996	AT 172460 T AU 694551 B2 AU 3345595 A CA 2197185 A1 DE 69505642 D1 DE 69505642 T2 DK 775129 T3 WO 9605190 A1 EP 0775129 A1 ES 2123287 T3 JP 10504297 T US 5854282 A	15-11-1998 23-07-1998 07-03-1996 22-02-1996 26-11-1998 02-06-1999 28-06-1999 22-02-1996 28-05-1997 01-01-1999 28-04-1998 29-12-1998	

Form PCT/ISA/210 (patent family members) (July 1999)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/404	A 6 1 K 31/404	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4409	A 6 1 K 31/4409	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/538	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/59	A 6 1 K 31/59	
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 5/14	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 233/07	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 C 233/25	C 0 7 C 233/07	
C 0 7 C 235/20	C 0 7 C 233/25	
C 0 7 C 237/04	C 0 7 C 235/20	C
C 0 7 C 237/32	C 0 7 C 237/04	A
C 0 7 C 275/36	C 0 7 C 237/32	
C 0 7 C 311/04	C 0 7 C 275/36	
C 0 7 C 311/11	C 0 7 C 311/04	
C 0 7 C 311/21	C 0 7 C 311/11	
C 0 7 C 311/29	C 0 7 C 311/21	
C 0 7 C 311/40	C 0 7 C 311/29	
C 0 7 C 335/18	C 0 7 C 311/40	
C 0 7 D 209/34	C 0 7 C 335/18	
C 0 7 D 213/70	C 0 7 D 209/34	
C 0 7 D 215/48	C 0 7 D 213/70	
C 0 7 D 265/36	C 0 7 D 215/48	
	C 0 7 D 265/36	

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72) 発明者 マルム, ジョアン

スウェーデン スコガス エス-142 40 コルサンガルバゲン 53

(72) 発明者 リテン, クリス

スウェーデン ツンバ エス - 147 52 スツベスティゲン 6

(72)発明者 ガルシア コラゾ, アナ マリア

スウェーデン ストックホルム エス - 118 27 モレガタン 10

(72)発明者 ガルグ, ニーラジ

スウェーデン ツンバ エス - 147 52 バルクバゲン 15

F ターム(参考) 4C031 MA02

4C055 AA01 BA01 CA01 DA47 DB11
4C056 AA02 AB01 AC03 AD03 AE02 EA01 EB03 EC01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC17 BC28 BC74 DA14 MA01 MA02
MA04 MA07 MA09 MA10 NA05 NA14 ZA12 ZA33 ZA36 ZA45
ZA70 ZA89 ZA97 ZC06 ZC21 ZC23 ZC33 ZC75
4C204 BB01 BB09 CB03 DB04 DB30 EB03 FB01 GB01
4C206 AA01 AA02 AA03 CA10 DA22 FA53 JA11 MA01 MA02 MA04
MA12 MA14 MA22 NA05 NA14 ZA12 ZA33 ZA36 ZA45 ZA70
ZA89 ZA97 ZC06 ZC21 ZC23 ZC33 ZC75
4H006 AA01 AA03 AB20 AB21 AB23 AB27 AB28 BJ20 BJ50