

(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. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 233/11</b>	C O 7 C 233/11	4 C O 3 1
<b>A61K 31/07</b>	A 6 1 K 31/07	4 C O 5 5
<b>A61K 31/18</b>	A 6 1 K 31/18	4 C O 5 6
<b>A61K 31/192</b>	A 6 1 K 31/192	4 C O 8 6
<b>A61K 31/198</b>	A 6 1 K 31/198	4 C 2 O 4
	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)	(71) 出願人	500561610
(86) (22) 出願日	平成13年6月15日 (2001.6.15)		カロ バイオ アクチェブラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成14年12月24日 (2002.12.24)		スウェーデン フディング エスー 1 4 1
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/006815		5 7 ノヴム
(87) 国際公開番号	W02001/098256	(74) 代理人	100089244
(87) 国際公開日	平成13年12月27日 (2001.12.27)		弁理士 遠山 勉
(31) 優先権主張番号	0015205.8	(74) 代理人	100090516
(32) 優先日	平成12年6月21日 (2000.6.21)		弁理士 松倉 秀実
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)	(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 エスー 1 4 1
			3 1 カルプリンクスバゲン 3 8 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】

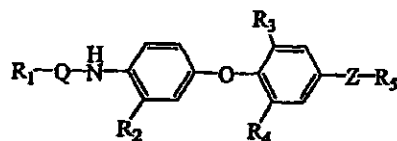
本発明は、甲状腺受容体リガンドである式 (I) を有する化合物、好ましくは甲状腺ホルモン受容体 に選択的な式 (I) を有する化合物に関する。ならびに、かかる化合物の合成方法、および例えば代謝調節におけるかかる化合物の使用方法に関する。

## 【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、

$R_1$  は、 $C_6 \sim 15$  アリール、 $C_5 \sim 15$  ヘテロアリール、 $C_1 \sim 20$  アルキル、 $C_2 \sim 20$  アルケニル、 $C_2 \sim 20$  アルキニル、 $C_3 \sim 15$  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るもよい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るもよい1つ、2つまたは3つの  $R^b$  基で任意に置換され、

$R_2$  は、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_6 \sim 10$  アリール、 $C_5 \sim 10$  ヘテロアリール、 $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 10$  アルケニル、 $C_2 \sim 10$  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るもよい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るもよい1つ、2つまたは3つの  $R^b$  基で任意に置換され、

20

$R_1$  は、利用可能な原子により  $R_2$  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  $C_5 \sim C_8$  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るもよい1つ、2つまたは3つの  $R^c$  基で任意に置換され、

$Q$  は、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHCS-$ 、または  $-NHCO-$  から選択され、

$R_3$  および  $R_4$  は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 4$  アルケニル、および  $C_2 \sim 4$  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は、同じまたは異なっているもよい1つ、2つまたは3つの  $R^d$  基で任意に置換され、

30

$Z$  は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、および  $-NH(CH_2)_m-$  から選択され、

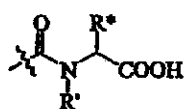
$n$  は、0、1、2または3であり、

$m$  は、1または2であり、

$R_5$  は独立して、カルボン酸 ( $-CO_2H$ )、ホスホン酸 ( $-PO(OH)_2$ )、ホスファミン酸 ( $-PO(OH)NH_2$ )、スルホン酸 ( $-SO_2OH$ )、ヒドロキサム酸 ( $-CONHOH$ )、オキサミン酸 ( $-NHCOCO_2H$ )、マロナミン酸 ( $-NHCOCH_2CO_2H$ )、アシルスルホンアミド ( $-CONHSO_2R'$ )、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、

40

## 【化 2】



(II)

( $R^*$  は天然に存在する  $\alpha$ -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-( $\text{CH}_2$ )-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、- $\text{CO}_2\text{H}$ 、-CHO、- $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_6 \sim 10$  アリール、 $\text{C}_5 \sim 10$  ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim 4$  アルコキシ、 $\text{C}_2 \sim 4$  アルケンオキシ、 $\text{C}_2 \sim 4$  アルキンオキシ、 $\text{C}_6 \sim 10$  アリールオキシ、 $\text{C}_5 \sim 10$  ヘテロアリールオキシ、 $\text{C}_1 \sim 4$  アルキルチオ、 $\text{C}_2 \sim 4$  アルケニルチオ、 $\text{C}_2 \sim 4$  アルキニルチオ、 $\text{C}_6 \sim 10$  アリールチオ、 $\text{C}_5 \sim 10$  ヘテロアリールチオ、-N( $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル) $_2$ 、-NH( $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル)、-N( $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニル) $_2$ 、-NH( $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニル)、-N( $\text{C}_6 \sim 10$  アリール) $_2$ 、-NH( $\text{C}_6 \sim 10$  アリール)、-N( $\text{C}_5 \sim 10$  ヘテロアリール) $_2$ 、-NH( $\text{C}_5 \sim 10$  ヘテロアリール)、-N( $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル)( $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニル)、-N( $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル)( $\text{C}_6 \sim 10$  アリール)、-N( $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル)( $\text{C}_6 \sim 10$  ヘテロアリール)、-N( $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニル)( $\text{C}_6 \sim 10$  アリール)、-N( $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニル)( $\text{C}_5 \sim 10$  ヘテロアリール)、-N( $\text{C}_6 \sim 10$  アリール)( $\text{C}_5 \sim 10$  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、- $\text{CO}_2\text{H}$ 、-CHO、- $\text{NO}_2$ 、-OH、 $\text{C}_1 \sim 4$  アルキル、 $\text{C}_2 \sim 4$  アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 4$  アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 4$  アルコキシ、 $\text{C}_2 \sim 4$  アルケンオキシ、 $\text{C}_2 \sim 4$  アルキンオキシ、 $\text{C}_6 \sim 10$  アリールオキシ、 $\text{C}_5 \sim 10$  ヘテロアリールオキシ、 $\text{C}_1 \sim 4$  アルキルチオ、 $\text{C}_2 \sim 4$  アルケニルチオ、 $\text{C}_2 \sim 4$  アルキニルチオ、 $\text{C}_6 \sim 10$  アリールチオ、 $\text{C}_5 \sim 10$  ヘテロアリールチオ、-N( $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル) $_2$ 、-NH( $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル)、-N( $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニル) $_2$ 、-NH( $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニル)、-N( $\text{C}_6 \sim 10$  アリール) $_2$ 、-NH( $\text{C}_6 \sim 10$  アリール)、-N( $\text{C}_5 \sim 10$  ヘテロアリール) $_2$ 、-NH( $\text{C}_5 \sim 10$  ヘテロアリール)、-N( $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル)( $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニル)、-N( $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル)( $\text{C}_6 \sim 10$  アリール)、-N( $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル)( $\text{C}_6 \sim 10$  ヘテロアリール)、-N( $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニル)( $\text{C}_6 \sim 10$  アリール)、-N( $\text{C}_2 \sim 6$  アルケニル)( $\text{C}_5 \sim 10$  ヘテロアリール)、-N( $\text{C}_6 \sim 10$  アリール)( $\text{C}_5 \sim 10$  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、 $\text{C}_1 \sim 4$  アルキル、 $\text{C}_2 \sim 4$  アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 4$  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、それらの考えうる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  $R_1$  は、 $\text{C}_6 \sim 10$  アリール、 $\text{C}_5 \sim 9$  ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim 10$  アルキル、 $\text{C}_2 \sim 10$  アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 10$  アルキニル、または  $\text{C}_3 \sim 10$  シクロアルキルから選択され、

前記  $R_2$  は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_6 \sim 10$  アリール、または  $\text{C}_1 \sim 4$  アルキルから選択され、

前記  $R_3$  および  $R_4$  は、ハロゲンおよび  $\text{C}_1 \sim 3$  アルキルから選択され、

前記  $Z$  は、-( $\text{CH}_2$ ) $_n$ -、または- $\text{CH}=\text{CH}$ -であり、

前記  $R_5$  は、- $\text{CO}_2\text{H}$ 、またはカルボン酸アミド- $\text{COR}'\text{R}''$ である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記  $R_1$  は、 $C_6 \sim 10$  アリール、 $C_5 \sim 9$  ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$  アルキル、 $C_3 \sim 10$  アルケニル、または  $C_3 \sim 10$  アルキニル、または  $C_3 \sim 10$  シクロアルキルから選択され、

前記  $R_2$  は、水素、ハロゲン、または  $C_1 \sim 2$  アルキルから選択され、

前記  $R_3$  および  $R_4$  は、塩素から選択され、

前記  $Z$  は、 $-(CH_2)_n-$ 、または  $-CH=CH-$  であり、

前記  $R_5$  は、 $-CO_2H$  であり、

前記  $R^a$  は、水素、ハロゲン、 $-CO_2H$ 、 $C_6$  アリール、または  $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$  であり、 10

前記  $R^b$  は、水素、ハロゲン、 $-CO_2H$ 、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、または  $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$  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  $R_1$  は、 $C_3 \sim 8$  アルキルから選択され、

前記  $R_2$  は、水素、ハロゲン、または  $C_1$  アルキルから選択され、

前記  $R_3$  および  $R_4$  は、塩素から選択され、

前記  $Z$  は、 $-(CH_2)_n-$ 、または  $-CH=CH-$  であり、 20

前記  $R_5$  は、 $-CO_2H$  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、 $-CO-$  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 - ブロモ - 4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニル酢酸、 30

、  
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、 40

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 - ブロモフェノキシ) フェニ 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 - ブロモフェノキシ ) 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 - ブロモフェノキシ ) 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 - ブロモフェノキシ ) フェニル酢酸、  
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 4 - [ 2 - クロロプロピオンアミド ] - 3 - ブロモフェノキシ ) 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 - ブロモフェノキシ ) 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 - ブロモ - 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 - ブロモ - 4 - [ 2 - クロロプロピオンアミド ] フェノキシ ) フェニルケイ皮酸、  
 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 ) フェニルプロピオン酸、  
 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 ) フェニルプロピオン酸、  
 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 3 - ブロモ - 4 - [ 2 - クロロプロピオンアミド ] 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 - クロロプロピオンアミド ] フェノキシ ) フェニルケイ皮酸、  
 3 , 5 - ジブromo - 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romo - 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 - 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、  
 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。

10

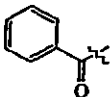
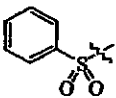
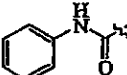
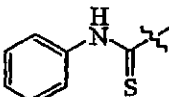

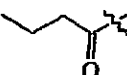
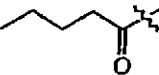
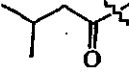
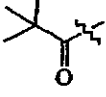
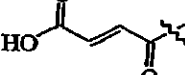
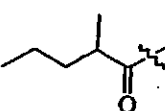
20

30

40

【表 1】

第1表

$  \begin{array}{c}  R_2 \\    \\  R_1-Q-NH-\text{C}_6\text{H}_4-O-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2-CH_2CO_2H  \end{array}  $	
$R_1-Q-$	$R_2$
	H
	H
	H
	H
	H
	H
	H
	H
	H
	H
	H

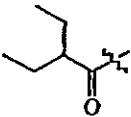
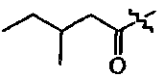
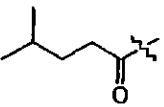
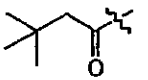
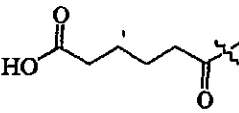
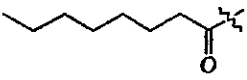
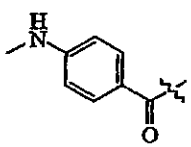
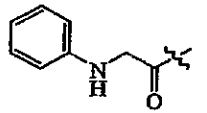
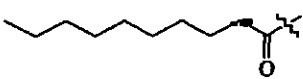
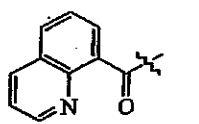
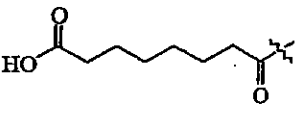
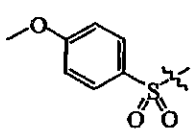
10

20

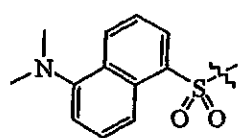
30

40

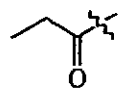
第1表続き 1

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

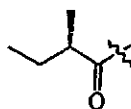
第1表続き2



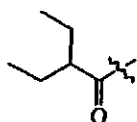
H



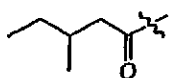
Br



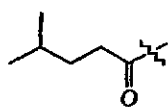
Br



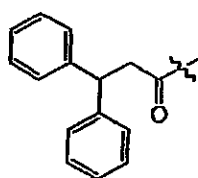
Br



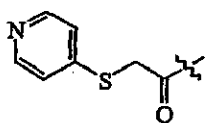
Br



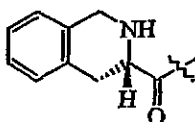
Br



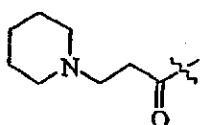
Br



Br



H



B

10

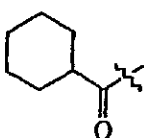
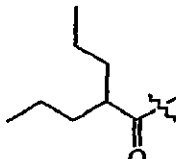
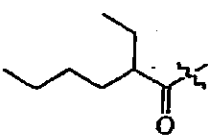
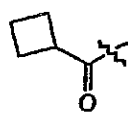
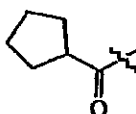
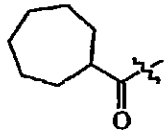
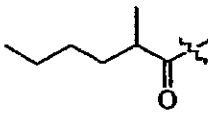
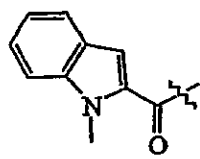
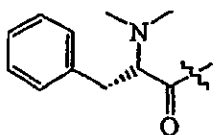
20

30

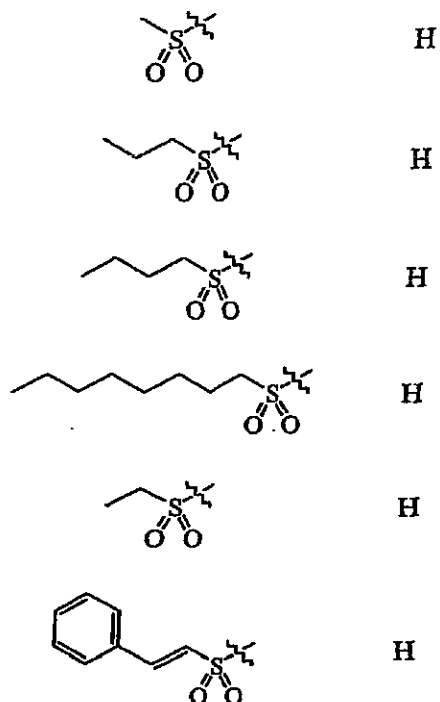
40



第1表続き3

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

## 第1表続き4



10

20

## 【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。

30

## 【請求項10】

T<sub>3</sub>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、うっ血性心不全、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。

40

## 【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、デルミア病、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】

T<sub>3</sub>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、抑うつ

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、緑内障、心血管疾患、またはうっ血性心不全である、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、デルミア病、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を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】

20

[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徴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。

【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 T<sub>4</sub>)、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 T<sub>3</sub>) 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されてきた。

【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、および受容体垂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起因する。TR<sub>1</sub>、TR<sub>1</sub> および TR<sub>2</sub> 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、TR<sub>1</sub> 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。TR<sub>2</sub> 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。TR<sub>1</sub> イソ型もまた、広範に分布されるが、そのレベルは一般に、TR<sub>1</sub> 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、TR<sub>1</sub> イソ型の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 TR 型、ならびに T<sub>4</sub> および T<sub>3</sub> 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 (Take da 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 のウェスタンブロット分析は、TR<sub>1</sub>、TR<sub>2</sub> および TR<sub>2</sub> タンパク質の存在を示すが、TR<sub>1</sub> 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。

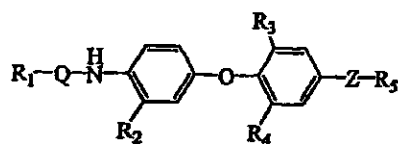
#### 【0010】

##### [ 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)

## 【 0 0 1 2 】

(式中、

$R_1$  は、 $C_6 \sim 15$  アリール、 $C_5 \sim 15$  ヘテロアリール、 $C_1 \sim 20$  アルキル、 $C_2 \sim 20$  アルケニル、 $C_2 \sim 20$  アルキニル、 $C_3 \sim 15$  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るもよい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るもよい1つ、2つまたは3つの $R^b$  基で任意に置換され、

10

$R_2$  は、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_6 \sim 10$  アリール、 $C_5 \sim 10$  ヘテロアリール、 $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 10$  アルケニル、 $C_2 \sim 10$  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るもよい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るもよい1つ、2つまたは3つの $R^b$  基で任意に置換され、

$R_1$  は、利用可能な原子により $R_2$  部位と結合してもよく、したがって窒素原子含有 $C_5 \sim C_8$  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、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHCS-$ 、または $-NHCO-$  から選択され、

20

$R_3$  および $R_4$  は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 4$  アルケニル、および $C_2 \sim 4$  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(bioisosteric 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、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、および $-NH(CH_2)_m-$  から選択され、

30

$n$  は、0、1、2または3であり、

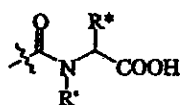
$m$  は、1または2であり、

$R_5$  は独立して、カルボン酸( $-CO_2H$ )、ホスホン酸( $-PO(OH)_2$ )、ホスファミン酸( $-PO(OH)NH_2$ )、スルホン酸( $-SO_2OH$ )、ヒドロキサム酸( $-CONHOH$ )、オキサミン酸( $-NHCOCO_2H$ )、マロナミン酸( $-NHCOCH_2CO_2H$ )、アシルスルホンアミド( $-CONHSO_2R'$ )、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-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、

40

## 【 0 0 1 3 】

【化4】



(II)

## 【 0 0 1 4 】

50

(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<sub>H</sub><sub>2</sub>) - 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、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-NO<sub>2</sub>、C<sub>6</sub> ~ 10 アリール、C<sub>5</sub> ~ 10 ヘテロアリール、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケンオキシ、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキンオキシ、C<sub>6</sub> ~ 10 アリールオキシ、C<sub>5</sub> ~ 10 ヘテロアリールオキシ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルチオ、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニルチオ、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニルチオ、C<sub>6</sub> ~ 10 アリールチオ、C<sub>5</sub> ~ 10 ヘテロアリールチオ、-N(C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)、-N(C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル)、-N(C<sub>6</sub> ~ 10 アリール)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>6</sub> ~ 10 アリール)、-N(C<sub>5</sub> ~ 10 ヘテロアリール)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>6</sub> ~ 10 ヘテロアリール)、-N(C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)(C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル)、-N(C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)(C<sub>6</sub> ~ 10 アリール)、-N(C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)(C<sub>6</sub> ~ 10 ヘテロアリール)、-N(C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル)(C<sub>6</sub> ~ 10 アリール)、-N(C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル)(C<sub>5</sub> ~ 10 ヘテロアリール)、-N(C<sub>6</sub> ~ 10 アリール)(C<sub>5</sub> ~ 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、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-NO<sub>2</sub>、-OH、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケンオキシ、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキンオキシ、C<sub>6</sub> ~ 10 アリールオキシ、C<sub>5</sub> ~ 10 ヘテロアリールオキシ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルチオ、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニルチオ、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニルチオ、C<sub>6</sub> ~ 10 アリールチオ、C<sub>5</sub> ~ 10 ヘテロアリールチオ、-N(C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)、-N(C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル)、-N(C<sub>6</sub> ~ 10 アリール)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>6</sub> ~ 10 アリール)、-N(C<sub>5</sub> ~ 10 ヘテロアリール)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>6</sub> ~ 10 ヘテロアリール)、-N(C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)(C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル)、-N(C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)(C<sub>6</sub> ~ 10 アリール)、-N(C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)(C<sub>6</sub> ~ 10 ヘテロアリール)、-N(C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル)(C<sub>6</sub> ~ 10 アリール)、-N(C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル)(C<sub>5</sub> ~ 10 ヘテロアリール)、-N(C<sub>6</sub> ~ 10 アリール)(C<sub>5</sub> ~ 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、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 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T<sub>3</sub>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T<sub>3</sub>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、ならびに緑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、C<sub>6</sub> ~ 10 アリール、C<sub>5</sub> ~ 9 ヘテロアリール、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルケニル、またはC<sub>2</sub> ~ 10 アルキニル、

10

20

30

40

50

または  $C_3 \sim 10$  シクロアルキルから選択され、 $R_2$  は、水素、ハロゲン、 $C_6 \sim 10$  アリール、または  $C_1 \sim 4$  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  $C_1 \sim 3$  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。

#### 【0019】

本発明の別の実施形態は、一般式 I (式中、 $R_1$  は、 $C_6 \sim 10$  アリール、 $C_5 \sim 9$  ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$  アルキル、 $C_3 \sim 10$  アルケニル、または  $C_3 \sim 10$  アルキニル、または  $C_3 \sim 10$  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  $C_1 \sim 2$  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、 $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$  であり、 $R^b$  は、水素、ハロゲン、 $-CO_2H$ 、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、 $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$  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。

10

#### 【0020】

本発明のさらに別の実施形態は、一般式 I (式中、 $R_1$  は、 $C_3 \sim 8$  アルキルから選択され、 $R_2$  は、水素、ハロゲン、または  $C_1$  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、水素またはフッ素であり、 $n$  は、1 または 2 であり、 $Q$  は、 $-CO-$  である) に従う化合物を含む。

20

#### 【0021】

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 - ブロモフェノキシ) 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 - ブロモフェノキシ) 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 - ブロモフェノキシ) 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、

30

40

50

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

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

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 ) フェニルプロピオン酸、

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 ) フェニルプロピオン酸、

3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 3 - ブロモ - 4 - [ 2 - クロロプロピオンアミド ] 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 - クロロプロピオンアミド ] 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 - 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、

および以下の表 2 に示す化合物

【 0 0 2 2 】

【 表 2 】

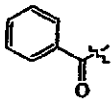
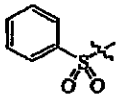
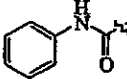
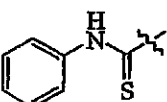
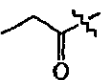
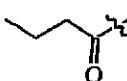
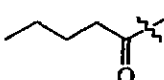
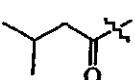
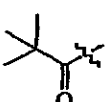
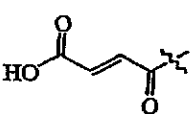
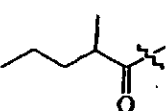
10

20

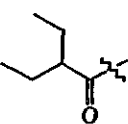
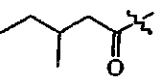
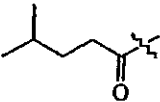
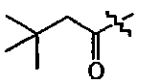
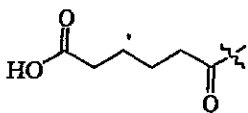
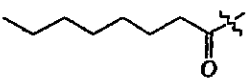
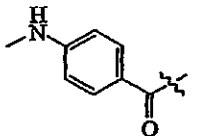
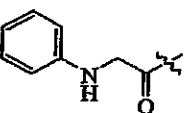
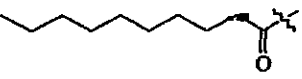
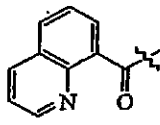
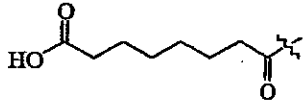
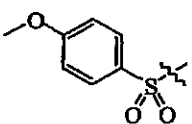
30



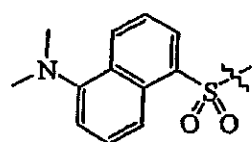
第2表

$  \begin{array}{c}  R_2 \\    \\  R_1-Q-NH- \text{C}_6\text{H}_4 -O- \text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2-CH_2CO_2H  \end{array}  $		
$R_1-Q-$	$R_2$	
	H	10
	H	
	H	
	H	20
	H	
	H	
	H	
	H	30
	H	
	H	
	H	40

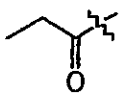
第2表続き1

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

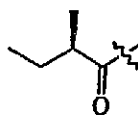
## 第2表続き2



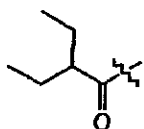
H



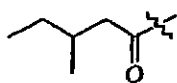
Br



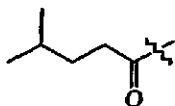
Br



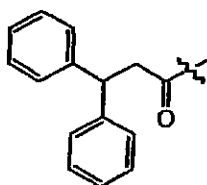
Br



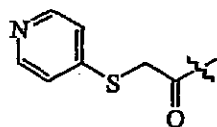
Br



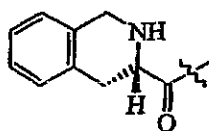
Br



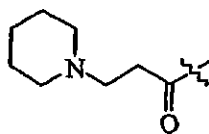
Br



Br



H



B

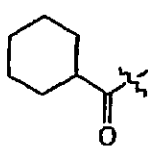
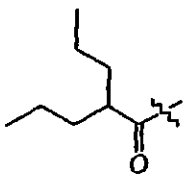
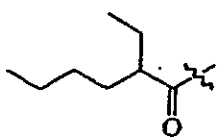
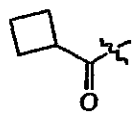
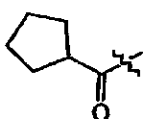
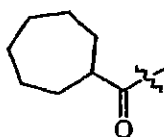
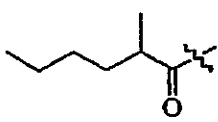
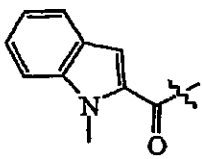
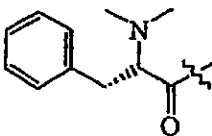
10

20

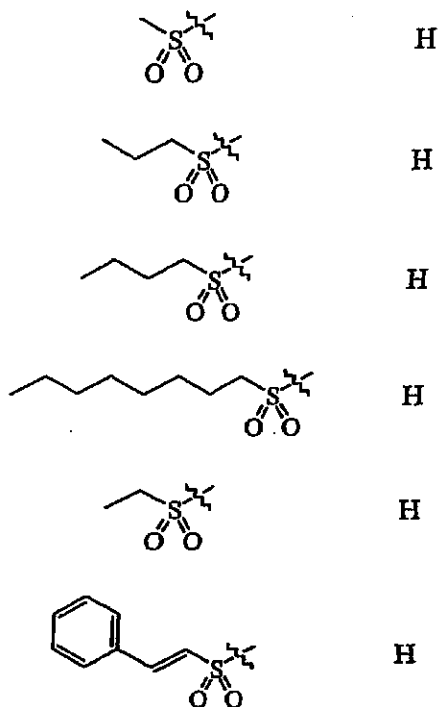
30

40

第2表続き3

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

第2表続き4



10

20

## 【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 $T_3$ 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 $T_3$ 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、ならびに緑内障およびうつ血性心不全が含まれる。

30

## 【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所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（Dernier'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。

40

## 【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

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、 $T_3$  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、緑内障、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所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、デルミア病、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。

10

20

【 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。

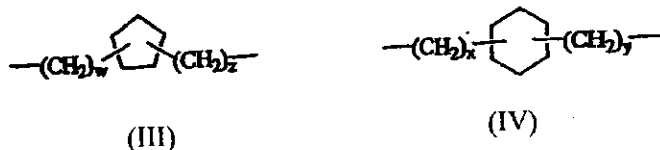
【 0 0 3 1 】

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、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル）を指す。アルキルはまた、下記一般式（ⅠⅠⅠ）および（ⅠⅤ）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。

30

【 0 0 3 2 】

【 化 5 】



40

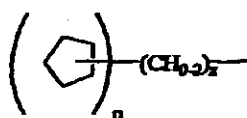
【 0 0 3 3 】

（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。

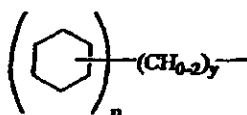
50

【 0 0 3 4 】

【 化 6 】



(V)



(VI)

【 0 0 3 5 】

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るもよい 1 ~ 3 個の R<sup>a</sup> 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。

【 0 0 3 6 】

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<sup>a</sup> 基により任意に置換され得る。

20

【 0 0 3 7 】

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るもよい 1 ~ 3 個の R<sup>a</sup> 基により任意に置換され得る。

30

【 0 0 3 8 】

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るもよい 1 ~ 3 個の R<sup>a</sup> 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

40

50

または異なっているいてもよい 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属化合物を意味し、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るいてもよい  $R^b$  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。 $R_2$  がアルキルから選択され、かつ同じまたは異なっているいてもよい 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、 $-CF_3$  および  $-CHF_2$  のような置換基  $R_2$  を形成する。

10

【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 -  $SO_2$  - のようなより高酸化状態の硫黄も含み得る。

20

【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るいてもよい 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】

$R_1$  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。

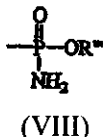
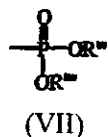
30

【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】



40

【0047】

(式中、 $R'$  および  $R''$  は独立して、水素、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_2 \sim 4$  アルケニル、または  $C_2 \sim 4$  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) オキシ対チア、(iii) ヒドロキシル対アミ

50



ド、(iv)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 bioisosterism 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ソステリズム(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)Patani G A, LaVoie E J, 「バイソステリズム: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)Thorner 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。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、無置換または例えば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（例えば、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（例えば、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（例えば、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（例えば、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ばハロゲンにより置換された（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルまたはアリールスルホン酸（例えば、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、例えば塩になっていない化合物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

**【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。

**【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、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩が挙げられる。

**【0052】**

式I中の酸性中心（例えば、 $-COOH$ ）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。

20

**【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、単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。

30

**【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、これ以降の実例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 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$  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、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$  は、前記にて定義した基に含まれるいずれかであってよく、nは、0、1、2または3であり得ると理解される。

**【0055】**

スキーム1は、中間体アニリン誘導体（6）の他、本発明で使用する幾つかの重要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、生成物としてピアリールエーテル（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、例えば2つの参考文献：Evans D A et al., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2937-2

40

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。

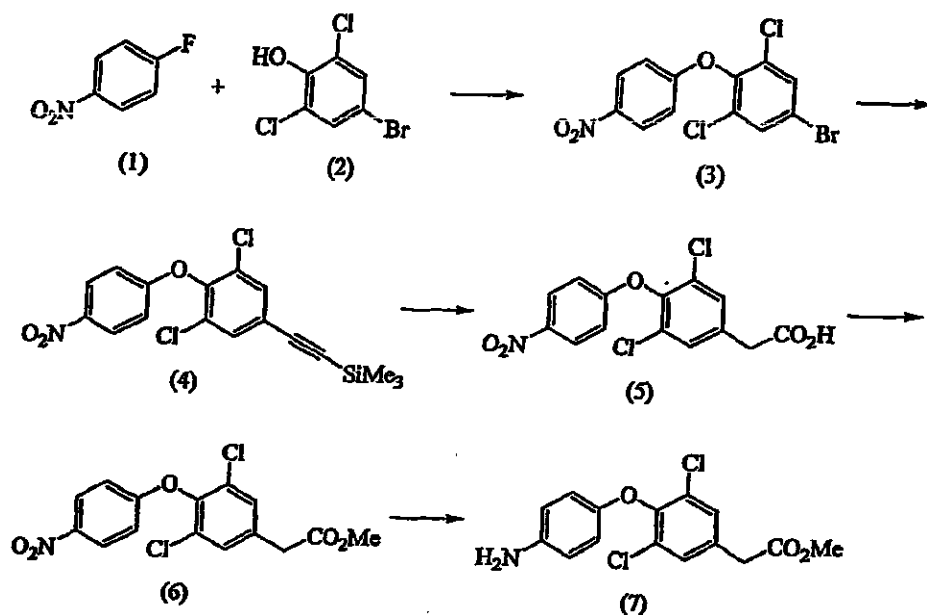
【0056】

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 $R_5$ がCOOHであり、かつ $n = 0 \sim 3$ 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、リフォーマツキー(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(II)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, Poval T J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1975, 1, 1300、(ii)  $H_2$ 、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、Answer 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)  $NaBH_4 / SbCl_3$ または $NaBH_4 / BiCl_3$ 、Ren P D, Pan S F, Dong T W, Wu S H, Synthetic commun. 1995, 25, 3799 - 3803、(ii)  $(NH_4)_2 SO_4 - Mg / Al / Bi$ 、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's)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・スペンゲラー(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, Beller 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

## 【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)。

30

## 【0060】

式Iを有する様々な $R_2$ 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の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 $R_2 = Br$ )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、 $R_2$ 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。溶液または固相中での酸塩化物、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

40

50

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)。

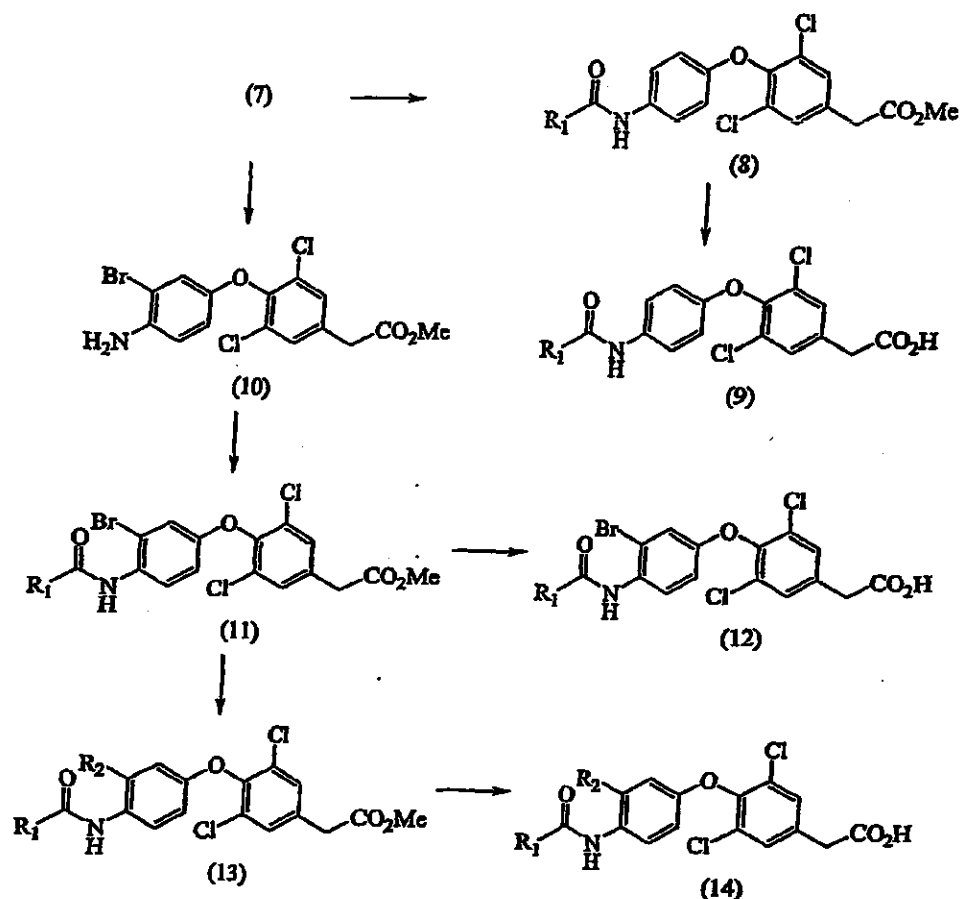
【0063】

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、好結果をもたらす。

【0064】

【化9】

スキーム2



【0065】

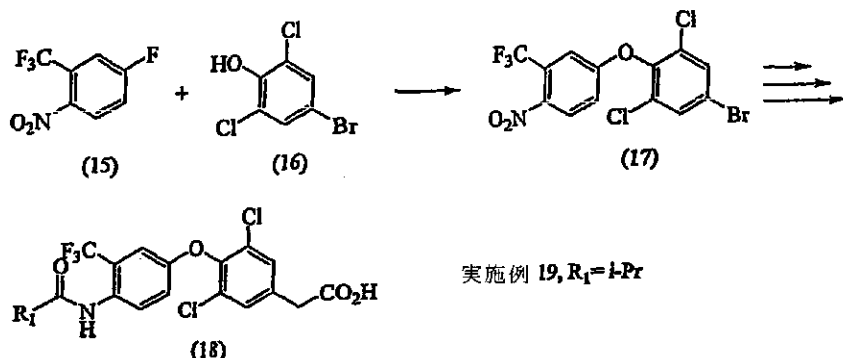
R<sub>2</sub> が水素でない実施例の調製に関する代替的合成戦略は、当業者により達成され得る。例えば、スキーム3は、R<sub>2</sub> 置換基がピアリールエーテルの形成前にどのようにして存在し得るかを示す。上述のような標準的なカップリング手法は、R<sub>2</sub> 部位でのいかなる置換

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

【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、好結果をもたらさうる：(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 Kaji gaeshi et al, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1989, 62, 2096-2098、(ii)次亜塩素酸カルシウム、S O Nwaukwa 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。

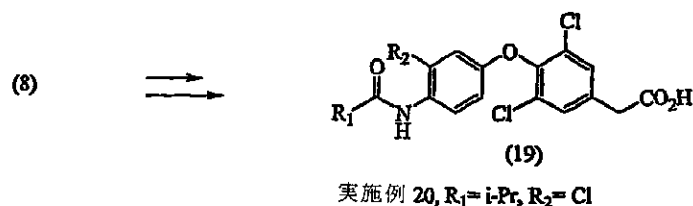
20

30

【0068】

【化11】

スキーム4



40

【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)

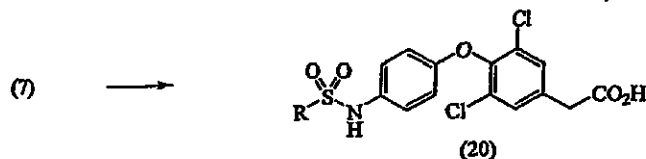
50

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

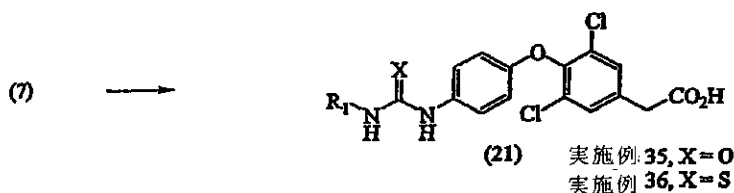
【0071】

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】

スキーム6



20

【0073】

式I(式中、R<sub>5</sub>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、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。

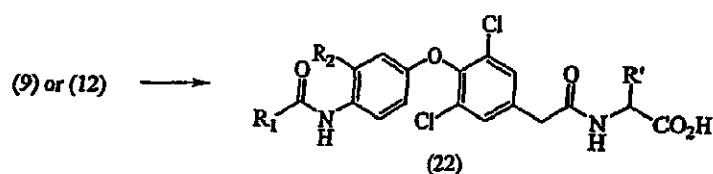
30

40

【0074】

【化14】

## スキーム 7



## 【 0 0 7 5 】

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 )

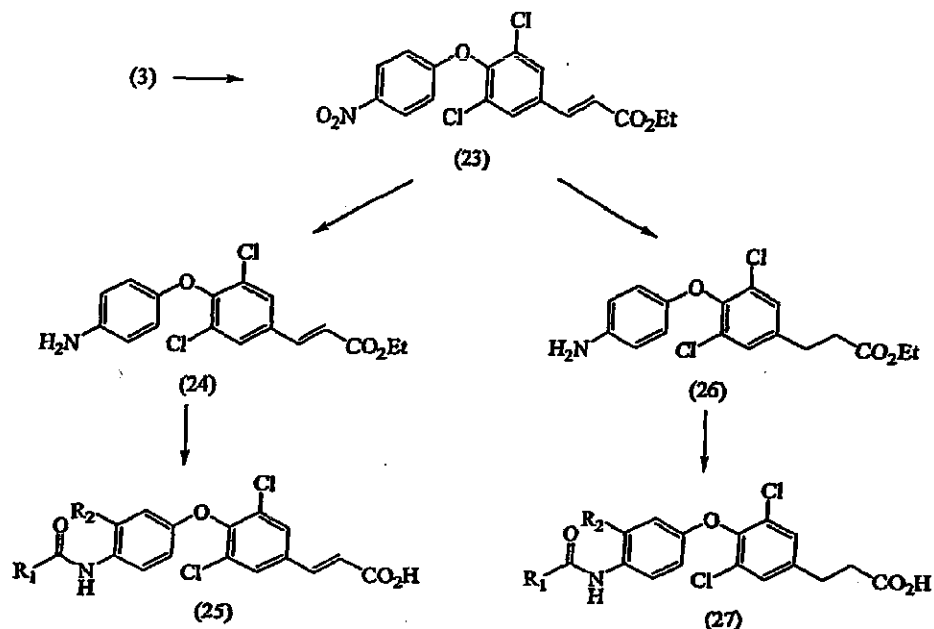
10

## 【 0 0 7 6 】

20

## 【 化 1 5 】

## スキーム 8



30

40

## 【 0 0 7 7 】

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。

## 【 0 0 7 8 】

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

50

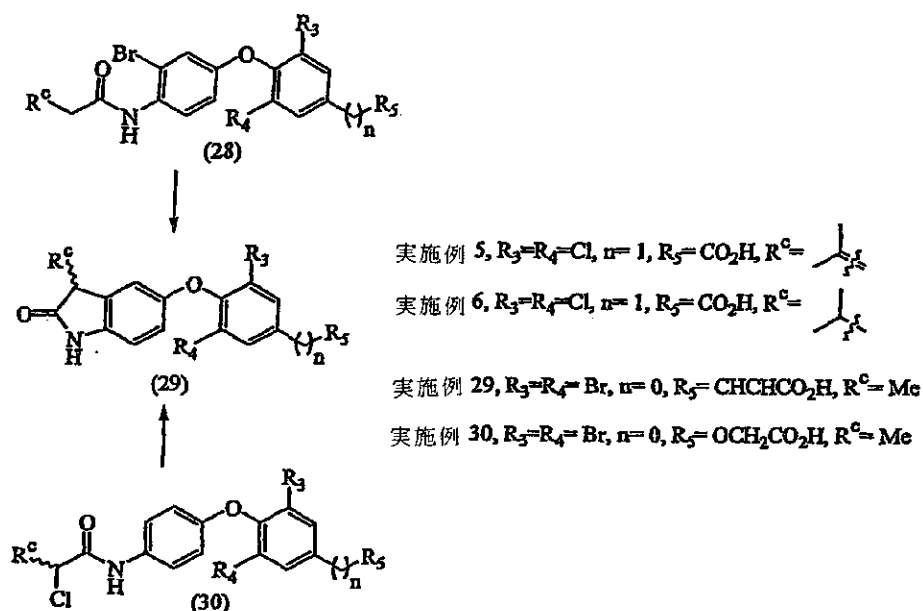


挿入、続く環化が含まれ得る。提供した方法により、様々な  $R^c$  を導入することが可能であり、アルキル、アルケニル等が挙げられ得るが、これらに限定されない。代替法として、一般的条件を用いた中間体 (30) の分子内フリーデル・クラフツ (Friedel-Crafts) アルキル化により、置換オキシンドールを得ることができる。当業者に既知であるように、フリーデル・クラフツアルキル化において、多数の種々の反応条件、反応物および触媒を使用することができ、この反応に関する幾つかの包括的概説論文を文献中に見出すことができる。上記と比較して、この方法は、さらに  $R^c$  に様々な基を導入する機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

【0079】

【化16】

スキーム9



10

20

30

【0080】

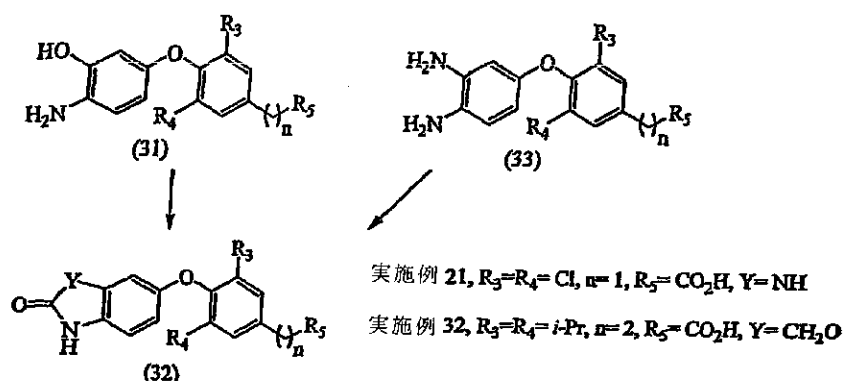
スキーム10では、2つのヘテロ原子を有する環の合成方法を表す。中間体 (31) および (33) は、入手可能な出発原料から標準的な方法により合成された。中間体 (31) を、塩化クロロアセチルのような2つの反応中心を含む非環式化合物と、塩基性条件下で反応させると、相当する1,4-ベンズオキサジン (32) が得られる。この後、標準的なワークアップをして、さらに加水分解を行う。アセトニトリルのような溶媒中でジアミノ化合物 (33) を  $N, N'$ -ジスクシンイミジルカーボネートと反応させると、相当するイミダゾリノン合成することができる。複素環を調製するための反応物および溶媒の幾つかの代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

【0081】

【化17】

40

## スキーム 10



10

## 【0082】

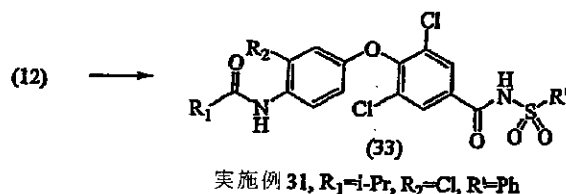
スキーム 11 は、式 I (式中、Z は、 $-(CH_2)_n$  であって  $n=0$  であり、かつ  $R_5$  は、アシルスルホンアミド ( $-CONHSO_2R'$ ) である) を有する化合物の合成を表す。一例示的手法では、中間体 (12)、3-エチル-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩 (EDCI) のようなカップリング試薬、ジメチルアミノピリジン (DMAPI) のような塩基、および適切なスルホンアミドのジクロロメタン中の混合物を室温で攪拌する。反応混合物を、ワークアップおよび適切な精製をすると相当するカップリングした物質 (33) が得られる (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。

20

## 【0083】

## 【化 18】

## スキーム 11



30

## 【0084】

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。

40

## 【0085】

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、フィブラート、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、およびアレノ

50

ドロソ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T<sub>4</sub>とともに）有用であり得て、乾癬のような皮膚障害、緑内障、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）、およびうつ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/またはオルリスタッ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所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、デニール病、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<sup>+</sup>/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

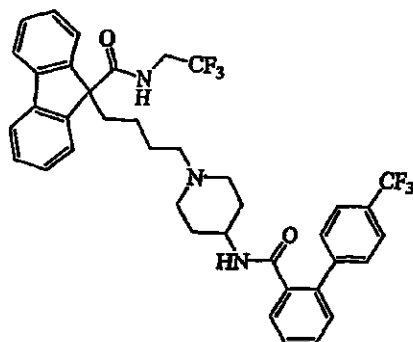
40

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。

【 0 0 9 4 】

【 化 1 9 】



10

【 0 0 9 5 】

低脂血性 ( h y p o l i p i d e m i c ) 剤は H M G C o A 還元酵素阻害剤であり得て、その H M G C o A 還元酵素阻害剤としては、米国特許第 3 , 9 8 3 , 1 4 0 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 , 2 3 1 , 9 3 8 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 4 , 3 4 6 , 2 2 7 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 , 4 4 8 , 7 8 4 号および第 4 , 4 5 0 , 1 7 1 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 H M G C o A 還元酵素阻害剤としては、米国特許第 5 , 3 5 4 , 7 7 2 号に開示されるフルバスタチン、米国特許第 5 , 0 0 6 , 5 3 0 号および第 5 , 1 7 7 , 0 8 0 号に開示されるセリバスタチン、米国特許第 4 , 6 8 1 , 8 9 3 号、第 5 , 2 7 3 , 9 9 5 号、第 5 , 3 8 5 , 9 2 9 号、および 5 , 6 8 6 , 1 0 4 号に開示されるアトルバスタチン、米国特許第 4 , 6 1 3 , 6 1 0 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、P C T 出願第 W O 8 6 / 0 3 4 8 8 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 , 6 4 7 , 5 7 6 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、S e a r l e の S C - 4 5 3 5 5 ( 3 - 置換ペンタンジオン酸誘導体 ) ジクロロアセテート、P C T 出願第 W O 8 6 / 0 7 0 5 4 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 , 5 9 6 , 3 9 3 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 0 2 2 1 0 2 5 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 , 6 8 6 , 2 3 7 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 , 4 9 9 , 2 8 9 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 , 1 4 2 , 1 4 6 A 2 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 H M G C o A 還元酵素阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

【 0 0 9 6 】

さらに、本発明における使用に適切な、H M G C o A 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 2 2 0 5 8 3 7 号に開示されている。

【 0 0 9 7 】

本発明での使用に適したスクアレンシンターゼ阻害剤としては、米国特許第 5 , 7 1 2 , 3 9 6 号に開示される a - ホスホノ - スルホネート、B i l l e r e t a l , J . M e d . C h e m . , 1 9 8 8 , V o l . 3 1 , N o . 1 0 , p p 1 8 6 9 - 1 8 7 1 により開示されるもの ( イソプレノイド ( 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 , 8 7 1 , 7 2 1 号および第 4 , 9 2 4 , 0 2 4 号、および B i l l e r , S . A . , N e u e n s c h w a n d e r , K . , P o n p i p o m

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ニンテタ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ニンテタ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ニピロリン酸塩(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、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、ベンザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラ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)、コレスチポールおよびDEAE-セファデックス(Sechalex(登録商標)、Polycexide(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)、テトラヒドロリプスタチン(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, Irel). (1998), 137 (1), 77 - 85、「FCE 27677の薬理的プロファイル: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. Dru

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 alkylsulfanyl-diphenylimidazole 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, Manfred 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 O-acyltransferase (ACAT) as 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-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity)」, Stout et al, Chemtr 30 acts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62 に開示される阻害剤を含む。

#### 【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 SCH 48461、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<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体阻害剤であってもよい。 40

#### 【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 PPAR $\alpha$  阻害剤および/または PPAR $\alpha$  アゴニスト、PPAR $\gamma$  アゴニストまたは PPAR $\alpha$  /  $\gamma$  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。

10

【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、グリブライド（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  $\beta$ -細胞の ATP 依存性チャンネルに作用する他の抗高血糖症剤であってもよく、グリブライドおよびグリピジドが好ましい。

20

【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。

30

【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）、Mithubishi 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。

40

【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 150 mg 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

50

られてもよく、あるいはGLP-1(1-36)アミド、GLP-1(7-36)アミド、GLP-1(7-37)(米国特許第5,614,492号(Habener))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(GLP-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。

#### 【0117】

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Desk Reference(PDR)で指示されるような量および投薬量で用いられ得る。 10

#### 【0118】

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。

#### 【0119】

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。

#### 【0120】

インスリンは、用いられる場合、'医師のDesk Reference(PDR)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。 20

#### 【0121】

GLP-1ペプチドは、用いられる場合、米国特許第5,346,701号(TheraTech)、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。

#### 【0122】

抗糖尿病剤はまた、Murakami et al, 「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 (PPAR) およびPPAR の共リガンドとして作用する。Zucker脂肪ラットの肝臓における異常脂質代謝に対するPPAR 活性化の影響 (A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Co-ligand 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) に開示されるようなPPAR a/g二重アゴニストであってもよい。 30

#### 【0123】

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aP2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LA 27\*) に開示されるような阻害剤を含む。 40

#### 【0124】

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LA 0049\*) に開示されるようなSGLT2阻害剤であってもよい。

#### 【0125】

式Iを有する化合物は、PPAR aアゴニスト、PPAR gアゴニスト、PPAR a/g二重アゴニスト、SGLT2阻害剤および/またはaP2阻害剤に対して、重量比 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。 10

【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。 20

【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。 30

【0133】

スクアレンシンターゼ阻害剤は、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、スクアレンシンターゼ阻害剤を含むであろう。 40

【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 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、または皮下の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。<sup>1</sup>H 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 150 Ex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 ( 400 mL ) 中の 2, 6 - ジクロロフェノール ( 100 g ) の機械的に攪拌した溶液を0℃に冷却し、アセトニトリル ( 100 mL ) 中の臭素 ( 108 g ) 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 126 g ( 85 % ) を得た。

【0143】

( b ) ジメチルホルムアミド ( 400 mL ) 中の 4 - ブロモ - 2, 6 - ジクロロフェノール ( 110 g )、4 - フルオロニトロベンゼン ( 64 g )、炭酸カリウム ( 84 g ) および銅粉 ( 3.3 g ) 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 ( 2 N ) で2回、塩酸 ( 1.2 N ) 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79 g ( 45 % ) が得られた。

【0144】

( c ) 上記生成物 ( 40 g )、ジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ( 0.39 g ) およびヨウ化銅 ( I ) ( 0.21 g ) に、アセトニトリル ( 75 mL ) 中のトリエチルアミン ( 17 g )、続いてアセトニトリル ( 25 mL ) 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 42 g ( 53 % ) を得た。

## 【0145】

(d) シクロヘキセン (39 g、0.48 mol) を、ボラン (240 mL、テトラヒドロフラン中で 1 N) 溶液に 0 にて滴下した。テトラヒドロフラン (400 mL) 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 (26 g) 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 (170 mL、1 N) およびメタノール (200 mL) の混合物を、0 で滴下した後、過酸化水素 (90 mL、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 (1.2 N) 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 (300 mL) 中に溶解し、塩化チオニル (8.1 g) 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 15 g が得られた。

## 【0147】

(f) 酢酸エチル (90 mL) 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 (14 g) 溶液に、酸化白金 (IV) - 水和物 (0.48 g) 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 7.0 g が得られた。

20

## 【0148】

(g) ジクロロメタン (250 mL) 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 (6.5 g) 溶液を -30 に冷却して、ジクロロメタン (200 mL) 中の 2, 4, 4, 6 - テトラプロモ - 2, 5 - シクロヘキサジエノン (8.2 g) 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 (500 mL、1 N) 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 - プロモフェノキシ) フェニル] アセテート 4.6 g (57%) を得た。

30

## 【0149】

(h) メチル [3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - プロモ - 4 - アミノフェノキシ) フェニル] アセテート (80 mg)、トリエチルアミン (20 mg) およびジクロロメタン (5 mL) に、塩化イソブチリル (30 mg) 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 (1 N)、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 - 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 40 mg (40%) を得た。

40

## 【0150】

(i) メチル [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 (25 mg)、水酸化ナトリウム (1 N、0.5 mL) およびメタノール (5 mL) 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 (1 N) 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 - プロモ - 4 - イソブチルアミドフェノキシ) フェニル酢酸 20 mg (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。

#### 【 0 1 5 2 】

##### 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 ( 2 N ) 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

#### 【 0 1 5 3 】

##### 実施例 4

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 3 - ブロモ - 4 - [ 3 - メチルククロトニルアミド ] 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

#### 【 0 1 5 4 】

##### 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

#### 【 0 1 5 5 】

##### 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 ( 20 mg )、酸化白金 ( I I ) ( 2 mg )、酢酸エチル ( 3 mL ) 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 H P L C 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 6 mg ( 30 % ) を得た ( m / z 394 )。

【 0 1 5 6 】

実施例 7

3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 4 - アセトアミド - 3 - ブロモフェノキシ ) 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 - ブロモフェノキシ ] フェニル ) アセテート ( 110 mg ) を塩化アセチル ( 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 ) での精製後、メチル [ 3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 4 - アセトアミド - 3 - ブロモフェノキシ ) フェニル ] アセテート 110 mg ( 100 % ) が得られた。得られたエステルの一部 ( 30 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 - ( 4 - アセトアミド - 3 - ブロモフェノキシ ) フェニル酢酸 26 mg ( 90 % ) を得た ( m / z 462 )。

【 0 1 5 7 】

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 - ブロモフェノキシ ) フェニル ] アセテート ( 100 mg ) を n - トリブチルフェニルスズ ( 140 mg、0.38 mmol ) 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 70 mg ( 70 % ) が得られた。得られたエステルの一部 ( 50 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 - ( 4 - アセトアミド - 3 - フェニルフェノキシ ) フェニル酢酸 45 mg ( 95 % ) を得た ( m / z 430 )。

【 0 1 5 8 】

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 ( 2 mL ) 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 ( 70 mg )、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 ( 49 mg )、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( 45 mg ) 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 ( 1 mL ) 中の塩酸メチルグリシン ( 46 mg ) およびトリエチルアミン ( 56 mg ) 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 H P L C 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 25 mg ( 31 % ) を得た ( m / z 439 )。

【 0 1 5 9 】

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(70 mg)を塩酸L-メチルアラニン(50 mg)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]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38 mg(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(70 mg)を塩酸L-メチルバリン(60 mg)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50 mg(57%)を得た(m/z 481)。

【0161】

#### 実施例12

N-[3,5-ジクロロ-4-(3-ブromo-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romo-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸(56 mg)を塩酸メチルグリシン(31 mg)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romo-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romo-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14 mg(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romo-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romo-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸(83 mg)を塩酸L-メチルアラニン(50 mg)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romo-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45 mg(46%)を得た(m/z 546)。

【0163】

#### 実施例14

L-N-[3,5-ジクロロ-4-(3-ブromo-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romo-4-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸(56 mg)を塩酸L-メチルバリン(41 mg)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romo-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romo-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31 mg(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 ( 100 mg ) を、テトラメチルス  
ズ ( 40 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 )、酸化銅 ( II ) ( 16 mg ) およびジメチルホルムアミド ( 3 mL ) 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 20 mg ( 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 17 mg ( 88 % ) を得た ( m / z 396 )

10

## 【 0 1 6 5 】

## 実施例 1 6

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 ( 60 mg ) を、トリフルオロ酢酸無水物 ( 42 mg )  
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 70 mg ( 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 50 mg ( 73 % ) が得られた。

20

## 【 0 1 6 6 】

## 実施例 1 7

3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 3 - ブロモ - 4 - [ 2 - クロロプロピオンアミド ] 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 ( 80 mg ) を、塩化 2 - クロロプロピオン ( 30  
mg ) 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 - クロロプロピオンアミ  
ド ) フェノキシ ] フェニル ) アセテート 80 mg ( 81 % ) が得られた。得られたエステ  
ルの一部 ( 40 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 - [ 2 - クロロプロピオンアミド ] フェノキシ ) フェニ  
ル酢酸 25 mg ( 64 % ) を得た。

30

## 【 0 1 6 7 】

## 実施例 1 8

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 ( 60 mg ) を、塩化 p - フルオロベンゾイル ( 30  
mg ) 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 80 mg ( 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 50 mg ( 65 % ) を得た

40

## 【 0 1 6 8 】

## 実施例 1 9

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 ( 30 mL ) 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)、ジクロロピス(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。

10

#### 【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。

20

#### 【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)。

30

#### 【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)および氷酢酸(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。

40

#### 【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

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 4 m g ( 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 ( 100 m g ) および氷酢酸 ( 2 m L ) の攪拌混合物に、硝酸 ( 0.5 m L ) 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 110 m g 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 ( 45 m g ) 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 30 m g 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 ( 50 m g )、メタノール ( 20 m L ) 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 45 m g 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 40 m g 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 ( 30 m g )、N, N' - ジスクシンイミジルカーボネート ( 15 m g ) およびアセトニトリル ( 5 m L ) 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 ( 1 N ) 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 25 m g ( 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 15 m g ( 62 % ) が得られた。

30

【 0179 】

実施例 22

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 ) フェニルケイ皮酸

( a ) 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 ) ベンゼンの混合物 ( 3.6 g、3 : 1 )、アクリル酸エチル ( 1.2 g )、酢酸パラジウム ( 23 m g )、トリフェニルホスフィン ( 50 m g )、トリエチルアミン ( 2.2 g ) ならびにジメチルホルムアミド ( 30 m L ) 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 - ブロモ - 4 - イソブチルアミドフェノキシ ] フェニル ) シンナメート 0.65 g ( 17 % ) を得た。

40

50

## 【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(0.65 g)、二塩化スズ二水和物(1.0 g)、酢酸エチル(25 mL)およびエタノール(25 mL)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0.52 g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(0.20 g)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-ブロモフェノキシ]フェニル)シンナメート0.15 gを得た。

10

## 【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-ブロモフェノキシ]フェニル)シンナメート(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、エチル(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70 mg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-イソブチルアミドフェノキシ)フェニル酢酸50 mgが得られた。

20

## 【0183】

## 実施例23

3, 5-ジクロロ-4-(3-ブロモ-4-[2-クロロプロピオンアミド]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-ブロモフェノキシ]フェニル)シンナメート(70 mg)を塩化2-クロロプロピオニル(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、エチル(3, 5-ジクロロ-4-[3-ブロモ-4-(2-クロロプロピオンアミド)フェノキシ]フェニル)シンナメート45 mg(83%)を得た。エチルエステル(50 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-[2-クロロプロピオンアミド]フェノキシ)フェニルケイ皮酸40 mg(84%)を得た。

30

## 【0184】

## 実施例24

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(0.40 g)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0.34 g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50 mgを得た。

40

## 【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(0.50 g)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-ブロモフェノキシ]フェニル)プロピオネート0.30 g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-ブロモフェノキシ]フェニル)プロピオネート(50 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

50

ル、1 : 9)での精製後、エチル(3, 5-ジクロロ-4-[3-ブromo-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-ブromo-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-ブromo-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-ブromo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-ブromo-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-ブromo-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。

10

【0188】

#### 実施例26

3, 5-ジクロロ-4-(3-ブromo-4-[2-クロロプロピオンアミド]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-ブromo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-ブromo-4-(2-クロロプロピオンアミド)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-ブromo-4-[2-クロロプロピオンアミド]フェノキシ)フェニルプロピオン酸30mgが得られた。

20

【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)。

30

【0190】

#### 実施例28

3, 5-ジクロロ-4-(4-[2-クロロプロピオンアミド]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-クロロプロピオンアミド)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-クロロプロピオンアミド]フェノキシ)フェニルケイ皮酸60mgを得た。

40

【0191】

50

## 実施例 29

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 】

10

( b ) 実施例 22 ( 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 22 ( 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 ) を二塩化スズ二水和物 ( 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。

20

## 【 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。

30

## 【 0 1 9 5 】

## 実施例 30

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。

40

## 【 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

50

）アニソール（ 2 . 0 g ）の冷却混合物に、三臭化ホウ素（ 1 2 m L、ジクロロメタン中 1 N ）を添加して、室温にて 1 6 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 1 5 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。

#### 【 0 1 9 8 】

（ 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 m L ）、炭酸カリウム（ 1 . 4 g ）およびアセトン（ 5 0 m L ）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。

10

#### 【 0 1 9 9 】

（ 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（ 3 0 m L ）およびエタノール（ 3 0 m L ）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。

#### 【 0 2 0 0 】

（ f ）実施例 2 9 （ 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 - クロロプロピオン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 . 1 4 g を得た。

20

#### 【 0 2 0 1 】

##### 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

30

ジクロロメタン（ 1 0 m L ）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（ 4 6 m g 、 0 . 1 0 m m o l ）、ベンゼンスルホンアミド（ 1 6 . 5 m g 、 0 . 1 0 5 m m o l ）、ジメチルアミノピリジン（ 1 3 m g 、 0 . 1 0 5 m m o l ）、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（ 2 0 m g 、 0 . 1 0 5 m m o l ）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、M g S O <sub>4</sub> 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 5 3 m g （ 8 8 % ）を得た。

40

#### 【 0 2 0 2 】

##### 実施例 3 2

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

（ a ） 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェノール（ 1 0 . 3 g ）、炭酸カリウム（ 2 7 . 1 g ）、ヨウ化メチル（ 1 1 . 1 g ）およびアセトン（ 1 0 0 m L ）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

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（ＩＩ）（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。

10

【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。

20

【０２０６】

（ｅ）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）、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。

30

【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、メチル（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。

40

【０２０９】

（ｈ）メチル（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、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０．２８ｇを得た。

【０２１０】

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(0.15 g)、炭酸水素ナトリウム(0.10 g)およびジオキサン(5 mL)の氷冷混合物に、塩化クロロアセチル(0.035 mL)を滴下した。反応混合物を室温にて40分間攪拌して、水(1 mL)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55 mg(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(1.0 mL)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(1 mL)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(0.5 mL)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(0.5 mL)中のピリジン(1 mL)を添加した。ジクロロメタン(1 mL)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: ジクロロメタン(1.0 mL)中の適切なイソシアンネート(1.5当量)を別個の反応容器に入れた。ジクロロメタン(1 mL)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(1 mL)に溶解して、水酸化ナトリウム(6N、0.5 mL)を添加した。反応混合物を40で24時間攪拌した。

40

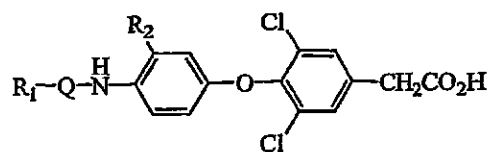
#### 【0217】

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-C<sub>8</sub>-5μ-21.5×50、流量 25 mL/分)を用いて、セミプレップ(semi-prep)HPLCを行った。

#### 【0218】

#### 【表3】

第3表



実施例	方法	R <sub>1</sub> -Q-	R <sub>2</sub>	MS	収率 <sup>1)</sup>	HPLC <sup>2)</sup>
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

10

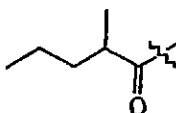
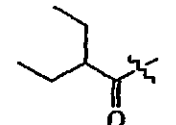
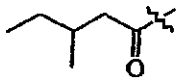
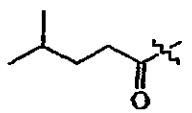
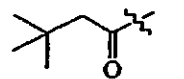
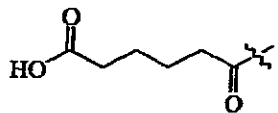
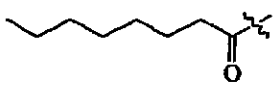
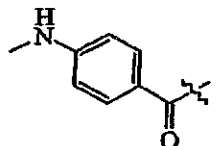
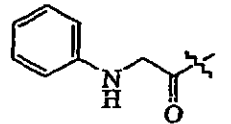
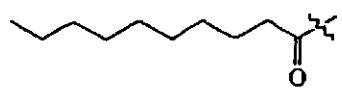
20

30

40



第3表続き1

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

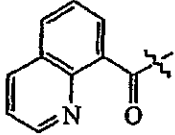
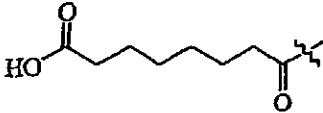
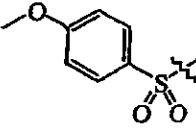
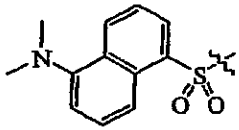
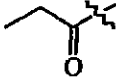
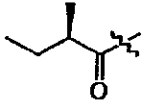
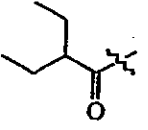
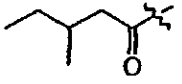
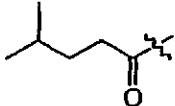
10

20

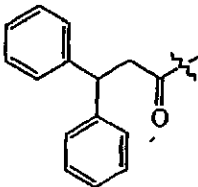
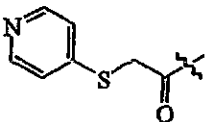
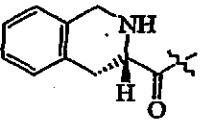
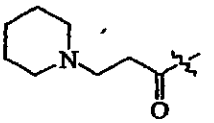
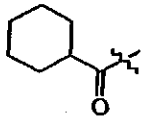
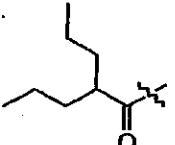
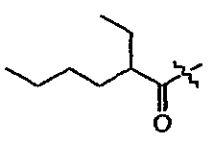
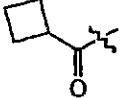
30

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	

第3表続き3

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

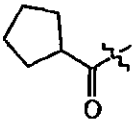
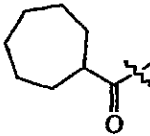
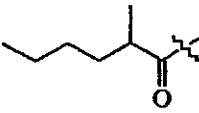
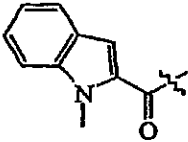
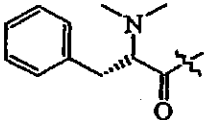

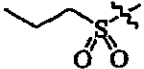
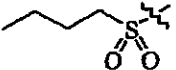
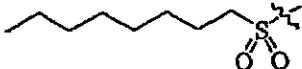
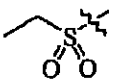
10

20

30

40

第3表続き4

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

10

20

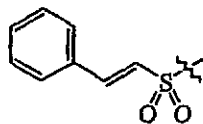
30

40

第3表続き5

80

C



H

479.0

37

5.33

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-C<sub>8</sub>-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

## 【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 - トリルホスフィン ( 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 °C 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、MgSO<sub>4</sub> 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 )。

30

## 【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、MgSO<sub>4</sub> 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 IC<sub>50</sub> 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 Classification: C07C 233/25,  
233/27, C07D 209/34, C07C 235/34, 233/75, C07D  
235/26, A61K 31/195, 31/10, 31/41(74) Agents: BANNERMAN, David, G. et al.: Willers &  
Rogers, Goldings House, 2 Hays Lane, London SE1 2HW  
(GB).

(21) International Application Number: PCT/JP01/06815

(81) Designated States (national): AF, 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, GG, GL,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LI, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, NO, NZ, FI, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(36) Priority Data: 0015205.8 21 June 2000 (21.06.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): KARO  
BIO AB [SE/SE], Novum, Hulsövägen 7, S-141 57 Huddinge  
(SE).(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, NZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

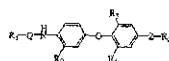
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): YIALIN, Li  
(CN/SE); Karlhensjövägen 38C, S-141 31 Huddinge (SE);  
MALM, Johan [SE/SE]; Kärnårgården 53, S-142 40  
Skogås (SE); LUTTEN, Chris [NZ/SE]; Stubbstegen  
6, S-147 52 Tumba (SE); GARCIA COLLAZO, Ana,  
María [ES/SE]; Möregatan 10, S-118 27 Stockholm (SE);  
GARG, Neeraj [SE/SE]; Barkvägen 15, S-147 52 Tumba  
(SE).

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  
amendmentsFor 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

(I)

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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

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  $\beta$ , 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  $T_4$ ) and triiodothyronine (3,5,3'-triiodo-L-thyronine, or  $T_3$ ). However, replacement therapy,

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

2

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 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.

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, targeting to cells through other ligands attached to the agonist and targeting receptor subtypes. Thyroid hormone receptor agonists that interact selectively with the  $\beta$ -form of the thyroid hormone receptor offers an especially attractive method for avoiding cardio-toxicity.

Thyroid hormone receptors (TRs) are, like other nuclear receptors, single polypeptide chains. The various receptor forms appear to be products of two different genes,  $\alpha$  and  $\beta$ . Further isoform differences are due to the fact that differential RNA processing results in at least two isoforms from each gene. The TR $\alpha_1$ , TR $\beta_1$  and TR $\beta_2$  isoforms bind thyroid hormone and act as ligand-regulated transcription factors. In adults, the TR $\beta_1$  isoform is the most prevalent form in most tissues, especially in the liver and muscle. The TR $\alpha_2$  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 $\alpha_1$  isoform is also widely distributed, although its levels are generally lower than those of the TR $\beta_1$  isoform. This isoform may be especially important for development. Whereas many mutations in the TR $\beta$  gene have been found and lead to the syndrome of generalized resistance to thyroid hormone, mutations leading to impaired TR $\alpha$  function have not been found.



WO 01/98256

PCT/EP01/06815

3

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  $\alpha$ -form of the TR $\alpha_1$  isoform, whereas most actions of the hormone such as on the liver, muscle  
5 and other tissues are mediated more through the  $\beta$ -forms of the receptor. Thus, a TR $\beta$ -selective agonist might not influence the cardiac rhythm and rate, but would elicit many other actions of the hormones. It is believed that the  $\alpha$ -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  
10 TR $\beta$ -forms, and high circulating levels of T $_4$  and T $_3$ ; (ii) there was a tachycardia in the only described patient with a double deletion of the TR $\beta$  gene (Takeda et al, *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 1992, 74, p49); (iii) a double knockout TR $\alpha$  gene (but not  $\beta$ -gene) in the mouse has a slower pulse than control mice (Forrest D and Vennstrom B, *Thyroid* 2000, 10(1), 41-52); (iv) western blot analysis of human myocardial TRs show  
15 presence of the TR $\alpha_1$ , TR $\alpha_2$  and TR $\beta_1$  proteins, but not TR $\beta_2$ .

If these indications are correct, then it may be possible that a TR $\beta$ -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  
20 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.

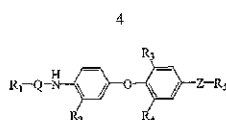
25

#### 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



Structure I

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

5

$R_1$  is selected from  $C_{6-15}$  aryl;  $C_{5-15}$  heteroaryl;  $C_{1-20}$  alkyl;  $C_{2-30}$  alkenyl;  $C_{2-30}$  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 of  $R^b$  which groups may be

10 the same or different;

$R_2$  is selected from hydrogen; halogen;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $C_{6-10}$  aryl;  $C_{5-10}$  heteroaryl;  $C_{1-10}$  alkyl;  $C_{3-8}$  cycloalkyl;  $C_{3-10}$  alkenyl;  $C_{3-10}$  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;

$R_3$  can be linked through the available atoms to position  $R_2$ , thus forming an aza containing  $C_3-C_8$  heterocyclic ring, saturated or partially unsaturated, and optionally

20 substituted with 1, 2 or 3 groups of  $R^c$  which groups may be the same or different;

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

$R_3$  and  $R_4$  are independently selected from: halogen;  $C_{1-4}$  alkyl;  $C_{1-4}$  cycloalkyl;  $C_{2-4}$  alkenyl; and  $C_{2-4}$  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;

25

$Z$  is selected from  $-(CH_2)_n-$ ;  $-CH=CH-$ ;  $-O(CH_2)_m-$ ; and  $-NH(CH_2)_m-$ ;

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

5

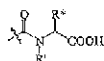
n is 0, 1, 2 or 3;

m is 1 or 2;

5

R<sub>5</sub> is independently selected from: carboxylic acid (-CO<sub>2</sub>H); phosphonic acid (-PO(OH)<sub>2</sub>); phosphinic acid (-PO(OH)NH<sub>2</sub>); sulphonic acid (-SO<sub>2</sub>OH); hydroxamic acid (-CONHOH); oxamic acid (-NHCOCO<sub>2</sub>H); malonamic acid (-NHCOCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); acylsulphonamide (-CONHSO<sub>2</sub>R'); 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-amino acid stereoisomers such that the general structure -CONR'R'' can be represented by:

10



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 -(CH<sub>2</sub>)- groups to form proline or homoproline);

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

20

R\* is selected from: hydrogen; halogen; -CN; -CO<sub>2</sub>H; -CHO; -NO<sub>2</sub>; C<sub>6-10</sub> aryl; C<sub>3-10</sub> heteroaryl; C<sub>1-4</sub> alkoxy; C<sub>2-4</sub> alkenoxy; C<sub>2-4</sub> alkynoxy; C<sub>6-10</sub> aryloxy; C<sub>3-10</sub> heteroaryloxy; C<sub>1-4</sub> alkylthio; C<sub>2-4</sub> alkenylthio; C<sub>2-4</sub> alkynylthio; C<sub>6-10</sub> arylthio; C<sub>3-10</sub> heteroarylthio; -N(C<sub>1-6</sub> alkyl); -NH(C<sub>1-6</sub> alkyl); -N(C<sub>2-6</sub> alkenyl); -NH(C<sub>2-6</sub> alkenyl); -N(C<sub>6-10</sub> aryl); -NH(C<sub>6-10</sub> aryl); -N(C<sub>3-10</sub> heteroaryl); -NH(C<sub>3-10</sub> heteroaryl); -N(C<sub>1-6</sub> alkyl)(C<sub>2-6</sub> alkenyl); -N(C<sub>1-6</sub> alkyl)(C<sub>6-10</sub> aryl); -N(C<sub>1-6</sub> alkyl)(C<sub>3-10</sub> heteroaryl); -N(C<sub>2-6</sub> alkenyl)(C<sub>6-10</sub> aryl); -N(C<sub>2-6</sub> alkenyl)(C<sub>3-10</sub> heteroaryl); -N(C<sub>6-10</sub> aryl)(C<sub>3-10</sub> heteroaryl) or a bioisosteric equivalent thereof;

25

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

6

R<sup>b</sup> is selected from: hydrogen; halogen; -CN; -CO<sub>2</sub>H; -CHO; -NO<sub>2</sub>; -OH; C<sub>1-4</sub> alkyl; C<sub>2-4</sub> alkenyl; C<sub>2-4</sub> alkynyl; C<sub>1-4</sub> alkoxy; C<sub>2-4</sub> alkenoxy; C<sub>2-4</sub> alkynoxy; C<sub>6-10</sub> aryloxy; C<sub>3-10</sub> heteroaryloxy; C<sub>1-4</sub> alkylthio; C<sub>2-4</sub> alkenylthio; C<sub>2-4</sub> alkynylthio; C<sub>6-10</sub> arylthio; C<sub>3-10</sub> heteroarylthio; -N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>; -NH(C<sub>1-6</sub> alkyl); -N(C<sub>2-6</sub> alkenyl)<sub>2</sub>; -NH(C<sub>2-6</sub> alkenyl);

5 -N(C<sub>6-10</sub> aryl)<sub>2</sub>; -NH(C<sub>6-10</sub> aryl); -N(C<sub>3-10</sub> heteroaryl)<sub>2</sub>; -NH(C<sub>3-10</sub> heteroaryl); -N(C<sub>1-6</sub> alkyl)(C<sub>2-6</sub> alkenyl); -N(C<sub>1-4</sub> alkyl)(C<sub>6-10</sub> aryl); -N(C<sub>1-6</sub> alkyl)(C<sub>6-10</sub> heteroaryl); -N(C<sub>2-6</sub> alkenyl)(C<sub>6-10</sub> aryl); -N(C<sub>2-6</sub> alkenyl)(C<sub>3-10</sub> heteroaryl); -N(C<sub>6-10</sub> aryl)(C<sub>3-10</sub> heteroaryl) or a bioisosteric equivalent thereof;

10 R<sup>c</sup> is selected from: hydrogen; C<sub>1-4</sub> alkyl; C<sub>2-4</sub> alkenyl; C<sub>2-4</sub> alkynyl or a bioisosteric equivalent;

R<sup>d</sup> 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 T<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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.

30

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

7

The present invention relates to compounds useful as thyroid receptor ligands, and are preferably selective for the thyroid hormone receptor  $\beta$ , 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,  $C_{3-9}$  heteroaryl,  $C_{1-10}$  alkyl,  $C_{2-10}$  alkenyl,  $C_{3-10}$  alkynyl or  $C_{3-10}$  cycloalkyl;  $R_2$  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  $-COR^aR^b$ ; and n,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  and 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,  $C_{3-9}$  heteroaryl,  $C_{3-10}$  alkyl,  $C_{3-10}$  alkenyl or  $C_{3-10}$  alkynyl or  $C_{3-10}$  cycloalkyl;  $R_2$  is selected from hydrogen, halogen or  $C_{1-3}$  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,  $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ ;  $R^b$  is hydrogen, halogen,  $-CO_2H$ ,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ ; 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  $C_{3-6}$  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  $-CO_2H$ ;  $R^a$  is hydrogen or fluorine; n is 1 or 2; Q is  $-CO-$ .

- 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-indoloxo)phenylacetic acid;  
 3,5-Dichloro-4-(3-isopropyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxo)phenylacetic acid;  
 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-acetamidophenoxy)phenylacetic acid;

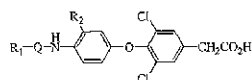
WO 01/98256

PCT/EP01/06815

8




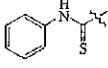


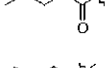


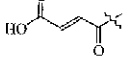
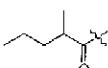
- 3,5-Dichloro-4-(4-acetamido-3-phenylphenoxy)phenylacetic acid;  
 N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]glycine;  
 L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]alanine;  
 L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]valine;  
 5 N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramido-3-bromophenoxy)phenylacetyl]glycine;  
 L-Methyl-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramido-3-bromophenoxy)phenylacetyl]-alanine;  
 L-N-[3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramido-3-bromophenoxy)phenylacetyl]valine;  
 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramido-3-methylphenoxy)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-isobutyramido-3-trifluoromethylphenoxy)phenylacetic acid;  
 3,5-Dichloro-4-(3-chloro-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;  
 3,5-Dichloro-4-(1,3-dihydro-2-oxo-5-imidazoloxo)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-oxo-5-indoloxo)phenylcinnamic acid;  
 3,5-Dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxo-5-indoloxo)phenoxyacetic acid;  
 3,5-Diisopropyl-4-(7-2H-1,4-benzoxazin-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

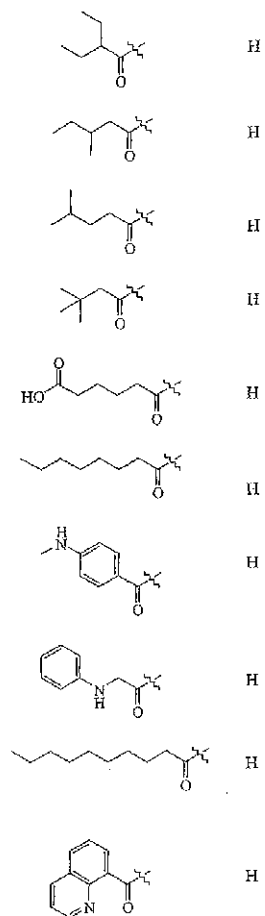
PCT/EP01/06815

9	
R <sub>1</sub> -Q-	R <sub>2</sub>
	H
	H
	H
	H
	H
	H
	H
	H
	H
	H
	H

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

10

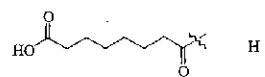




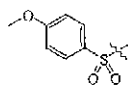
WO 01/98256

PCT/EP01/06815

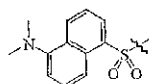
11



H



H



H



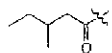
Br



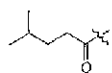
Br



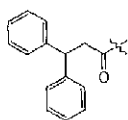
Br



Br



Br

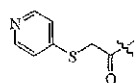


Br

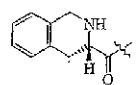
WO 01/98256

PCT/EP01/06815

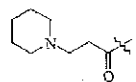
12



Br



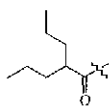
H



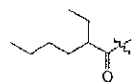
B



H



H



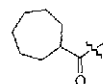
H



H



H

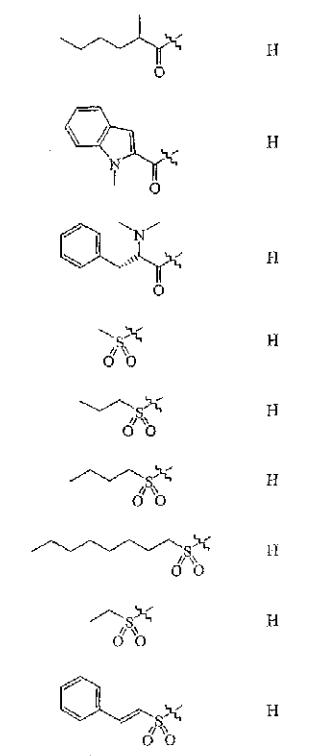


H

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

13



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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

14

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, 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 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 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.

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 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 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 treatment of a disease or disorder.

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

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
- 15 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

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

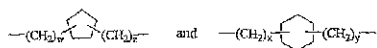
The term "thyroid receptor ligand" as used herein is intended to cover any chemical substance which binds to a thyroid receptor. The ligand may act as an antagonist, an agonist, a partial antagonist or a partial agonist.

- 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, isopropyl, 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:

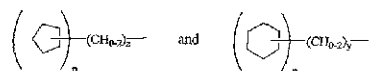
WO 01/98256

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<sup>a</sup>, 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 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<sup>a</sup> 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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

17

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 by a ring and optionally substituted by 1 to 3 groups of R<sup>a</sup> 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 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<sup>a</sup> 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, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, which may be optionally substituted by 1 to 3 groups of R<sup>a</sup> 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 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<sup>b</sup> which groups may be the same or different.

The term "halogen" refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine. When R<sub>2</sub> is selected from alkyl, and is substituted with 1-3 groups of R<sup>b</sup> 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  $-\text{CF}_3$  and  $-\text{CHF}_2$ .

5 The term "alkoxy" as employed herein alone or as part of another group refers to those 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.

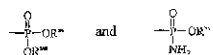
10 The term "thio" as used herein as a part of another group, exemplified by "alkylthio" or "arylthio", refers to a carbon-sulphur-carbon bond and may also include higher oxidation states of sulphur, such as sulfoxides  $-\text{SO}-$  and sulphones  $-\text{SO}_2-$ .

15 The term "heteroaryl" or as used herein alone or as a part of another group refers to a 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  $\text{R}^b$  which groups may be the same or different.

20

When  $\text{R}_1$  and  $\text{R}^2$  is selected from heterocycles it refers to mainly to 5 to 9 membered rings, including fused rings thereof.

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



Wherein  $\text{R}'''$  and  $\text{R}''''$  are independently selected from hydrogen,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl,  $\text{C}_{2-4}$  alkenyl, or  $\text{C}_{2-4}$  alkynyl.



WO 01/98256

PCT/EP01/06815

19

- 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) 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.; "Isosterism and bioisosterism in drug design"; *Prog. Drug Res.* 1991, 37, 287-371; (iii) Burger A, "Isosterism 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. 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) Thornber C W, "Isosterism 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) 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 tri lower alkylamine, for example ethyl, tertbutyl, diethyl, diisopropyl, triethyl, tributyl or dimethyl-propylamine, or a mono, di or 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 alkanecarboxylic 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 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 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. Wernuth et al., in "The Practice of Medicinal Chemistry", ed. C. G. Wernuth, 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.

5 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  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  and  $n$  moieties sometimes are specifically defined, unless otherwise indicated, it is to be understood that  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  may be any of the groups encompassed thereby and  $n$  may be 0, 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 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 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 Salamoneczyk G M et al., *Tetrahedron Lett.* 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 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  $R_5$  is COOH and  $n = 0$  to 3 in formula I include, but is not restricted to: (i) when  $n = 0$ ,

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

22

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)  $H_2$ , Pd/graphite methanol, Ishikawa F, Saegusa J, Inamura K, Sakuma K, Ashida S H I-I, *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)  $NaBH_4/SbCl_3$  or  $NaBH_4/BiCl_3$ , Ren P D, Pan S F, Dong T W, Wu S H, *Synthetic commun.* 1995, 25, 3799-3803; (ii)  $(NH_4)_2SO_4-Mg/Al/Bi$ , 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, Beiler 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.

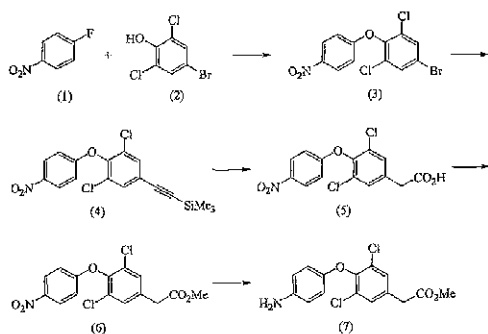
30

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

23

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

20

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 amine 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, 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 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 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).

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).

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

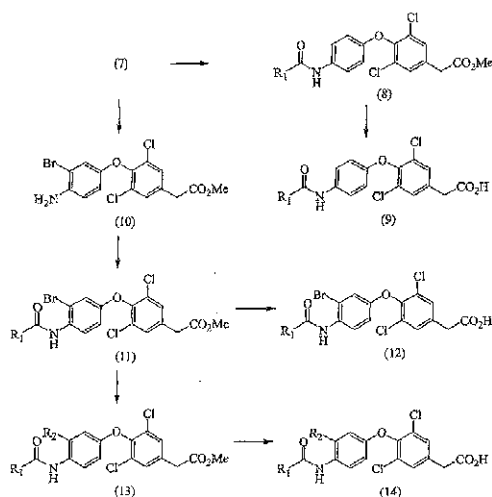
30

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

25

Scheme 2



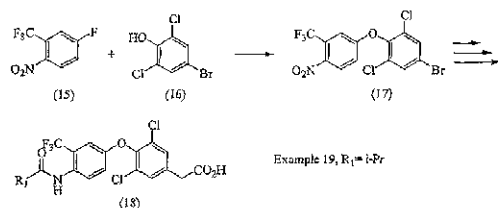
- 5 Alternative synthetic strategies for the preparation of Examples where  $R_3$  is not hydrogen can be realized by those who are skilled in the art. For example, Scheme 3 shows how a  $R_2$ -substituent can be present prior the formation of the biaryl ether. Standard coupling procedures, as described above, might involve any substitution at the  $R_2$ -position. In one example, intermediate 15 is coupled with intermediate 16 to give
- 10 biarylether 17. Standard transformations as described above gives the end-products 18, where  $R_2 = CF_3$  (Example 19).

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

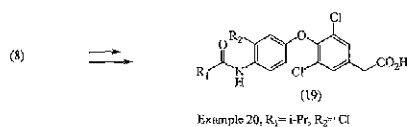
26

Scheme 3



In another example of an alternative strategy, amide 8 can be substituted at the R<sub>2</sub>-position by aromatic electrophilic substitution, using any one of the methods 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 literature and might be used here with successful results: (i) Benzyltrimethylammonium tetrachloroiodate, S Kajigaeshi et al, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1989, 62, 2096-2098; (ii) Calcium hypochlorite, S O Nwaukwa and P M Kechn, *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, Harland S J, Harrap K R, *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 468-472; and the like.

Scheme 4



A library of sulphonamides can also be prepared by parallel solution phase synthesis (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



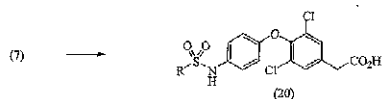
WO 01/98256

PCT/EP01/06815

27

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

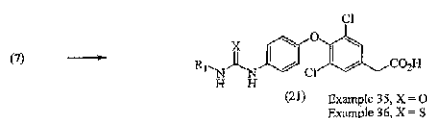


5

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 to give the end-products 21 (Examples 35-36).

10

## Scheme 6



Examples of compounds of formula I in which R<sub>5</sub> is an amide produced by coupling to 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 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 desired final amide products 22 (Example 9-14). The R' groups in the examples should

15

20

25

WO 01/98256

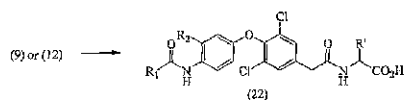
PCT/EP01/06815

28

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 R<sub>3</sub> = COOH and is connected to the aromatic ring by an intervening double bond (alkenyl carboxylic acid) or a -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 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 *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).

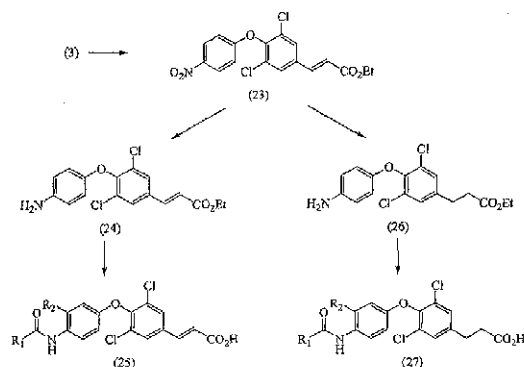
20

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

29

Scheme 8



Schemes 9 and 10 outline several alternative procedures for the preparation of analogues where the R<sub>1</sub> substituent is connected with the R<sub>2</sub> substituent via the available carbons, thus forming a 5 or 6 membered aza containing heterocyclic ring.

In scheme 9 internal Heck-coupling of intermediate 28, employing standard conditions, gives the oxindole 29, where R<sup>2</sup>= isopropylidene subsequently can be reduced to R<sup>2</sup>= 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<sup>2</sup> is possible and might include, but is not restricted to, alkyl, alkenyl and the like. As an alternative 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<sup>2</sup>.

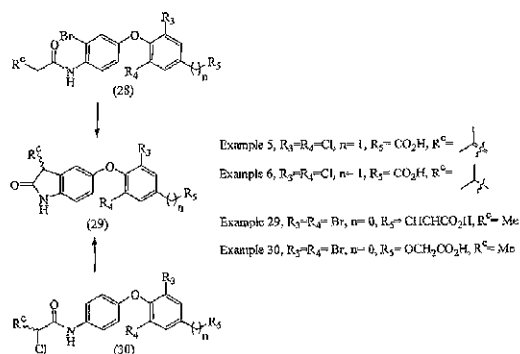
20

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

30

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
- 10 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.

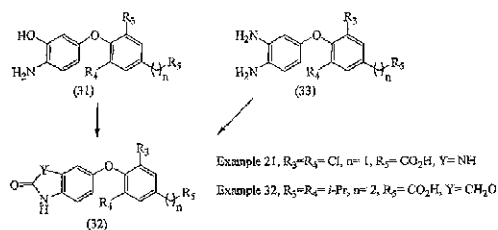
15

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

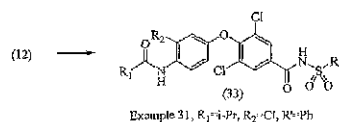
31

Scheme 10



Scheme 11 depicts a synthesis of compounds of formula I in which Z is  $-(CH_2)_n$ ,  $n=0$  and  $R_3$  is an acylsulfonylamide ( $-CONHSO_2R'$ ). In one exemplified procedure, a mixture of intermediate 12, a coupling reagent such as 3-ethyl-1-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimide hydrochloride (EDCI), and a base such as dimethylaminopyridine (DMAP) and the appropriate sulfonyl amide 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 sulfonylamides can be used in the present procedure to prepare further ligands which are sulfonylamides.

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 invention can have asymmetric centers at any of the carbon atoms including any one of the R substituents. Consequently, compounds of formula I can exist in enantiomeric or

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

32

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, 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 T<sub>4</sub>); 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.

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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

33

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.

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<sup>+</sup>/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  
 20 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.

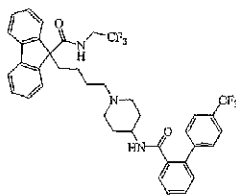
- 30 The most preferred MTP inhibitor is

9-[4-[4-[[2-(2,2,2-Trifluoroethoxy)benzoyl]amino]-  
 1-piperidinyl]butyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide:

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

34



The hypolipidemic agent may be an HMG CoA reductase inhibitor which includes, but 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 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 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 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 HMG CoA reductase inhibitors.



WO 01/98256

PCT/EP01/06815

35

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, a-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, fibric acid derivatives, such as fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, cinnofibrate 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 (Secholex®, Policexide®), as well as lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (an N-substituted ethanolamine derivative), imanixil (HOE-402), tetrahydrolipstatin (THL), istigmastanylphosphorylcholine (SPC, Roche), aminocyclodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulene derivative),
- 30 melinamide (Sumitomo), Sandoz S8-035, 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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

36

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, CI-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; "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 Rev.* (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-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, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Siskovic et al, *Curr. Med. Chem.* (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as 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-phenylcyclopentyl)methyl]ureas 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).

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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

37

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

5 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.

10 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 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.

15 The antidiabetic agent which may be optionally employed in combination with compounds of formula I of the invention may include biguanides, sulfonyl ureas, glucosidase inhibitors, thiazolidinediones and/or  $\alpha$ P2 inhibitors and/or PPAR  $\alpha$  agonists, PPAR  $\beta$  agonists or PPAR  $\alpha/\beta$  dual agonists, and/or SGLT2 inhibitors, or meglitinide.

20 The antidiabetic agent may be an oral antihyperglycemic agent preferably a biguanide 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, glimepiride or chlorpropamide, other known sulfonylureas or other antihyperglycemic agents which act on the ATP-dependent channel of the  $\beta$ -cells, with glyburide and glipizide being preferred.

30

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

38

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.

5 The oral antidiabetic agent may also be a glucosidase inhibitor such as acarbose (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.

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

15 The compounds of structure I may be employed in combination with a 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.

30 The compounds of structure I may also be employed in combination with a non-oral 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, glipizide, glipizide, chlorpropamide and gliclazide and the glucosidase inhibitors acarbose or  
5 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.

The antidiabetic agent may also be a PPAR  $\alpha/\gamma$  dual agonist such as disclosed by  
25 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  $\alpha$ 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.

5 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\*).

10 The compounds of formula I will be employed in a weight ratio to the PPAR  $\alpha$  agonist, PPAR  $\gamma$  agonist, PPAR  $\gamma/\alpha$  dual agonists, SGLT2 inhibitor and/or  $\alpha$ P2 inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.5:1 to about 5:1.

15 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.

20 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.

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.

30 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.

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

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.

- 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.

- 20 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.

- 25 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.

30

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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

42

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, 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.

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

#### Example 1

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 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



WO 01/98256

PCT/EP01/06815

43

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 (84 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  
10 (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.
- 15 (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.
- 25 (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  
30 dropwise addition of hydrogenperoxide (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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

44

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 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 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.

(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-cyclohexadione (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 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.

(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 hydrogencarbonate and brine. After concentration, the residue was recrystallised from a mixture of diethylether and petroleum ether, to give 40 mg (40 %) of methyl[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenyl] acetate.

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

45

(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  
 5 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 isobutryl 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-isobutyramido-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-isobutyramide-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-isobutyramido-3-phenylphenoxy)phenylacetic acid, m/z 458.

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

46

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

- 15 Methyl(3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-(3-methylcrotonylamido)phenoxy]phenyl) acetate  
 (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-oxo-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 %) 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 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)phenylacetyl]glycine

A solution of 3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid (70 mg), 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

30

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

48

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

- 5 N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]glycine. The ester was 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, 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 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

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

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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

49

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 (22%) of N-[3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)-  
 5 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-isobutyramido- phenoxy)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-isobutyramido-  
 25 phenoxy)phenylacetyl]valine, m/z 560.

Example 15

3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramido-3-methylphenoxy)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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

50

method described in Example 3. This gave 20 mg (23 %) of methyl(3,5-dichloro-4-(4-isobutyramido-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-methylphenoxy)phenylacetic acid, m/z 396.

5

Example 16

3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-trifluoroacetamidophenoxy)phenylacetic acid

Methyl(3,5-dichloro-4-(4-aminophenoxy)phenyl) acetate (60 mg) was reacted with 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-trifluoroacetamidophenoxy)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-phenoxy)phenylacetic acid.

15

Example 17

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

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 described in Example 1(i), to give 25 mg (64 %) of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylacetic acid.

25

Example 18

3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-*p*-fluorobenzamidophenoxy)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(i). This gave 50 mg (65 %) of 3,5-dichloro-4-(3-bromo-4-*p*-fluorobenzamidophenoxy)phenylacetic acid.

Example 19

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

(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)bromo- benzene.

(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-trifluoro- methylphenoxy)trimethylsilylacetylenebenzene.

(c) 3,5-Dichloro-4-(4-nitro-3-trifluoromethylphenoxy)trimethylsilylacetylene- benzene (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-trifluoromethyl- phenoxy)phenyl] acetate.

(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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

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-imidazoloxo)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-isobutyramido-3-nitrophenoxy)phenyl]acetate which was used in the next step without further purification.
- (b) Methyl[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramido-3-nitrophenoxy)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- imidazoloxo]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.

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

54

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-dichloro-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 dimethylformamide (30 mL) was stirred at 100°C for 16 hours. After filtration and concentration, the residue was purified on column (silica gel, *n*-butyl methyl ether/petroleum ether, 5:95) to  
 10 give 0.65 g (17 %) of ethyl(3,5-dichloro-4-[3-bromo-4-isobutyramidophenoxy]phenyl) cinnamate.

(b) A mixture of ethyl(3,5-dichloro-4-[4-nitrophenoxy]phenyl) cinnamate (0.65 g), tin(II)chloride dihydrate (1.0 g), ethylacetate (25 mL) and ethanol (25 mL) was heated at  
 15 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.

20 (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.

(d) Ethyl(3,5-dichloro-4-[4-amino-3-bromophenoxy]phenyl) cinnamate (70 mg) was  
 25 coupled with isobutyryl chloride (30 mg), using the method described in Example 1(ii). 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.

30

Example 23

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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

55

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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

56

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*-fluorobenzamidophenoxy]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*-fluorobenzamidophenoxy)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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

57

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-indoloxo)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 indichloride 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.

30

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

58

(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, stannic chloride (2 drops) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture 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-indoloxo)phenyl) cinnamate, which was hydrolysed using the method described in Example 1(i). This gave 35 mg of 3,5-dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxo)phenyl- cinnamic acid.

Example 30

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

(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 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 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 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), 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.

(e) Ethyl(3,5-dibromo-4-[4-nitrophenoxy]phenoxy) acetate (2.4 g), zinc 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 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 ether, 1:4), 0.5 g of ethyl(3,5-dibromo-4-[3-methyl-1,3-dihydro-2-oxo-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-oxo-5-indoloxyl)- phenoxyacetic acid.

25

#### Example 31

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 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

30

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, 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-benzoxazinoxy-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 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), 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 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/petroleum ether, 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. 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

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

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

10

(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 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.

15

(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 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.

20

(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.

25

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 (5 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(i) 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

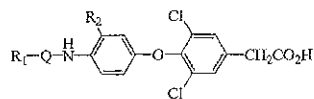
Method C: The appropriate sulfonyl chloride (3.0 equivalents) were placed in separate reaction vessels. To each reaction vessel was added pyridine (1 mL) in dichloromethane (0.5 mL). A solution of Example 1(f) or the methyl ester of Example 2 in dichloromethane (1 mL) was added to each reaction vessel,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

Deprotection: On completion of reaction, the solvent was concentrated, the residue dissolved in methanol (1 mL) 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 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-C<sub>8</sub>-5μ-21.5x50, flow 25 mL/minute).













Example	Method	R <sub>1</sub> -Q-	R <sub>2</sub>	MS	Yield <sup>d1</sup>	HPLC <sup>z</sup>
---------	--------	--------------------	----------------	----	---------------------	-------------------

25

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

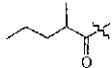

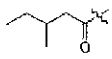
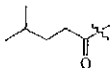

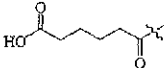
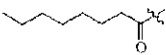
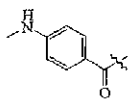
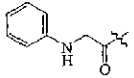
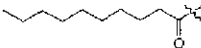
64

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

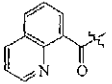
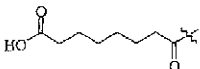
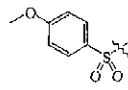
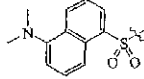



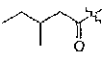
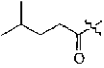
65

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

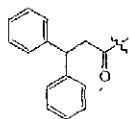
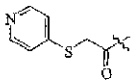
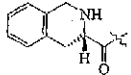
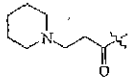

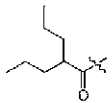
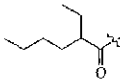

66

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 01/98256



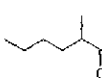

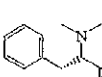



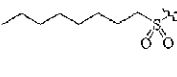

PCT/EP01/06815

		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

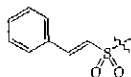
WO 01/98256

PCT/EP01/06815

69

80

C



H

479.0 37 5.33

<sup>1</sup>) Yield (%) calculated from starting material.<sup>2</sup>) Retention times in minutes, measured by using the same eluent as described for the purification step, but with a Zorbax-C<sub>18</sub>-5μ-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 MgSO<sub>4</sub>, 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 MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated at reduced pressure to give 3.2 mg (35 %) of
- 30 3,5-dichloro-4-[3-((E)-2-carboxyvinyl)-4-isobutyramidophenoxy]phenylacetic acid, 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  $IC_{50}$  of 0.2 to 10000 nM.

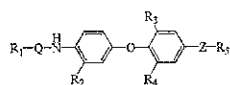
WO 01/98256

PCT/EP01/06815

71

## CLAIMS

5 1. Compounds of the general formula:



Structure 1

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

10

R<sub>1</sub> is selected from C<sub>6-15</sub> aryl; C<sub>6-15</sub> heteroaryl; C<sub>1-20</sub> alkyl; C<sub>2-20</sub> alkenyl; C<sub>2-20</sub> alkynyl; C<sub>3-15</sub> cycloalkyl, said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, being optionally substituted with 1, 2 or 3 groups R<sup>a</sup> which groups may be the same or different, said aryl and heteroaryl being optionally substituted with 1, 2 or 3 groups R<sup>b</sup> which groups may be the same or different;

15

R<sub>2</sub> is selected from hydrogen; halogen; -NO<sub>2</sub>; -CN; C<sub>6-10</sub> aryl; C<sub>3-10</sub> heteroaryl; C<sub>1-10</sub> alkyl; C<sub>3-5</sub> cycloalkyl; C<sub>2-10</sub> alkenyl; C<sub>2-10</sub> alkynyl, said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl optionally substituted with 1, 2 or 3 groups R<sup>a</sup> which groups may be the same or different, said aryl, heteroaryl optionally substituted with 1, 2 or 3 groups of R<sup>b</sup> which groups may be the same or different;

20

R<sub>1</sub> can be linked through the available atoms to position R<sub>2</sub>, thus forming an aza containing C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> heterocyclic ring, saturated or partially unsaturated, and optionally substituted with 1, 2 or 3 groups of R<sup>a</sup> which groups may be the same or different;

25

Q is selected from -CO-; -SO-; -SO<sub>2</sub>-; -NHCS- or -NHCO-;

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

72

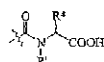
R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from: halogen; C<sub>1-4</sub> alkyl; C<sub>3-4</sub> cycloalkyl; C<sub>2-4</sub> alkenyl; and C<sub>2-4</sub> alkynyl; said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, or a bioisosteric equivalent thereof and optionally substituted with 1, 2 or 3 groups R<sup>d</sup> which groups may be the same or different;

Z is selected from: -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-; -CH=CH-; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-; and -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

n is 0, 1, 2 or 3;

m is 1 or 2;

R<sub>3</sub> is independently selected from: carboxylic acid (-CO<sub>2</sub>H); phosphonic acid (-PO(OH)<sub>2</sub>); phosphinic acid (-PO(OH)NH<sub>2</sub>); sulphonic acid (-SO<sub>3</sub>H); hydroxamic acid (-CONHOH); oxamic acid (-NHCOCO<sub>2</sub>H); malonamic acid (-NHCOCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); acylsulphonamide (-CONHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>); and a carboxylic acid amide (-CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>) 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-amino acid stereoisomers such that the general structure -CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> can be represented by:



R\* is any of the side chains found in the naturally occurring α-amino acids, including those examples wherein R<sup>1</sup> and R\* are connected to form 4 to 8-membered rings (such as when R<sup>1</sup> and R\* comprise consecutive -(CH<sub>2</sub>)- groups to form proline or homoproline);

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

R<sup>d</sup> is selected from: hydrogen; halogen; -CN; -CO<sub>2</sub>H; -CHO; -NO<sub>2</sub>; C<sub>6-10</sub> aryl; C<sub>5-10</sub> heteroaryl; C<sub>1-4</sub> alkoxy; C<sub>2-4</sub> alkenoxy; C<sub>2-4</sub> alkynoxy; C<sub>6-10</sub> aryloxy; C<sub>5-10</sub> heteroaryloxy; C<sub>1-4</sub> alkylthio; C<sub>2-4</sub> alkenylthio; C<sub>2-4</sub> alkynylthio; C<sub>6-10</sub> arylthio;

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

73

$C_{5-10}$  heteroarylthio;  $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ ;  $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ ;  $-N(C_{2-6} \text{ alkenyl})_2$ ;  
 $-NH(C_{2-6} \text{ alkenyl})$ ;  $-N(C_{6-10} \text{ aryl})_2$ ;  $-NH(C_{6-10} \text{ aryl})$ ;  $-N(C_{5-10} \text{ heteroaryl})_2$ ;  
 $-NH(C_{5-10} \text{ heteroaryl})$ ;  $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{2-6} \text{ alkenyl})$ ;  $-N(C_{1-6} \text{ alkyl})(C_{6-10} \text{ aryl})$ ;  
 $-N(C_{1-6} \text{ alkyl})(C_{5-10} \text{ heteroaryl})$ ;  $-N(C_{2-4} \text{ alkenyl})(C_{6-10} \text{ aryl})$ ;  $-N(C_{2-6}$   
 5  $\text{alkenyl})(C_{5-10} \text{ heteroaryl})$ ;  $-N(C_{6-10} \text{ aryl})(C_{5-10} \text{ heteroaryl})$  or a bioisosteric  
 equivalent thereof;

$R^b$  is selected from: hydrogen; halogen;  $-CN$ ;  $-CO_2H$ ;  $-CHO$ ;  $-NO_2$ ;  $-OH$ ;  $C_{1-4}$   
 alkyl;  $C_{2-4}$  alkenyl;  $C_{2-4}$  alkynyl;  $C_{1-4}$  alkoxy;  $C_{2-4}$  alkenoxy;  $C_{2-4}$  alkynoxy;  
 10  $C_{6-10}$  aryloxy;  $C_{5-10}$  heteroaryloxy;  $C_{1-4}$  alkylthio;  $C_{2-4}$  alkenylthio;  $C_{2-4}$   
 alkynylthio;  $C_{6-10}$  arylthio;  $C_{5-10}$  heteroarylthio;  $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ ;  $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ ;  
 $-N(C_{2-6} \text{ alkenyl})_2$ ;  $-NH(C_{2-6} \text{ alkenyl})$ ;  $-N(C_{6-10} \text{ aryl})_2$ ;  $-NH(C_{6-10} \text{ aryl})$ ;  $-N(C_{5-10}$   
 heteroaryl) $_2$ ;  $-NH(C_{5-10} \text{ heteroaryl})$ ;  $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{2-6} \text{ alkenyl})$ ;  $-N(C_{1-6}$   
 alkyl)( $C_{6-10} \text{ aryl})$ ;  $-N(C_{1-6} \text{ alkyl})(C_{5-10} \text{ heteroaryl})$ ;  $-N(C_{2-4} \text{ alkenyl})(C_{6-10} \text{ aryl})$ ;  
 15  $-N(C_{2-6} \text{ alkenyl})(C_{5-10} \text{ heteroaryl})$ ;  $-N(C_{6-10} \text{ aryl})(C_{5-10} \text{ heteroaryl})$  or a  
 bioisosteric equivalent thereof;

$R^c$  is selected from: hydrogen;  $C_{1-4}$  alkyl;  $C_{2-4}$  alkenyl;  $C_{2-4}$  alkynyl or a  
 bioisosteric equivalent;

$R^d$  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:

$R_1$  is selected from  $C_{6-10}$  aryl,  $C_{5-9}$  heteroaryl,  $C_{1-10}$  alkyl,  $C_{2-10}$  alkenyl or  $C_{2-10}$   
 alkynyl or  $C_{3-10}$  cycloalkyl;

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

74

$R_2$  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,  $C_{2-9}$  heteroaryl,  $C_{1-10}$  alkyl,  $C_{3-10}$  alkenyl or  $C_{2-10}$  alkynyl or  $C_{2-10}$  cycloalkyl;

10  $R_2$  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  $-CO_2H$ ;

15  $R^a$  is hydrogen, halogen,  $-CO_2H$ ,  $C_6$  aryl,  $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ ;

$R^b$  is hydrogen, halogen,  $-CO_2H$ ,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ ;

$n$  is 1 or 2.

4. The compounds as defined in claim 1 wherein:

20  $R_1$  is selected from:  $C_{3-5}$  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 asymmetric centers and can exist in the form of racemates, single and multiple  
enantiomers, as individual diastereomers, with all possible isomers, and  
mixtures thereof.



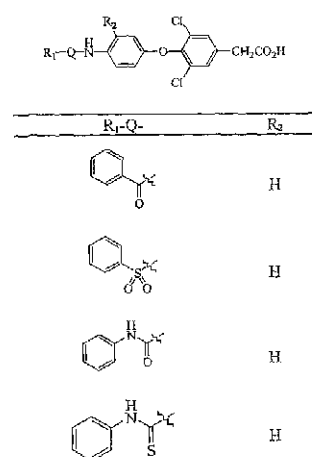
6. The compounds as defined in Claim 1-5 which is:
- 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
- 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
- 5 3,5-Dichloro-4-(3-phenyl-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
- 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[3-methylcrotonylamido]phenoxy)phenylacetic acid;
- 3,5-Dichloro-4-(3-isopropylidene-1,3-dihydro-2-oxo-5-indoloxo)phenylacetic acid
- 10 3,5-Dichloro-4-(3-isopropyl-1,3-dihydro-2-oxo-5-indoloxo)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;
- 15 L-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylacetyl]valine;
- N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramido-3-bromophenoxy)phenylacetyl]glycine;
- L-Methyl-N-[3,5-dichloro-4-(4-isobutyramido-3-bromophenoxy)phenylacetyl]-alanine;
- L-N-[3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramido-3-bromophenoxy)phenylacetyl]valine;
- 20 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramido-3-methylphenoxy)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-isobutyramido-3-trifluoromethylphenoxy)phenylacetic acid;
- 3,5-Dichloro-4-(3-chloro-4-isobutyramidophenoxy)phenylacetic acid;
- 3,5-Dichloro-4-(1,3-dihydro-2-oxo-5-imidazoloxo)phenylacetic acid;
- 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylcinnamic acid;
- 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylcinnamic acid;
- 30 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)phenylpropionic acid;

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

76

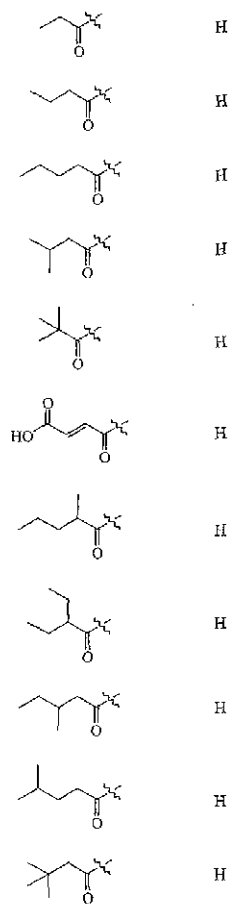
- 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-*p*-fluorobenzamidophenoxy)phenylpropionic acid;  
 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylpropionic acid;  
 5 3,5-Dichloro-4-(4-isobutyramidophenoxy)phenylpropionic acid;  
 3,5-Dichloro-4-(4-[2-chloropropionamido]phenoxy)phenylcinnamic acid;  
 3,5-Dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxo)phenylcinnamic acid;  
 3,5-Dibromo-4-(3-methyl-1,3-dihydro-2-oxy-5-indoloxo)phenoxyacetic acid;  
 3,5-Diisopropyl-4-(7-2H-1,4-benzoxazinoy-3(4H)-one)phenylpropionic acid;  
 10 3,5-Dichloro-4-[3-((*E*)-2-carboxyvinyl)-4-isobutyramidophenoxy]phenylacetic acid;  
 3,5-Dichloro-4-(3-bromo-4-isobutyramidophenoxy)benzoyl  
 phenylsulfonamide;  
 15 and the compounds showed in the table below,



WO 01/98256

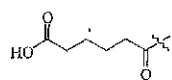
PCT/EP01/06815

77

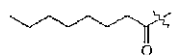


PCIT/EP01/E6815

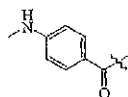
78



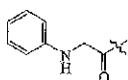
H



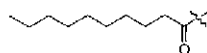
H



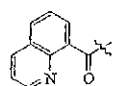
H



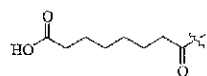
H



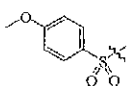
H



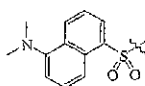
H



H



H

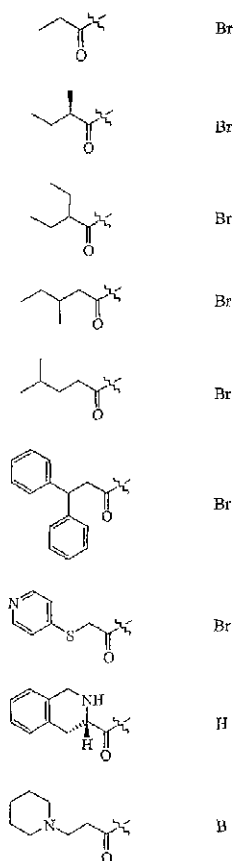


H

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

79



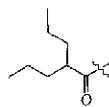
WO 01/98256

PCT/EP01/06815

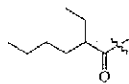
80



H



H



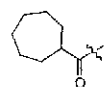
H



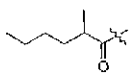
H



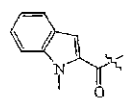
H



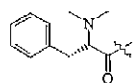
H



H



H

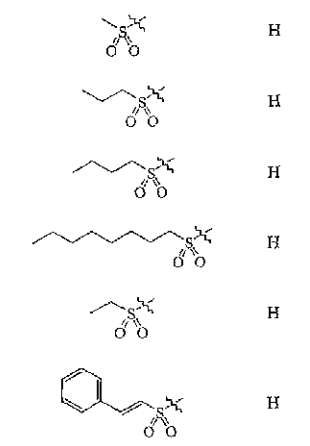


H

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.
- 10 10. A method for preventing, inhibiting or treating a disease dependent on the expression of a  $T_3$  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.
- 15

WO 01/98256

PCT/EP01/06815

82

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, Demier'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  $T_1$  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, Demier'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		Inventor's Application No. F 01/06815
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07C233/25 C07C233/27 C07D209/34 C07C235/34 C07C233/75 C07D235/26 A61K31/195 A61K31/40 A61K31/41		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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 base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
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 "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "U" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "X" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or obvious in view of the document "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of making of the international search report
26 October 2001		12/11/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5010 Patentlaan 2 NL - 2280 HW Rijswijk Tel: (+31-70) 840 2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 840-3010		Authorized officer  Seufert, G

Form PCT/ISearch (second of set) July 1999

International Application No. PCT/JP 01/05815

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				
Information on patent family members				
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5883294	A	16-03-1999	AU 7823498 A	04-01-1999
			EP 0991618 A1	12-04-2000
			WO 9857919 A1	23-12-1998
EP 0580550	A	26-01-1994	AT 159515 T	15-11-1997
			AU 4208193 A	27-01-1994
			CA 2100817 A1	22-01-1994
			DE 69314718 D1	27-11-1997
			DE 69314718 T2	26-02-1998
			DK 580550 T3	02-02-1995
			EP 0580550 A1	26-01-1994
			ES 2108855 T3	01-01-1998
			FI 933260 A	22-01-1994
			GR 3025517 T3	27-02-1998
			HU 64512 A2	28-01-1994
			JP 6172275 A	21-06-1994
			NO 932614 A	24-01-1994
			NZ 248181 A	27-11-1995
			US 5401772 A	28-03-1995
			US 5569674 A	29-10-1996
			US 5654468 A	05-08-1997
			ZA 9305196 A	07-07-1994
WO 9605190	A	22-02-1996	AT 172460 T	15-11-1998
			AU 694551 B2	23-07-1998
			AU 3345595 A	07-03-1996
			CA 2197185 A1	22-02-1996
			DE 69505542 D1	26-11-1998
			DE 69505542 T2	02-06-1999
			DK 775129 T3	28-06-1999
			WO 9605190 A1	22-02-1996
			EP 0775129 A1	28-05-1997
			ES 2123287 T3	01-01-1999
			JP 10504297 T	28-04-1998
			US 5854282 A	29-12-1998

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	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 - 1 4 2 4 0 コルサンガルバゲン 5 3

(72)発明者 リテン, クリス

スウェーデン ツンバ エス - 1 4 7 5 2 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 - 1 1 8 2 7 モレガタン 1 0  
(72)発明者 ガルグ, ニーラジ  
スウェーデン ツンバ エス - 1 4 7 5 2 バルクバゲン 1 5

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		