

一种芳香化合物、其制备方法及其应用

本申请要求申请日为 2021 年 3 月 4 日的中国专利申请 2021102648447 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于化学医药技术领域，具体涉及一种芳香化合物、其制备方法及其应用。

背景技术

甲状腺是位于颈部基部的蝴蝶状器官。甲状腺释放控制人体基础新陈代谢的激素，即甲状腺激素，因而控制我们身体使用能量的方式。甲状腺激素调节重要的身体功能，包括：呼吸，心率，中枢和周围神经系统，体重，肌肉力量，月经周期，体温，胆固醇水平等等。

甲状腺激素受体(THR)受体属于可以被甲状腺激素 T3 诱导表达的核受体超级家族。甲状腺激素受体的主要亚型 $THR\alpha-1$ 、 $THR\beta-1$ 和 $THR\beta-2$ 主要负责介导甲状腺激素作用，对人体生长发育和新陈代谢至关重要。 $THR\beta-1$ 在所有组织中广泛表达，但在脑，甲状腺，肝脏和肾脏中比较突出，而 $THR\beta-2$ 主要在脑下垂体前叶，脑下丘，视网膜，发育中的脑和内耳中以组织特异性方式表达。

甲状腺激素的生理作用几乎影响到每个器官系统。临床上，这些影响表现为脂质代谢的改变和对心血管发育的效应。甲状腺激素具有降低胆固醇，改善血脂特征和治疗肥胖等有益作用。甲状腺激素类似物能够通过降低低密度脂蛋白(LDL)-胆固醇，增加高密度脂蛋白(HDL)胆固醇再摄取，刺激反向胆固醇转运和降低血浆甘油三酯等，改善脂质谱。

由于 $THR\beta-1$ 是肝脏中主要的甲状腺激素受体的同工型，如果 $THR\beta-1$ 的正常活性被其突变体抑制，可以推测其导致代谢异常。此外，甲状腺激素也调节载脂蛋白 B。载脂蛋白 B 是极低密度脂蛋白(VLDL)的主要蛋白质成分。一些研究表明，除了刺激脂质氧化途径外，甲状腺激素抑制脂质液滴作为脂质储存的途径，并促进脂质液滴作为 VLDL 的脂质体的部分分泌。

研究表明与甲状腺功能完全正常的患者相比，甲状腺功能低下的患者患有非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和晚期纤维化的比例明显较高(NASH, 52.4% vs 37.2%; 晚期纤维化, 21.0% vs 10.6%; $P < 0.01$)。此外，与甲状腺功能低水平的患者相比，亚临床甲状腺功能减退患者的 NASH 和晚期纤维化患者明显增多(NASH, 57.6% vs 48.8%; 晚期纤维化, 25.4% vs 17.9%; $P < 0.01$)。NASH 患者的血清促甲状腺激素水平明显高于正常组。另外，甲状腺功能检查证实慢性肝病患者存在着几种甲状腺功能异常。此外，甲状腺功能减退与 NASH 和与之相关与其它已知的代谢危险因素无关，即甲状腺功能减退是导致 NASH 的一个独立危险因素。

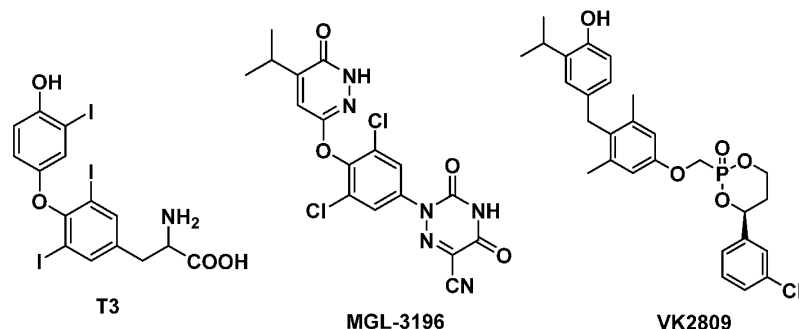
如果能将甲状腺激素过量的有害影响与对降低胆固醇和血脂的潜在有益作用分开，就有希望开发获得强效的新型药物。考虑到非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和 NASH 大致三个阶段的发展历程：即脂肪沉积，肝炎-肝细胞死/凋亡，纤维化/肝硬化，其治疗策略应该包括至少三个方面：即降低或消

除肝脂肪沉积；控制和压制持续的肝区炎症/减少肝细胞死亡；阻止纤维化进展或降解已形成的纤维/细胞外基质以逆反纤维化过程。这三个方面中，又以降低或消除脂肪沉积，控制和压制持续的炎症/减少肝细胞死亡为重中之重。NAFLD/NASH 从根本上讲是一个代谢综合症，与脂肪代谢紊乱，胰岛素抵抗/2 型糖尿病等密切相关。同时，这些代谢紊乱和脂肪沉积导致炎症；炎症则导致肝细胞死/凋亡；而肝细胞死/凋亡自然发展导致纤维化/肝硬化。目前处于 III 期临床试验阶段的药物绝大多数均以降低或消除脂肪沉积/变性，控制和压制持续的炎症/减少肝细胞死亡为药理作用机制。

综上，对 THR- β 靶标开发选择性的口服的小分子激动剂是一个非常有潜力的策略，在这方面国际上已经有两个先行者。其中，美国 Madrigal 制药公司旗下候选药物 MGL-3196 在经活检证实为非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的患者中进行的 II 期临床试验获得了积极的结果。MGL-3196 是一个每日口服一次的肝脏特异的甲状腺激素受体亚型（THR- β ）选择性激动剂。在临床研究中，使用 MRI-PDFF（一种非侵入性成像测试）测定的肝脏脂肪的百分比变化作为主要临床终点，显示了统计学上显著的积极结果，肝脏脂肪减少 30% 以上，且与肝脏活组织检验上 NASH 的改善之间存在高度的相关性。在 MGL-3196 治疗的患者中观察到 ALT 和 AST 具有统计学意义的显著降低，另外多个次要终点如 LDL-C，甘油三酯，载脂蛋白 B 和脂蛋白 a 等也都表现出统计学上的显著改善。这些临床指标都与 NASH 患者的临床状况有关联。2019 年该药已经进入了临床 III 期研究。

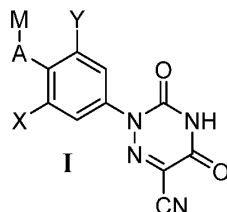
此外，Viking Therapeutics 公司也开发了一个具有甲状腺激素受体 β 亚型（THR- β ）选择性的口服小分子激动剂 VK2809（或 MB07811）。该药物目前正在原发性高胆固醇血症和非酒精性脂肪性肝病患者中进行临床 II 期研究。结果显示，接受 VK2809 治疗患者的 LDL-C 水平显著下降 20% 或更多。治疗 12 周可显著降低 NAFLD 患者的 LDL-C 水平，并改善其肝脏脂肪含量。

由于 MGL-3196 和 VK2809 降低脂肪沉积/变性的效果显著，业内预测甲状腺激素受体 β 亚型（THR- β ）激动剂在治疗 NAFLD/NASH 及代谢综合症上极具潜力。

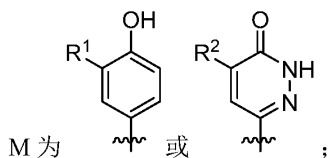


缺陷,为此,本发明提供了一种芳香化合物、其制备方法及其应用。该类激动剂对 THR- β 的激动活性显著强于目前临床在研的药物 MGL-3196,且对 THR- α 亚型的选择的也明显高于 MGL-3196。在 NASH 疾病模型的动物实验中,某些化合物展现了良好的安全性、耐受性和对小鼠肝脏脂肪的降低作用及肝脏保护作用。

本发明提供了一种如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐,其结构如下所示:



其中, A 为 O 或 CH₂;



X 和 Y 独立地为氯、溴、碘、“I 的同位素 ¹²⁴I 或 ¹³¹I”或 C₁~C₆ 烷基;

R¹ 为氢、C₁~C₆ 烷基、C₂~C₆ 烯基、“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”、“一个或多个氟取代的 C₂~C₆ 烯基”、“一个或多个氘取代的 C₁~C₆ 烷基”或“一个或多个氘取代的 C₂~C₆ 烯基”;

R² 为 C₂~C₆ 烯基、“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”、“一个或多个氟取代的 C₂~C₆ 烯基”、“一个或多个氘取代的 C₁~C₆ 烷基”或“一个或多个氘取代的 C₂~C₆ 烯基”。

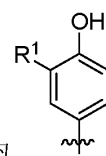
在某一方案中,所述的如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐里的某些取代基可进一步具有下述的定义,下文未涉及的取代基的定义如本发明任一方案所述(以下简称为“在某一方案中”):

其中, A 为 O 或 CH₂;

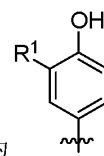
X 和 Y 独立地为氯、溴、碘或 C₁~C₆ 烷基;

M 为 ; R¹ 为氢、C₁~C₆ 烷基、C₂~C₆ 烯基、“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”、“一个或多个氟取代的 C₂~C₆ 烯基”、“一个或多个氘取代的 C₁~C₆ 烷基”或“一个或多个氘取代的 C₂~C₆ 烯基”;

或者, M 为 ; R² 为“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”。



在某一方案中, 其中, A 为 O; X 和 Y 独立地为氯、溴或碘; M 为 ; R¹ 为 C₂~C₆ 烯基或“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”。

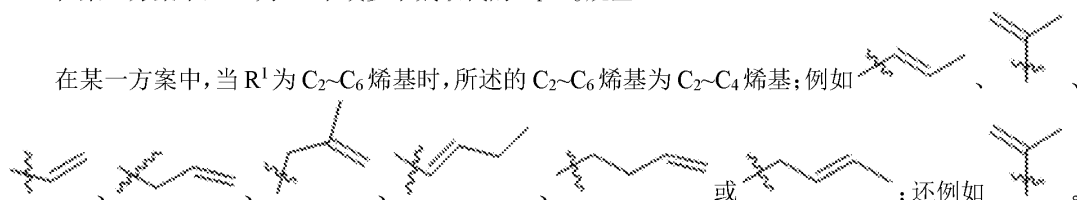


在某一方案中, 其中, A 为 O, X 和 Y 独立地为氯或溴; M 为 ; R¹ 为 C₂~C₆ 烯基或“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”。

在某一方案中, X 和 Y 独立地为氯、溴、碘或 CH₃。

在某一方案中, R¹ 为 C₂~C₆ 烯基或“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”。

在某一方案中, R² 为“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”。

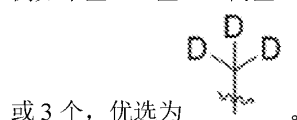


在某一方案中, 当 R¹ 为 C₁~C₆ 烷基时, 所述的 C₁~C₆ 烷基为 C₁~C₄ 烷基; 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 优选为异丙基。

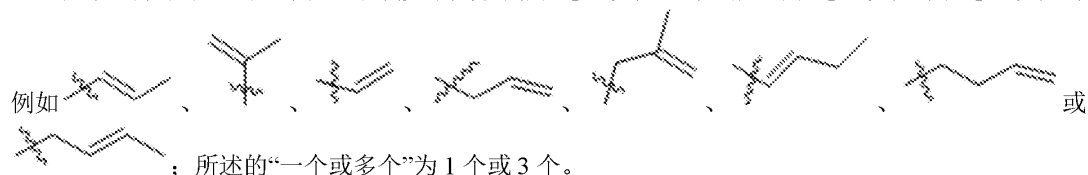
在某一方案中, 当 R¹ 为“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”时, 所述的 C₁~C₆ 烷基为 C₁~C₄ 烷基; 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 所述的“一个或多个”为 1 个



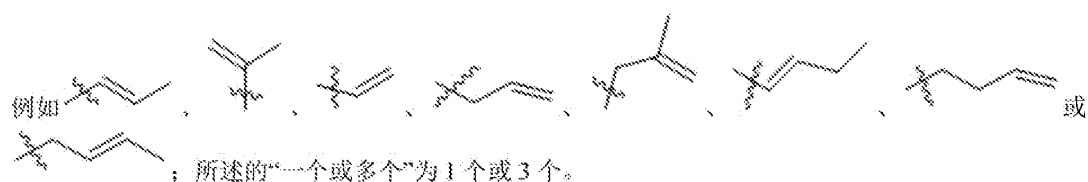
在某一方案中, 当 R¹ 为“一个或多个氘取代的 C₁~C₆ 烷基”时, 所述的 C₁~C₆ 烷基为 C₁~C₄ 烷基; 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 所述的“一个或多个”为 1 个

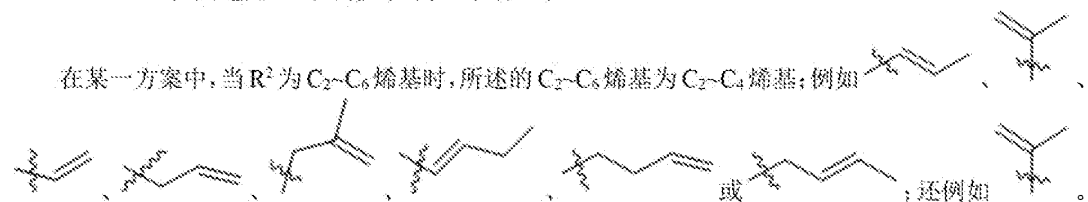
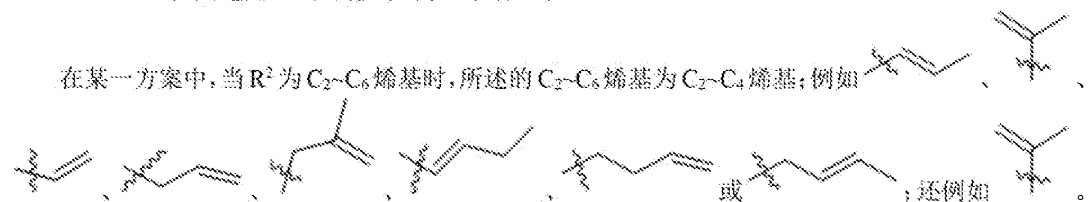


在某一方案中, 当 R¹ 为“一个或多个氟取代的 C₂~C₆ 烯基”时, 所述的 C₂~C₆ 烯基为 C₂~C₄ 烯基;

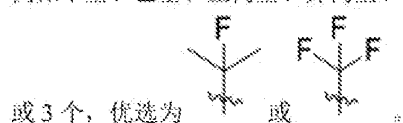


在某一方案中, 当 R¹ 为“一个或多个氘取代的 C₂~C₆ 烯基”时, 所述的 C₂~C₆ 烯基为 C₂~C₄ 烯基;

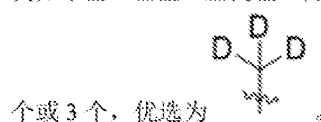
例如  ；所述的“一个或多个”为1个或3个。

在某一方案中，当 R^2 为 C_2-C_6 烯基时，所述的 C_2-C_6 烯基为 C_2-C_4 烯基；例如  ；还例如  。

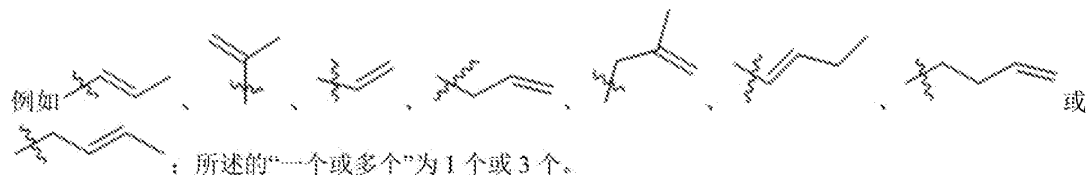
在某一方案中，当 R^2 为“一个或多个氟取代的 C_1-C_6 烷基”时，所述的 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基；例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；所述的“一个或多个”为1个

或3个，优选为  。

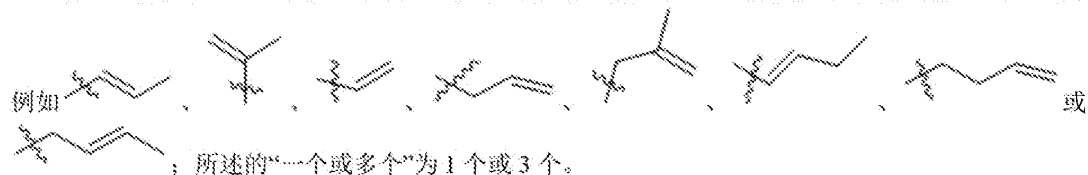
在某一方案中，当 R^2 为“一个或多个氘取代的 C_1-C_6 烷基”时，所述的 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基；例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；所述的“一个或多个”为1

个或3个，优选为  。

在某一方案中，当 R^2 为“一个或多个氟取代的 C_2-C_6 烯基”时，所述的 C_2-C_6 烯基为 C_2-C_4 烯基；

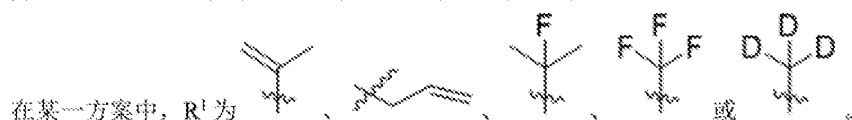
例如  ；所述的“一个或多个”为1个或3个。

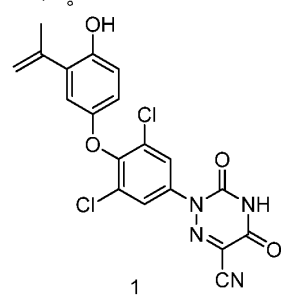
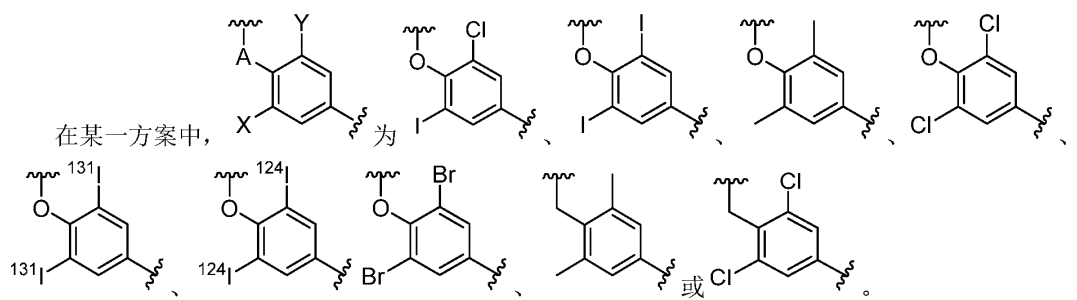
在某一方案中，当 R^2 为“一个或多个氘取代的 C_2-C_6 烯基”时，所述的 C_2-C_6 烯基为 C_2-C_4 烯基；

例如  ；所述的“一个或多个”为1个或3个。

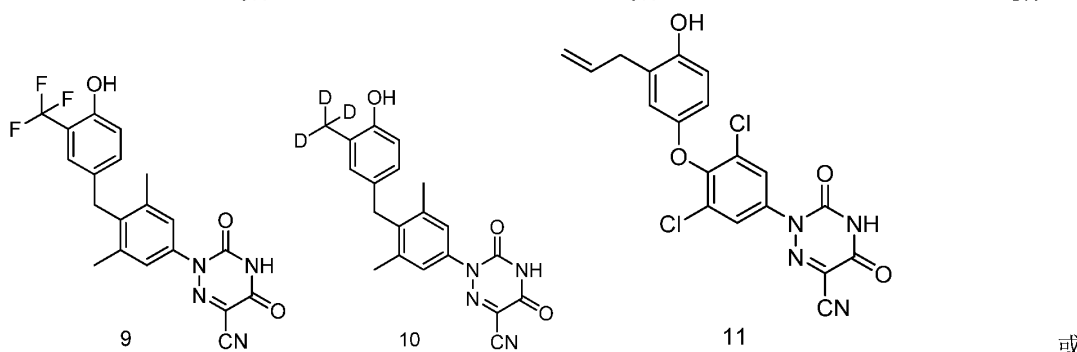
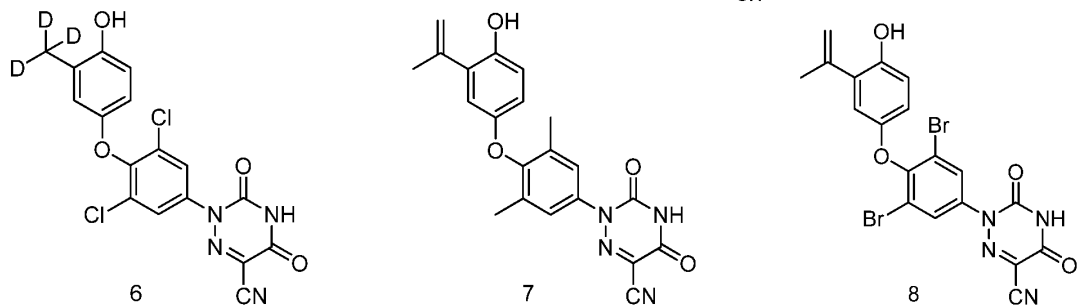
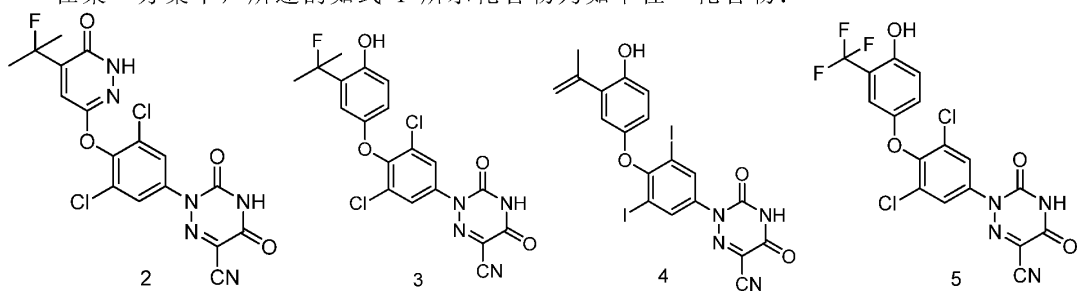
在某一方案中，当 X 为 C_1-C_6 烷基时，所述的 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基；例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；优选为甲基。

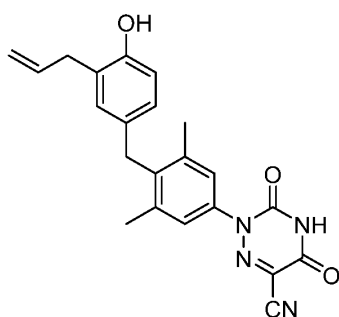
在某一方案中，当 Y 为 C_1-C_6 烷基时，所述的 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基；例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；优选为甲基。

在某一方案中， R^1 为  。



在某一方案中，所述的如式 I 所示化合物为如下任一化合物：

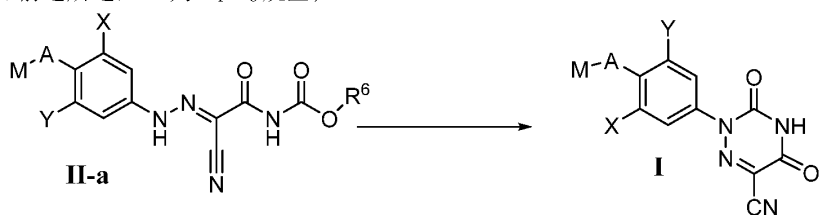




12

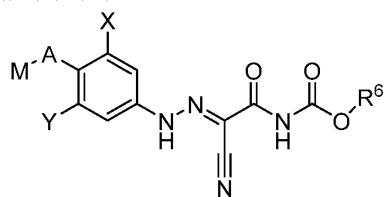
本发明中,所述的如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐,可通过包括与化学领域公知方法相似的方法合成,其步骤和条件可参考本领域类似反应的步骤和条件,特别是根据本文说明进行合成。起始原料通常是来自商业来源,或可使用本领域技术人员公知的方法(通过 SciFinder、Reaxys 联机数据库得到)容易地制备。

本发明还提供了一种如式 I 所示化合物的制备方法,其包括如下步骤:溶剂中,在碱存在下,将如式 II-a 所示的化合物进行如下所示的关环反应,得到如式 I 所示的化合物,即可;其中, M、X、Y 和 A 的定义如前述所述, R^6 为 C_1 - C_6 烷基;



在某一方案中,当 R^6 为 C_1 - C_6 烷基时,所述的 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_4 烷基;例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、伯丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;例如乙基。

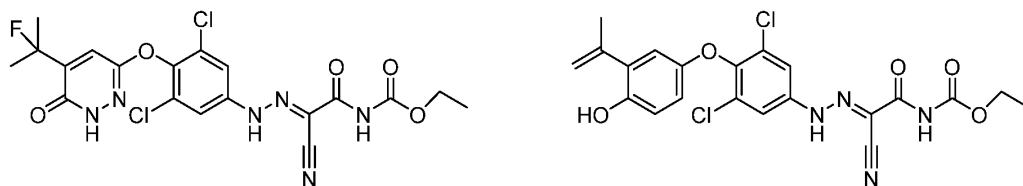
本发明还提供了一种如式 II-a 所示化合物,

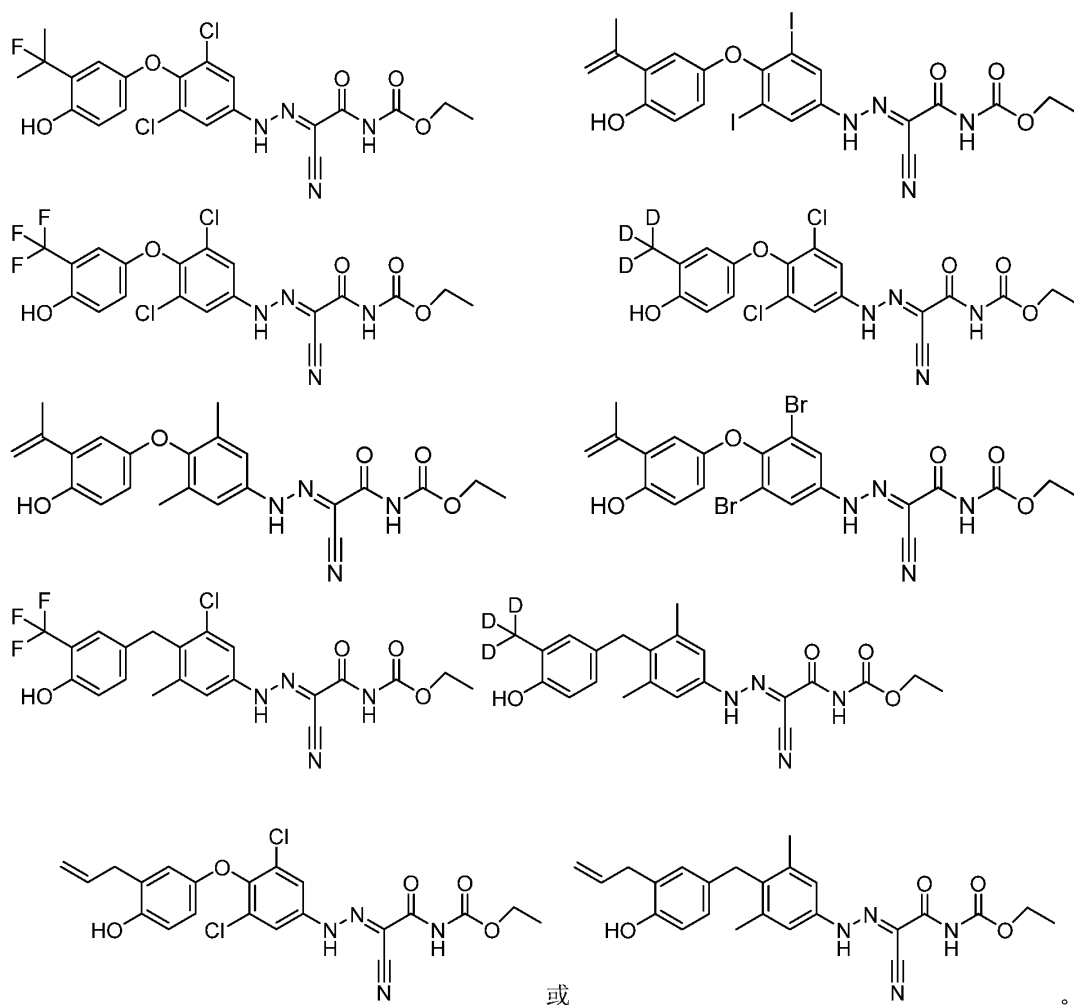


II-a

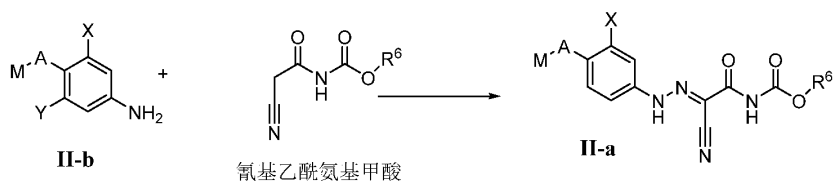
其中, M、A、X、Y 和 R^6 的定义如前述所述。

在某一方案中,所述的如式 II-a 所示化合物为如下任一化合物:





本发明还提供了一种如式 II-a 所示的化合物的制备方法,其包括如下步骤:溶剂中,在酸存在下,将如式 II-b 所示的化合物与亚硝酸钠进行重氮化反应,再与氰基乙酰氨基甲酸反应进行如下式所示的反应,得到如式 II-a 所示化合物;其中, M、A、X、Y、和 R⁶ 的定义如前述所述;



本发明提供了一种药物组合物,其包括物质 A 和一种或多种药学上可接受的载体;所述的物质 A 为如前所述的如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐。在所述的药物组合物中,所述的如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐的用量可为治疗有效量。

所述的药学上可接受的载体(药用辅料)可为药物生产领域中广泛采用的那些辅料。辅料主要用于提供一个安全、稳定和功能性的药物组合物,还可以提供方法,使受试者接受给药后活性成分以所

期望速率溶出，或促进受试者接受组合物给药后活性成分得到有效吸收。所述的药用辅料可以是惰性填充剂，或者提供某种功能，例如稳定该组合物的整体 pH 值或防止组合物活性成分的降解。所述的药用辅料可以包括下列辅料中的一种或多种：粘合剂、助悬剂、乳化剂、稀释剂、填充剂、成粒剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂、助流剂、润湿剂、胶凝剂、吸收延迟剂、溶解抑制剂、增强剂、吸附剂、缓冲剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

本发明的药物组合物可根据公开的内容使用本领域技术人员已知的任何方法来制备。例如，常规混合、溶解、造粒、乳化、磨细、包封、包埋或冻干工艺。

本发明还提供了一种物质 B 在制备 THR- β 的激动剂中的应用，所述的物质 B 为如上所述的如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，或如上所述的药物组合物。

在所述的应用中，所述的 THR- β 的激动剂可用于哺乳动物生物体内；也可用于生物体外，主要作为实验用途，例如：作为标准样或对照样提供比对，或按照本领域常规方法制成试剂盒，为 THR- β 的激动效果提供快速检测。

本发明还提供了一种物质 B 在制备用于治疗 and/或预防与 THR- β 的相关疾病的药物中的应用，所述的物质 B 为如上所述的如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，或如上所述的药物组合物。

所述疾病为非酒精性脂肪性肝病、肥胖、肝纤维化、2 型糖尿病和原发性高胆固醇血症中的一种或多种。

除非另有说明，在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义：

术语“药学上可接受的”是指盐、溶剂、辅料等一般无毒、安全，并且适合于患者使用。所述的“患者”优选哺乳动物，更优选为人类。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与这类化合物的原型接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于：锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、锌盐、铋盐、铵盐、二乙醇胺盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与这类化合物的原型接触的方式获得酸加成盐。所述的药学上可接受的酸包括无机酸，所述无机酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、磷酸、亚磷酸、硫酸等。所述的药学上可接受的酸包括有机酸，所述有机酸包括但不限于：乙酸、丙酸、草酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、水杨酸、酒石酸、甲磺酸、异烟酸、酸式柠檬酸、油酸、单宁酸、泛酸、酒石酸氢、抗坏血酸、龙胆酸、富马酸、葡萄糖酸、糖酸、甲酸、乙磺酸、双羟萘酸（即 4, 4'-亚甲基-双(3-羟基-2-萘甲酸)）、氨基酸（例如谷氨酸、精氨酸）等。当本发明的化合物中含有相对酸性和相对碱性的官能团时，可以被转换成碱加成盐或酸加成盐。具体可参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)、或 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)。

当任意变量（例如 R^1 ）在化合物的定义中多次出现时，该变量每一位置出现的定义与其余位置出现的定义无关，它们的含义互相独立、互不影响。因此，若某基团被 1 个、2 个或 3 个 R^1 基团取代，也就是说，该基团可能会被最多 3 个 R^1 取代，该位置 R^1 的定义与其余位置 R^1 的定义是互相独立的。另外，取代基及/或变量的组合只有在该组合产生稳定的化合物时才被允许。

在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如， C_1 - C_6 烷基是指具有总共 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现，(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用，或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用，或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“治疗有效量”是指在给予患者时，足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、病症及其严重度、以及欲治疗患者的年龄而变化，可由本领域技术人员根据需要进行调整。

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本申请描述基团的结构式中所使用的“ $\frac{1}{2}$ ”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：

本发明提供了一种甲状腺激素受体激动剂、其制备方法及其应用。该类激动剂对 $THR-\beta$ 的激动活性显著强于目前临床在研的药物 MGL-3196，且对 $THR-\alpha$ 亚型的选择的也明显高于 MGL-3196。在 NASH 疾病模型的动物实验中展现了良好的安全性、耐受性和对小鼠肝脏脂肪的降低作用以及治疗 NASH 的潜在疗效。

附图说明

图 1 为效果实施例 3 给药 42 天的动物体重变化曲线；

图 2 为效果实施例 3 总胆固醇 (TCHO) 水平；

图 3 为效果实施例 3 低密度脂蛋白 (LDL) 水平；

图 4 为效果实施例 3 肝细胞气球样变评分；

图 5 为效果实施例 3 肝脏炎症评分；

图 6 为效果实施例 3 肝脏纤维化 (Ishak) 评分。

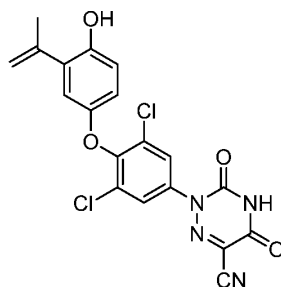
图 7 为效果实施例 3 肝脏 NAS 评分。

图 8 为效果实施例 4 给药 3 天动物体重变化曲线。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

实施例 1：2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(异丙烯基)苯氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈(化合物 1)



步骤 1：2-异丙烯基苯-1,4-二醇

氮气保护下，向 1,4-二氧化六环(100mL)中加入 2-溴苯-1,4-二醇(5.0g, 26.5mmol)、碳酸钾(11.0g, 79.4mmol)水溶液(20mL)、异丙烯基硼酸频哪醇酯(6.67g, 39.7mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.97g, 1.32mmol)。将混合物加热升温至 105°C，并在 105°C 搅拌 5 小时。反应完全后，将反应液降温至室温，减压浓缩除去 1,4-二氧化六环。向浓缩液中加入水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)，用 10%HCl 水溶液调 pH 至 2~3。混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取，合并有机相。有机相用饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥，过滤。滤液减压浓缩至干，得 2-异丙烯基苯-1,4-二醇粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=10:1~5:1)得目标产品 2.50g，收率 63%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.66-6.64 (m, 2H), 5.39 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 2.09 (s, 3H)。

步骤 2：4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚

向乙腈(50mL)中加入 2-异丙烯基苯-1,4-二醇(3.00g, 20.0mmol)、碳酸钠(7.57g, 71.4mmol)、1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(3.00g, 14.3mmol)。将混合物加热至 48°C，并在 48°C 搅拌 8 小时。反应完全后，将反应液降温至室温，减压浓缩除去乙腈。向浓缩物中加入水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)，用 10%HCl 水溶液调 pH 至 2~3。混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取，合并有机相。有机相用饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩至干，得 4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=20:1~15:1)得产物 2.85g，收率 59%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.41 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.08 (s, 3H)。

步骤 3：4-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚

向反应瓶中加入四氢呋喃(20mL)、无水甲醇(20mL)、4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚(2.85g, 8.38mmol)、氯化铵(4.48g, 83.8mmol)水溶液(20mL)、铁粉(2.82g, 50.3mmol)。将混合物加热至 70°C，并在 70°C 下搅拌 3 小时。反应完全后，反应液降温至室温。向反应液中加入水(50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)、乙酸乙酯(50mL)，搅拌 10 分钟后过滤。滤液用乙酸乙

酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠 (50mL) 洗涤, 然后无水硫酸镁干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得产物 2.42g, 收率 93%。[M+H]⁺: 310.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.68-6.67 (m, 3H), 6.59 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 5.38 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.72 (br s, 2H), 2.08 (s, 3H)。

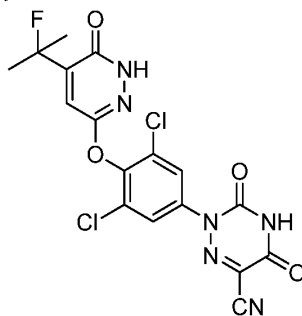
步骤 4: (2-氧基-2-(2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-异丙烯基苯氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯

向反应瓶中加入无水乙醇 (30mL), 6M 盐酸水溶液 (40mL), 4-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚 (2.40g, 7.74mmol)。将混合物降温至 5°C, 向混合物中滴加亚硝酸钠 (534mg, 7.74mmol) 水溶液 (3mL)。滴加完毕后, 混合物在 0~5°C 继续搅拌 30min。向反应液中滴加氧基乙酰氨基甲酸乙酯 (1.12g, 7.74mmol) 的吡啶 (30mL)、水 (40mL) 溶液, 混合物在 5°C 下搅拌 2h。反应完全后, 向反应液中加入水 (30mL)。过滤, 滤饼用水 (10mL×3) 淋洗。滤饼减压干燥, 得产物 2.7g, 收率 73%。[M+H]⁺: 477.2。

步骤 5: 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(异丙烯基)苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈

向反应瓶中加入冰乙酸 (30mL)、(2-氧基-2-(2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-异丙烯基苯氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯 (2.70g, 5.66mmol)、乙酸钠 (928mg, 11.3mmol)。将混合物加热升温至 118°C, 并在 118°C 下搅拌 3 小时。反应液降温至 60°C, 减压浓缩至干。浓缩物通过 C18 柱制备液相纯化 (流动相: 乙腈: 0.1%碳酸氢铵水溶液=20%~80%), 得产物 1.05g, 收率 43%。[M-H]⁻: 428.8。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.29 (br s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。

实施例 2: 2-(3,5-二氯-4-((5-(2-氟丙烷-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈 (化合物 2)



步骤 1: 3,6-二氯-4-(2-氟丙烷-2-基)哒嗪

将 3,6-二氯哒嗪 (17.6g, 118mmol)、2-氟-2-甲基丙酸 (25g, 236mmol) 加入至浓硫酸 (17.4g, 177mmol) 和水 (110mL) 的混合溶液中, 加热至 40°C, 搅拌 5min; 加入硝酸银 (2g, 11.8mmol), 加热至 62°C; 滴加过二硫酸铵 (45.8g, 210mmol) 和水 (220mL) 的混合溶液, 升温至 80°C 反应 1h。反应完毕后, 反应液降温至 0~15°C, 滴加氨水 (约 80mL) 调体系 pH 至 9; 加入异丙醚 (200mL) 萃取; 萃取液用亚硫酸氢钠 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩至干; 浓缩物通过

硅胶柱层析(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化,得3,6-二氯-4-(2-氟丙烷-2-基)哒嗪(15.9g,收率64.9%)。MS (ESI) m/z: 209.0 [M + H]⁺。

步骤2: 3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-氟丙烷-2-基)哒嗪-3-基)氧基)苯胺

将3,6-二氯-4-(2-氟丙烷-2-基)哒嗪(7.8g, 37.5mmol)、4-氨基-2,6-二氯苯酚(6.67g, 27.5mmol)、碳酸钾(20.7g, 150mmol)、CuI(4.27g, 22.5mmol)加入至DMSO(78mL)中,加热升温至90°C;在90°C下搅拌17h。反应完毕后,降温至室温。向反应体系中加入水(500mL)和乙酸乙酯(500mL),静置分液;有机相用饱和氯化钠洗涤,无水硫酸镁干燥;过滤,滤液减压浓缩至干;浓缩物经硅胶柱层析纯化,得3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-氟丙烷-2-基)哒嗪-3-基)氧基)苯胺粗品(12.5g)。MS (ESI) m/z: 350.0 [M + H]⁺。

步骤3: N-(3,5-二氯-4-((5-(2-氟丙烷-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)乙酰胺

将3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-氟丙烷-2-基)哒嗪-3-基)氧基)苯胺(12.4g, 35.8mmol)、乙酸钠(10.3g, 125mmol)加入至冰乙酸(170mL)中,加热至100°C;在100°C下,搅拌16h。反应完毕后,反应液降温至室温,用1M氢氧化钠水溶液调体系pH值至8-9;加入乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸镁干燥;过滤,滤液减压浓缩至干;浓缩物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1~2:1),得N-(3,5-二氯-4-((5-(2-氟丙烷-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)乙酰胺(2.28g, 两步收率16.3%)。MS (ESI) m/z: 373.1 [M + H]⁺。

步骤4 6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-(2-氟丙烷-2-基)哒嗪-3(2H)-酮

将N-(3,5-二氯-4-((5-(2-氟丙烷-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)乙酰胺(1.0g, 2.7mmol)、6N盐酸(24mL)加入至乙醇(20mL)中,加热至70°C;在70°C下搅拌2.5h。反应完毕后,将反应液降温至室温;过滤,用水淋洗滤饼,固体减压干燥,得6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-(2-氟丙烷-2-基)哒嗪-3(2H)-酮(749mg, 收率: 84%)。MS (ESI) m/z: 331.1 [M + H]⁺。

步骤5 (2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((5-(2-氟丙基-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯

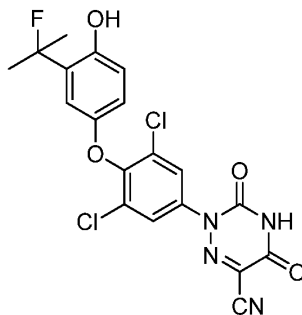
将6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-(2-氟丙烷-2-基)哒嗪-3(2H)-酮(500mg, 1.51mmol)加入至4N盐酸水溶液(22.5mL)中,降温至0°C;滴加0.26N亚硝酸钠水溶液(7.5mL),滴加完毕后,继续搅拌2h;反应完毕后,过滤。在0°C下,滤液滴加至氰基乙酰氨基甲酸乙酯(236mg, 1.51mmol)、吡啶(9.2mL)、水(30mL)的混合溶液中;在0°C下,搅拌1.5h;反应完毕后,过滤,滤饼分别用水(10mL)、石油醚(10mL)淋洗;滤饼减压干燥,得(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((5-(2-氟丙基-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(218mg, 收率29%)。MS (ESI) m/z: 498.1 [M + H]⁺。

步骤6 2-(3,5-二氯-4-((5-(2-氟丙烷-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈

向反应瓶中加入冰乙酸(4.8mL)、(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((5-(2-氟丙基-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(254mg, 0.5mmol)、乙酸钠(208mg, 2.5mmol)。将混合物加热升温至120°C,并在120°C下搅拌2小时。反应液降温至60°C,减压浓缩至干。浓缩物通

过 C18 柱制备液相纯化 (流动相: 乙腈: 水溶液=20%~95%), 得产物 55mg, 收率 24.2%。MS (ESI) m/z : 452.0 $[M + H]^+$ 。H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.79 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)。

实施例 3 2-(3,5-二氯-4-(3-(2-氟丙烷-2-基)-4-羟基苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈 (化合物 3)



步骤 1 4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(2-氟丙烷-2-基)苯酚

向乙腈 (50mL) 中加入 2-(2-氟丙烷-2-基)苯-1,4-二醇 (3.00g, 17.6mmol)、碳酸钠 (6.66g, 63mmol)、1,3-二氯-2-氟-5 硝基苯 (2.65g, 12.6mmol)。将混合物加热至 50°C, 并在 50°C 搅拌 8 小时。反应完全后, 将反应液降温至室温, 减压浓缩除去乙腈。向浓缩物中加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL), 用 10% HCl 水溶液调 pH 至 2~3。混合物用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠水溶液 (10mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得 4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(2-氟丙烷-2-基)苯酚粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=20:1~15:1) 得产物 3.2g, 收率 70%。MS (ESI) m/z : 361.0 $[M + H]^+$

步骤 2 4-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-2-(2-氟丙烷-2-基)苯酚

向反应瓶中加入四氢呋喃 (20mL)、无水甲醇 (20mL)、4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(2-氟丙烷-2-基)苯酚 (3.0g, 8.38mmol)、氯化铵 (4.48g, 83.8mmol) 水溶液 (20mL)、铁粉 (2.82g, 50.3mmol)。将混合物加热至 70°C, 并在 70°C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液降温至室温。向反应液中加入水 (50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL)、乙酸乙酯 (50mL), 搅拌 10 分钟后过滤。滤液用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠 (50mL) 洗涤, 然后无水硫酸镁干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得产物 2.35g, 收率 85%。MS (ESI) m/z : 331.1 $[M + H]^+$ 。

步骤 3 (2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-(3-(2-氟丙烷-2-基)-4-羟基苯氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯

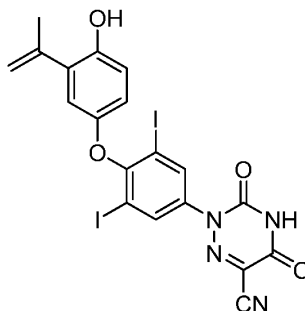
向反应瓶中加入无水乙醇 (30mL), 6M 盐酸水溶液 (40mL), 4-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-2-(2-氟丙烷-2-基)苯酚 (2.30g, 6.96mmol)。将混合物降温至 5°C, 向混合物中滴加亚硝酸钠 (534mg, 7.74mmol) 水溶液 (3mL)。滴加完毕后, 混合物在 0~5°C 继续搅拌 30min。向反应液中滴加氰基乙酰氨基甲酸乙酯 (1.12g, 7.74mmol) 的吡啶 (30mL)、水 (40mL) 溶液, 混合物在 5°C 下搅拌 2h。反应完全后, 向反应液中加入水 (30mL)。过滤, 滤饼用水 (10mL×3) 淋洗。滤饼减压干燥, 得产物 2.55g, 收率 72%。MS (ESI) m/z : 497.4 $[M + H]^+$ 。

步骤 4 2-(3,5-二氯-4-(3-(2-氟丙烷-2-基)-4-羟基苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-

睛

向反应瓶中加入冰乙酸 (30mL)、(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-(3-(2-氟丙烷-2-基)-4-羟基苯氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯 (2.50g, 5.03mmol)、乙酸钠 (928mg, 11.3mmol)。将混合物加热升温至 118°C, 并在 118°C 下搅拌 3 小时。反应液降温至 60°C, 减压浓缩至干。浓缩物通过 C18 柱制备液相纯化 (流动相: 乙腈: 0.1%碳酸氢铵水溶液=20%~80%), 得产物 1.02g, 收率 45%。MS (ESI) m/z : 452.3 $[M + H]^+$ 。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.24 (br s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.68 (d, 3H)。

实施例 4 2-(3,5-二碘-4-(4-羟基-3-(异丙烯基)苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈 (化合物 4)



步骤 1 4-(2,6-二碘-4-硝基苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚

向乙腈 (50mL) 中加入 2-异丙烯基苯-1,4-二醇 (3.00g, 20.0mmol)、碳酸钠 (7.57g, 71.4mmol)、1,3-二碘-2-氟-5 硝基苯 (5.62g, 14.3mmol)。将混合物加热至 48°C, 并在 48°C 搅拌 8 小时。反应完全后, 将反应液降温至室温, 减压浓缩除去乙腈。向浓缩物中加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL), 用 10% HCl 水溶液调 pH 至 2~3。混合物用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠水溶液 (10mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得 4-(2,6-二碘-4-硝基苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=20:1~15:1) 得产物 4.86g, 收率 65%。MS (ESI) m/z : 524.1 $[M + H]^+$ 。

步骤 2 4-(4-氨基-2,6-二碘苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚

向反应瓶中加入四氢呋喃 (20mL)、无水甲醇 (20mL)、4-(2,6-二碘-4-硝基苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚 (4.38g, 8.38mmol)、氯化铵 (4.48g, 83.8mmol) 水溶液 (20mL)、铁粉 (2.82g, 50.3mmol)。将混合物加热至 70°C, 并在 70°C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液降温至室温。向反应液中加入水 (50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL)、乙酸乙酯 (50mL), 搅拌 10 分钟后过滤。滤液用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠 (50mL) 洗涤, 然后无水硫酸镁干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得产物 3.72g, 收率 90%。MS (ESI) m/z : 494.1 $[M + H]^+$ 。

步骤 3 (2-氰基-2-(2-(3,5-二碘-4-(4-羟基-3-异丙烯基苯氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯

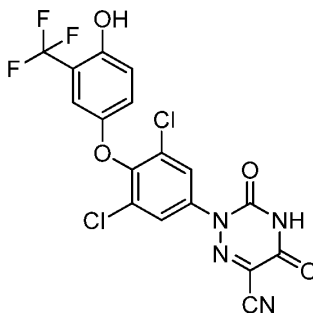
向反应瓶中加入无水乙醇 (30mL), 6M 盐酸水溶液 (40mL), 4-(4-氨基-2,6-二碘苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚 (3.82g, 7.74mmol)。将混合物降温至 5°C, 向混合物中滴加亚硝酸钠 (534mg, 7.74mmol)

水溶液 (3mL)。滴加完毕后, 混合物在 0~5°C 继续搅拌 30min。向反应液中滴加羧基乙酰基氨基甲酸乙酯 (1.12g, 7.74mmol) 的吡啶 (30mL)、水 (40mL) 溶液, 混合物在 5°C 下搅拌 2h。反应完全后, 向反应液中加入水 (30mL)。过滤, 滤饼用水 (10mL×3) 淋洗。滤饼减压干燥, 得产物 3.47g, 收率 68%。MS (ESI) m/z : 661.2 $[M + H]^+$ 。

步骤 4 2-(3,5-二碘-4-(4-羟基-3-(异丙烯基)苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈

向反应瓶中加入冰乙酸 (30mL)、(2-羧基-2-(2-(3,5-二碘-4-(4-羟基-3-异丙烯基)苯氧基)苯基)亚胍基)乙酰基)氨基甲酸乙酯 (3.74g, 5.66mmol)、乙酸钠 (928mg, 11.3mmol)。将混合物加热升温至 118°C, 并在 118°C 下搅拌 3 小时。反应液降温至 60°C, 减压浓缩至干。浓缩物通过 C18 柱制备液相纯化 (流动相: 乙腈: 0.1%碳酸氢铵水溶液=20%~80%), 得产物 1.91g, 收率 55%。MS (ESI) m/z : 615.1 $[M + H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.10 (br s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.10 (d, 2H), 2.43 (s, 1H)。

实施例 5 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈 (化合物 5)



步骤 1 4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(三氟甲基)苯酚

向乙腈 (50mL) 中加入 2-三氟甲基苯基-1,4-二醇 (3.56g, 20.0mmol)、碳酸钠 (7.57g, 71.4mmol)、1,3-二氯-2-氟-5 硝基苯 (3.00g, 14.3mmol)。将混合物加热至 48°C, 并在 48°C 搅拌 8 小时。反应完全后, 将反应液降温至室温, 减压浓缩除去乙腈。向浓缩物中加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL), 用 10%HCl 水溶液调 pH 至 2~3。混合物用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠水溶液 (10mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得 4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(三氟甲基)苯酚粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=20:1~15:1) 得产物 3.32g, 收率 62%。MS (ESI) m/z : 369.1 $[M + H]^+$ 。

步骤 2 4-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-2-(三氟甲基)苯酚

向反应瓶中加入四氢呋喃 (20mL)、无水甲醇 (20mL)、4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(三氟甲基)苯酚 (3.08g, 8.38mmol)、氯化铵 (4.48g, 83.8mmol) 水溶液 (20mL)、铁粉 (2.82g, 50.3mmol)。将混合物加热至 70°C, 并在 70°C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液降温至室温。向反应液中加入水 (50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL)、乙酸乙酯 (50mL), 搅拌 10 分钟后过滤。滤液用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠 (50mL) 洗涤, 然后无水硫酸镁干燥, 过滤。

滤液减压浓缩至干, 得产物 2.55g, 收率 90%。MS (ESI) m/z : 339.1 $[M + H]^+$ 。

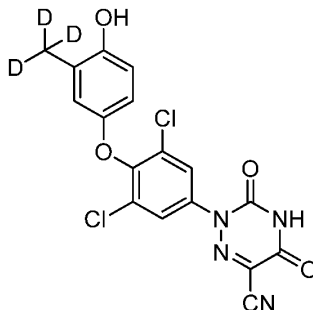
步骤 3 2-(2-氧基-2-(2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-三氟甲基苯氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸酯

向反应瓶中加入无水乙醇 (30mL), 6M 盐酸水溶液 (40mL), 4-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-2-(三氟甲基)苯酚 (2.62g, 7.74mmol)。将混合物降温至 5°C, 向混合物中滴加亚硝酸钠 (534mg, 7.74mmol) 水溶液 (3mL)。滴加完毕后, 混合物在 0~5°C 继续搅拌 30min。向反应液中滴加乙基 (2-氧乙酰基) 氨基甲酸酯 (1.12g, 7.74mmol) 的吡啶 (30mL)、水 (40mL) 溶液, 混合物在 5°C 下搅拌 2h。反应完全后, 向反应液中加入水 (30mL)。过滤, 滤饼用水 (10mL×3) 淋洗。滤饼减压干燥, 得产物 2.93g, 收率 75%。MS (ESI) m/z : 506.3 $[M + H]^+$ 。

步骤 4 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈

向反应瓶中加入冰乙酸 (30mL)、(2-氧基-2-(2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-三氟甲基苯氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸酯 (2.70g, 5.66mmol)、乙酸钠 (928mg, 11.3mmol)。将混合物加热升温至 118°C, 并在 118°C 下搅拌 3 小时。反应液降温至 60°C, 减压浓缩至干。浓缩物通过 C18 柱制备液相纯化 (流动相: 乙腈: 0.1%碳酸氢铵水溶液=20%~80%), 得产物 1.3g, 收率 50%。MS (ESI) m/z : 460.1 $[M + H]^+$ 。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.0 (br s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.84 (d, 1H)。

实施例 6 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(氘代甲基)苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈 (化合物 6)



步骤 1 4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(氘代甲基)苯酚

向乙腈 (50mL) 中加入 2-氘代甲基苯-1,4-二醇 (2.55g, 20.0mmol)、碳酸钠 (7.57g, 71.4mmol)、1,3-二氯-2-氟-5 硝基苯 (3.00g, 14.3mmol)。将混合物加热至 48°C, 并在 48°C 搅拌 8 小时。反应完全后, 将反应液降温至室温, 减压浓缩除去乙腈。向浓缩物中加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL), 用 10% HCl 水溶液调 pH 至 2~3。混合物用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠水溶液 (10mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得 4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(氘代甲基)苯酚粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=20:1~15:1) 得产物 2.95g, 收率 65%。MS (ESI) m/z : 318.1 $[M + H]^+$ 。

步骤 2 4-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-2-(氘代甲基)苯酚

向反应瓶中加入四氢呋喃(20mL)、无水甲醇(20mL)、4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(氘代甲基)苯酚(2.66g, 8.38mmol)、氯化铵(4.48g, 83.8mmol)水溶液(20mL)、铁粉(2.82g, 50.3mmol)。将混合物加热至 70°C, 并在 70°C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液降温至室温。向反应液中加入水(50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)、乙酸乙酯(50mL), 搅拌 10 分钟后过滤。滤液用乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠(50mL)洗涤, 然后无水硫酸镁干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得产物 2.24g, 收率 93%。MS (ESI) m/z : 288.2 $[M + H]^+$ 。

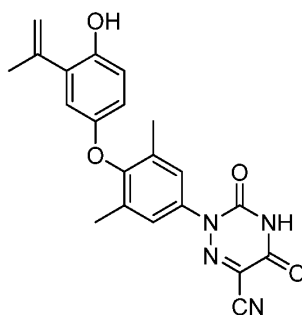
步骤 3 2-(2-氧基-2-(2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-氘代甲基苯氧基)苯基)亚胍基)乙酰基)氨基甲酸乙酯

向反应瓶中加入无水乙醇(30mL), 6M 盐酸水溶液(40mL), 4-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-2-(氘代甲基)苯酚(2.22g, 7.74mmol)。将混合物降温至 5°C, 向混合物中滴加亚硝酸钠(534mg, 7.74mmol)水溶液(3mL)。滴加完毕后, 混合物在 0~5°C 继续搅拌 30min。向反应液中滴加乙基(2-氧乙酰基)氨基甲酸乙酯(1.12g, 7.74mmol)的吡啶(30mL)、水(40mL)溶液, 混合物在 5°C 下搅拌 2h。反应完全后, 向反应液中加入水(30mL)。过滤, 滤饼用水(10mL×3)淋洗。滤饼减压干燥, 得产物 2.6g, 收率 75%。MS (ESI) m/z : 455.3 $[M + H]^+$ 。

步骤 4 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(氘代甲基)苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈

向反应瓶中加入冰乙酸(30mL)、2-氧基-2-(2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-氘代甲基苯氧基)苯基)亚胍基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(2.70g, 5.66mmol)、乙酸钠(928mg, 11.3mmol)。将混合物加热升温至 118°C, 并在 118°C 下搅拌 3 小时。反应液降温至 60°C, 减压浓缩至干。浓缩物通过 C18 柱制备液相纯化(流动相: 乙腈: 0.1%碳酸氢铵水溶液=20%~80%), 得产物 1.04g, 收率 45%。MS (ESI) m/z : 409.2 $[M + H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.50 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (d, 1H)。

实施例 7 2-(3,5-二甲基-4-(4-羟基-3-(异丙烯基)苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈(化合物 7)



步骤 1 4-(2,6-二甲基-4-硝基苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚

向乙腈(50mL)中加入 2-异丙烯基苯-1,4-二醇(3.00g, 20.0mmol)、碳酸钠(7.57g, 71.4mmol)、1,3-二甲基-2-氟-5-硝基苯 2.42g, 14.3mmol)。将混合物加热至 48°C, 并在 48°C 搅拌 8 小时。反应完全后, 将反应液降温至室温, 减压浓缩除去乙腈。向浓缩物中加入水(50mL)和乙酸乙酯(50mL),

用 10% HCl 水溶液调 pH 至 2~3。混合物用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠水溶液 (10 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得 4-(2,6-二甲-4-硝基苯氧基)-2-(异丙烯基) 苯酚粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=20:1~15:1) 得产物 2.99 g, 收率 69.8%。MS (ESI) m/z: 300.3 [M + H]⁺。

步骤 2 4-(4-氨基-2,6-二甲基苯氧基)-2-(异丙烯基) 苯酚

向反应瓶中加入四氢呋喃 (20 mL)、无水甲醇 (20 mL)、4-(2,6-二甲-4-硝基苯氧基)-2-(异丙烯基) 苯酚 (2.85 g, 8.38 mmol)、氯化铵 (4.48 g, 83.8 mmol) 水溶液 (20 mL)、铁粉 (2.82 g, 50.3 mmol)。将混合物加热至 70°C, 并在 70°C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液降温至室温。向反应液中加入水 (50 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL)、乙酸乙酯 (50 mL), 搅拌 10 分钟后过滤。滤液用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠 (50 mL) 洗涤, 然后无水硫酸镁干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得产物 2.14 g, 收率 95%。

MS (ESI) m/z: 270.3 [M + H]⁺。

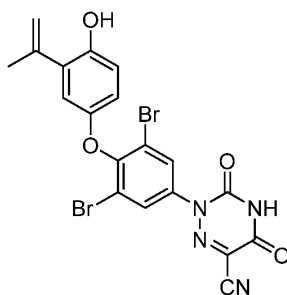
步骤 3 (2-氧基-2-(2-(3,5-二甲基-4-(4-羟基-3-异丙烯基苯氧基) 苯基) 亚肼基) 乙酰基) 氨基甲酸乙酯

向反应瓶中加入无水乙醇 (30 mL), 6M 盐酸水溶液 (40 mL), 4-(4-氨基-2,6-二甲基苯氧基)-2-(异丙烯基) 苯酚 (2.08 g, 7.74 mmol)。将混合物降温至 5°C, 向混合物中滴加亚硝酸钠 (534 mg, 7.74 mmol) 水溶液 (3 mL)。滴加完毕后, 混合物在 0~5°C 继续搅拌 30 min。向反应液中滴加氧基乙酰基氨基甲酸乙酯 (1.12 g, 7.74 mmol) 的吡啶 (30 mL)、水 (40 mL) 溶液, 混合物在 5°C 下搅拌 2 h。反应完全后, 向反应液中加入水 (30 mL)。过滤, 滤饼用水 (10 mL×3) 淋洗。滤饼减压干燥, 得产物 2.53 g, 收率 75%。MS (ESI) m/z: 437.5 [M + H]⁺。

步骤 4 2-(3,5-二甲基-4-(4-羟基-3-(异丙烯基) 苯氧基) 苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈

向反应瓶中加入冰乙酸 (30 mL)、(2-氧基-2-(2-(3,5-二甲基-4-(4-羟基-3-异丙烯基苯氧基) 苯基) 亚肼基) 乙酰基) 氨基甲酸乙酯 (2.47 g, 5.66 mmol)、乙酸钠 (928 mg, 11.3 mmol)。将混合物加热升温至 118°C, 并在 118°C 下搅拌 3 小时。反应液降温至 60°C, 减压浓缩至干。浓缩物通过 C18 柱制备液相纯化 (流动相: 乙腈: 0.1% 碳酸氢铵水溶液=20%~80%), 得产物 1.05 g, 收率 22%。MS (ESI) m/z: 391.4 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.40 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 6H)。

实施例 8 2-(3,5-二溴-4-(4-羟基-3-(异丙烯基) 苯氧基) 苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈 (化合物 8)



步骤1 4-(2,6-二溴-4-硝基苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚

向乙腈(50mL)中加入2-异丙烯基苯-1,4-二醇(3.00g, 20.0mmol)、碳酸钠(7.57g, 71.4mmol)、1,3-二溴-2-氟-5-硝基苯(4.28g, 14.3mmol)。将混合物加热至48°C,并在48°C搅拌8小时。反应完全后,将反应液降温至室温,减压浓缩除去乙腈。向浓缩物中加入水(50mL)和乙酸乙酯(50mL),用10% HCl水溶液调pH至2~3。混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取,合并有机相。有机相用饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤。滤液减压浓缩至干,得4-(2,6-二溴-4-硝基苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=20:1~15:1)得产物3.68g,收率60%。MS (ESI) m/z: 430.1 [M + H]⁺。

步骤2 4-(4-氨基-2,6-二溴苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚

向反应瓶中加入四氢呋喃(20mL)、无水甲醇(20mL)、4-(2,6-二溴-4-硝基苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚(3.59g, 8.38mmol)、氯化铵(4.48g, 83.8mmol)水溶液(20mL)、铁粉(2.82g, 50.3mmol)。将混合物加热至70°C,并在70°C下搅拌3小时。反应完全后,反应液降温至室温。向反应液中加入水(50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)、乙酸乙酯(50mL),搅拌10分钟后过滤。滤液用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相。有机相用饱和氯化钠(50mL)洗涤,然后无水硫酸镁干燥,过滤。滤液减压浓缩至干,得产物3.18g,收率95%。MS (ESI) m/z: 400.1 [M + H]⁺。

步骤3 (2-氰基-2-(2-(3,5-二溴-4-(4-羟基-3-异丙烯基苯氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯

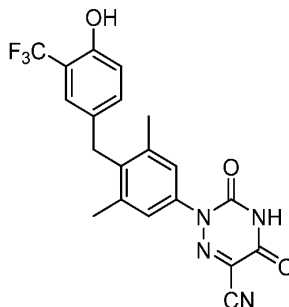
向反应瓶中加入无水乙醇(30mL),6M盐酸水溶液(40mL),4-(4-氨基-2,6-二溴苯氧基)-2-(异丙烯基)苯酚(3.09g, 7.74mmol)。将混合物降温至5°C,向混合物中滴加亚硝酸钠(534mg, 7.74mmol)水溶液(3mL)。滴加完毕后,混合物在0~5°C继续搅拌30min。向反应液中滴加氰基乙酰基氨基甲酸乙酯(1.12g, 7.74mmol)的吡啶(30mL)、水(40mL)溶液,混合物在5°C下搅拌2h。反应完全后,向反应液中加入水(30mL)。过滤,滤饼用水(10mL×3)淋洗。滤饼减压干燥,得产物3.24g,收率74%。MS (ESI) m/z: 567.2 [M + H]⁺。

步骤4 2-(3,5-二溴-4-(4-羟基-3-(异丙烯基)苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈

向反应瓶中加入冰乙酸(30mL)、(2-氰基-2-(2-(3,5-二溴-4-(4-羟基-3-异丙烯基苯氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(3.20g, 5.66mmol)、乙酸钠(928mg, 11.3mmol)。将混合物加热升温至118°C,并在118°C下搅拌3小时。反应液降温至60°C,减压浓缩至干。浓缩物通过C18柱制

备液相纯化（流动相：乙腈：0.1%碳酸氢铵水溶液=20%~80%），得产物 1.32g，收率 45%。MS (ESI) m/z: 521.1 $[M + H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.35 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

实施例 9 2-(4-(4-羟基-3-(三氟甲基)苄基)-3,5-二甲基苄基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈（化合物 9）



步骤 1 (2,6-二甲基-4-硝基苄基)(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基) 甲醇

向四氢呋喃（80mL）中加入 2-溴-1,3-二甲基-5-硝基苯（2.83g, 12.3mmol），降温至 -70℃；向上述混合液中滴加正丁基锂（10mL, 24.5mmol），保温搅拌 20min；将 4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醛（3.0g, 14.7mmol）、四氢呋喃（20mL）混合液滴加至上述反应液中，在 -70℃ 搅拌 60min。反应完毕后，将反应液倒入饱和氯化铵水溶液（300mL）中，用乙酸乙酯（150mL*2）萃取；合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液（200mL）洗涤，无水硫酸镁干燥；过滤，滤液减压浓缩至干；浓缩物经反相制备液相纯化（流动相 A：水，流动相 B：乙腈，梯度：10-95% (%B)），得产物 2.84g，收率 65%。MS (ESI) m/z: 336.3 $[M + H]^+$ 。

步骤 2 2-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)-1,3-二甲基-5-硝基苯

向二氯甲烷（40mL）中加入(2,6-二甲基-4-硝基苄基)(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基) 甲醇（2.75g, 7.74mmol）、三氟乙酸（10mL）；室温下，滴加三乙基硅烷（20mL）至上述混合液中；室温反应过夜。反应完毕后，将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，二氯甲烷（300mL*2）萃取；合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液（250mL）洗涤，无水硫酸镁干燥；过滤，滤液减压浓缩至干；浓缩物经反相制备液相纯化（流动相 A：水，流动相 B：乙腈，梯度：5-85% (%B)），得产物 1.58g，收率 60%。MS (ESI) m/z: 340.3 $[M + H]^+$ 。

步骤 3 4-(2,6-二甲基-4-硝基苄基)-2-(三氟甲基)苯酚

将 2-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)-1,3-二甲基-5-硝基苯（1.41g, 4.15mmol）和吡啶盐酸盐（17.0g）于 160℃ 搅拌 16h。反应完毕后，降温至室温；加入乙酸乙酯（200mL）、水（200mL），搅拌 30min；分液，水相用乙酸乙酯（100mL）萃取；合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液（200mL）洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩至干；浓缩物经反相制备液相纯化（流动相 A：水，流动相 B：乙腈，梯度：5-75% (%B)），得产物 945mg，收率 70%。MS (ESI) m/z: 326.3 $[M + H]^+$ 。

步骤 4 4-(4-氨基-2,6-二甲基苄基)-2-(三氟甲基)苯酚

向反应瓶中加入四氢呋喃（20mL）、无水甲醇（20mL）、4-(2,6-二甲基-4-硝基苄基)-2-(三氟甲基)

苯酚 (2.73g, 8.38mmol)、氯化铵 (4.48g, 83.8mmol) 水溶液 (20mL)、铁粉 (2.82g, 50.3mmol)。将混合物加热至 70°C, 并在 70°C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液降温至室温。向反应液中加入水 (50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL)、乙酸乙酯 (50mL), 搅拌 10 分钟后过滤。滤液用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠 (50mL) 洗涤, 然后无水硫酸镁干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得产物 2.30g, 收率 93%。MS (ESI) m/z : 296.3 $[M + H]^+$ 。

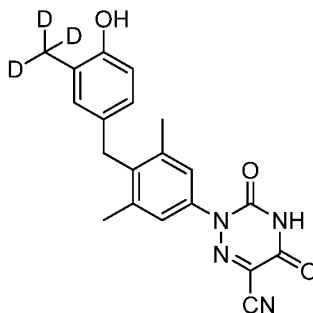
步骤 5 (2-氰基-2-(2-(4-(4-羟基-3-(三氟甲基)苄基)-3,5-二甲基苯基)亚胍基)乙酰基)氨基甲酸乙酯

向反应瓶中加入无水乙醇 (30mL), 6M 盐酸水溶液 (40mL), 4-(4-氨基-2,6-二甲基苄基)-2-(三氟甲基)苯酚 (2.29g, 7.74mmol)。将混合物降温至 5°C, 向混合物中滴加亚硝酸钠 (534mg, 7.74mmol) 水溶液 (3mL)。滴加完毕后, 混合物在 0~5°C 继续搅拌 30min。向反应液中滴加氰基乙酰基氨基甲酸乙酯 (1.12g, 7.74mmol) 的吡啶 (30mL)、水 (40mL) 溶液, 混合物在 5°C 下搅拌 2h。反应完全后, 向反应液中加入水 (30mL)。过滤, 滤饼用水 (10mL×3) 淋洗。滤饼减压干燥, 得产物 2.68g, 收率 75%。MS (ESI) m/z : 463.4 $[M + H]^+$ 。

步骤 6 2-(4-(4-羟基-3-(三氟甲基)苄基)-3,5-二甲基苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈

向反应瓶中加入冰乙酸 (30mL)、(2-氰基-2-(2-(4-(4-羟基-3-(三氟甲基)苄基)-3,5-二甲基苯基)亚胍基)乙酰基)氨基甲酸乙酯 (2.62g, 5.66mmol)、乙酸钠 (928mg, 11.3mmol)。将混合物加热升温至 118°C, 并在 118°C 下搅拌 3 小时。反应液降温至 60°C, 减压浓缩至干。浓缩物通过 C18 柱制备液相纯化 (流动相: 乙腈: 0.1% 碳酸氢铵水溶液=20%~80%), 得产物 1.18g, 收率 50%。MS (ESI) m/z : 417.4 $[M + H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.95 (br s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.18 (s, 6H)。

实施例 10 2-(4-(4-羟基-3-(氘代甲基)苄基)-3,5-二甲基苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈(化合物 10)



步骤 1 (2,6-二甲基-4-硝基苯基)(4-甲氧基-3-(氘代甲基)苄基)甲醇

向四氢呋喃 (80mL) 中加入 2-溴-1,3-二甲基-5-硝基苯 (2.83g, 12.3mmol), 降温至 -70°C; 向上述混合液中滴加正丁基锂 (10mL, 24.5mmol), 保温搅拌 20min; 将 4-甲氧基-3-(氘代甲基)苄基醇 (2.25g, 14.7mmol)、四氢呋喃 (20mL) 混合液滴加至上述反应液中, 在 -70°C 搅拌 60min。反应完毕后, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (300mL) 中, 用乙酸乙酯 (150mL×2) 萃取; 合并有机相,

有机相用饱和氯化钠水溶液 (200mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥; 过滤, 滤液减压浓缩至干; 浓缩物经反相制备液相纯化 (流动相 A: 水, 流动相 B: 乙腈, 梯度: 10-95% (%B)), 得产物 2.55g, 收率 68%。MS (ESI) m/z: 305.4 [M + H]⁺。

步骤 2 2-(4-甲氧基-3-(氘代甲基)苄基)-1,3-二甲基-5-硝基苯

向二氯甲烷 (40mL) 中加入 (2,6-二甲基-4-硝基苄基)(4-甲氧基-3-(氘代甲基)苄基) 甲醇 (2.36g, 7.74mmol)、三氟乙酸 (10mL); 室温下, 滴加三乙基硅烷 (20mL) 至上述混合液中; 室温反应过夜。反应完毕后, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 二氯甲烷 (300mL*2) 萃取; 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (250mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥; 过滤, 滤液减压浓缩至干; 浓缩物经反相制备液相纯化 (流动相 A: 水, 流动相 B: 乙腈, 梯度: 5-85% (%B)), 得产物 1.45g, 收率 65%。MS (ESI) m/z: 289.4 [M + H]⁺。

步骤 3 4-(2,6-二甲基-4-硝基苄基)-2-(氘代甲基)苯酚

将 2-(4-甲氧基-3-(氘代甲基)苄基)-1,3-二甲基-5-硝基苯 (1.20g, 4.15mmol) 和吡啶盐酸盐 (17.0g) 于 160°C 搅拌 16h。反应完毕后, 降温至室温; 加入乙酸乙酯 (200mL)、水 (200mL), 搅拌 30min; 分液, 水相用乙酸乙酯 (100mL) 萃取; 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (200mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩至干; 浓缩物经反相制备液相纯化 (流动相 A: 水, 流动相 B: 乙腈, 梯度: 5-75% (%B)), 得产物 910mg, 收率 80%。MS (ESI) m/z: 275.3 [M + H]⁺。

步骤 4 4-(4-氨基-2,6-二甲基苄基)-2-(氘代甲基)苯酚

向反应瓶中加入四氢呋喃 (20mL)、无水甲醇 (20mL)、4-(2,6-二甲基-4-硝基苄基)-2-(氘代甲基)苯酚 (2.3g, 8.38mmol)、氯化铵 (4.48g, 83.8mmol) 水溶液 (20mL)、铁粉 (2.82g, 50.3mmol)。将混合物加热至 70°C, 并在 70°C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液降温至室温。向反应液中加入水 (50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL)、乙酸乙酯 (50mL), 搅拌 10 分钟后过滤。滤液用乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠 (50mL) 洗涤, 然后无水硫酸镁干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得产物 1.95g, 收率 95%。MS (ESI) m/z: 245.3 [M + H]⁺。

步骤 5 (2-氰基-2-(2-(4-(4-羟基-3-(氘代甲基)苄基)-3,5-二甲基苄基)亚胍基)乙酰基)氨基甲酸乙酯

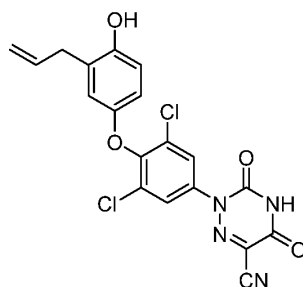
向反应瓶中加入无水乙醇 (30mL), 6M 盐酸水溶液 (40mL), 4-(4-氨基-2,6-二甲基苄基)-2-(氘代甲基)苯酚 (1.90g, 7.74mmol)。将混合物降温至 5°C, 向混合物中滴加亚硝酸钠 (534mg, 7.74mmol) 水溶液 (3mL)。滴加完毕后, 混合物在 0~5°C 继续搅拌 30min。向反应液中滴加氰基乙酰基氨基甲酸乙酯 (1.12g, 7.74mmol) 的吡啶 (30mL)、水 (40mL) 溶液, 混合物在 5°C 下搅拌 2h。反应完全后, 向反应液中加入水 (30mL)。过滤, 滤饼用水 (10mL*3) 淋洗。滤饼减压干燥, 得产物 2.42g, 收率 76%。MS (ESI) m/z: 412.5 [M + H]⁺。

步骤 6 2-(4-(4-羟基-3-(氘代甲基)苄基)-3,5-二甲基苄基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈

向反应瓶中加入冰乙酸 (30mL)、(2-氰基-2-(2-(4-(4-羟基-3-(氘代甲基)苄基)-3,5-二甲基

苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(2.33g, 5.66mmol)、乙酸钠(928mg, 11.3mmol)。将混合物加热升温至 118°C, 并在 118°C 下搅拌 3 小时。反应液降温至 60°C, 减压浓缩至干。浓缩物通过 C18 柱制备液相纯化(流动相: 乙腈: 0.1%碳酸氢铵水溶液=20%~80%), 得产物 1.1g, 收率 53%。MS (ESI) m/z: 366.4 [M + H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.87 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.42(s, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.71(d, 1H), 3.96(s, 2H), 2.10 (s, 6H)。

实施例 11: 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(烯丙基)苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈(化合物 11)



步骤 1: 4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(烯丙基)苯酚

向乙腈(50mL)中加入 2-烯丙基苯-1,4-二醇(3.00g, 20.0mmol)、碳酸钠(7.57g, 71.4mmol)、1,3-二氯-2-氟-5 硝基苯(3.00g, 14.3mmol)。将混合物加热至 48°C, 并在 48°C 搅拌 8 小时。反应完全后, 将反应液降温至室温, 减压浓缩除去乙腈。向浓缩物中加入水(50mL)和乙酸乙酯(50mL), 用 10% HCl 水溶液调 pH 至 2~3。混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得 4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(烯丙基)苯酚粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=20:1~15:1)得产物 2.85g, 收率 59%。[M+H]⁺: 340.0。

步骤 2: 4-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-2-(烯丙基)苯酚

向反应瓶中加入四氢呋喃(20mL)、无水甲醇(20mL)、4-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-(烯丙基)苯酚(2.85g, 8.38mmol)、氯化铵(4.48g, 83.8mmol)水溶液(20mL)、铁粉(2.82g, 50.3mmol)。将混合物加热至 70°C, 并在 70°C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液降温至室温。向反应液中加入水(50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)、乙酸乙酯(50mL), 搅拌 10 分钟后过滤。滤液用乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠(50mL)洗涤, 然后无水硫酸镁干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得产物 2.42g, 收率 93%。[M+H]⁺: 310.1。

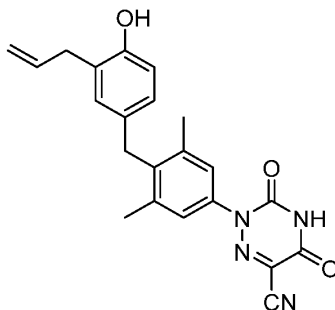
步骤 3: (2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-烯丙基苯氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯

向反应瓶中加入无水乙醇(30mL), 6M 盐酸水溶液(40mL), 4-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-2-(烯丙基)苯酚(2.40g, 7.74mmol)。将混合物降温至 5°C, 向混合物中滴加亚硝酸钠(534mg, 7.74mmol)水溶液(3mL)。滴加完毕后, 混合物在 0~5°C 继续搅拌 30min。向反应液中滴加氰基乙酰氨基甲酸乙

酯 (1.12g, 7.74mmol) 的吡啶 (30mL)、水 (40mL) 溶液, 混合物在 5°C 下搅拌 2h。反应完全后, 向反应液中加入水 (30mL)。过滤, 滤饼用水 (10mL×3) 淋洗。滤饼减压干燥, 得产物 2.7g, 收率 73%。[M+H]⁺: 477.1。

步骤 4: 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(烯丙基)苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈向反应瓶中加入冰乙酸 (30mL)、(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-烯丙基苯氧基)苯基)胍)乙酰基)氨基甲酸乙酯 (2.70g, 5.66mmol)、乙酸钠 (928mg, 11.3mmol)。将混合物加热升温至 118°C, 并在 118°C 下搅拌 3 小时。反应液降温至 60°C, 减压浓缩至干。浓缩物通过 C18 柱制备液相纯化 (流动相: 乙腈: 0.1%碳酸氢铵水溶液=20%~80%), 得产物 1.05g, 收率 43%。[M-H]⁻: 431.0。

实施例 12 2-(4-(4-羟基-3-(烯丙基)苄基)-3,5-二甲苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈 (化合物 12)



步骤 1 (2,6-二甲基-4-硝基苄基)(4-烯丙氧基苄基) 甲醇

向四氢呋喃 (80mL) 中加入 2-溴-1,3-二甲基-5-硝基苯 (2.83g, 12.3mmol), 降温至 -70°C; 向上述混合液中滴加正丁基锂 (10mL, 24.5mmol), 保温搅拌 20min; 将 4-烯丙氧基-苯甲醛 (3.0g, 14.7mmol)、四氢呋喃 (20mL) 混合液滴加至上述反应液中, 在 -70°C 搅拌 60min。反应完毕后, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (300mL) 中, 用乙酸乙酯 (150mL×2) 萃取; 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (200mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥; 过滤, 滤液减压浓缩至干; 浓缩物经反相制备液相纯化 (流动相 A: 水, 流动相 B: 乙腈, 梯度: 10-95% (%B)), 得产物 2.84g, 收率 65%。MS (ESI) m/z: 314.1 [M + H]⁺。

步骤 2 2-(4-烯丙氧基)苄基-1,3-二甲基-5-硝基苯

向二氯甲烷 (40mL) 中加入 (2,6-二甲基-4-硝基苄基)(4-烯丙氧基苄基) 甲醇 (2.75g, 7.74mmol)、三氟乙酸 (10mL); 室温下, 滴加三乙基硅烷 (20mL) 至上述混合液中; 室温反应过夜。反应完毕后, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 二氯甲烷 (300mL×2) 萃取; 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (250mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥; 过滤, 滤液减压浓缩至干; 浓缩物经反相制备液相纯化 (流动相 A: 水, 流动相 B: 乙腈, 梯度: 5-85% (%B)), 得产物 1.58g, 收率 60%。MS (ESI) m/z: 298.2 [M + H]⁺。

步骤 3 4-(2,6-二甲基-4-硝基苄基)-2-(烯丙基)苯酚

将 2-(4-烯丙氧基)苄基-1,3-二甲基-5-硝基苯 (1.41g, 4.15mmol) 溶解于二氯甲烷 (20mL) 中, 加

入二乙基氯化铝 (1.2eq), 室温下搅拌 3h; 加水 (5 mL) 淬灭, 搅拌 30min; 分液, 水相用二氯甲烷 (100mL) 萃取; 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (200mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩至干; 浓缩物经反相制备液相纯化 (流动相 A: 水, 流动相 B: 乙腈, 梯度: 5-75% (%B)), 得产物 945mg, 收率 70%。MS (ESI) m/z: 298.2 [M + H]⁺。

步骤 4 4-(4-氨基-2,6-二甲基苄基)-2-(烯丙基)苯酚

向反应瓶中加入四氢呋喃 (20mL)、无水甲醇 (20mL)、4-(2,6-二甲基-4-硝基苄基)-2-(三氟甲基)苯酚 (2.73g, 8.38mmol)、氯化铵 (4.48g, 83.8mmol) 水溶液 (20mL)、铁粉 (2.82g, 50.3mmol)。将混合物加热至 70°C, 并在 70°C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 反应液降温至室温。向反应液中加入水 (50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL)、乙酸乙酯 (50mL), 搅拌 10 分钟后过滤。滤液用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和氯化钠 (50mL) 洗涤, 然后无水硫酸镁干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得产物 2.30g, 收率 93%。MS (ESI) m/z: 268.2 [M + H]⁺。

步骤 5 (2-氰基-2-(2-(4-(4-羟基-3-(烯丙基)苄基)-3,5-二甲基苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯

向反应瓶中加入无水乙醇 (30mL), 6M 盐酸水溶液 (40mL), 4-(4-氨基-2,6-二甲基苄基)-2-(烯丙基)苯酚 (2.29g, 7.74mmol)。将混合物降温至 5°C, 向混合物中滴加亚硝酸钠 (534mg, 7.74mmol) 水溶液 (3mL)。滴加完毕后, 混合物在 0~5°C 继续搅拌 30min。向反应液中滴加氰基乙酰基氨基甲酸乙酯 (1.12g, 7.74mmol) 的吡啶 (30mL)、水 (40mL) 溶液, 混合物在 5°C 下搅拌 2h。反应完全后, 向反应液中加入水 (30mL)。过滤, 滤饼用水 (10mL×3) 淋洗。滤饼减压干燥, 得产物 2.68g, 收率 75%。MS (ESI) m/z: 435.2 [M + H]⁺。

步骤 6 2-(4-(4-羟基-3-(烯丙基)苄基)-3,5-二甲基苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈

向反应瓶中加入冰乙酸 (30mL)、(2-氰基-2-(2-(4-(4-羟基-3-(烯丙基)苄基)-3,5-二甲基苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯 (2.62g, 5.66mmol)、乙酸钠 (928mg, 11.3mmol)。将混合物加热升温至 118°C, 并在 118°C 下搅拌 3 小时。反应液降温至 60°C, 减压浓缩至干。浓缩物通过 C18 柱制备液相纯化 (流动相: 乙腈: 0.1% 碳酸氢铵水溶液=20%-80%), 得产物 1.18g, 收率 50%。MS (ESI) m/z: 389.2 [M + H]⁺。**效果实施例**

效果实施例 1: TR-FRET (时间分辨荧光共振能量转移) 甲状腺受体共激活试验

实验方法:

- (1) 通过向 TR-FRET Coregulator Buffer C (购买于 Thermofisher 公司) 中加入 1M DTT (二硫苏糖醇), 制备完整的 TR-FRET Coregulator Buffer C, 终浓度为 5 mM DTT。
- (2) 待测化合物, 每孔加 100nL, 浓度为 200X。如果是对照组, 加 100nL 的 DMSO。
- (3) 每孔中加入 10 μ L 的完整的 TR-FRET Coregulator Buffer C。
- (4) 使用预冷的 Complete TR- fret Coregulator Buffer C 准备 4X 的 TR-LBD (甲状腺激素配体结合域)。

(5) 向实验板中加入 5 μ L 的 4X 的 TR-LBD。使用完整的 TR-FRET Coregulator Buffer C 在室温下准备含有 0.4 μ M 的荧光酶-SRC2-2 (购买于 Thermofisher 公司) (4 倍) 和 8 nM 的 Tb anti-GST (购买于 Thermofisher 公司) (4 倍) 的溶液。在实验板上加入 5 μ L 的 4X 肽/4X 抗体溶液 (购买于 Thermofisher 公司)。

(6) 将 384 孔板在摇板机上轻轻混合, 在室温下避光孵育 2h。使用仪器设置, 波长为 520nm 和 495nm, 具体参数设置如下:

激发波长	340 nm 滤光片 (30 nm 带宽)
发射波长	520 nm 滤光片 (25 nm 带宽)
发射波长	490 nm 或 495 nm 滤光片 (10 nm 带宽)
滞后时间	100 μ s
积分时间	200 μ s

受试化合物: 甲状腺素 T3 (阳性对照)、MGL3196 (阳性化合物), 本发明实施例化合物。

实验结果:

	TR α TR-FRET Coactivator Assay		TR β TR-FRET Coactivator Assay	
	EC ₅₀ (nM)	%MAX of T3	EC ₅₀ (nM)	%MAX of T3
T3	0.12	100.00	0.16	100.00
MGL3196	602	32.24	60.7	48.46
化合物 1	4.27	75.04	0.86	90.73
化合物 2	868	14.88	169	27.30
化合物 3	2.62	89.73	4.47	90.63

结果显示, 本发明中的化合物 1 和 3 对 TR α 和 TR β 均显示出了激动活性, 已经接近阳性对照 T3, 对 TR β 的激动效应已经达到 T3 激动效应的 90% 以上。两个化合物对 TR α 和 TR β 的 EC₅₀ 值和激动效应也均明显高于化合物 MGL3196。

效果实施例 2: 基于 HEK293/TR β -luc 细胞的荧光酶素功能性测试

(1) 准备复合板, 检测板的每孔加 125nL 的 HEK293/TR β -luc 细胞。用计数法测定细胞密度, 并用完整培养基稀释细胞悬液, 细胞密度 4 $\times$ 10⁵ /mL。

(2) 将每孔 25 μ L 细胞分入含待测化合物的检测板中, 在 37°C 和 5% CO₂ 环境下孵育 24h。

(3) 每孔加入 25 μ L 的 Steady-Glo (Promega 公司)。

(4) 以 2000RPM 离心 2 分钟以消除气泡。

(5) 室温下孵育 10 分钟, 用 Envision (Envision 2105 型号, PerkinElmer 公司) 读板。

受试化合物: 甲状腺素 T3 (阳性对照)、MGL3196 (阳性对照), 受试实施例化合物。

实验结果:

	HEK293/TR α cells EC ₅₀ (nM)	HEK293/TR β cells EC ₅₀ (nM)	选择比
--	---	--	-----

T3	4.56	1.914	2.4
MGL3196	26890	3356	8.0
化合物 1	1859	83.8	22.2
化合物 3	334	74.14	4.5

结果显示，本发明中的化合物 1 对 TR α 和 TR β 均显示出了激动活性，EC50 值明显高于化合物 MGL3196，对 TR β 细胞的选择性为 TR α 细胞的 22.2 倍，也显著高于 MGL3196。

效果实施例 3：NASH 动物模型药效与安全性测试

C57BL/6J 雄性小鼠，自 6 周龄开始，连续饲以 CDAA-HFD 饮食（胆碱缺乏性左旋氨基酸高脂饮食），6 周后（42 天）造模成功。该模型通过 VLDL（极低密度脂蛋白）损害肝脏甘油三酸酯分泌，小鼠血清 ALT 和 AST 升高，在 3 周内出现脂肪变性和炎症，肝纤维化发生在 5-6 周。该模型在 24 周内发展为肝硬化、门静脉高压和肝功能衰竭。CDAA-HFD 饮食可在短期内诱导肝脂肪变性和纤维化，且没有肥胖、高血糖症和高甘油三酯血症等代谢综合征的特征，对于 NASH 疾病研究项目而言具有很强的参考意义。本案中以此 CDAA-HFD 模型模拟 NASH 的病理过程和生理状态，测试化合物对于早中期 NASH 的治疗效果。

具体实施方案：

1. 分组及给药方案：组别	动物数	剂量（mg/kg, mpk）	给药方式
正常对照组（常规饲料）	12	PBS	p.o. q.d, 42days
模型组（CDAA-HFD）	16	PBS	p.o. q.d, 42days
非诺贝特组	12	100	p.o. q.d, 42days
MGL-3196 组	6	3.0	p.o. q.d, 42days
化合物 1 组	6	3.0	p.o. q.d, 42days

注： p.o.，口服（灌胃）给药； q.d 每天一次。

自造模成功第 42 天起进行分组，然后按给药方案进行 42 天的给药。

药物配制：各给药组称取适量样品粉末，置于 5 mL 离心管中，加入适量 0.5% MC，涡旋震荡混匀，配制成相应浓度的溶液，现用现配。

每次给药时观察动物状态，并记录；如果动物发生死亡，对动物进行大体解剖，肉眼观察内脏有无异常，并记录。实验期间，每周测量 2 次动物体重。给药 42 天的动物体重曲线见图 1。

2. 病理学评分

在相应的时间点对所有小鼠进行称重后，用浓度升高的二氧化碳对其实施安乐死。心脏穿刺取血，7000 转离心 10min 后取血浆，立即置于干冰上，转至-80℃贮存。后续进行血生化指标检测，包括 TCHO（总胆固醇）、LDL（低密度脂蛋白）等。

取肝脏，测量重量，切取部分肝脏（每个动物的相同位置）固定在 4%的多聚甲醛中，用于组织病理学分析（H-E 染色和天狼星红染色）：肝脏脂肪和炎症细胞浸润程度、纤维化和 NAS 评分（NAS

评分系统参考中华医学会《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》(2010 年修订版), Ishak 评分系统参考 Journal of Hepatology 47 (2007) 598–607, Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases.))。

3. 统计分析

数据以平均值+SEM 表示。组间差异的统计学分析采用单因素方差分析(ANOVA), 然后用 SPSS 统计软件进行 Dunnett 检验, P 值小于 0.05 表示两组数据间有统计学意义。在本案图表中, *表示 $P < 0.05$; **表示 $P < 0.01$; ***表示 $P < 0.001$ 。

4. 实验结果

4.1 化合物 1 的降脂效果

TCHO(总胆固醇)如图 2 所示, LDL(低密度脂蛋白)如图 3 所示。化合物 1 对比正常饮食组、模型组和非诺贝特组均有显著性下降, 证实了化合物 1 作为 THR-beta 抑制剂可有效降低肝脏脂肪。

4.2 化合物 1 的肝细胞气球样变及炎症评分

肝细胞气球样变可以指示肝脏脂肪堆积的严重程度。如图 4 所示, 化合物 1 可显著降低肝细胞气球样变分值。NASH 的另一个主要指标为肝脏炎症细胞浸润程度。如图 5 所示, 化合物 1 显示了良好的抑制和逆转肝脏炎症的效果, 提示化合物 1 有治疗 NASH 的潜力。

4.3 化合物 1 的纤维化及 NAS 评分

肝脏纤维化评分如图 6 所示, NAS 评分如图 7 所示, 化合物 1 显著改善了肝脏 NAS 评分及纤维化程度。

采用上述相同的方法测试化合物 2 的降脂效果, 化合物 2 对比正常饮食组、模型组和非诺贝特组均有显著性下降, 证实了化合物 2 作为 THR-beta 抑制剂可有效降低肝脏脂肪。采用上述相同的方法测试化合物 2 的肝细胞气球样变及炎症评分, 化合物 2 也显示了良好的抑制和逆转肝脏炎症的效果。

效果实施例 4: 最大耐受剂量测试

C57BL/6J 小鼠, 24 只, 雌雄各半, 单次经口灌胃给予 30、100、300 mg/kg 的化合物 1, 溶媒为 0.1% tween80+0.5% MC 水溶液。给药后记录临床症状及体重, 每天一次, 连续 3 天。第 4 天实施安乐死, 收集血液进行血液学、血生化检测。

体重结果如图 8 所示, 小鼠对化合物 1 耐受性良好, 实验期间体重及临床症状未见明显异常。血液学、血生化结果也未见异常。最大耐受量(MTD) > 300 mg/kg。该实验结果提示化合物 1 具有良好的安全性。

效果实施例 5: hERG 测试

采用全自动膜片钳 QPatch 技术, 测试化合物 1 对 CHO 细胞 hERG 钾电流的抑制作用。

具体实施方案:

1. 细胞准备

CHO-hERG 细胞培养于 175 cm² 培养瓶中, 待细胞密度生长到 60~80%, 移走培养液, 用 7 mL PBS (Phosphate Buffered Saline 磷酸盐缓冲液) 洗一遍, 然后加入 3 mL Detachin 消化。待消化

完全后加入 7 mL 培养液中中和，然后离心，吸走上清液，再加入 5 mL 培养液重悬，以确保细胞密度为 $2\sim 5\times 10^6/\text{mL}$ 。

2. 电生理记录过程

单细胞高阻抗封接和全细胞模式形成过程全部由 Qpatch 仪器自动完成，在获得全细胞记录模式后，细胞钳制在 -80 毫伏，在给予一个 5 秒的 +40 毫伏去极化刺激前，先给予一个 50 毫秒的 -50 毫伏前置电压，然后复极化到 -50 毫伏维持 5 秒，再回到 -80 毫伏。每 15 秒施加此电压刺激，记录 2 分钟后给予细胞外液记录 5 分钟，然后开始给药过程。化合物 1 最高测试浓度为 40.00 μM ，共 6 个浓度，依次分别为 40.00、13.33、4.44、1.48、0.49、0.16 μM 。最终测试浓度中的 DMSO 含量不超过 0.2%，此浓度的 DMSO 对 hERG 钾通道没有影响。化合物浓度从最低测试浓度开始，每个测试浓度给予 2.5 分钟，连续给完所有浓度后，给予阳性对照化合物 Cisapride。每个浓度至少测试 3 个细胞 ($n\geq 3$)。

3. 数据分析

实验数据由 GraphPad Prism 5.0 软件进行分析。

4. 实验结果

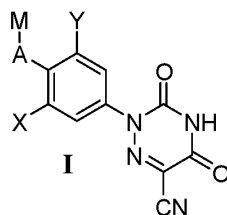
化合物	最大测试浓度 (μM)	最大浓度抑制率 (%)	IC50 (μM)
Cisapride	3	98.9	0.023
化合物 1	13.3	20.7	>13.3

注：化合物 1 在 40 μM 浓度时细胞无法维持正常封接，该浓度下的数据未纳入统计。

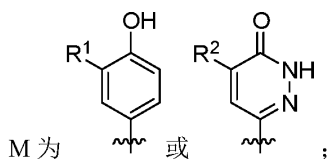
结果显示，化合物 1 对 CHO 细胞 hERG 钾电流影响小，提示其存在心脏安全性问题可能性较小。

权利要求

1. 一种如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，其结构如下所示：



其中，A 为 O 或 CH₂；



M 为 或 ；

X 和 Y 独立地为氯、溴、碘、“I 的同位素 ¹²⁴I 或 ¹³¹I”或 C₁~C₆ 烷基；

R¹ 为氢、C₁~C₆ 烷基、C₂~C₆ 烯基、“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”、“一个或多个氟取代的 C₂~C₆ 烯基”、“一个或多个氧取代的 C₁~C₆ 烷基”或“一个或多个氧取代的 C₂~C₆ 烯基”；

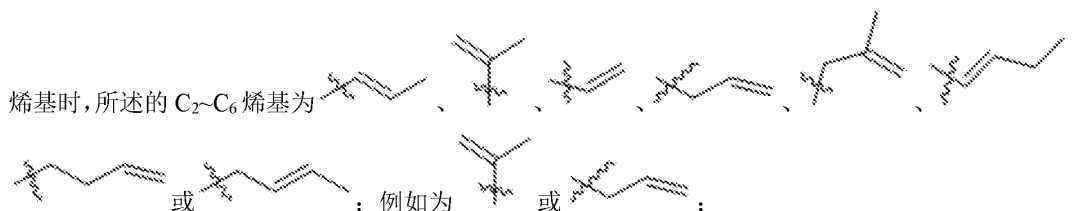
R² 为 C₂~C₆ 烯基、“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”、“一个或多个氟取代的 C₂~C₆ 烯基”、“一个或多个氧取代的 C₁~C₆ 烷基”或“一个或多个氧取代的 C₂~C₆ 烯基”。

2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，X 和 Y 独立地为氯、溴、碘或 CH₃；

和/或，R¹ 为 C₂~C₆ 烯基或“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”；

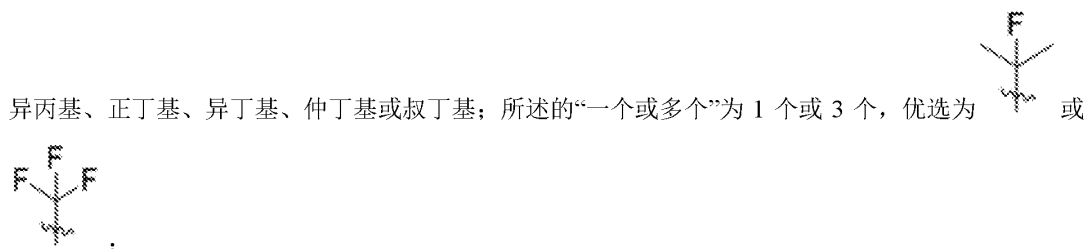
和/或，R² 为“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”。

3. 如权利要求 2 所述的如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，当 R¹ 为 C₂~C₆

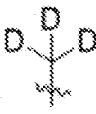


和/或，当 R¹ 为 C₁~C₆ 烷基时，所述的 C₁~C₆ 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，优选为异丙基；

和/或，当 R¹ 为“一个或多个氟取代的 C₁~C₆ 烷基”时，所述的 C₁~C₆ 烷基为甲基、乙基、正丙基、



和/或, 当 R^1 为“一个或多个氘取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基”时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 烷基为甲基、乙基、正丙基、

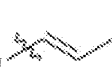
异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 所述的“一个或多个”为 1 个或 3 个, 优选为  ;

和/或, 当 R^1 为“一个或多个氟取代的 $C_2\sim C_6$ 烯基”时, 所述的 $C_2\sim C_6$ 烯基为  、  、

 、  、  、  、  或  ;

和/或, 当 R^1 为“一个或多个氘取代的 $C_2\sim C_6$ 烯基”时, 所述的 $C_2\sim C_6$ 烯基为  、  、

 、  、  、  、  或  ; 所述的“一个或多个”为 1 个或 3 个;

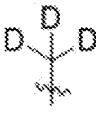
和/或, 当 R^2 为 $C_2\sim C_6$ 烯基时, 所述的 $C_2\sim C_6$ 烯基为  、  、  、  、

 、  、  或  ; 例如  ;

和/或, 当 R^2 为“一个或多个氟取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基”时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 烷基为甲基、乙基、正丙基、

异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 所述的“一个或多个”为 1 个或 3 个, 优选为  或  ;

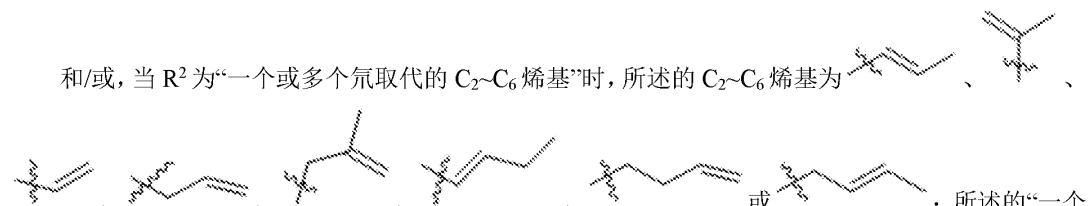
和/或, 当 R^2 为“一个或多个氘取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基”时, 所述的 $C_1\sim C_6$ 烷基为甲基、乙基、正丙基、

异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 所述的“一个或多个”为 1 个或 3 个, 优选为  ;

和/或, 当 R^2 为“一个或多个氟取代的 $C_2\sim C_6$ 烯基”时, 所述的 $C_2\sim C_6$ 烯基为  、  、

 、  、  、  、  或  ; 所述的“一个或多个”为 1 个或 3 个;

或多个”为1个或3个；

和/或，当 R^2 为“一个或多个氟取代的 $C_2\sim C_6$ 烯基”时，所述的 $C_2\sim C_6$ 烯基为 ；所述的“一个或多个”为1个或3个；

和/或，当 X 为 $C_1\sim C_6$ 烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；优选为甲基；

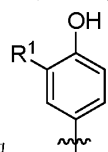
和/或，当 Y 为 $C_1\sim C_6$ 烷基时，所述的 $C_1\sim C_6$ 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；优选为甲基。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，其定义如下任一方案所述：

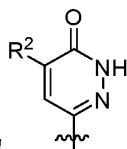
方案 1

其中，A 为 O 或 CH_2 ；

X 和 Y 独立地为氯、溴、碘或 $C_1\sim C_6$ 烷基；

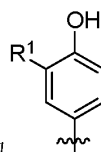


M 为 ； R^1 为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基、“一个或多个氟取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基”、“一个或多个氟取代的 $C_2\sim C_6$ 烯基”、“一个或多个氟取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基”或“一个或多个氟取代的 $C_2\sim C_6$ 烯基”；



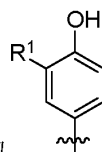
或者，M 为 ； R^2 为“一个或多个氟取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基”；

方案 2



其中，A 为 O；X 和 Y 独立地为氯、溴或碘；M 为 ； R^1 为 $C_2\sim C_6$ 烯基或“一个或多个氟取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基”；

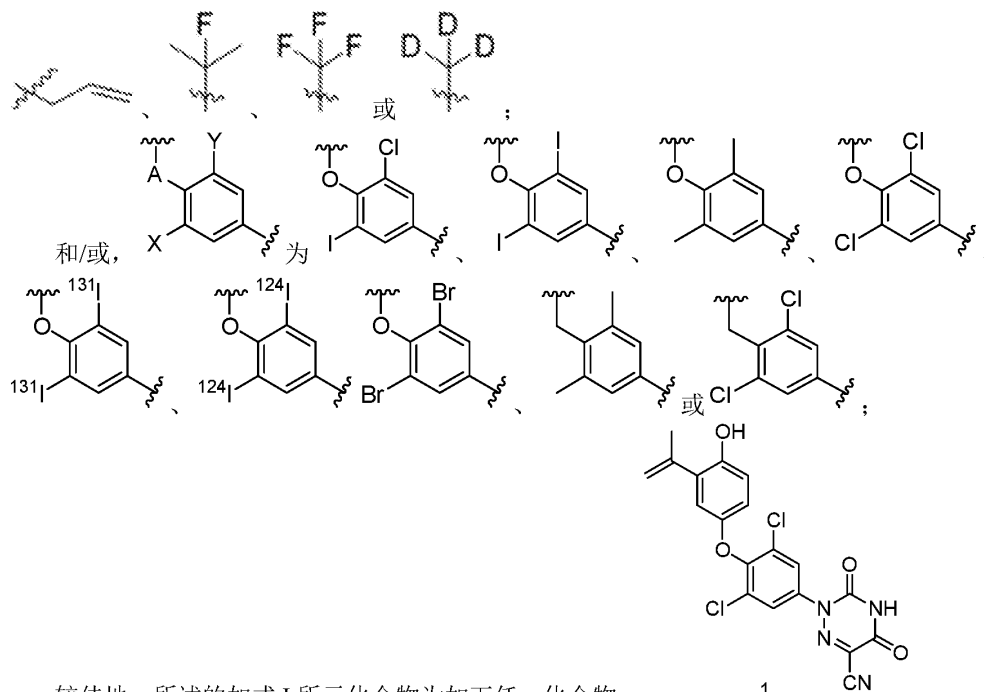
方案 3



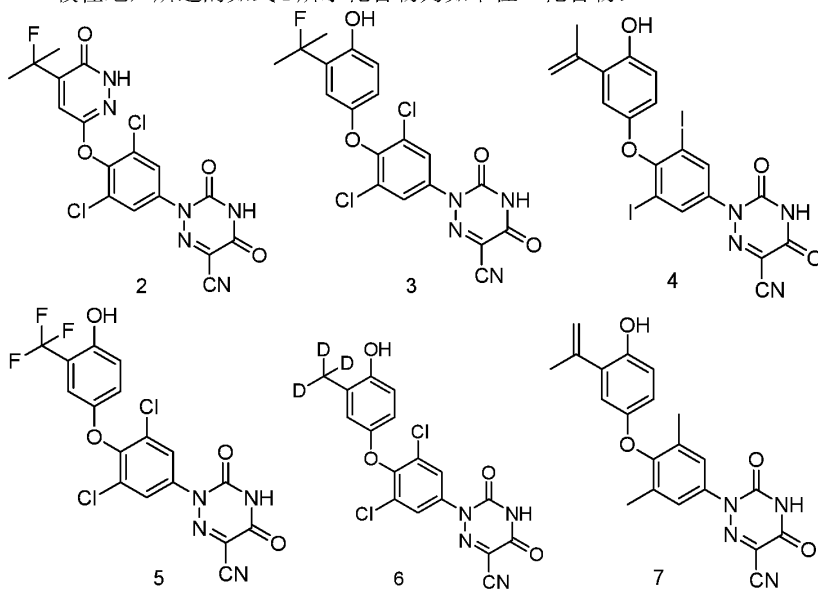
其中，A 为 O，X 和 Y 独立地为氯或溴；M 为 ； R^1 为 $C_2\sim C_6$ 烯基或“一个氟取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基”；

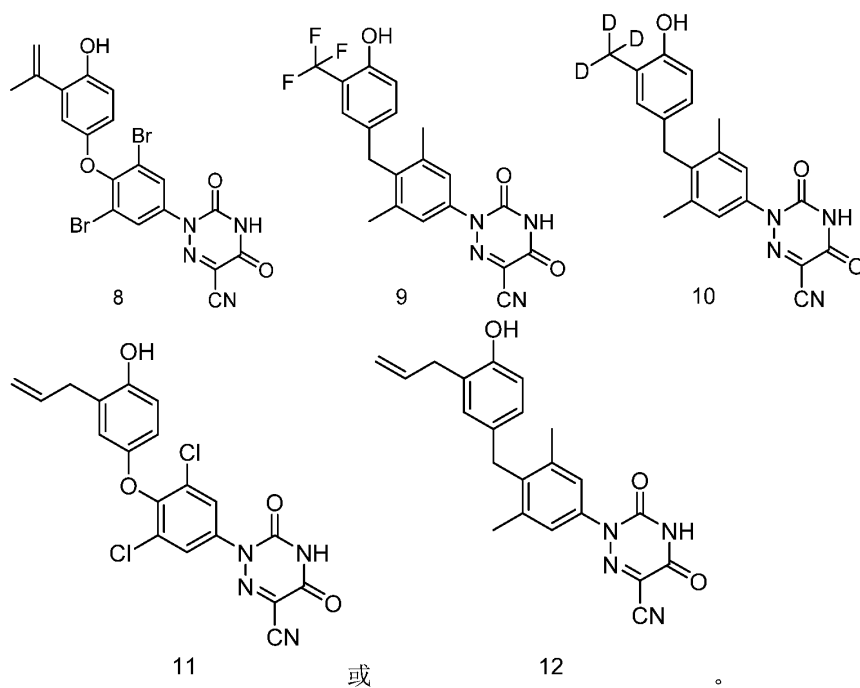
烷基”。

5. 如权利要求4所述的如式I所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, R^1 为

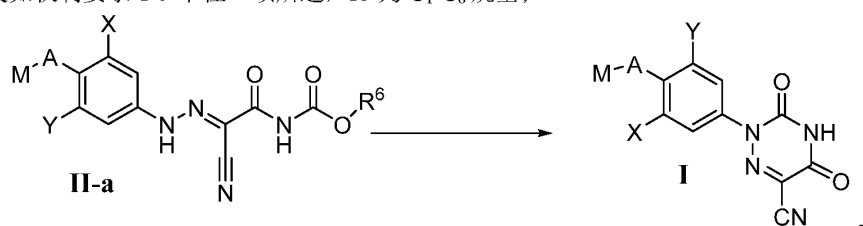


较佳地, 所述的如式I所示化合物为如下任一化合物:

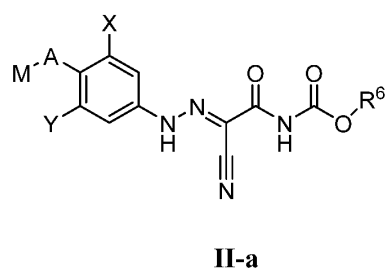




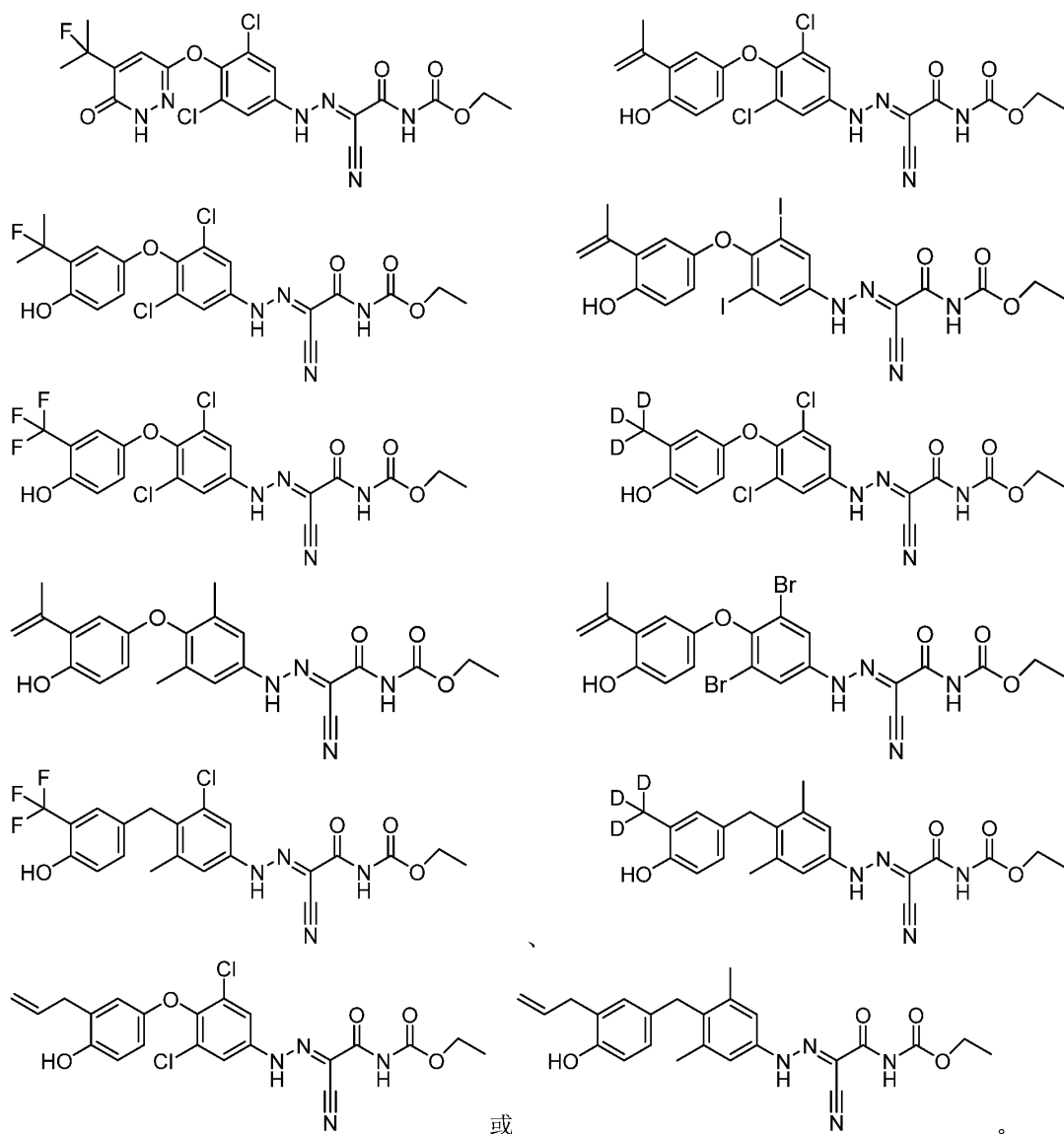
6. 一种如式 I 所示化合物的制备方法, 其特征在于, 其包括如下步骤: 溶剂中, 在碱存在下, 将如式 II-a 所示的化合物进行如下所示的关环反应, 得到如式 I 所示的化合物, 即可; 其中, M、X、Y 和 A 的定义如权利要求 1-5 中任一项所述, R^6 为 C_1 - C_6 烷基;



7. 一种如式 II-a 所示化合物, 其中, M、A、X 和 Y 的定义如权利要求 1-5 中任一项所述; R^6 的定义如权利要求 6 所述;



较佳地, 所述的如式 II-a 所示化合物为如下任一化合物:



8. 一种药物组合物，其特征在于，其包括物质 A 和一种或多种药学上可接受的载体；所述的物质 A 为如权利要求 1-5 中任一项所述的如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐。

9. 一种物质 B 在制备 THR- β 的激动剂中的应用，所述的物质 B 为如权利要求 1-5 中任一项所述的如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，或如权利要求 8 所述的药物组合物。

10. 一种物质 B 在制备用于治疗 and/或预防与 THR- β 的相关疾病的药物中的应用；所述的物质 B 为如权利要求 1-5 中任一项所述的如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，或如权利要求 8 所述的药物组合物；较佳地，所述疾病为非酒精性脂肪性肝病、肥胖、肝纤维化、2 型糖尿病和原发性高胆固醇血症中的一种或多种。