(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월29일
(11) 등록번호 10-2700008
(24) 등록일자 2024년08월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7007117(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년03월01일
심사청구일자 2023년03월29일
(85) 번역문제출일자 2023년02월28일
(65) 공개번호 10-2023-0035692
(43) 공개일자 2023년03월14일
(62) 원출원 특허 10-2018-7027295
원출원일자(국제) 2017년03월01일
심사청구일자 2020년02월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/020271
(87) 국제공개번호 WO 2017/151816
국제공개일자 2017년09월08일
(30) 우선권주장
62/302,755 2016년03월02일 미국(US)
62/303,237 2016년03월03일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20130123231 A1
WO2015007451 A1
KR1020140106554 A

(73) 특허권자
길리어드 아폴로, 엘엘씨
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
알렉산더, 케이티
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내
아메디오, 존 씨., 주니어
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

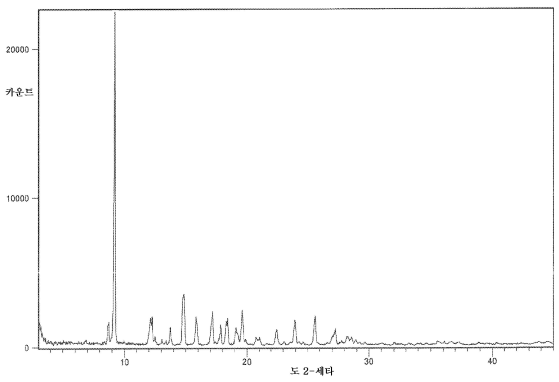
전체 청구항 수 : 총 3 항 심사관 : 이경철

(54) 발명의 명칭 **티에노피리미딘디온 ACC 억제제의 고체 형태 및 그의 제조 방법**

(57) 요 약

본 발명은 아세틸 CoA 카르복실라제 (ACC)의 억제제, 그의 조성물, 그의 제조 방법, 및 ACC-매개 질환의 치료에서 그의 사용 방법으로 유용한 화합물의 고체 형태를 제공한다.

대 표 도



도 2-세타

(72) 발명자

칼림시즈, 셀추크

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

가이에르, 마이클

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

해리만, 제랄딘 씨.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

후, 시준

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

로슨, 존 피.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

모리슨, 헨리

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

사보우린, 카일

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

스콧, 마크 이.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

바르게세, 비말

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

바리아, 쿠날 아르빈드

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

왕, 샤오티안

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

양, 샤오웨이

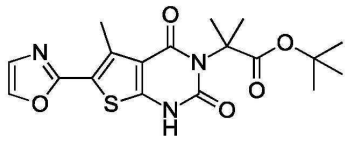
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

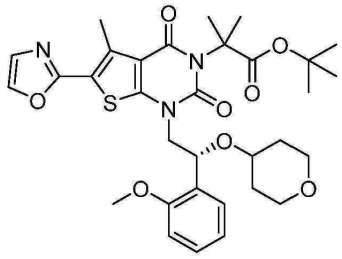
화합물 G-9-a를 화합물 H-1과 접촉시키는 단계를 포함하는 화합물 G-4-a를 제조하는 방법으로서, R^H는 할로겐인 것인 방법.



G-9-a



H-1



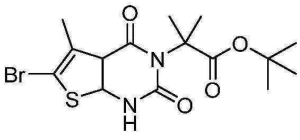
G-4-a

청구항 2

제1항에 있어서, R^H는 브로모인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 화합물 G-9-a를 제조하는 단계는 화합물 G-2-a를 옥사졸과 접촉시키는 단계를 포함하는 것인 방법.



G-2-a

발명의 설명

배 경 기 술

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2016년 3월 2일에 출원된 미국 가출원 번호 62/302,755, 및 2016년 3월 3

일에 출원된 미국 가출원 번호 62/303,237에 대한 이익을 청구하며, 그 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 비만은 막대한 비율로 건강을 위협한다. 성인당 삶의 질-조정 수명 년수에 의해 측정되는 비만의 건강 부담율은 흡연의 건강 부담율을 능가하여, 사망의 가장 심각한 예방가능한 원인이 되었다. 미국에서, 1999년의 31% 및 1960년 내지 1980년의 약 15%로부터 상승되어, 성인의 약 34%가 비만이다. 비만은 모든 연령 및 모든 인종 및 종족에서 남성 및 여성 둘 다에 대한 모든 원인으로 인한 사망률을 증가시킨다. 비만은 또한 사회적 비난 및 차별을 초래하며, 이는 삶의 질을 현저하게 감소시킨다. 비만으로 인한 만성 질환은, 매년 $1500억 초과의 체중-관련 의료 비용을 미국 경제에 부담시킨다. 게다가, 비만 인구의 약 절반 및 일반 인구의 25%가, 복부 비만, 고혈압, 증가된 혈장 트리글리세리드, 감소된 HDL 콜레스테롤 및 인슐린 저항성과 연관된 상태인 대사 증후군을 가지며, 이는 제2형 당뇨병 (T2DM), 졸중 및 관상동맥 심장 질환에 대한 위험을 증가시킨다 (Harwood, Expert Opin. Ther. Targets 9: 267, 2005).

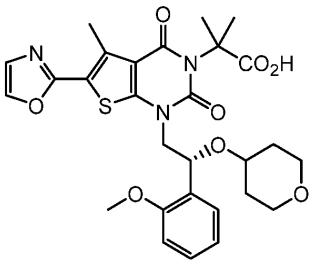
[0004] 식이 및 운동은, 심지어 현행 약물요법과 함께 사용되는 경우에도, 장기간 건강 이익을 위해 필요한 지속가능한 체중 감소를 제공하지는 않는다. 현재, 단지 몇몇 항비만 약물인 지방 흡수 억제제 오를리스타트 (제니칼(Xenical)®), 5-HT2C 길항제 로르카세린 (벨비크(Belviq)®), 및 조합 요법 펜테르민/토피라메이트 (큐시미아(Qsymia)®)만이 미국에서 승인되어 있다. 불행하게도, 불량한 효능 및 유쾌하지 못한 위장 부작용은 오를리스타트의 사용을 제한한다. 수술이 효과적일 수는 있지만, 극도로 높은 체질량 지수 (BMI)를 갖는 환자에 제한되어 있으며, 낮은 수술 처리량은 연간 약 20만명의 환자로 이러한 양식의 영향력을 제한한다. 임상 개발 중인 대부분의 비만 약물은 CNS에서의 중추적 작용을 통해 칼로리 섭취를 감소시키도록 설계된다 (예를 들어, 식욕감퇴제 및 포만감제). 그러나, FDA는 그의 보통의 효능 및 관찰된/잠재적인 부작용 프로파일로 인해, CNS-활성제에 대해 비판적인 입장을 취해 왔다.

[0005] 계속 증가 중인 비만 문제 및 이를 치료하기 위한 안전하고 효과적인 현행 약물의 결여는, 이러한 상태 및 그의 기저 원인을 치료하기 위한 새로운 약물에 대한 압도적 필요성을 강조하고 있다.

[0006] 또 다른 진행 중인 문제는 광범위한 진균 병원체에 대해 활성을 갖는 항진균 약물이 없다는 것이다. 종종, 주어진 항진균 약물은 1종의 진균 종에 대해서는 활성을 갖지만, 다른 종, 심지어 밀접하게 관련된 종, 예컨대 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 크루세이(*Candida krusei*), 및 칸디다 파라프실로시스(*Candida parapsilosis*)에 대해서는 활성이 없을 것이다.

발명의 내용

[0007] 화합물 1로서 본원에 나타낸 화합물, (R)-2-(1-(2-(2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산은 하기 화학식을 갖는다.



화합물 1

[0008]

[0009] 본 개시내용은 화합물 1의 다양한 결정질 형태, 화합물 1 및 그의 다양한 형태의 제조 방법, 및 이러한 형태의 사용 방법에 관한 것이다.

[0010] 또한, 화합물 1은 추가로 "화합물 1 형태 I", "화합물 1 형태 II", "화합물 1 형태 III", "화합물 1 형태 IV", "화합물 1 형태 V", "화합물 1 형태 VI", "화합물 1 형태 VII", "화합물 1 형태 VIII" 및 "무정형 화합물 1"로서 본원에 기재된 형태를 제공한다.

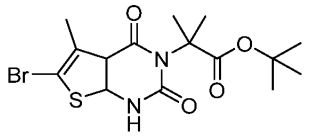
[0011] 화합물 1의 추가의 결정질 형태는 추가로 본원에 기재된다.

[0012] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 결정질 형태는 화합물 1의 염, 공-결정, 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있다.

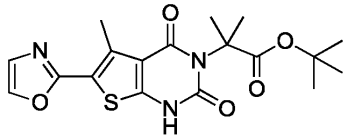
[0013] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 결정질 형태는 화합물 1의 염을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 "화합물 1 나트륨 형태 I", "화합물 1 나트륨 형태 II", "화합물 1 칼슘 형태 I", "화합물 1 마그네슘 형태 I", "화합물 1 디에탄올아민 형태 I" 및 "화합물 1 피페라진 형태 I"로서 본원에 추가로 기재된 형태를 제공한다.

[0014] 일부 실시양태는

[0015] (a) 화합물 G-2-a를 옥사졸과, 화합물 G-9-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:

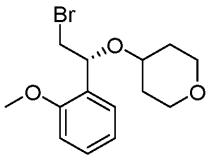


[0016] **G-2-a**

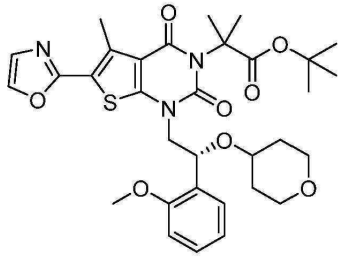


[0017] **G-9-a**

[0018] (b) 화합물 G-9-a를 화합물 (R)-G-1-a와, 화합물 G-4-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:



[0019] **(R)-G-1-a**



[0020] **G-4-a**

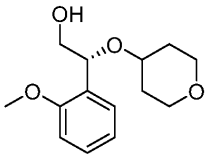
[0021] 및

[0022] (c) 화합물 1을 형성하기에 충분한 조건 하에 화합물 G-4-a를 가수분해하는 것

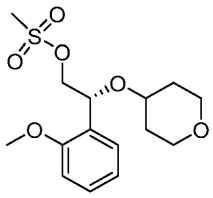
[0023] 을 포함하는 화합물 1 또는 그의 염 또는 공-결정의 제조 방법을 제공한다.

[0024] 일부 실시양태는

[0025] (a) 화합물 (R)-G-5-a 또는 그의 산소 음이온을 술포닐화제와, 화합물 (R)-G-6-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:



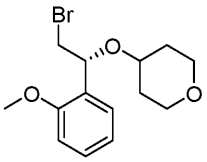
[0026] **(R)-G-5-a**



(R)-G-6-a

[0027]

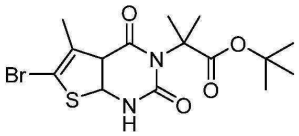
[0028] (b) 화합물 (R)-G-6-a를 브로마이드 염과, 화합물 (R)-G-1-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것



(R)-G-1-a

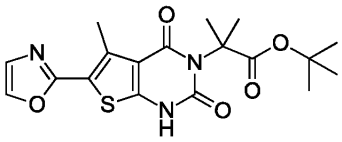
[0029]

[0030] (c) 화합물 G-2-a를 옥사졸과, 화합물 G-9-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:



G-2-a

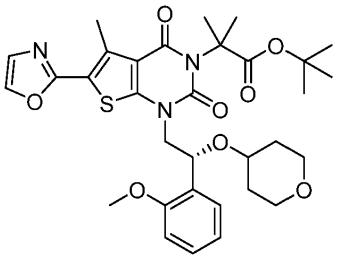
[0031]



G-9-a

[0032]

[0033] (d) 화합물 G-9-a를 화합물 (R)-G-1-a와, 화합물 G-4-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:



G-4-a

[0034]

[0035] 및 (e) 화합물 1을 형성하기에 충분한 조건 하에 화합물 G-4-a를 가수분해하는 것

[0036] 을 포함하는 화합물 1 또는 그의 염 또는 공-결정의 제조 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0037] 도 1a는 화합물 1의 형태 I의 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 도시한다.

도 1b는 화합물 1의 형태 I의 또 다른 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 도시한다.

도 2는 화합물 1의 형태 I의 타원체 다이어그램을 도시한다.

도 3a는 화합물 1의 형태 I의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 3b는 화합물 1의 형태 I의 또 다른 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 4a는 화합물 1의 형태 I의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

도 4b는 화합물 1의 형태 I의 또 다른 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

도 5는 화합물 1의 형태 II의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 6은 화합물 1의 형태 III의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 7a는 화합물 1의 형태 IV의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 7b는 화합물 1의 형태 IV의 또 다른 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 8은 화합물 1의 형태 IV의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 9는 화합물 1의 형태 IV의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

도 10은 화합물 1의 형태 V의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 11a는 화합물 1의 형태 VI의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 11b는 화합물 1의 형태 VI의 또 다른 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 12는 화합물 1의 형태 VI의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 13은 화합물 1의 형태 VI의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

도 14는 화합물 1의 형태 VII의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 15a는 화합물 1의 형태 VIII의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 15b는 화합물 1의 형태 VIII의 또 다른 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 16은 화합물 1의 형태 VIII의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 17은 화합물 1의 형태 VIII의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

도 18은 무정형 화합물 1의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 19는 화합물 1 나트륨 형태 I의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 20은 화합물 1 나트륨 형태 I의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 21은 화합물 1 나트륨 형태 I의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

도 22는 화합물 1 나트륨 형태 II의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 23은 화합물 1 나트륨 형태 II의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 24는 화합물 1 나트륨 형태 II의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

도 25는 화합물 1 칼슘 형태 I의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 26은 화합물 1 칼슘 형태 I의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 27은 화합물 1 칼슘 형태 I의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

도 28은 화합물 1 마그네슘 형태 I의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 29는 화합물 1 마그네슘 형태 I의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 30은 화합물 1 마그네슘 형태 I의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

도 31은 화합물 1 디에탄올아민 형태 I의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 32는 화합물 1 디에탄올아민 형태 I의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 33은 화합물 1 디에탄올아민 형태 I의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

도 34는 화합물 1 피페라진 형태 I의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 35는 화합물 1 피페라진 형태 I의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 36은 화합물 1 피페라진 형태 I의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

도 37은 화합물 1의 형태 II의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 38은 화합물 1의 형태 III의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

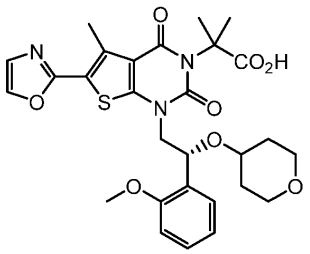
도 39는 화합물 1의 형태 V의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

도 40은 화합물 1의 형태 VII의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 1. 일반적 설명

[0039] 2013년 5월 16일에 공개되고 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 공개 특허 출원 번호 2013/0123231 A1은, 아세틸 CoA 카르복실라제 1 및 2에 결합하여 그를 억제하는 특정한 티에노피리미딘디온 화합물을 개시한다. 이러한 화합물은 화합물 1을 포함한다.



화합물 1

[0040]

[0041] 화합물 1인 ((R)-2-(1-(2-(2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산)이 화합물 번호 I-181로서 나타내지고, 화합물 1의 합성은 미국 특허 공개 2013/0123231의 실시예 76에 상세하게 기재되어 있다.

[0042] 화합물 1은 다양한 검정 및 치료 모델 예컨대 ACC1 및/또는 ACC2의 억제, 지방산 합성의 억제 및 지방산 산화의 자극을 입증하는 것들에서 활성이다. 특성 예컨대 향상된 수용해도, 안정성 및 제제화의 용이성을 부여하는 화합물 1의 고체 형태를 제공하는 것이 바람직할 것이다.

[0043] 화합물 1 및 그의 유사체를 제조하기 위한 신규 합성 방법, 뿐만 아니라 이러한 화합물의 합성에서의 신규 중간체가 개시된다. 이러한 방법 및 중간체는 최신 기술과 비교하여 고수율, 바람직한 물리화학적 특성, 및 독성 시약 또는 용매의 감소된 사용 덕분에 대규모 제조에 적용가능하다.

[0044] 2. 화합물 1의 고체 형태

[0045] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화합물 1, 또는 그의 염, 공-결정, 용매화물 또는 수화물의 고체 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 고체 형태는 염 또는 공-결정이다. 일부 실시양태에서, 염 또는 공-결정은 그의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 화합물 1의 고체 형태 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 화합물 1의 고체 형태 또는 그의 제약상 허용되는 공-결정을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 불순물이 실질적으로 없는 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 고체 형태를 제공한다. 본원에 사용된 용어 "불순물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 외래 물질을 전혀 포함하지 않음을 의미한다. 이러한 외래 물질은 화합물 1의 제조 및/또는 단리로부터 유래할 수 있는 잔류 용매 또는 임의의 다른 불순물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 1이 존재한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 1이 존재한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1의 적어도 약 95 중량%가 그의 염 또는 공-결정으로서 존재한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화합물 1의 적어도 약 99 중량%가 그의 염 또는 공-결정으로서 존재한다.

[0046] 한 실시양태에 따르면, 화합물 1은 백분율이 조성물의 총 중량을 기준으로 하는 경우 적어도 약 97.0, 97.5, 98.0, 98.5, 99.0, 99.5 또는 99.8 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시양태에 따르면, 화합물 1은 총 유기 불순물을 약 3.0 이하의 면적% HPLC로 함유하고, 특정 실시양태에서, HPLC 크로마토그램의 총 면적에 비해 총

유기 불순물을 약 1.5 이하의 면적% HPLC로 함유한다. 다른 실시양태에서, 화합물 1은 임의의 단일 불순물을 약 1.0% 이하의 면적% HPLC로 함유하고, 특정 실시양태에서, HPLC 크로마토그램의 총 면적에 비해 임의의 단일 불순물을 약 0.5 이하의 면적% HPLC로 함유한다.

[0047] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 90.0 내지 99.95%의 거울상이성질체 과잉률 (e.e.)로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 적어도 약 90.0, 91.0, 92.0, 93.0, 94.0, 95.0, 96.0, 97.0, 97.5, 98.0, 98.5, 99.0, 99.5, 99.7, 99.8, 99.9 또는 99.95%의 거울상이성질체 과잉률 (e.e.)로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 광학적으로 순수하고, 그의 (S)-거울상이성질체가 실질적으로 없다.

[0048] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 유리 산으로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 염으로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 제약상 허용되는 염으로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 공-결정으로서 존재한다.

[0049] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 화합물 1의 염 또는 공-결정의 무정형 형태이다.

[0050] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 화합물 1의 염 또는 공-결정의 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 염 또는 공-결정의 결정질 형태는 다음이다: 화합물 1 나트륨 형태 I, 화합물 1 나트륨 형태 II, 화합물 1 칼슘 형태 I, 화합물 1 마그네슘 형태 I, 화합물 1 디에탄올아민 형태 I 또는 화합물 1 피페라진 형태 I.

[0051] 또한, 화합물 1에 대해 도시된 구조는 화합물 1의 모든 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 추가적으로 본원에 도시된 구조는 또한 오직 1종 이상의 동위원소 농축 원자의 존재 여부만이 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소의 중수소 또는 삼중수소에 의한 대체, 또는 탄소의 ^{13}C- 또는 ^{14}C-농축 탄소에 의한 대체를 포함한 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범주 내에 있다.

[0052] 화합물 1이 다양한 고체 형태로 존재할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이러한 형태는 다형체, 용매화물, 수화물 및 무정형을 포함한다. 이러한 모든 형태는 본 발명에 의해 고려된다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 다형체, 용매화물, 수화물 및 무정형 화합물 1에서 선택된 1종 이상의 고체 형태의 혼합물로서 화합물 1을 제공한다.

[0053] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 무정형 고체이다. 도 18은 무정형 화합물 1의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화합물 1을 결정질 화합물 1이 실질적으로 없는 무정형 고체로서 제공한다. 본원에 사용된 용어 "결정질 화합물 1이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 결정질 화합물 1을 전혀 포함하지 않음을 의미한다. 특정 실시양태에서, 적어도 약 95 중량%의 무정형 화합물 1이 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의, 적어도 약 99 중량%의 무정형 화합물 1이 존재한다.

[0054] 본원에 사용된 용어 "다형체"는 화합물이 결정화할 수 있는 다양한 결정 구조 중 어느 것을 지칭한다. 또한, 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매가 결정 구조 내에 포함되어 있는 결정 형태를 지칭한다. 유사하게, 용어 "수화물"은 또한 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 물이 결정 구조 내에 포함되어 있는 결정 형태를 구체적으로 지칭한다.

[0055] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 결정질 고체이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 무정형 화합물 1이 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된, 용어 "무정형 화합물 1이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 무정형 화합물 1을 전혀 포함하지 않음을 의미한다. 특정 실시양태에서, 적어도 약 95 중량%의 결정질 화합물 1이 존재한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 적어도 약 99 중량%의 결정질 화합물 1이 존재한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 임의의 물 또는 다른 용매가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 순수한 결정 형태이고, 따라서 결정 구조 내에 포함된 임의의 물 또는 다른 용매를 갖지 않는다. 화합물 1이 적어도 1종의 특징적인 순수한 (즉, 무수 비-용매화물) 결정 형태로 존재할 수 있음을 이제 밝혀내었다. 화합물 1의 이러한 순수한 결정 형태는 형태 I, 형태 VII 및 형태 VIII을 포함하며, 그의 각각이 본원에 상세히 기재된다.

[0057] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화합물 1의 용매화된 결정질 형태를 제공한다. 화합물 1의 이러한 용매화된 결정질 형태는 형태 II (DMF 용매화물), 형태 III (DMSO 용매화물), 형태 IV (메탄올 용매화물), 형태 V (NMP 용매화물) 및 형태 VI (톨루엔 용매화물)를 포함한다.

[0058] 일부 실시양태에서, 본 발명은 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 형태 VII 또는 형태 VIII으로서 언급된 것들 중 임의의 것으로부터 선택된 화합물 1의 결정질 형태를 제공한다. 화합물 1의 형태 I 내지 VIII의 각각을 제조하는 방법이 본원에 기재된다.

[0059] 일부 실시양태에서, 본 발명은 형태 I로서 언급된 화합물 1의 다형체 형태를 제공한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 본 발명은 도 1a에 도시된 것과 실질적으로 유사한 분말 X선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 형태 I을 제공한다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "약"은 도 2θ 값과 관련하여 사용되는 경우에 예시에서 기재된 샘플 제조 및 데이터 수집하에 수득된 것인 언급된 값 ± 0.1 도 2θ를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 용어 "약"은 도 2θ 값과 관련하여 사용되는 경우에 언급된 값 ± 0.2 도 2θ를 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정한 XRPD 수득 파라미터의 변화가 수득되는 도 2θ의 XRPD 패턴 및 구체적 값에 영향을 미칠 것임을 인지할 것이다.

[0062] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 하기 표 1의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0063] 표 1: 화합물 1 형태 I XRPD 피크

위치 (°2θ)	높이(cts)	상대 강도 (%)
8.73	1552	6.83
9.23	22736	100
12.13	1828	8.04
12.28	1818	8.00
12.51	609	2.68
13.74	1245	5.48
14.74	2776	12.21
14.89	3143	13.82
15.83	1881	8.27
15.92	1400	6.16
17.19	2164	9.52
17.87	1294	5.69
18.32	1466	6.45
18.44	1556	6.84

[0064]

19.11	1171	5.15
19.29	621	2.74
19.60	2289	10.07
19.91	359	1.58
20.74	561	2.47
21.04	528	2.32
22.49	919	4.04
23.85	964	4.24
23.96	1534	6.75
25.58	1762	7.75
27.00	541	2.38
27.29	957	4.21
28.17	454	2.00
28.58	512	2.26
28.92	339	1.49
35.54	242	1.06
38.91	131	0.58

[0065]

[0066] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 1의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 1의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 1의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 1의 피크들로부터 선택된 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 X선 회절 패턴 중에 표 1의 피크 중 10개를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 X선 회절 패턴 중에 표 1의 피크 중 15개를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 X선 회절 패턴 중에 표 1의 피크 중 20개를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 X선 회절 패턴 중에 표 1에서의 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0067] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 12.51, 약 14.89, 약 17.19, 약 19.11, 약 19.91, 약 28.58 및 약 38.91 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 12.51, 약 14.89, 약 17.19, 약 19.11, 약 19.91, 약 28.58 및 약 38.91 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 12.51, 약 14.89, 약 17.19, 약 19.11, 약 19.91, 약 28.58 및 약 38.91 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 12.51, 약 14.89, 약 17.19, 약 19.11, 약 19.91, 약 28.58 및 약 38.91 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 12.51, 약 14.89, 약 17.19, 약 19.11, 약 19.91, 약 28.58 및 약 38.91 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 12.51, 약 14.89, 약 17.19, 약 19.11, 약 19.91, 약 28.58 및 약 38.91 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 6개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 12.51, 약 14.89, 약 17.19, 약 19.11, 약 19.91, 약 28.58 및 약 38.91 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 모든 7개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0068] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.2, 약 15.8, 약 19.6, 약 24.0, 약 25.6, 약 28.6 및 약 8.7 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.2, 약 15.8, 약 19.6, 약 24.0, 약 25.6, 약 28.6 및 약 8.7 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.2, 약 15.8, 약 19.6, 약 24.0, 약 25.6, 약 28.6 및 약 8.7 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.2, 약 15.8, 약 19.6, 약 24.0, 약 25.6, 약 28.6 및 약 8.7 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.2, 약 15.8, 약 19.6, 약 24.0, 약 25.6, 약 28.6 및 약 8.7 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.2, 약 15.8, 약 19.6, 약 24.0, 약 25.6, 약 28.6 및 약 8.7 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 6개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 하기 피크: 약 9.2, 약 15.8, 약 19.6, 약 24.0, 약 25.6, 약 28.6 및 약 8.7 도 2Θ를 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0069] 일부 실시양태에서, 형태 I은 1.54 Å의 파장에서 Cu-Kα 방사선을 사용하는 회절계에서 결정된 바와 같은, 하기 피크: 9.3, 15.0 및 19.8 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 회절도는 16.0, 24.0, 25.8 및 27.3 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ에서 추가의 피크를 포함한다. 또한, 화합물 1 형태 I은 도 1a에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 X선 회절 패턴을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1 형태 I은 도 1b에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0070] 화합물 1의 형태 I은 단결정 분석에 의해 특징화되었고, 데이터는 표 2에 요약되고 타원체 다이어그램은 도 2에 제시된다.

[0071] 표 2. 결정 데이터 및 데이터 수집 파라미터

실험 화학식	$C_{28}H_{31}N_3O_8S$
화학식량 (g mol-1)	569.62
온도 (K)	293(2)
파장 (Å)	1.54184
결정계	사방정계
공간군	C2221
단위 셀 파라미터	
a = *14.77743(18) Å*	*α* = *90°*
b = *14.62619(16) Å*	*β* = *90°*
c = *51.7778(8) Å*	*γ* = *90°*
단위 셀 부피 (Å3)	11191.1(3)
셀 화학식 단위, Z	16
밀도 계산치 (g cm-3)	1.352
흡수 계수 (mm-1)	1.495
F(000)	4800
결정 크기 (mm3)	0.19 × 0.13 × 0.06
셀 측정에 사용된 반사	15725
셀 측정을 위한 θ 범위	3.5010°-77.2150°
수집된 총 반사	29754
지수 범위	-18 ≤ *h* ≤ 18; -14 ≤ *k* ≤ 18; -63 ≤ *l* ≤ 58
데이터 수집을 위한 θ 범위	*θ*최소= 3.414°, *θ*최대= 77.642°
*θ*최대에 대한 완전성	98.2%
*θ*전체= 67.684° 에 대한 완전성	99.7%
흡수 보정	다중-스캔
투과 계수 범위	0.918-1.000

[0072]

정밀화 방법	Fsqd 에 대한 전체 행렬 최소-제곱
독립적 반사	11199 [*R*int = 0.0330, *R*σ = 0.0361]
반사 [*I*>2σ(*I*)]	9830
반사 / 구속 / 파라미터	11199 / 0 / 737
*F*2 에 대한 적합도	*S* = *1.05*
최종 잔차 [*I*>2σ(*I*)]	*R* = 0.0446, *R*w = 0.1187
최종 잔차 [모든 반사]	*R* = 0.0516, *R*w = 0.1250
최대 차이 피크 및 홀(e Å-3)	0.405, -0.297
최대/평균 이동/표준 불확실성	0.001 / 0.000
절대 구조 결정	플랙 파라미터: -0.007(8)
	후프트 (Hooft) 파라미터: -0.011(7)
	프리델(Friedel) 커버리지: 88.7%

[0073]

[0074] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 약 189℃ 내지 약 193℃에서 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정(DSC) 곡선을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1의 형태 I은 도 3a에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 DSC 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 또한 도 3b에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0075] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 도 4a에 제시된 바와 실질적으로 같은 열중량측정 분석 (TGA) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 I은 도 4b에 제시된 바와 실질적으로 같은 열중량측정 분석 (TGA) 곡선을 특징으로 한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 적어도 약 95 중량%의 화합물 1의 형태 I이 존재한다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 99 중량%의 화합물 1의 형태 I이 존재한다.

[0077] 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 적어도 약 85%의 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 적어도 약 90%의 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 적어도 약 95%의 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 적어도 약 99%의 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 적어도 약 99.5%의 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 적어도 약 99.9%의 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 적어도 약 99.99%의 형태 I이다.

[0078] 일부 실시양태는 화합물 1을 형태 I로 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 1의 적어도 약 85%가 형태 I로 있는 화합물 1을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 1의 적어도 약 90%가 형태 I로 있는 화합물 1을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 1의 적어도 약 95%가 형태 I로 있는 화합물 1을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 1의 적어도 약 99%가 형태 I로 있는 화합물 1을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 적어도 화합물 1의 약 99.5%가 형태 I로 있는 화합물 1을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 적어도 화합물 1의 약 99.9%가 형태 I로 있는 화합물 1을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 적어도 화합물 1의 약 99.99%가 형태 I로 있는 화합물 1을 포함한다.

[0079] 일부 실시양태에서, 본 발명은 형태 II로서 언급된 화합물 1의 용매화된 결정질 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 도 5에 제시된 것과 실질적으로 유사한 분말 X선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 형태 II를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 하기 표 3의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0080] 표 3. 화합물 1 형태 II XRPD 피크

위치 (°2θ)	높이 (cts)	상대 강도 (%)
7.56	124.9	57.7
8.09	137.8	63.7
9.18	77.0	35.6
11.34	34.6	16.0
11.74	75.6	35.0
12.21	51.9	24.0
12.80	35.1	16.2
14.37	31.6	14.6
15.38	96.4	44.6
15.80	28.8	13.3
17.01	50.8	23.5
17.56	30.2	14.0
18.30	20.3	9.4
19.56	216.3	100.0
20.67	28.6	13.2
21.00	50.3	23.2
22.77	128.2	59.3
23.00	44.7	20.7
23.29	73.6	34.0
25.62	159.8	73.9
26.23	14.2	6.6
27.05	30.4	14.0
28.92	31.5	14.6

[0081]

[0082] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 3의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 3의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 3의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 3의 피크들로부터 선택된 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 X선 회절 패턴 중에 표 3에서의 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0083] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 7.56, 약 8.09, 약 11.34, 약 11.74, 약 14.37, 약 15.38, 약 17.56 및 약 23.00 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 7.56, 약 8.09, 약 11.34, 약 11.74, 약 14.37, 약 15.38, 약 17.56 및 약 23.00 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 7.56, 약 8.09, 약 11.34, 약 11.74, 약 14.37, 약 15.38, 약 17.56 및 약 23.00 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 7.56, 약 8.09, 약 11.34, 약 11.74, 약 14.37, 약 15.38, 약 17.56 및 약 23.00 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1

의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 7.56, 약 8.09, 약 11.34, 약 11.74, 약 14.37, 약 15.38, 약 17.56 및 약 23.00 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 7.56, 약 8.09, 약 11.34, 약 11.74, 약 14.37, 약 15.38, 약 17.56 및 약 23.00 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 6개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 7.56, 약 8.09, 약 11.34, 약 11.74, 약 14.37, 약 15.38, 약 17.56 및 약 23.00 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 7개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 7.56, 약 8.09, 약 11.34, 약 11.74, 약 14.37, 약 15.38, 약 17.56 및 약 23.00 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 모든 8개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0084] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 12.2, 약 12.8, 약 17.0, 약 19.6, 약 21.0 및 약 22.8 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0085] 일부 실시양태에서, 본 발명은 형태 III으로서 언급된 화합물 1의 용매화된 결정질 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 도 6에 제시된 것과 실질적으로 유사한 분말 X선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 형태 III를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 III은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 하기 표 4의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0086] 표 4. 화합물 1 형태 III XRPD 피크

위치 (°2θ)	높이(cts)	상대 강도 (%)
6.27	38.8	27.5
7.95	51.2	20.5
8.10	67.3	26.9
8.50	153.5	61.4
9.16	21.4	8.6
12.18	250.2	100.0
15.76	114.7	45.8
15.88	227.1	90.8
17.89	18.7	7.5
18.02	38.7	15.5
21.61	61.2	24.5
23.27	42.9	17.1
23.78	39.1	15.6
24.14	41.3	16.5
26.00	33.3	13.3
26.21	28.0	11.2

[0087]

[0088] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 III은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 4의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 III은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 4의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 III은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 4의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 III은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 4의 피크들로부터 선택된 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 III은 X선 회절 패턴 중에 표 4에서의 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0089] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 III은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 6.27, 약 18.02, 약 21.61, 및 약

24.14 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 III은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 6.27, 약 18.02, 약 21.61, 및 약 24.14 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 III은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 6.27, 약 18.02, 약 21.61, 및 약 24.14 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 III은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 6.27, 약 18.02, 약 21.61, 및 약 24.14 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 모든 4개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0090] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 III은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 6.3, 약 8.5, 약 12.2, 약 15.9, 및 약 21.6 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0091] 일부 실시양태에서, 본 발명은 형태 IV로서 언급된 화합물 1의 용매화된 결정질 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 도 7a에 제시된 것과 실질적으로 유사한 분말 X선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 형태 IV를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 도 7b에 제시된 것과 실질적으로 유사한 분말 X선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 형태 IV를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 하기 표 5에 열거된 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0092] 표 5. 화합물 1 형태 IV XRPD 피크

위치 (°2θ)	높이 (cts)	상대 강도 (%)
8.60	18.2	4.2
8.73	19.6	4.5
9.73	147.8	34.0
9.88	435.1	100
10.56	183.9	42.3
10.70	127.6	29.3
11.86	107.8	24.8
11.97	58.2	13.4
13.50	139.5	32.1
14.54	126.5	29.1
15.80	29.7	6.8
16.46	19.2	4.4
16.62	41.5	9.5
17.74	46.1	10.6
19.30	120.7	27.7
20.36	253.3	58.2
21.30	24.6	5.7
21.94	385.6	88.6
23.90	30.7	7.1
25.61	55.5	12.8
26.72	405.3	93.2
28.28	41.3	9.5
29.02	43.2	9.9

[0093]

[0094] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 5의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에

표 5의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 5의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 5의 피크들로부터 선택된 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 X선 회절 패턴 중에 표 5에서의 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0095] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.73, 약 9.88, 약 10.56, 약 10.70, 약 11.86, 약 11.97, 약 14.54, 약 16.62, 약 21.30, 약 21.94 및 약 26.72 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.73, 약 9.88, 약 10.56, 약 10.70, 약 11.86, 약 11.97, 약 14.54, 약 16.62, 약 21.30, 약 21.94 및 약 26.72 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.73, 약 9.88, 약 10.56, 약 10.70, 약 11.86, 약 11.97, 약 14.54, 약 16.62, 약 21.30, 약 21.94 및 약 26.72 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.73, 약 9.88, 약 10.56, 약 10.70, 약 11.86, 약 11.97, 약 14.54, 약 16.62, 약 21.30, 약 21.94 및 약 26.72 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.73, 약 9.88, 약 10.56, 약 10.70, 약 11.86, 약 11.97, 약 14.54, 약 16.62, 약 21.30, 약 21.94 및 약 26.72 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.73, 약 9.88, 약 10.56, 약 10.70, 약 11.86, 약 11.97, 약 14.54, 약 16.62, 약 21.30, 약 21.94 및 약 26.72 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 6개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.73, 약 9.88, 약 10.56, 약 10.70, 약 11.86, 약 11.97, 약 14.54, 약 16.62, 약 21.30, 약 21.94 및 약 26.72 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 7개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.73, 약 9.88, 약 10.56, 약 10.70, 약 11.86, 약 11.97, 약 14.54, 약 16.62, 약 21.30, 약 21.94 및 약 26.72 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 9개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.73, 약 9.88, 약 10.56, 약 10.70, 약 11.86, 약 11.97, 약 14.54, 약 16.62, 약 21.30, 약 21.94 및 약 26.72 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 10개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.73, 약 9.88, 약 10.56, 약 10.70, 약 11.86, 약 11.97, 약 14.54, 약 16.62, 약 21.30, 약 21.94 및 약 26.72 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 모든 11개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0096] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.9, 약 10.6, 약 11.9, 약 14.5, 약 16.6, 약 21.9 및 약 26.7 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 1.54 Å의 파장에서 Cu-Kα 방사선을 사용하는 회절계에서 결정된 바와 같은, 하기 피크: 9.9, 10.7, 19.5, 22.0 및 26.8 °2Θ ± 0.2 °2Θ를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다. 회절도는 8.7, 12.0 및 14.7 °2Θ ± 0.2 °2Θ에서 추가의 피크를 포함한다. 화합물 1 형태 IV 또한 도 7a에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 X선 회절 패턴을 특징으로 한다. 화합물 1 형태 IV 또한 도 7b에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0098] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 85 및 190 및 202℃에서의 흡열 및 146℃에서의 발열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1의 형태 IV는 도 8에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 IV는 도 9에 제시된 바와 실질적으로 같은 열중량측정 분석 (TGA) 곡선을 특징으로 한다.

[0100] 일부 실시양태에서, 본 발명은 형태 V로서 언급된 화합물 1의 용매화된 결정질 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 도 10에 제시된 것과 실질적으로 유사한 분말 X선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 형태 V를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 하기 표 6의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0101] 표 6. 화합물 1 형태 V XRPD 피크

위치 (°2θ)	높이(cts)	상대 강도 (%)
5.85	16.3	9
8.03	98.6	52
8.23	70.0	37
11.02	47.7	25
11.15	24.2	13
12.69	104.3	55
13.34	85.9	45
13.50	77.2	41
15.68	22.3	12
16.23	75.1	40
16.28	37.2	20
16.51	92.8	49
17.32	14.6	8
17.87	24.0	13
18.93	26.0	14
20.29	47.2	25
20.69	69.6	37
22.66	189.4	100
23.47	45.9	24
24.56	27.3	14
25.40	33.4	18
26.08	40.3	21

[0102]

[0103] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 6의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 6의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 6의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 6의 피크들로부터 선택된 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 X선 회절 패턴 중에 표 6에서의 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0104] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약 25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약 25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약 25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약

25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약 25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약 25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 6개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약 25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 7개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약 25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 8개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약 25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 9개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약 25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 10개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약 25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 11개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약 25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 12개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.85, 약 8.23, 약 11.02, 약 11.15, 약 12.69, 약 13.34, 약 16.23, 약 16.28, 약 17.32, 약 18.93, 약 23.47, 약 24.56 및 약 25.40 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 모든 13개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0105] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 V는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 8.0, 약 11.0, 약 12.7, 약 13.3, 약 16.3, 약 17.9, 약 20.3, 약 22.6, 약 23.5 및 약 24.6 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0106] 일부 실시양태에서, 본 발명은 형태 VI로서 언급된 화합물 1의 용매화된 결정질 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 도 11a에 제시된 것과 실질적으로 유사한 분말 X선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 형태 VI를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 도 11b에 제시된 것과 실질적으로 유사한 분말 X선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 형태 VI를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VI는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 하기 표 7의 피크들로부터 선택된 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0107] 표 7. 화합물 1 형태 VI XRPD 피크

[0108]

위치 (°2θ)	높이(cts)	상대 강도 (%)
10.19	142.1	100

[0109] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VI는 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 10.19 도 2Θ에 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0110] 일부 실시양태에서, 형태 VI는 1.54 Å의 파장에서 Cu-Kα 방사선을 사용하는 회절계에서 결정된 바와 같은, 하기 피크: 18.0, 23.4 및 25.3 °2Θ ± 0.2 °2Θ를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다. 회절도는 10.5, 14.2, 15.1 및 18.8 °2Θ ± 0.2 °2Θ에서 추가의 피크를 포함한다. 또한, 화합물 1 형태 VI는 도 11a에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 X선 회절 패턴을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1 형태 VI는 도 11b에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0111] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VI는 131℃, 193℃ 및 205℃에서 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1의 형태 VI는 도 12에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 DSC 곡

선을 특징으로 한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VI는 도 13에 제시된 바와 실질적으로 같은 열중량측정 분석 (TGA) 곡선을 특징으로 한다.

[0113] 일부 실시양태에서, 본 발명은 형태 VII로서 언급된 화합물 1의 다형체 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 도 14에 제시된 것과 실질적으로 유사한 분말 X선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 형태 VII를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 하기 표 8의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0114] 표 8. 화합물 1 형태 VII XRPD 피크

위치 (°2θ)	높이(cts)	상대 강도 (%)
8.94	175.4	46
9.16	381.3	100
13.73	126.6	33.19
14.74	38.9	10.19
17.05	37.7	9.9
17.90	35.0	9.17
18.22	24.2	6.35
18.38	82.5	21.64
19.47	64.5	16.92
19.51	39.6	10.37
22.37	43.3	11.36
23.85	35.8	9.39
23.94	24.2	6.36
25.53	37.8	9.9
25.96	137.4	36.03
27.17	38.5	10.1
27.76	38.5	10.1

[0115]

[0116] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 8의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 8의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 8의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 8의 피크들로부터 선택된 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VII은 그의 X선 회절 패턴 중에 표 8에서의 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 8.94, 약 17.90, 및 약 27.76 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖고; 뿐만 아니라 약 9.16, 약 13.73, 약 14.74, 약 17.05, 약 18.22, 약 18.38, 약 19.47, 약 19.51, 약 22.37, 약 23.85, 약 23.94, 약 25.53, 약 25.96 및 약 27.17 도 2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 8.94, 약 17.90, 및 약 27.76 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖고; 뿐만 아니라 약 9.16, 약 13.73, 약 14.74, 약 17.05, 약 18.22, 약 18.38, 약 19.47, 약 19.51, 약 22.37, 약 23.85, 약 23.94, 약 25.53, 약 25.96 및 약 27.17 도 2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 8.94, 약

17.90, 및 약 27.76 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖고; 뿐만 아니라 약 25.96 도 2Θ에 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 8.94 및 약 27.76 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖고; 뿐만 아니라 약 25.96 도 2Θ에 피크를 갖는 것는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 8.94, 약 27.76, 및 약 25.96 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 모든 3개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0118] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 9.2, 약 13.7, 약 14.7, 약 17.1, 약 18.4, 약 19.5, 약 22.4, 약 23.9, 약 25.5 및 약 26.0 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0119] 일부 실시양태에서, 본 발명은 형태 VIII으로서 언급된 화합물 1의 다형체 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 도 15a에 제시된 것과 실질적으로 유사한 분말 X선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 형태 VIII을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 도 15b에 제시된 것과 실질적으로 유사한 분말 X선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 형태 VIII을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 하기 표 9의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0120] 표 9. 화합물 1 형태 VIII XRPD 피크

위치 (°2θ)	높이 (cts)	상대 강도 (%)
5.50	18.8	24.4
8.95	28.2	36.6
10.31	42.4	54.9
12.90	16.6	21.5
15.82	77.2	100.0
17.84	27.3	35.4
18.77	36.3	47.0
20.40	54.0	70.0
22.23	25.3	32.8
22.71	43.4	56.2
25.83	32.6	42.2
27.73	22.5	29.2

[0121]

[0122] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 9의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 9의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 9의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 표 9의 피크들로부터 선택된 5개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 그의 X선 회절 패턴 중에 표 9에서의 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0123] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.50, 약 10.31, 약 18.77, 약 22.23, 및 약 25.83 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.50, 약 10.31, 약 18.77, 약 22.23, 및 약 25.83 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 2개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.50, 약 10.31, 약 18.77, 약 22.23, 및 약 25.83 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 3개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.50, 약 10.31, 약 18.77, 약 22.23, 및 약 25.83 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 4개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의

형태 VIII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.50, 약 10.31, 약 18.77, 약 22.23, 및 약 25.83 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 모든 5개의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0124] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 그의 분말 X선 회절 패턴 중에 약 5.5, 약 10.3, 약 15.8, 약 18.8, 약 20.4, 약 22.7 및 약 25.8 도 2Θ에서의 피크들로부터 선택된 1개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0125] 일부 실시양태에서, 형태 VIII은 1.54 Å의 파장에서 Cu-Kα 방사선을 사용하는 회절계에서 결정된 바와 같은, 하기 피크: 16.0, 20.5 및 22.8 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다. 회절도는 9.1, 10.5, 18.8 및 25.8 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ에서 추가의 피크를 포함한다. 또한, 화합물 1 형태 VIII은 도 15a에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 X선 회절 패턴을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1 형태 VIII은 도 15b에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0126] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 205℃에서 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1의 형태 VIII은 도 16에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0127] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 VIII은 도 17에 제시된 바와 실질적으로 같은 열중량측정 분석 (TGA) 곡선을 특징으로 한다.

[0128] 일부 실시양태는 화합물 1의 나트륨 염 또는 공-결정의 결정질 형태를 제공하고, 이는 화합물 1 나트륨 형태 I로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 나트륨 형태 I은 1.54 Å의 파장에서 Cu-Kα 방사선을 사용하는 회절계에서 결정된 바와 같은, 하기 피크: 7.5, 8.2, 20.4 및 20.9 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다. 회절도는 14.8, 17.5, 24.0 및 27.7 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ에서 추가의 피크를 포함한다. 또한, 화합물 1 나트륨 형태 I은 도 19에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 전체 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0129] 일부 실시양태에서, 화합물 1 나트륨 형태 I은 약 37℃에서의 흡열 및 약 283℃에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1 나트륨 형태 I 도 20에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0130] 일부 실시양태에서, 화합물 1 나트륨 형태 I은 도 21에 제시된 바와 실질적으로 같은 열중량측정 분석 (TGA) 곡선을 특징으로 한다.

[0131] 일부 실시양태는 화합물 1의 나트륨 염 또는 공-결정의 결정질 형태를 제공하고, 이는 화합물 1 나트륨 형태 II로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 나트륨 형태 II는 1.54 Å의 파장에서 Cu-Kα 방사선을 사용하는 회절계에서 결정된 바와 같은, 하기 피크: 4.8, 6.7, 15.6 및 24.2 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다. 회절도는 17.9, 29.2, 32.5 및 38.0 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ에서 추가의 피크를 포함한다. 또한, 화합물 1 나트륨 형태 II는 도 22에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 전체 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0132] 일부 실시양태에서, 화합물 1 나트륨 형태 II는 약 19℃에서의 흡열, 약 78℃에서의 흡열 및 약 136℃에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1 나트륨 형태 II는 도 23에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0133] 일부 실시양태에서, 화합물 1 나트륨 형태 II는 도 24에 제시된 바와 실질적으로 같은 열중량측정 분석 (TGA) 곡선을 특징으로 한다.

[0134] 일부 실시양태는 화합물 1의 칼슘 염 또는 공-결정의 결정질 형태를 제공하고, 이는 화합물 1 칼슘 형태 I로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 칼슘 형태 I은 1.54 Å의 파장에서 Cu-Kα 방사선을 사용하는 회절계에서 결정된 바와 같은, 하기 피크: 10.1, 14.3 및 20.4 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다. 회절도는 3.6, 7.8, 21.6, 27.3, 28.9 ° 2Θ ± 0.2 ° 2Θ에서 추가의 피크를 포함한다. 또한, 화합물 1 칼슘 형태 I은 도 25에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 전체 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0135] 일부 실시양태에서, 화합물 1 칼슘 형태 I은 약 17℃에서의 흡열, 약 72℃에서의 흡열, 약 180℃에서의 흡열 및 약 202℃에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1 칼슘 형태 I은 도 26에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0136] 일부 실시양태에서, 화합물 1 칼슘 형태 I은 도 27에 제시된 바와 실질적으로 같은 열중량측정 분석 (TGA) 곡선을 특징으로 한다.

[0137] 일부 실시양태는 화합물 1의 마그네슘 염 또는 공-결정의 결정질 형태를 제공하고, 이는 화합물 1 마그네슘 형태 I로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 마그네슘 형태 I은 1.54 Å의 파장에서 Cu-Kα 방사선을 사용하는 회절계에서 결정된 바와 같은, 하기 피크: 8.2, 16.9, 19.1 및 21.2 °2Θ ± 0.2 °2Θ를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다. 회절도는 15.8, 24.1, 26.1 및 27.1 °2Θ ± 0.2 °2Θ에서 추가의 피크를 포함한다. 또한, 화합물 1 마그네슘 형태 I은 도 28에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 전체 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0138] 일부 실시양태에서, 화합물 1 마그네슘 형태 I은 약 53℃에서 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1 마그네슘 형태 I 도 29에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0139] 일부 실시양태에서, 화합물 1 마그네슘 형태 I은 도 30에 제시된 바와 실질적으로 같은 열중량측정 분석 (TGA) 곡선을 특징으로 한다.

[0140] 일부 실시양태는 화합물 1의 디에탄올아민 염 또는 공-결정의 결정질 형태를 제공하고, 이는 화합물 1 디에탄올아민 형태 I로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 디에탄올아민 형태 I은 1.54 Å의 파장에서 Cu-Kα 방사선을 사용하는 회절계에서 결정된 바와 같은, 하기 피크: 5.1, 8.0, 17.0, 25.1 °2Θ ± 0.2 °2Θ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다. 회절도는 13.4, 16.4, 20.4 및 22.6 °2Θ ± 0.2 °2Θ에서 추가의 피크를 포함한다. 또한, 화합물 1 디에탄올아민 형태 I은 도 31에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 전체 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0141] 일부 실시양태에서, 화합물 1 디에탄올아민 형태 I은 약 118℃에서 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1 디에탄올아민 형태 I 도 32에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0142] 일부 실시양태에서, 화합물 1 디에탄올아민 형태 I은 도 33에 제시된 바와 실질적으로 같은 열중량측정 분석 (TGA) 곡선을 특징으로 한다.

[0143] 일부 실시양태는 화합물 1의 피페라진 염 또는 공-결정의 결정질 형태를 제공하고, 이는 화합물 1 피페라진 형태 I로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 피페라진 형태 I은 1.54 Å의 파장에서 Cu-Kα 방사선을 사용하는 회절계에서 결정된 바와 같은, 하기 피크: 5.6, 8.0, 10.5 및 15.9 °2Θ ± 0.2 °2Θ를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다. 회절도는 13.3, 17.9, 22.1 및 24.3 °2Θ ± 0.2 °2Θ에서 추가의 피크를 포함한다. 또한, 화합물 1 피페라진 형태 I은 도 34에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 전체 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0144] 일부 실시양태에서, 화합물 1 피페라진 형태 I은 약 27℃에서의 흡열 및 약 139℃에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 또한, 화합물 1 피페라진 형태 I을 도 35에 제시된 바와 실질적으로 같은 그의 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0145] 일부 실시양태에서, 화합물 1 피페라진 형태 I은 도 36에 제시된 바와 실질적으로 같은 열중량측정 분석 (TGA) 곡선을 특징으로 한다.

[0146] 3. 화합물 및 정의

[0147] 본 발명의 화합물은 상기에 일반적으로 기재된 것들을 포함하며, 본원에 개시된 부류, 하위부류 및 종에 의해 추가로 예시되어 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 하기 정의가 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]의 CAS 버전의 원소 주기율표에 따라 확인된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리는 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌 ["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있다.

[0148] 본원에 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는, 완전 포화이거나 또는 1개 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄 (즉, 비분지형) 또는 분지형, 치환 또는 비치환된 탄화수소 쇄, 또는 완전 포화이거나 또는 1개 이상의 불

포화 단위를 함유하지만 방향족이 아니고 분자의 나머지에 대해 단일 부착 지점을 갖는 모노시클릭 탄화수소 또는 비시클릭 탄화수소 (본원에서 "카르보사이클", "시클로지방족" 또는 "시클로알킬"로도 지칭됨)를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 기는 1-6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1-5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1-4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1-3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1-2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, "시클로지방족" (또는 "카르보사이클" 또는 "시클로알킬")은, 완전 포화이거나 또는 1개 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족이 아니고 분자의 나머지에 대해 단일 부착 지점을 갖는 모노시클릭 C_3-C_6 탄화수소를 지칭한다. 적합한 지방족 기는 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 기, 및 그의 하이브리드 예컨대 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0149] 용어 "저급 알킬"은 C_{1-4} 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다. 예시적인 저급 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸이다.

[0150] 용어 "저급 할로알킬"은 1개 이상의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-4} 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다.

[0151] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 (질소, 황, 인 또는 규소의 임의의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 4급화된 형태; 또는 헤테로시클릭 고리의 치환가능한 질소, 예를 들어 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴에서와 같음), NH (피롤리디닐에서와 같음) 또는 NR^+ (N-치환된 피롤리디닐에서와 같음) 포함) 중 1개 이상을 의미한다.

[0152] 본원에 사용된 용어 "불포화"는 모이어티가 1개 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다.

[0153] 본원에 사용된 용어 "2가 C_{1-8} (또는 C_{1-6}) 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형, 탄화수소 쇄"는 본원에 정의된 바와 같은 직쇄형 또는 분지형인 2가 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 쇄를 지칭한다.

[0154] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 기를 지칭한다. "알킬렌 쇄"는 폴리메틸렌 기, 즉 $-(CH_2)_n-$이고, 여기서 n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 쇄는 1개 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 대체된 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환기는 치환된 지방족 기에 대해 하기 기재된 것들을 포함한다.

[0155] 용어 "알케닐렌"은 2가 알케닐 기를 지칭한다. 치환된 알케닐렌 쇄는 1개 이상의 수소 원자가 치환기로 대체된, 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환기는 치환된 지방족 기에 대해 하기 기재된 것들을 포함한다.

[0156] "알콕시"는 기 "알킬-O-"를 지칭한다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시, 및 1,2-디메틸부톡시를 포함한다.

[0157] 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0158] 용어 "고리"는 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬 기 또는 헤테로시클릭 고리를 의미한다.

[0159] 단독으로 사용되거나 또는 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용된 용어 "아릴"은, 총 5 내지 14개의 고리원을 가지며, 여기서 계 내의 적어도 1개의 고리가 방향족이고, 계 내의 각각의 고리가 3 내지 7개의 고리원을 함유하는 것인 모노시클릭 또는 비시클릭 고리계를 지칭한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0160] 단독으로 사용되거나 또는 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용된 용어 "아릴"은, 총 5 내지 10개의 고리원을 가지며, 여기서 계 내의 적어도 1개의 고리가 방향족이고, 계 내의 각각의 고리가 3 내지 7개의 고리원을 함유하는 것인 모노시클릭 및 비시클릭 고리계를 지칭한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, "아릴"은, 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않으며 1개 이상의 치환기를 보유할 수 있는 방향족 고리계를 지칭한다. 방향족 고리가 1개 이상의 비-방향족 고리에 융합된 기, 예컨대 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라히드로나프틸 등이, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아릴"의 범주 내에 또한 포함된다.

[0161] 용어 "아르알킬"은 아릴-알킬렌을 지칭하며, 여기서 아릴 및 알킬렌은 본원에 정의된 바와 같다.

[0162] 용어 "아르알콕시"는 아릴-알콕시를 지칭하며, 여기서 아릴 및 알콕시는 본원에 정의된 바와 같다.

[0163] 용어 "아릴옥시알킬"은 아릴-O-알킬렌을 지칭하며, 아릴 및 알킬렌은 본원에 정의된 바와 같다.

[0164] 단독으로 사용되거나 또는 더 큰 모이어티, 예를 들어 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시"의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는, 5 내지 10개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 또는 9개의 고리 원자를 갖고; 시클릭 배열 내에 공유된 6, 10, 또는 14개의 π 전자를 갖고; 탄소 원자 이외에도 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는, 비제한적으로 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는, 라디칼 또는 부착 지점이 헤테로방향족 고리 상로 존재하는 것인 헤테로방향족 고리가 1개 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기를 또한 포함한다. 비제한적 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기" 또는 "헤테로방향족"과 상호교환가능하게 사용될 수 있으며, 이들 용어 중 임의의 것은 임의로 치환된 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

[0165] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릭 라디칼" 및 "헤테로시클릭 고리"는 상호교환가능하게 사용되며, 포화 또는 부분 불포화이고 탄소 원자 이외에도 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 상기에 정의된 바와 같은 헤테로원자를 갖는 안정한 5 내지 7-원 모노시클릭 또는 7 내지 10-원 비시클릭 헤테로시클릭 모이어티를 지칭한다. 헤테로사이클의 고리 원자와 관련하여 사용되는 경우에, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리에서, 질소는 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴에서와 같음), NH (피롤리디닐에서와 같음), 또는 $^{+}$NR (N-치환된 피롤리디닐에서와 같음)일 수 있다.

[0166] 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 생성시키는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있고, 고리 원자 중 임의의 것은 임의로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 라디칼의 예는, 비제한적으로 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오페닐 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릴 고리", "헤테로시클릭 기", "헤테로시클릭 모이어티" 및 "헤테로시클릭 라디칼"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 라디칼 또는 부착 지점이 헤테로시클릴 고리 상로 존재하는 것인 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로지방족 고리에 융합된 기, 예컨대 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐, 또는 테트라히드로퀴놀리닐을 또한 포함한다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

[0167] 본원에 사용된 용어 "부분 불포화"는 적어도 1개의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분 불포화"는 다수의 불포화 부위를 갖는 고리를 포괄하도록 의도되지만, 본원에 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하도록 의도된 것은 아니다.

[0168] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "임의로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 선행하든지 아니든지 간에, 지정된 모이어티의 1개 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 각각의 치환가능한 위치에서 적합한 치환기를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조 내의 1개 초과의 위치가 명시된 기로부터 선택된 1개 초과의 치환기로 치환될 수 있는 경우에, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 고려되는 치환기의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 유발하는 것들이다. 본원에 사용된 용어 "안정한"은, 화합물의 제조, 검출, 및 특정 실시양태에서 그의 회수, 정제, 및 본원에 개시된 목적 중 1개 이상을 위한 사용을 가능하게 하는 조건에 적용되는 경우에 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지

칭한다.

[0169] "임의로 치환된" 기의 치환가능한 탄소 원자 상의 적합한 1가 치환기는 독립적으로 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R°로 치환될 수 있는 -CH=CHPh; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$-; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; SiR°_3; $-(C_{1-4}$ 직쇄형 또는 분지형 알킬렌)O-$N(R^{\circ})_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄형 또는 분지형 알킬렌)C(O)O-$N(R^{\circ})_2$이고, 여기서 각각의 R°는 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있고, 독립적으로 수소, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$(5-6원 헤테로아릴 고리), 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 또는 상기에 정의에도 불구하고, 2개의 독립적인 경우의 R°는 그의 개재 원자(들)와 함께, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 3-12-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성한다.

[0170] R° (또는 2개의 독립적인 경우의 R°가 그의 개재 원자와 함께 형성하는 고리) 상의 적합한 1가 치환기는 독립적으로 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, -(할로$R^{\bullet}$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$, -O(할로$R^{\bullet}$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_{1-4}$ 직쇄형 또는 분지형 알킬렌)$C(O)OR^{\bullet}$, 또는 $-SSR^{\bullet}$이고; 여기서 각각의 $R^{\bullet}$는 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행된 경우에는 단지 1개 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. R°의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환기는 =O 및 =S를 포함한다.

[0171] "임의로 치환된" 기의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환기는 =O, =S, $=NNR^{*}_2$, $=NNHC(O)R^{*}$, $=NNHC(O)OR^{*}$, $=NNHS(O)_2R^{*}$, $=NR^{*}$, $=NOR^{*}$, $-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$, 또는 $-S(C(R^{*}_2))_{2-3}S-$를 포함하며, 여기서 각각의 독립적인 경우의 R^{*}는 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "임의로 치환된" 기의 치환가능한 이웃자리 탄소에 결합되는 적합한 2가 치환기는 $-O(CR^{*}_2)_{2-3}O-$를 포함하며, 여기서 각각의 독립적인 경우의 R^{*}는 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0172] R^{*}의 지방족 기 상의 적합한 치환기는 할로겐, $-R^{\bullet}$, -(할로$R^{\bullet}$), -OH, $-OR^{\bullet}$, -O(할로$R^{\bullet}$), -CN, -C(O)OH,

-C(O)OR●, -NH_2, -NHR●, -$NR●_2$, 또는 -NO_2를 포함하며, 여기서 각각의 R●는 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행된 경우에는 단지 1개 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, -CH_2Ph, -O(CH_2)$_{0-1}$Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0173] "임의로 치환된" 기의 치환가능한 질소 상의 적합한 치환기는 -R†, -$NR†_2$, -C(O)R†, -C(O)OR†, -C(O)C(O)R†, -C(O)CH_2C(O)R†, -S(O)$_2$R†, -S(O)$_2$$NR†_2$, -C(S)$NR†_2$, -C(NH)$NR†_2$, 또는 -N(R†)S(O)$_2$R†를 포함하고; 여기서 각각의 R†는 독립적으로 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 비치환된 -OPh, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 또는 상기에 정의에도 불구하고, 2개의 독립적인 경우의 R†는 그의 개재 원자(들)와 함께, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 3-12-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성한다.

[0174] R†의 지방족 기 상의 적합한 치환기는 독립적으로 할로겐, -R●, -(할로R●), -OH, -OR●, -O(할로R●), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR●, -NH_2, -NHR●, -$NR●_2$, 또는 -NO_2이고, 여기서 각각의 R●는 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행된 경우에는 단지 1개 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, -CH_2Ph, -O(CH_2)$_{0-1}$Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0175] 용어 "공-결정"은 이온화 또는 비-이온화 화합물 1 (또는 본원에 개시된 임의의 다른 화합물)과 비-공유 상호작용을 통해 연결된 1종 이상의 비-이온화 공-결정 형성제 (예컨대 제약상 허용되는 염)의 분자 복합체를 지칭한다.

[0176] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며 합리적 이익/위험 비에 상응하는 이들 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 에스. 엠. 베르게(S. M. Berge) 등은 제약상 허용되는 염을, 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2nd Revised Edition, P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, Eds. Wiley, April, 2011]에 기재된 바와 같이, 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 상세하게 기재하고 있으며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산을 사용하거나 또는 유기 산 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여 형성되거나, 또는 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법 예컨대 이온 교환을 사용함으로써 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0177] 적절한 염기로부터 유도된 염은 금속 이온 (알루미늄, 아연, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 포함), 암모늄 및 N^+(C_{1-4}알킬)$_4$를 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가로 제약상 허용되는 염은, 적절한 경우, 천연 또는 비-천연 발생 아미노산으로부터 유도된 것을 포함하나 이에 제한되지 않는, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 1급, 2급 또는 3급 아민 양이온으로부터 유도된 것을 포함한다. 대표하는 아민 또는 암모늄-기반 염은 아르기닌, 베타인, 히드라바민, 콜린, 디에틸아민,

리신, 벤자틴, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 1-(2-히드록시에틸)-피롤리딘, 디에탄올아민, 암모니아, 데아놀, N-메틸-글루카민, 트로메타민, 트리에탄올아민, 4-(2-히드록시에틸)-모르폴린, 1H-이미다졸, 에틸렌디아민, 피페라진, 프로카인 및 베네타민으로부터 유도된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0178] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기하 이성질체 (또는 형태 이성질체)) 형태; 예를 들어 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, Z 및 E 이중 결합 이성질체, 및 Z 및 E 형태 이성질체를 포함하도록 의도된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체 (또는 형태 이성질체) 혼합물은 본 발명의 범주 내이다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범주 내이다. 추가로, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 단지 1개 이상의 동위원소 농축 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 수소의 중수소 또는 삼중수소에 의한 대체, 또는 탄소의 ^{13}C- 또는 ^{14}C-농축 탄소에 의한 대체를 포함한 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범주 내이다. 이러한 화합물은, 예를 들어 분석 도구로서, 생물학적 검정에서의 프로브로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.

[0179] 용어 "반응 조건"은 화학 반응이 진행되는 물리적 및/또는 환경 조건을 지칭하는 것으로 의도된다. 용어 "충분한 조건 하에" 또는 "충분한 반응 조건 하에"는 목적하는 화학 반응이 진행될 수 있는 반응 조건 하를 지칭하는 것으로 의도된다. 반응 조건의 예는 하기 중 1종 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 반응 온도, 용매, pH, 압력, 반응 시간, 반응물의 몰비, 염기 또는 산의 존재, 또는 촉매, 방사선, 농도, 등. 반응 조건은 조건이 사용되는 특정한 화학 반응 후에 명명되며, 예컨대 커플링 조건, 수소화 조건, 아실화 조건, 환원 조건 등이다. 대부분의 반응에 대한 반응 조건은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있거나 또는 문헌으로부터 용이하게 얻어질 수 있다. 본원에 제공된 화학적 변환을 수행하기에 충분한 예시적인 반응 조건은 전반에 걸쳐, 및 특히, 하기 실시예에서 찾아볼 수 있다. 또한, 반응 조건은 구체적인 반응에 열거된 것들에 더하여 시약을 포함할 수 있는 것으로 고려한다.

[0180] 4. 본 발명의 화합물을 제공하는 일반적 방법

[0181] 본 발명의 방법은 본원의 개시내용을 고려하여 자명할 본원에 개시된 방법 및 그의 통상의 변형 및 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 본원의 교시에 더하여, 통상적이고 널리 공지된 합성 방법이 사용될 수 있다. 본원에 기재된 전형적인 화합물의 합성, 예를 들어 화합물 1로 기재된 구조를 갖는 화합물, 또는 본원에 개시된 다른 화학식 또는 화합물 (즉, I, G-1, G-1-a, G-2, G-2-a, G-2-b, G-3, G-3-b, G-4, G-4-a, G-4-b, G-5, G-5-a, G-6, G-6-a, G-7, G-7-a, G-8, G-8-a, G-8-b, G-9, G-9-a, G-10, G-11, G-12, G-13, G-13-a 등)은 하기 실시예에서 기재된 바와 같이 달성될 수 있다. 이용가능한 경우에, 시약은 상업적으로, 예를 들어 시그마 알드리치 또는 다른 화학물질 공급업체로부터 구입할 수 있다.

[0182] 본 개시내용에 따른 화합물의 전형적인 실시양태는 하기 기재된 일반적 반응식을 사용하여 합성될 수 있다. 본원의 기재를 고려하면, 상응하게 상이한 생성물을 생성시키기 위해 출발 물질을 유사한 구조를 갖는 다른 물질로 치환함으로써 반응식을 변경할 수 있음이 명백할 것이다. 합성의 기재는 상응하는 생성물을 제공하기 위해 출발 물질을 변경시키는 방법의 다수의 예를 제공한다. 치환기가 정의된 목적 생성물을 고려하여, 필요한 출발 물질을 일반적으로 검사에 의해 결정할 수 있다. 출발 물질은 전형적으로 상업적 공급원으로부터 입수되거나, 또는 공개된 방법을 사용하여 합성된다. 본 개시내용의 실시양태인 화합물을 합성하기 위해, 합성될 화합물의 구조의 검사는 각각의 치환기의 정체를 제공할 것이다. 최종 생성물의 정체는 일반적으로 본원의 실시예를 고려하여 간단한 검사 과정에 의해 필요한 출발 물질의 정체를 명백하게 할 것이다.

[0183] 본 개시내용의 화합물은, 예를 들어 하기 일반적 방법 및 절차를 사용하여 용이하게 입수가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적이거나 바람직한 가공 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어진 경우에, 달리 언급되지 않는 한, 다른 가공 조건이 또한 사용될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 최적 반응 조건은 사용되는 특정한 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 상용 최적화 절차에 의해 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0184] 추가로, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 특정 관능기가 바람직하지 않는 반응을 겪는 것을 방지하기 위해, 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 다양한 관능기에 대한 적합한 보호기 뿐만 아니라 특정한 관능기를 보호 및 탈보호하기에 적합한 조건은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 다수의 보호기는 문헌 [T. W. Greene 및 G. M. Wuts (1999) Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition,

Wiley, New York] 및 그에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.

[0185] 게다가, 본 개시내용의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있다. 따라서, 원하는 경우에, 이러한 화합물은 순수한 입체이성질체로서, 즉 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서, 또는 입체이성질체-풍부한 혼합물로서 제조 또는 단리될 수 있다. 모든 이러한 입체이성질체 (및 풍부한 혼합물)는 달리 나타내지 않는 한, 본 개시내용의 범주 내에 포함된다. 순수한 입체이성질체 (또는 풍부한 혼합물)는, 예를 들어 관련 기술분야에 널리 공지된 광학 활성 출발 물질 또는 입체선택적 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 이러한 화합물의 라세미 혼합물은, 예를 들어 키랄 칼럼 크로마토그래피, 키랄 분해제 등을 사용하여 분리될 수 있다.

[0186] 하기 반응을 위한 출발 물질은 일반적으로 공지된 화합물이거나, 또는 공지된 절차 또는 그의 명백한 변형에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 출발 물질 중 다수는 상업적 공급업체 예컨대 알드리치 케미칼 캄파니 (미국 위스콘신주 밀워키), 바켐(Bachem) (미국 캘리포니아주 토런스), 엠카-켐스(Emka-Chemce) 또는 시그마(Sigma) (미국 미주리주 세인트 루이스)로부터 입수가능하다. 다른 것들은 표준 참고서 예컨대 문헌 [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)]에 기재된 절차 또는 그의 명백한 변형에 의해 제조될 수 있다.

[0187] 용어 "용매", "불활성 유기 용매" 또는 "불활성 용매"는 이와 관련하여 기재된 반응의 조건 하에서 불활성인 용매 (예를 들어 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 ("THF"), 2-메틸테트라히드로푸란 ("MeTHF"), 디메틸포름아미드 ("DMF"), 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 (또는 디클로로메탄), 디에틸 에테르, 메탄올, 2-프로판올, 피리딘 등 포함)를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 반응에 사용된 용매는 불활성 유기 용매이고, 반응은 불활성 기체, 바람직하게는 질소 하에 수행된다.

[0188] 각각의 예시적인 반응식에서, 반응 생성물을 서로 및/또는 출발 물질로부터 분리하는 것이 유리할 수 있다. 각각의 단계 또는 일련의 단계의 목적 생성물은 관련 기술분야의 통상의 기술에 의해 목적하는 정도의 균질성을 갖도록 분리 및/또는 정제 (이하 분리)된다. 전형적으로, 이러한 분리는 다중상 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 포함한다. 크로마토그래피는 예를 들어 역상 및 정상; 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 장치; 소규모 분석; 모의 이동층 (SMB) 및 정제용 박층 또는 후층 크로마토그래피, 뿐만 아니라 소규모 박층 및 플래쉬 크로마토그래피의 기술을 포함하는 임의의 수의 방법을 수반할 수 있다.

[0189] 또 다른 부류의 분리 방법은 혼합물을, 목적 생성물, 미반응 출발 물질, 반응 부산물 등에 결합하거나 이들이 달리 분리가능하게 하는 선택된 시약으로 처리하는 것을 수반한다. 이러한 시약은 흡착제 또는 흡수제 예컨대 활성 탄소, 분자체, 이온 교환 매질 등을 포함한다. 대안적으로, 염기성 물질의 경우에 시약은 산일 수 있고, 산성 물질의 경우에 염기일 수 있으며, 결합 시약, 예컨대 항체, 결합 단백질, 선택적 킬레이터 예컨대 크라운 에테르, 액체/액체 이온 추출 시약 (LIX) 등일 수 있다.

[0190] 적절한 분리 방법의 선택은 수반되는 물질의 성질에 따라 달라진다. 예를 들어, 증류 및 승화의 경우에는 비점 및 분자량, 크로마토그래피의 경우에는 극성 관능기의 존재 또는 부재, 다단계 추출의 경우에는 산성 및 염기성 매질 중 물질의 안정성 등이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 목적하는 분리를 달성할 가능성이 가장 높은 기술을 적용할 것이다.

[0191] 단일 입체이성질체, 예를 들어 그의 입체이성질체가 실질적으로 없는 거울상이성질체는 광학 활성 분해제를 사용한 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 사용하여 라세미 혼합물의 분해에 의해 얻을 수 있다 (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113, 3) 283-302). 개시내용의 키랄 화합물의 라세미체 혼합물은 (1) 키랄 화합물을 이용하여 이온성 부분입체이성질체 염을 형성하고, 분별 결정화 또는 다른 방법으로 분리하는 방법, (2) 키랄 유도체화 시약을 이용하여 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 이를 순수한 입체이성질체로 전환시키는 방법, 및 (3) 실질적으로 순수한 또는 풍부한 입체이성질체를 키랄 조건하에 직접 분리하는 방법을 비롯한 임의의 적합한 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다.

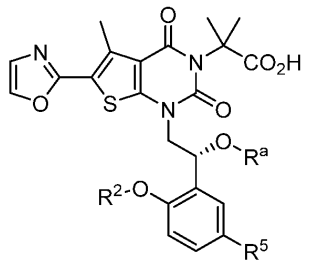
[0192] 방법 (1) 하에, 부분입체이성질체 염은 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 염기 예컨대 브루신, 퀴닌,

에페드린, 스트리크닌, α-메틸-β-페닐에틸아민 (암페타민) 등을 산성 관능기를 보유하는 비대칭 화합물, 예컨대 카르복실산 및 술폰산과 반응시켜 형성될 수 있다. 부분입체이성질체 염은 분별 결정화 또는 이온성 크로마토그래피에 의해 분리되도록 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체의 분리를 위해, 키랄 카르복실산 또는 술폰산, 예컨대 캄포르술폰산, 타르타르산, 만델산 또는 락트산의 첨가는 부분입체이성질체 염의 형성을 일으킬 수 있다.

[0193] 대안적으로, 방법 (2)에 의해, 분해하고자 하는 기질을 키랄 화합물의 1종의 거울상이성질체와 반응시켜 부분입체이성질체 쌍을 형성한다 (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). 부분입체이성질체 화합물은 비대칭 화합물을 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 유도체화 시약, 예컨대 멘틸 유도체와 반응시킨 후, 부분입체이성질체의 분리 및 가수분해에 의해 유리 거울상이성질체적으로 풍부한 기질을 생성하여 형성될 수 있다. 광학 순도를 결정하는 방법은 염기, 또는 모셔 에스테르, α-메톡시-α-(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트의 존재 하에 라세미 혼합물의 키랄성 에스테르, 예컨대 멘틸 에스테르, 예를 들어 (-)멘틸 클로로포르메이트를 제조하는 것 (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), 및 2종의 회전장애이성질체 부분입체이성질체의 존재 하에 NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 포함한다. 회전장애이성질체 화합물의 안정한 부분입체이성질체는 회전장애이성질체 나프틸-이소퀴놀린의 분리 방법에 이어서 정상 및 역상 크로마토그래피에 의해 분리 및 단리시킬 수 있다 (Hoye, T., WO96/15111). 방법 (3)에 의해, 2종의 거울상이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 정지상을 사용한 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다 (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman 및 Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378). 풍부한 또는 정제된 거울상이성질체는 비대칭 탄소 원자를 갖는 다른 키랄 분자를 구별하는데 사용되는 방법, 예컨대 광학 회전 및 원형 이색성에 의해 구별할 수 있다.

[0194] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 본 발명의 화합물 (화합물 1을 포함하나 이에 제한되지는 않음)은 일반적으로 2013/0123231 A1에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0195] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 농업상 허용되는 염의 제조를 위한 합성 방법 및 합성 중간체를 제공한다:



I

[0196]

[0197] 여기서

[0198] R^a는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 고리 및 C_{1-6} 지방족로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0199] R^2는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0200] R^5는 수소 또는 할로겐이다.

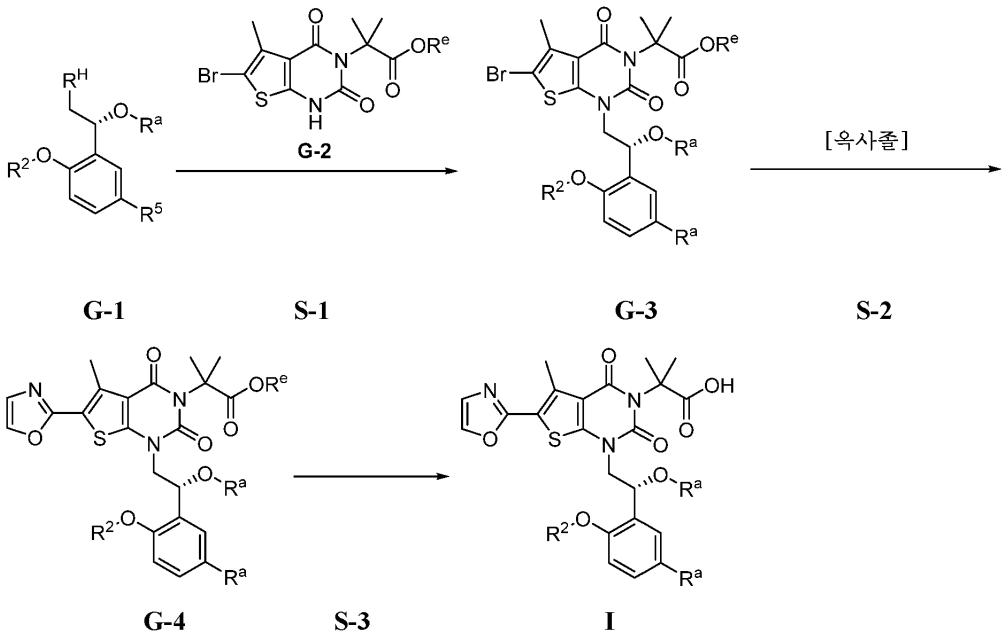
[0201] 일반적으로 상기에 정의된 바와 같이, R^a는 3-7원 고리 및 C_{1-6} 지방족으로부터 선택된 임의로 치환된 기이다. 일부 실시양태에서, R^a는 임의로 치환된 3-7원 고리이다. 일부 실시양태에서, R^a는 임의로 치환된 6-원 모노시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^a는 임의로 치환된 6-원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^a는 테트라히드로피라닐이다. 일부 실시양태에서, R^a는 테트라히드로피란-4-일이다. 일부 실시양태에서, R^a는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다. 일부 실시양태에서, R^a는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 기이다.

[0202] 일반적으로 상기에 정의된 바와 같이, R^2는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 메틸이다.

[0203] 일반적으로 정의된 바와 같이 상기 R^5는 수소 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^5는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^5는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^5는 플루오로이다.

[0204] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 도시된 방법에 따라 제조되며, 여기서 각각의 R^a, R^e, R^2, R^5는 단독으로 및 조합으로 둘 다, 본원의 부류 및 하위부류에 정의된 바와 같다.

[0205] 반응식 1. 화학식 I의 화합물의 합성.



[0206]

[0207] 본원에 사용된, R^H는 이탈기이다. 일부 실시양태에서, R^H는 할로겐 또는 술포네이트이다. 일부 실시양태에서, R^H는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^H는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^H는 브로모이다. 일부 실시양태에서, R^H는 아이오도이다. 일부 실시양태에서, R^H는 술포네이트이다. 일부 실시양태에서, R^H는 메실레이트, 트리플레이트, 벤젠술포네이트, 토실레이트, 브로실레이트 또는 노실레이트이다.

[0208] 본원에 사용된, R^e는 카르복실 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^e는 $-Si(R^P)_3$ 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이며; 여기서 각각의 R^P는 독립적으로 C_{1-6} 지방족 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^e는 $-Si(R^P)_3$이다. 일부 실시양태에서, R^e는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^e는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^e는 t-부틸이다. 일부 실시양태에서, R^e는 벤질이다. 일부 실시양태에서, R^e는 벤즈히드릴이다. 일부 실시양태에서, R^e는 트리틸이다.

[0209] 일부 실시양태에서, 단계 S-1은 중간체 G-1에 의한 중간체 G-2의 알킬화를 포함하며, 이에 의해 중간체 G-3을 형성한다. 통상의 기술자는 다양한 이탈기 R^H가 G-2의 알킬화를 수행하는데 적합하다는 것을 인지할 것이다. 일부 실시양태에서, 알킬화는 염기에 의해 조정된다. 일부 실시양태에서, 염기는 알콕시드 염기이다. 일부 실시양태에서, 염기는 알칼리 금속 알콕시드이다. 일부 실시양태에서, 염기는 칼륨 t-부톡시드이다. 일부 실시양태에서, 염기는 나트륨 t-부톡시드이다. 일부 실시양태에서, 염기는 칼륨 t-아밀옥시드이다. 일부 실시양태에서, 염기는 카르보네이트 염기이다. 일부 실시양태에서, 카르보네이트 염기는 알칼리 금속 탄산염이다. 일

부 실시양태에서, 알칼리 금속 탄산염은 탄산칼륨 또는 탄산세슘이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 탄산염은 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산세슘 또는 중탄산세슘이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 탄산염은 탄산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 탄산염은 탄산칼륨 또는 중탄산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 탄산염은 탄산세슘이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 탄산염은 탄산세슘 또는 중탄산세슘이다. 일부 실시양태에서, 단계 S-1은 극성 용매 중에 진행된다. 일부 실시양태에서, 극성 용매는 극성 비양성자성 용매이다. 일부 실시양태에서, 극성 비양성자성 용매는 N-메틸피롤리돈 (NMP)이다. 일부 실시양태에서, 극성 비양성자성 용매는 디메틸포름아미드 (DMF)이다. 일부 실시양태에서, 극성 비양성자성 용매는 디메틸아세트아미드 (DMA)이다. 일부 실시양태에서, 결정질 중간체 G-3은 결정화에 의해 정제된다.

[0210] 일부 실시양태에서, 단계 S-2는 옥사졸 합성단위체 (옥사졸)와의 중간체 G-3의 커플링을 포함하며, 이에 의해 중간체 G-4를 형성한다. 일부 실시양태에서, 커플링은 금속-촉매화 커플링이다. 일부 실시양태에서, 금속-촉매화 커플링은 네기시 (Negishi) 커플링이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 네기시 커플링이 유기아연 화합물과 유기 할라이드 또는 술포네이트 화합물의 전이 금속-촉매화 교차-커플링임을 인지할 것이다. 일부 실시양태에서, 옥사졸 합성단위체는 옥사졸 아연산염이다. 일부 실시양태에서, 옥사졸 아연산염은 2-리티오-옥사졸과 아연 염 사이의 금속 교환에 의해 형성된다. 일부 실시양태에서 아연 염은 $ZnCl_2$이다. 일부 실시양태에서, 2-리티오-옥사졸은 옥사졸을 n-부틸리튬으로 처리함으로써 형성된다. 일부 실시양태에서, 2-리티오-옥사졸은 -40℃ 미만의 온도에서 형성된다. 일부 실시양태에서, 2-리티오-옥사졸은 약 -40℃ 미만의 온도에서 형성된다. 일부 실시양태에서, 2-리티오-옥사졸은 -60℃ 미만의 온도에서 형성된다. 일부 실시양태에서, 2-리티오-옥사졸은 약 -60℃ 미만의 온도에서 형성된다. 일부 실시양태에서, 금속 촉매는 팔라듐 촉매이다. 일부 실시양태에서, 팔라듐 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$이다. 일부 실시양태에서, 결정질 중간체 G-4는 결정화에 의해 정제된다.

[0211] 일부 실시양태에서, 옥사졸은 이소프로필 염화마그네슘, 이소프로필 브로민화마그네슘, TMPZnCl-LiCl, TMPMgCl-LiCl 및 이소프로필 마그네슘 클로라이드/리튬 클로라이드로부터 선택된 금속화제로 처리된다 (여기서 TMP는 2,2,6,6,-테트라메틸피페리딘을 지칭함). 일부 실시양태에서, 금속화제는 이소프로필 염화마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 옥사졸은 이소프로필 염화마그네슘 (THF 중 2 M)으로 처리하였다. 일부 실시양태에서, 옥사졸은 약 -20℃ 내지 약 -10℃에서 금속화제로 처리된다. 일부 실시양태에서, 옥사졸은 약 -15℃에서 금속화제로 처리된다. 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란 또는 그의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란 및 2-메틸테트라히드로푸란이다. 일부 실시양태에서, 반응은 $ZnCl_2$를 첨가하는 것을 추가로 포함하여 옥사졸 아연산염을 형성한다. 일부 실시양태에서, 반응은 용액으로서 $ZnCl_2$를 2-메틸테트라히드로푸란에 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 네기시 커플링에 사용된 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$, tBuXPhos Pd 전촉매, XPhos Pd 전촉매, RuPhos Pd 전촉매 및 Pd-PEPPSI-IPent (디클로로 [1,3-비스(2,6-디-3-펜틸페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II))로부터 선택된 팔라듐 촉매이다. 이러한 전촉매는 예를 들어 문헌 [Bruneau et al., ACS Catal., 2015, 5(2), pp. 1386-1396]에 기재된다. 일부 실시양태에서, 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$이다. 일부 실시양태에서, 반응 혼합물은 $ZnCl_2$의 첨가 후에 약 50 ℃ 초과로 가열된다. 일부 실시양태에서, 반응 혼합물은 약 65℃로 가열된다.

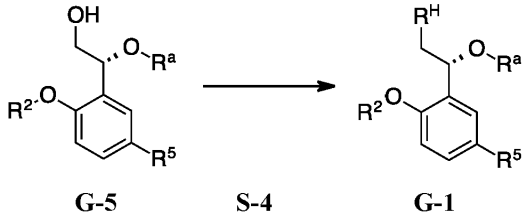
[0212] 일부 실시양태에서, 단계 S-3은 에스테르 중간체 G-4의 탈보호를 포함하여 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, R^e가 벤질 또는 벤즈히드릴인 경우, 탈보호는 수소 공급원을 이용하는 촉매 수소화이다. 일부 실시양태에서, 촉매는 팔라듐 촉매이다. 일부 실시양태에서, 팔라듐 촉매는 탄소 상 팔라듐이다. 일부 실시양태에서, 수소 공급원은 H_2이다. 일부 실시양태에서, 나머지 수소 촉매는 팔라듐 스캐빈저에 의하여 제거된다. 일부 실시양태에서, 팔라듐 스캐빈저는 티올이다. 일부 실시양태에서, 티올은 실리아메트에스(SiliaMetS) 티올이다. 일부 실시양태에서, 탈보호는 가수분해 반응이다. 일부 실시양태에서, 가수분해는 산성 가수분해이다. 일부 실시양태에서, 산은 강한 양성자성 산이다. 일부 실시양태에서, 산은 황산이다. 일부 실시양태에서, 산은 황산, 테트라플루오로붕산, 메탄술폰산, 질산 또는 염산이다. 일부 실시양태에서, 반응은 공-용매에서 일어나며, 여기서 공-용매는 알콜이다. 일부 실시양태에서, 공-용매는 2-프로판올, t-부탄올, t-아밀 알콜 또는 에탄올이다. 일부 실시양태에서, 공-용매는 2-프로판올, t-부탄올, t-아밀 알콜, 에탄올 또는 아세토니트릴이다.

[0213] 일부 실시양태에서, 가수분해 반응의 온도는 5 내지 10℃에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 가수분해 반응의 온도는 약 0 내지 약 20℃이다. 일부 실시양태에서, 가수분해 반응의 온도는 약 2 내지 약 8℃이다. 일부 실시양태에서, 가수분해 반응의 온도는 약 2 내지 약 10℃에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 생성물은 결정화에 의해 정제된다. 일부 실시양태에서, 생성물은 알콜 용액으로부터 결정화시켰다. 일부 실시양태에서, 알콜 용

액은 에탄올 및 물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 생성물은 아세토니트릴 및 물의 혼합물로부터 결정화된다.

[0214] 일부 실시양태에서, 화학식 G-1의 중간체는 반응식 2에 도시된 방법에 따라 제조되며, 여기서 각각의 R^a, R^H, R^2, R^5는 단독으로 및 조합으로 둘 다, 본원의 부류 및 하위부류에 정의된 바와 같다.

[0215] 반응식 2. 화학식 G-1의 중간체의 합성

[0216] 

[0217] 일부 실시양태에서, 단계 S-4는 이탈기인 R^H로의 중간체 G-5의 히드록실 기의 전환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중간체 G-5는 알콜 또는 그의 산소 음이온이다. 일부 실시양태에서, R^H가 술포네이트 기인 경우, G-5는 술포닐화제로 처리된다. 일부 실시양태에서, 술포네이트 기는 메실레이트, 트리플레이트, 벤젠술포네이트, 토실레이트, 브로실레이트 또는 노실레이트이다. 일부 실시양태에서, 술포닐화제는 술포닐 할라이드이다. 일부 실시양태에서 술포닐화제는 술포닐 클로라이드이다. 일부 실시양태에서 술포닐 클로라이드는 메탄술포닐 클로라이드이다.

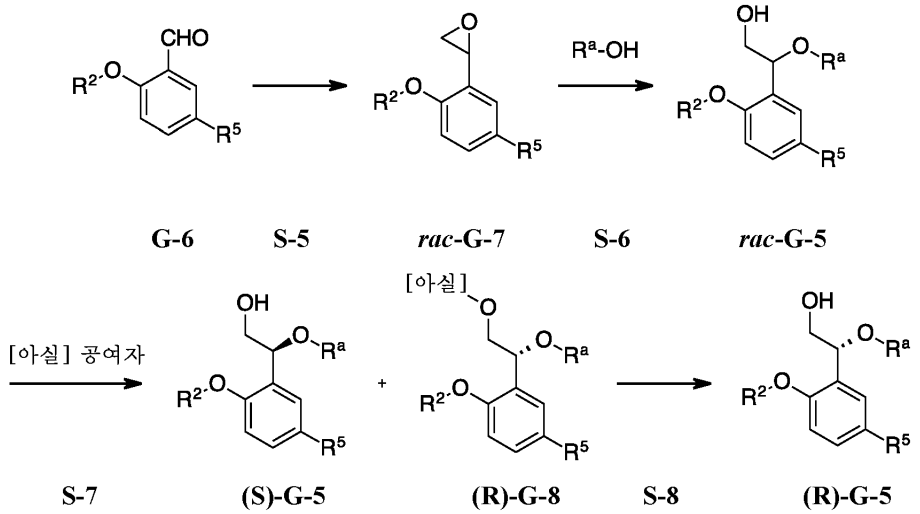
[0218] 일부 실시양태에서, R^H가 할로겐인 경우, 히드록실 기는 할로겐화 시약에 의해 직접적으로 할로겐으로 전환된다. 일부 실시양태에서, 할로겐화 시약은 브로민화 시약이다.

[0219] 일부 실시양태에서, R^H는 할로겐인 경우, 히드록실 기는 제1 이탈기로 우선 전환된 후, 이어서 제1 이탈기가 할로겐으로 추가로 전환된다. 일부 실시양태에서, 제1 이탈기는 술포네이트이다. 일부 실시양태에서, 술포네이트는 메실레이트, 트리플레이트, 벤젠술포네이트, 토실레이트, 브로실레이트 또는 노실레이트이다. 일부 실시양태에서, 술포네이트는 메탄술포네이트이다. 일부 실시양태에서, 메탄술포닐레이트는 메탄술포닐 클로라이드에 의한 G-5의 처리에 의해 형성된다. 일부 실시양태에서, 술포네이트는 염기의 존재 하에 형성된다. 일부 실시양태에서, 염기는 아민 염기이다. 일부 실시양태에서, 아민 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 (휘니그 염기), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔, 피리딘 또는 디메틸아미노피리딘 (DMAP)이다. 일부 실시양태에서, 아민 염기는 트리메틸아민이다. 일부 실시양태에서, 아민 염기는 트리에틸아민이다. 일부 실시양태에서, 용매는 2-메틸테트라히드로푸란, 테트라히드로푸란 또는 디클로로메탄이다. 일부 실시양태에서, 용매는 2-메틸테트라히드로푸란이다. 일부 실시양태에서, 반응은 추가로 촉진제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉진제는 NaI 또는 테트라부틸암모늄 아이오다이드이다. 일부 실시양태에서, 반응은 약 20℃ 내지 약 30℃에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 반응은 약 22℃에서 일어난다.

[0220] 일부 실시양태에서, 제1 이탈기는 추가로 할라이드에 의한 변위에 의해 할로겐으로 전환된다. 일부 실시양태에서, 할라이드는 브로마이드이다. 일부 실시양태에서, 할라이드의 공급원은 금속 할로겐화물이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드의 공급원은 금속 브로마이드이다. 일부 실시양태에서, 금속 브로마이드는 알칼리 금속 브로마이드이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 브로마이드는 LiBr이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 브로마이드는 NaBr이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 브로마이드는 KBr이다. 일부 실시양태에서, 이 변위는 추가로 촉진제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉진제는 상 이동 촉매이다. 촉진제는 테트라메틸암모늄 브로마이드 또는 테트라부틸암모늄 브로마이드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 변위 극성 용매에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 극성 용매는 극성 비양성자성 용매이다. 일부 실시양태에서, 극성 비양성자성 용매는 N-메틸피롤리돈 (NMP)이다. 일부 실시양태에서, 극성 비양성자성 용매는 디메틸포름아미드 (DMF)이다. 일부 실시양태에서, 극성 비양성자성 용매는 디메틸아세트아미드 (DMAc)이다. 일부 실시양태에서, 극성 비양성자성 용매는 에틸 아세테이트 (EtOAc)이다. 일부 실시양태에서, 반응은 약 50℃ 내지 약 60℃에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 반응은 약 55℃에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 이탈기 형성 단계 S-4 및 알킬화 단계 S-1은 중간체 G-1의 단리 없이 함께 수행된다.

[0221] 일부 실시양태에서, 화학식 G-5의 중간체는 반응식 3에 도시된 방법에 따라 제조되며, 여기서 R^a, R^2, R^5의 각각은 단독으로 및 조합으로 둘 다, 본원의 부류 및 하위부류에 정의된 바와 같다.

[0222] 반응식 3. 화학식 G-5의 중간체의 합성



[0223]

[0224] 일부 실시양태에서, 단계 S-5는 알데히드 G-6의 에폭시화를 포함하며, 이에 의해 화학식 rac-G-7의 에폭시드를 형성한다. 일부 실시양태에서, 에폭시화는 코리-차이코프스키 (Corey-Chaykovsky) 에폭시화이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 코리-차이코프스키 에폭시화가 황 일리드를 사용하여 그의 상응하는 에폭시드로 카르보닐 화합물을 전환하는 것을 인지할 것이다. 일부 실시양태에서, 황 일리드는 트리메틸술포늄 또는 트리메틸술폭소늄 염으로부터 형성된다. 일부 실시양태에서, 황 일리드는 트리메틸술폭소늄 아이오다이드로부터 형성된다. 일부 실시양태에서, 황 일리드는 트리메틸술폭소늄 메실레이트로부터 형성된다.

[0225] 일부 실시양태에서, 단계 S-6은 화학식 R^a-OH의 알콜 (여기서 R^a는 본원의 부류 및 하위부류에 정의된 바와 같음)에 의한 중간체 rac-G-7의 에폭시드 개환을 포함하며, 이에 의해 중간체 rac-G-5를 형성한다. 일부 실시양태에서, 에폭시드 개환은 산 촉매화된다. 일부 실시양태에서, 산은 루이스 산이다. 일부 실시양태에서, 루이스 산은 금속 할로겐화물 또는 금속 술포네이트이다. 일부 실시양태에서, 루이스 산은 철 염이다. 일부 실시양태에서, 루이스 산은 $FeCl_3$이다. 일부 실시양태에서, 단계 S-6은 추가의 용매 없이 수행된다. 일부 실시양태에서, 루이스 산은 BF_3-Et_2O이다. 일부 실시양태에서, 단계 S-6의 용매는 톨루엔이다. 일부 실시양태에서, 산은 HBF_4-OEt_2, HBF_4-물 또는 캄포르술폰산이다. 일부 실시양태에서, 단계 S-6의 용매는 디클로로메탄이다.

[0226] 일부 실시양태에서, 단계 S-7은 [아실] 공여자에 의한 중간체 G-5의 (R)-이성질체의 선택적 아실화를 포함하며, 이에 의해 중간체 (R)-G-8 및 잔여 (S)-G-5를 제조한다. 일부 실시양태에서, [아실] 공여자는 화학식 $R^xC(O)OR^y$를 가지며, 여기서 R^x는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고; R^y는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 아실이다. 일부 실시양태에서, [아실] 공여자는 C_4-아실 기를 제공한다. 일부 실시양태에서, [아실] 공여자는 임의로 치환된 4-7원 락톤 또는 임의로 치환된 4-7원 시클릭 무수물이다. 일부 실시양태에서, [아실] 공여자는 임의로 치환된 4-7원 시클릭 무수물이다. 일부 실시양태에서, [아실] 공여자는 비닐 아세테이트이고 [아실]은 아세틸이다. 일부 실시양태에서, [아실] 공여자는 비닐 부티레이트이고 [아실]은 부티릴이다. 일부 실시양태에서, [아실] 공여자는 숙신산 무수물이고 [아실]은 숙시닐이다.

[0227] 일부 실시양태에서, 아실화는 동역학적 분해이다. 일부 실시양태에서 동역학적 분해는 리파제 효소에 의해 달성된다. 일부 실시양태에서, 리파제 효소는 칸디다 안타르크티카 리파제 B (CAL-B)이다. 일부 실시양태에서, 리파제 효소는 노보자임(Novozyme) 435이다. 일부 실시양태에서, 아실화 반응은 THF 용매에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 아실화 반응은 톨루엔 용매에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 아실화 반응은 THF 및 톨루엔의 혼합물에서 수행된다. 일부 실시양태에서, [아실]이 숙시닐인 경우, 미반응 중간체 G-5는 수성 염기성 조건 하에 숙시네이트 음이온을 형성하고 유기 용매로 미반응 중성 알콜 종을 추출함으로써 (R)-G-8로부터 분리된다.

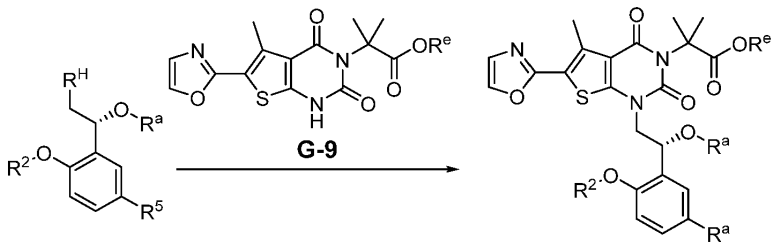
[0228] 일부 실시양태에서, 단계 S-8은 거울상이성질체적으로 풍부한 중간체 (R)-G-8의 가수분해를 포함하고, 이에 의

해 (R)-G-5를 형성한다. 일부 실시양태에서, 가수분해는 수성 가수분해이다. 일부 실시양태에서, 수성 가수분해는 알칼리 가수분해이다. 일부 실시양태에서, 수성 가수분해는 히드록시드에 의해 조정된다. 일부 실시양태에서, 수성 가수분해는 수산화나트륨에 의해 조정된다. 일부 실시양태에서, 단계 S-7 및 S-8은 중간체 (R)-G-8의 단리 없이 수행된다.

[0229] 일부 실시양태에서, 제조된 (R)-G-8은 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 99.5% 초과의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다.

[0230] 일부 실시양태에서, 화학식 G-4의 화합물은 반응식 4에 도시된 방법에 따라 제조되며, 여기서 각각의 R^a, R^e, R^H, R^2, R^5는 단독으로 및 조합으로 둘 다, 본원의 부류 및 하위부류에 정의된 바와 같다.

[0231] 반응식 4. 화학식 G-4의 중간체의 대안적 합성



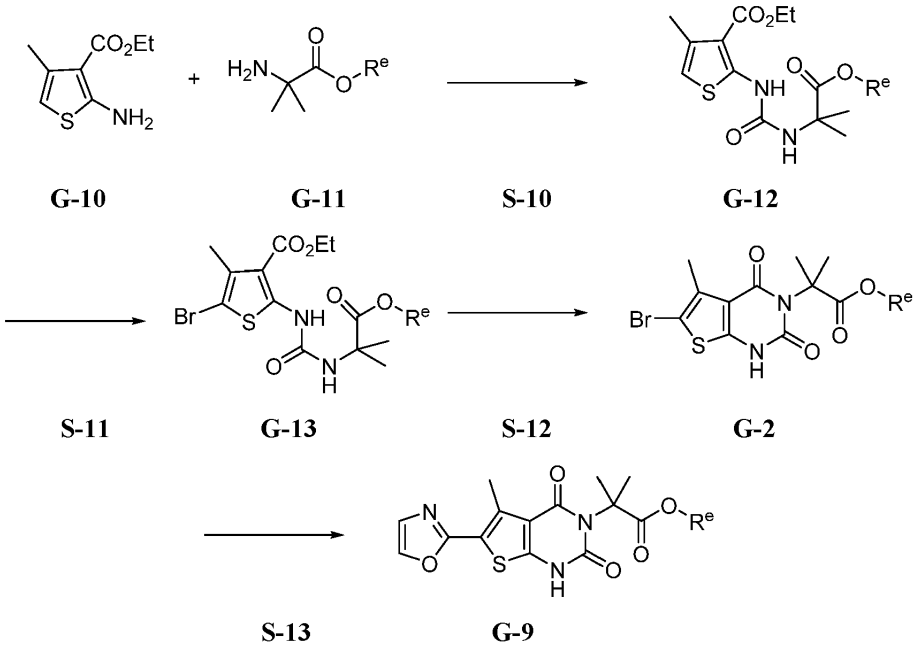
G-1 S-9 G-4

[0232]

[0233] 일부 실시양태에서, 단계 S-9는 알킬 할라이드 G-1에 의한 중간체 G-9의 알킬화를 포함하며, 이에 의해 중간체 G-4를 형성한다. 일부 실시양태에서, 알킬화는 염기에 의해 조정된다. 일부 실시양태에서, 염기는 알콕시드 염기이다. 일부 실시양태에서, 염기는 알칼리 금속 알콕시드이다. 일부 실시양태에서, 염기는 칼륨 t-부톡시드이다. 일부 실시양태에서, 염기는 나트륨 t-부톡시드이다. 일부 실시양태에서, 염기는 칼륨 t-아밀옥시드이다. 일부 실시양태에서, 염기는 카르보네이트 염기이다. 일부 실시양태에서, 카르보네이트 염기는 알칼리 금속 탄산염이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 탄산염은 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산세슘, 삼염기성 인산칼륨 또는 이염기성 인산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 탄산염은 탄산칼륨 또는 탄산세슘이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 탄산염은 탄산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 탄산염은 중탄산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 탄산염은 중탄산세슘이다. 일부 실시양태에서, 단계 S-9는 극성 용매에서 진행된다. 일부 실시양태에서, 극성 용매는 극성 비양성자성 용매이다. 일부 실시양태에서, 극성 비양성자성 용매는 N-메틸피롤리돈 (NMP)이다. 일부 실시양태에서, 극성 비양성자성 용매는 디메틸포름아미드 (DMF)이다. 일부 실시양태에서, 극성 비양성자성 용매는 디메틸아세트아미드 (DMA)이다. 일부 실시양태에서, 반응은 약 90℃ 내지 약 100℃의 온도에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 반응은 약 100℃ 내지 약 140℃의 온도에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 반응은 약 115℃의 온도에서 일어난다.

[0234] 일부 실시양태에서, 화학식 G-2 및 G-9의 화합물은 반응식 5에 도시된 방법에 따라 제조되며, 여기서 R^e는 본원의 부류 및 하위부류에 정의된 바와 같다.

[0235] 반응식 5. 화학식 G-2 및 G-9의 중간체의 합성



G-10 G-11 S-10 G-12

S-11 G-13 S-12 G-2

S-13 G-9

[0236]

[0237] 일부 실시양태에서, 단계 S-10은 중간체 G-10 (또는 그의 염)와, G-11 (또는 그의 염) 사이의 우레아 형성을 포함하며, 이에 의해 화학식 G-12의 중간체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 우레아 형성은 카르보닐 공급원을 사용하여 진행된다. 일부 실시양태에서, 카르보닐 공급원은 카르보닐디이미다졸 (CDI)이다. 일부 실시양태에서, 카르보닐 공급원은 트리포스겐이다. 일부 실시양태에서, 화학식 G-11의 중간체는 그의 히드로클로라이드 염으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 추가의 염기는 사용된다. 일부 실시양태에서, 염기는 아민 염기이다. 일부 실시양태에서, 아민 염기는 트리에틸아민이다.

[0238] 일부 실시양태에서, 단계 S-11은 화학식 G-12의 중간체의 브로민화를 포함하며, 이에 의해 화학식 G-13의 중간체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 브로민화 시약은 N-브로모숙신이미드이다. 일부 실시양태에서, 브로민화는 극성 비양성자성 용매에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 극성 비양성자성 용매는 디메틸포름아미드 (DMF)이다.

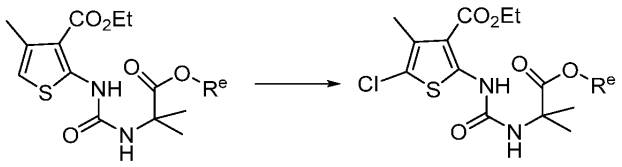
[0239] 일부 실시양태에서, 단계 S-12는 화학식 G-13의 중간체의 분자내 고리화를 포함하며, 이에 의해 화학식 G-2의 중간체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 분자내 고리화는 강염기에 의해 초래된다. 일부 실시양태에서, 강염기는 알칼리 금속 알콕시드이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 알콕시드는 칼륨 t-부톡시드이다. 일부 실시양태에서, 분자내 고리화는 에테르 용매에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 에테르 용매는 1,4-디옥산이다.

[0240] 일부 실시양태에서, 단계 S-13은 옥사졸 합성단위체 (옥사졸 또는 옥사졸 메탈레이트)와의 중간체 G-2의 커플링을 포함하며, 이에 의해 중간체 G-9를 형성한다. 일부 실시양태에서, 커플링은 금속-촉매화 커플링이다. 일부 실시양태에서, 금속-촉매화 커플링은 네기시 커플링이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 네기시 커플링이 유기아연 화합물과 유기 할라이드 또는 술포네이트 화합물의 전이 금속-촉매화 교차-커플링인 것을 인지할 것이다. 일부 실시양태에서, 옥사졸 합성단위체는 옥사졸 아연산염이다. 일부 실시양태에서, 옥사졸 아연산염은 2-리티오-옥사졸과 아연 염 사이의 금속 교환에 의해 형성된다. 일부 실시양태에서 아연 염은 $ZnCl_2$이다. 일부 실시양태에서, 2-리티오-옥사졸은 옥사졸을 n-부틸리튬으로 처리함으로써 형성된다. 일부 실시양태에서, 2-리티오-옥사졸은 -40℃ 미만의 온도에서 형성된다. 일부 실시양태에서, 2-리티오-옥사졸은 -60℃ 미만의 온도에서 형성된다. 일부 실시양태에서, 전이 금속 촉매는 팔라듐 촉매이다. 일부 실시양태에서, 팔라듐 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$이다. 일부 실시양태에서, 결정질 중간체 G-4는 결정화에 의해 정제된다.

[0241] 일부 실시양태에서, 옥사졸은 이소프로필 염화마그네슘, 이소프로필 브로민화마그네슘, TMPZnCl-LiCl, TMPMgCl-LiCl 및 이소프로필 마그네슘 클로라이드/리튬 클로라이드로부터 선택된 금속화제로 처리된다 (여기서 TMP는 2,2,6,6,-테트라메틸피페리딘을 지칭함). 일부 실시양태에서, 금속화제는 이소프로필 염화마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 옥사졸은 이소프로필 염화마그네슘 (THF 중 2 M)으로 처리하였다. 일부 실시양태에서, 옥사졸은 약 -20℃ 내지 약 -10℃에서 금속화제로 처리된다. 일부 실시양태에서, 옥사졸은 약 -15℃에서 금속화제로 처

리된다. 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란 또는 그의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란 및 2-메틸테트라히드로푸란이다. 일부 실시양태에서, 반응은 $ZnCl_2$를 첨가하여 옥사졸 아연산염을 형성하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 반응은 용액으로서 $ZnCl_2$를 2-메틸테트라히드로푸란에 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 네기시 커플링에 사용된 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$, tBuXPhos Pd 전촉매, XPhos Pd 전촉매, RuPhos Pd 전촉매 및 Pd-PEPPSI-IPent (디클로로 [1,3-비스(2,6-디-3-펜틸페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II))로부터 선택된 팔라듐 촉매이다. 이러한 전촉매는 예를 들어 문헌 [Bruneau et al., ACS Catal., 2015, 5(2), pp. 1386-1396]에 기재된다. 일부 실시양태에서, 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$이다. 일부 실시양태에서, 반응 혼합물은 $ZnCl_2$의 첨가 후 약 50 ℃ 초과로 가열된다. 일부 실시양태에서, 반응 혼합물은 약 65℃로 가열된다.

[0242] 반응식 6. 중간체 G-13-a의 합성

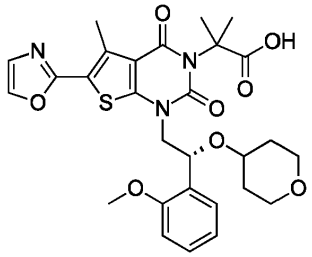


G-12 **G-13-a**

[0243]

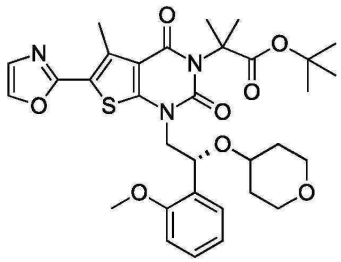
[0244] 일부 실시양태에서, 단계 S-11은 화학식 G-12의 중간체의 염소화를 포함하며, 이에 의해 화학식 G-13-a의 중간체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 염소화 시약은 N-클로로숙신이미드이다. 일부 실시양태에서, G-13-a는 상기 기재된 바와 같이 단계 S-12에서 G-13 대신에 사용되어 G-2의 클로로 유사체를 형성할 수 있고, 이는 단계 S-13에서 G-2 대신에 사용될 수 있다.

[0245] 일부 실시양태는 화합물 G-4-a를 산과 접촉시키는 것을 포함하는 화합물 1을 제조하는 방법을 제공한다.



화합물 1

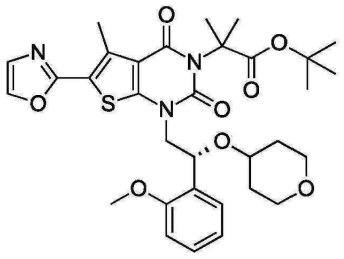
[0246]



G-4-a

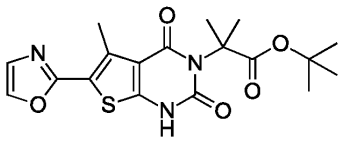
[0247]

[0248] 일부 실시양태는 화합물 G-9-a를 화학식 H-1의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 화합물 G-4-a를 제조하는 방법을 제공한다:



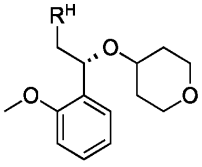
G-4-a

[0249]



G-9-a

[0250]



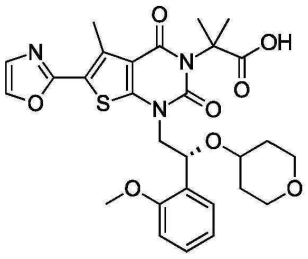
H-1

[0251]

[0252] 여기서 R^H는 할로겐이다.

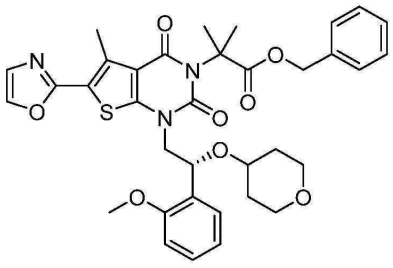
[0253] 일부 실시양태에서, R^H는 브로모이다.

[0254] 일부 실시양태는 화학식 G-4-b의 화합물을 수소 공급원 및 팔라듐 촉매와 접촉시키는 것을 포함하는 화합물 1을 제조하는 방법을 제공한다.



화합물 1

[0255]

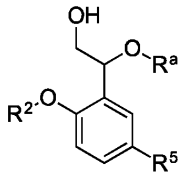


G-4-b

[0256]

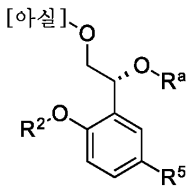
[0257] 일부 실시양태는

[0258] a) 화학식 rac-G-5의 라세미 화합물을 리파제 효소 및 [아실] 공여자와 접촉시켜 화학식 (R)-G-8의 화합물을 형성하는 단계:



***rac*-G-5**

[0259]



(R)-G-8

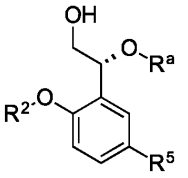
[0260]

[0261] 여기서 [아실]은 C_1-C_7 아실 기임;

[0262] b) [아실] 기를 제거하는 단계

[0263] 를 포함하며,

[0264] 이에 의해 화학식 (R)-G-5의 거울상이성질체적으로 풍부한 화합물을 제조하는 것인, 화학식 (R)-G-5의 거울상이성질체적으로 풍부한 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



(R)-G-5

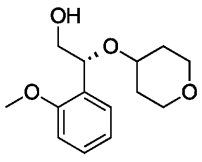
[0265]

[0266] 여기서 R^a는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 고리 및 C_{1-6} 지방족로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0267] R^2는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0268] R^5는 수소 또는 할로겐이다.

[0269] 일부 실시양태에서, 화학식 (R)-G-5의 화합물은 하기이다.



(R)-G-5

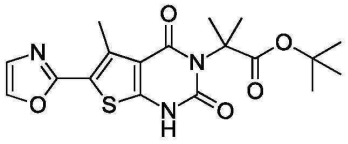
[0270]

[0271] 일부 실시양태에서, [아실] 공여자는 임의로 치환된 4-7원 락톤 또는 4-7원 임의로 치환된 시클릭 무수물이거나; 또는 화학식 $R^xC(O)OR^y$의 화합물이며, 여기서 R^x는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고; R^y는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 아실이다.

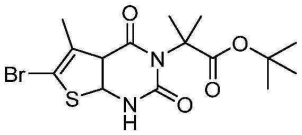
[0272] 일부 실시양태에서, [아실]은 C_4 아실 기이다.

[0273] 일부 실시양태에서, 리파제 효소는 칸디다 안타르크티카 리파제 B이다.

[0274] 일부 실시양태는 화합물 G-2-a를 옥사졸과, 화합물 G-9-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것을 포함하는 화합물 G-9-a를 제조하는 방법을 제공한다.



[0275] **G-9-a**



[0276] **G-2-a**

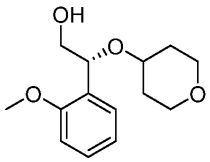
[0277] 일부 실시양태에서, 반응 조건은 용매를 포함하며, 여기서 용매는 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란 또는 그의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란 및 2-메틸테트라히드로푸란이다.

[0278] 일부 실시양태에서, 반응 조건은 금속화제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속화제는 이소프로필 염화마그네슘, 이소프로필 브로민화마그네슘, TMPZnCl-LiCl, TMPMgCl-LiCl 및 이소프로필 마그네슘 클로라이드/리튬 클로라이드로부터 선택된다 (여기서 TMP는 2,2,6,6,-테트라메틸피페리딘을 지칭함). 일부 실시양태에서, 금속화제는 이소프로필 염화마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 반응 조건은 -20℃ 내지 -10℃ 또는 약 -15℃에서 옥사졸 및 금속화제를 접촉시키는 것을 포함한다.

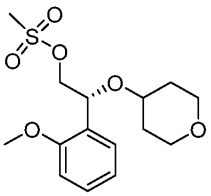
[0279] 일부 실시양태에서, 반응 조건은 $ZnCl_2$를 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$, tBuXPhos Pd 전촉매, XPhos Pd 전촉매, RuPhos Pd 전촉매 및 Pd-PEPPSI-IPent (디클로로 [1,3-비스(2,6-디-3-펜틸페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II))로부터 선택된 팔라듐 촉매이다. 일부 실시양태에서, 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$이다. 일부 실시양태에서, 반응 혼합물은 $ZnCl_2$의 첨가 후에 약 50 ℃ 초과로 가열된다. 일부 실시양태에서, 반응 혼합물은 $ZnCl_2$의 첨가 후에 약 60℃ 내지 약 70℃로 가열된다.

[0280] 일부 실시양태는

[0281] (a) 화합물 (R)-G-5-a 또는 그의 산소 음이온을 술포닐화제와, 화합물 (R)-G-6-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:



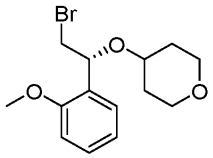
[0282] **(R)-G-5-a**



[0283] **(R)-G-6-a**

[0284] (b) 화합물 (R)-G-6-a를 브로마이드 염과, 화합물 (R)-G-1-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것

[0285] 을 포함하는 화합물 (R)-G-1-a를 제조하는 방법을 제공한다.



(R)-G-1-a

[0286]

[0287] 일부 실시양태에서, 술포닐화제는 메탄술포닐 클로라이드이다.

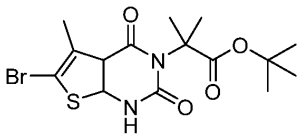
[0288] 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 (휘니그 염기), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔, 피리딘 또는 디메틸아미노피리딘 (DMAP)이다. 일부 실시양태에서, 염기는 트리에틸아민이다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 2-메틸테트라히드로푸란, 테트라히드로푸란 및 디클로로메탄으로부터 선택된 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 2-메틸테트라히드로푸란이다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 촉진제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉진제는 NaI 또는 테트라부틸암모늄 아이오다이드이다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 약 22℃의 온도를 포함한다.

[0289] 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 LiBr, NaBr 또는 KBr이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 LiBr이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 암모늄 염이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 테트라부틸암모늄 브로마이드이다.

[0290] 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸포름아미드 (DMF) 및 디메틸아세트아미드 (DMAc)으로부터 선택된 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 NMP이다. 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 약 50℃ 내지 약 60℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 약 55℃의 온도를 포함한다.

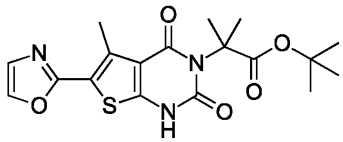
[0291] 일부 실시양태는

[0292] (a) 화합물 G-2-a를 옥사졸과, 화합물 G-9-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:



G-2-a

[0293]



G-9-a

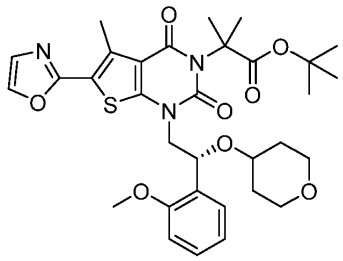
[0294]

[0295] (b) 화합물 G-9-a를 화합물 (R)-G-1-a와, 화합물 G-4-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:



(R)-G-1-a

[0296]

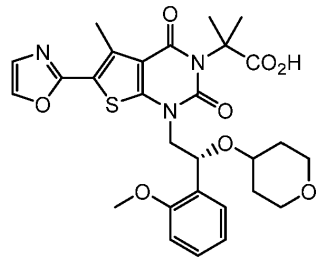


G-4-a

[0297]

[0298] 및 (c) 화합물 1을 형성하기에 충분한 조건 하에 화합물 G-4-a를 가수분해하는 것

[0299] 을 포함하는 화합물 1, 또는 그의 염 또는 공-결정을 제조하는 방법을 제공한다.



화합물 1

[0300]

[0301] 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 용매를 포함하며, 여기서 용매는 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란 또는 그의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란 및 2-메틸테트라히드로푸란이다.

[0302] 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 금속화제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속화제는 이소프로필 염화마그네슘, 이소프로필 브로민화마그네슘, TMPZnCl-LiCl, TMPMgCl-LiCl 및 이소프로필 마그네슘 클로라이드/리튬 클로라이드로부터 선택된다 (여기서 TMP는 2,2,6,6,-테트라메틸피페리딘을 지칭함). 일부 실시양태에서, 금속화제는 이소프로필 염화마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 약 -20℃ 내지 -10℃ 또는 약 -15℃에서 옥사졸 및 금속화제를 접촉시키는 것을 포함한다.

[0303] 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 $ZnCl_2$를 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$, tBuXPhos Pd 전촉매, XPhos Pd 전촉매, RuPhos Pd 전촉매 및 Pd-PEPPSI-IPent로부터 선택된 팔라듐 촉매이다. 일부 실시양태에서, 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$이다. 일부 실시양태에서, 반응 혼합물은 $ZnCl_2$의 첨가 후에 약 50 ℃ 초과로 가열된다. 일부 실시양태에서, 반응 혼합물은 $ZnCl_2$의 첨가 후에 약 60℃ 내지 약 70℃로 가열된다.

[0304] 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산세슘, 삼염기성 인산칼륨 또는 이염기성 인산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산세슘 또는 중탄산세슘이다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산칼륨 또는 중탄산칼륨이다.

[0305] 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸포름아미드 (DMF) 및 디메틸아세트아미드 (DMA)으로부터 선택된 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 NMP이다.

[0306] 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 약 100℃ 내지 약 140℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 약 115℃의 온도를 포함한다.

[0307] 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 산은 황산, 테트라플루오로붕산, 메탄술폰산, 질산 또는 염산이다. 일부 실시양태에서, 산은 황산이다. 일부 실시양태에서, 산은 염산이다.

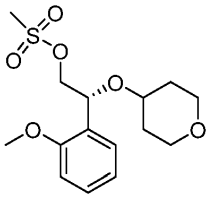
[0308] 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 공-용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 공-용매는 알콜이다.

일부 실시양태에서, 공-용매는 2-프로판올, t-부탄올, t-아밀 알콜, 에탄올 또는 아세토니트릴이다.

[0309] 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 약 5 및 10℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 약 0 내지 약 20℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 약 2 내지 약 8℃를 포함한다.

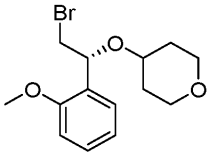
[0310] 일부 실시양태는

[0311] (a) 화합물 (R)-G-6-a를 브로마이드 염과, 화합물 (R)-G-1-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것



(R)-G-6-a

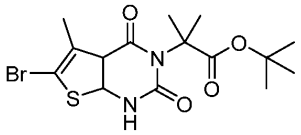
[0312]



(R)-G-1-a

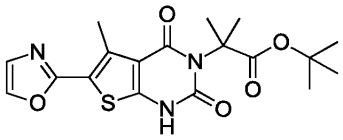
[0313]

[0314] (b) 화합물 G-2-a를 옥사졸과, 화합물 G-9-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:



G-2-a

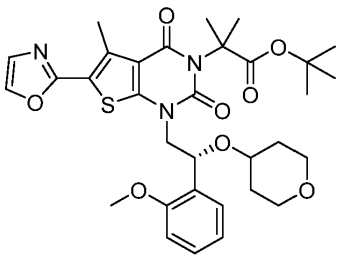
[0315]



G-9-a

[0316]

[0317] (c) 화합물 G-9-a를 화합물 (R)-G-1-a와, 화합물 G-4-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:

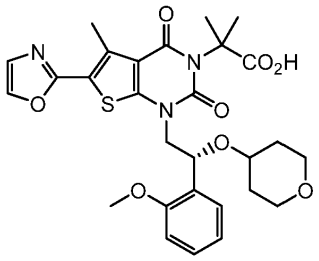


G-4-a

[0318]

[0319] 및 (d) 화합물 1을 형성하기에 충분한 조건 하에 화합물 G-4-a를 가수분해하는 것

[0320] 을 포함하는 화합물 1 그의 염 또는 공-결정을 제조하는 방법을 제공한다.



화합물 1

[0321]

[0322] 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 LiBr, NaBr 또는 KBr이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 LiBr이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 암모늄 염이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 테트라부틸암모늄 브로마이드이다.

[0323] 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸포름아미드 (DMF) 및 디메틸아세트아미드 (DMAc)으로부터 선택된 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 NMP이다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 약 50℃ 내지 약 60℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 약 55℃의 온도를 포함한다.

[0324] 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 LiBr, NaBr 또는 KBr이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 LiBr이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 암모늄 염이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 테트라부틸암모늄 브로마이드이다.

[0325] 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 용매를 포함하며, 여기서 용매는 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란 또는 그의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란 및 2-메틸테트라히드로푸란이다.

[0326] 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 금속화제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속화제는 이소프로필 염화마그네슘, 이소프로필 브로민화마그네슘, TMPZnCl-LiCl, TMPMgCl-LiCl 및 이소프로필 마그네슘 클로라이드/리튬 클로라이드로부터 선택된다 (여기서 TMP는 2,2,6,6,-테트라메틸피페리딘을 지칭함). 일부 실시양태에서, 금속화제는 이소프로필 염화마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 약 -20℃ 내지 -10℃ 또는 약 -15℃에서 옥사졸 및 금속화제를 접촉시키는 것을 포함한다.

[0327] 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 $ZnCl_2$를 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$, tBuXPhos Pd 전촉매, XPhos Pd 전촉매, RuPhos Pd 전촉매 및 Pd-PEPPSI-IPent로부터 선택된 팔라듐 촉매이다. 일부 실시양태에서, 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$이다. 일부 실시양태에서, 반응 혼합물은 $ZnCl_2$의 첨가 후에 약 50℃ 초과로 가열된다. 일부 실시양태에서, 반응 혼합물은 $ZnCl_2$의 첨가 후에 약 60℃ 내지 약 70℃로 가열된다.

[0328] 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산세슘, 삼염기성 인산칼륨 또는 이염기성 인산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산세슘, 삼염기성 인산칼륨 또는 이염기성 인산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산세슘 또는 중탄산세슘이다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산칼륨 또는 중탄산칼륨이다.

[0329] 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸포름아미드 (DMF) 및 디메틸아세트아미드 (DMA)으로부터 선택된 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 NMP이다.

[0330] 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 약 90℃ 내지 약 100℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 약 100℃ 내지 약 140℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 약 115℃의 온도를 포함한다.

[0331] 일부 실시양태에서, 단계 (d)의 반응 조건은 산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 산은 황산, 테트라플루오로붕

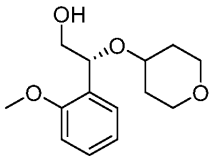
산, 메탄술폰산, 질산 또는 염산이다. 일부 실시양태에서, 산은 황산이다. 일부 실시양태에서, 산은 염산이다.

[0332] 일부 실시양태에서, 단계 (d)의 반응 조건은 공-용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 공-용매는 알콜이다. 일부 실시양태에서, 공-용매는 2-프로판올, t-부탄올, t-아밀 알콜, 에탄올 또는 아세토니트릴이다.

[0333] 일부 실시양태에서, 단계 (d)의 반응 조건은 약 5 및 10℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (d)의 반응 조건은 약 0 내지 약 20℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (e)의 반응 조건은 약 2 내지 약 8℃를 포함한다.

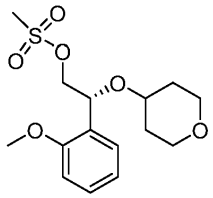
[0334] 일부 실시양태는

[0335] (a) 화합물 (R)-G-5-a 또는 그의 산소 음이온을 술포닐화제와, 화합물 (R)-G-6-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것



(R)-G-5-a

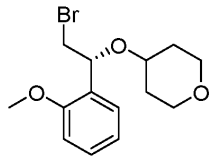
[0336]



(R)-G-6-a

[0337]

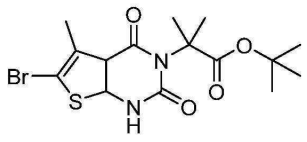
[0338] (b) 화합물 (R)-G-6-a를 브로마이드 염과, 화합물 (R)-G-1-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:



(R)-G-1-a

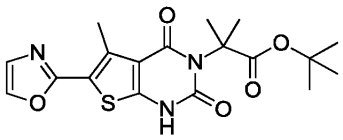
[0339]

[0340] (c) 화합물 G-2-a를 옥사졸과, 화합물 G-9-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:



G-2-a

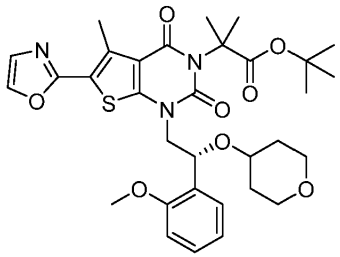
[0341]



G-9-a

[0342]

[0343] (d) 화합물 G-9-a를 화합물 (R)-G-1-a와, 화합물 G-4-a를 형성하기에 충분한 조건 하에 접촉시키는 것:

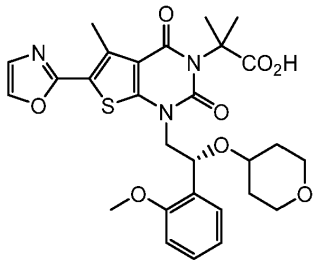


G-4-a

[0344]

[0345] 및 (e) 화합물 1을 형성하기에 충분한 조건 하에 화합물 G-4-a를 가수분해하는 것

[0346] 을 포함하는 화합물 1 또는 그의 염 또는 공-결정을 제조하는 방법을 제공한다.



화합물 1

[0347]

[0348] 일부 실시양태에서, 술포닐화제는 메탄술포닐 클로라이드이다.

[0349] 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 (휘니그 염기), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔, 피리딘 또는 디메틸아미노피리딘 (DMAP)이다. 일부 실시양태에서, 염기는 트리에틸아민이다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 2-메틸테트라히드로푸란, 테트라히드로푸란 및 디클로로메탄으로부터 선택된 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 2-메틸테트라히드로푸란이다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 촉진제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉진제는 NaI 또는 테트라부틸암모늄 아이오다이드이다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 반응 조건은 약 22℃의 온도를 포함한다.

[0350] 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 LiBr, NaBr 또는 KBr이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 LiBr이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 암모늄 염이다. 일부 실시양태에서, 브로마이드 염은 테트라부틸암모늄 브로마이드이다.

[0351] 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸포름아미드 (DMF) 및 디메틸아세트아미드 (DMAc)으로부터 선택된 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 NMP이다. 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 약 50℃ 내지 약 60℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 반응 조건은 약 55℃의 온도를 포함한다.

[0352] 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 용매를 포함하며, 여기서 용매는 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란 또는 그의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란 및 2-메틸테트라히드로푸란이다.

[0353] 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 금속화제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속화제는 이소프로필염화마그네슘, 이소프로필 브로민화마그네슘, TMPZnCl-LiCl, TMPMgCl-LiCl 및 이소프로필 마그네슘 클로라이드/리튬 클로라이드로부터 선택된다 (여기서 TMP는 2,2,6,6,-테트라메틸피페리딘을 지칭함). 일부 실시양태에서, 금속화제는 이소프로필 염화마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 약 -20℃ 내지 -10℃ 또는 약 -15℃에서 옥사졸 및 금속화제를 접촉시키는 것을 포함한다.

[0354] 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 반응 조건은 $ZnCl_2$를 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉매는

$Pd(PPh_3)_4$, tBuXPhos Pd 전촉매, XPhos Pd 전촉매, RuPhos Pd 전촉매 및 Pd-PEPPSI-IPent로부터 선택된 팔라듐 촉매이다. 일부 실시양태에서, 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$이다. 일부 실시양태에서, 반응 혼합물은 $ZnCl_2$의 첨가 후에 약 50℃ 초과로 가열된다. 일부 실시양태에서, 반응 혼합물은 $ZnCl_2$의 첨가 후에 약 60℃ 내지 약 70℃로 가열된다.

[0355] 일부 실시양태에서, 단계 (d)의 반응 조건은 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산세슘, 삼염기성 인산칼륨 또는 이염기성 인산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산세슘, 삼염기성 인산칼륨 또는 이염기성 인산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산세슘 또는 중탄산세슘이다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 염기는 탄산칼륨 또는 중탄산칼륨이다.

[0356] 일부 실시양태에서, 단계 (d)의 반응 조건은 N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸포름아미드 (DMF) 및 디메틸아세트아미드 (DMA)으로부터 선택된 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 NMP이다.

[0357] 일부 실시양태에서, 단계 (d)의 반응 조건은 약 90℃ 내지 약 100℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (d)의 반응 조건은 약 140℃ 내지 약 100℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (d)의 반응 조건은 약 115℃의 온도를 포함한다.

[0358] 일부 실시양태에서, 단계 (e)의 반응 조건은 산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 산은 황산, 테트라플루오로붕산, 메탄술폰산, 질산 또는 염산이다. 일부 실시양태에서, 산은 황산이다. 일부 실시양태에서, 산은 염산이다.

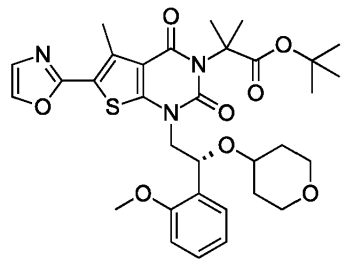
[0359] 일부 실시양태에서, 단계 (e)의 반응 조건은 공-용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 공-용매는 알콜이다. 일부 실시양태에서, 공-용매는 2-프로판올, t-부탄올, t-아밀 알콜, 에탄올 또는 아세토니트릴이다.

[0360] 일부 실시양태에서, 단계 (e)의 반응 조건은 약 5 및 10℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (e)의 반응 조건은 약 0 내지 약 20℃의 온도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (e)의 반응 조건은 약 2 내지 약 8℃를 포함한다.

[0361] 5. 중간체 화합물

[0362] 일부 실시양태는 화합물 1의 합성에 유용한 중간체 또는 이러한 중간체를 제조하는 방법을 본원에 제공한다.

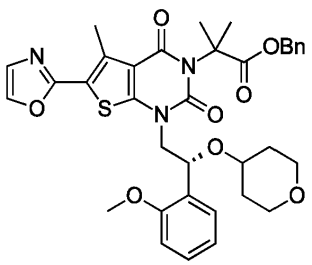
[0363] 일부 실시양태는 화학식 G-4-a의 화합물을 제공한다.



G-4-a

[0364]

[0365] 일부 실시양태는 화학식 G-4-b의 화합물을 제공한다.



G-4-b

[0366]

[0367] 일부 실시양태는 화학식 (R)-G-8의 화합물을 제공한다:



(R)-G-8

[0368]

[0369] 여기서

[0370] [아실]은 R^xC(O)-이며, 여기서 R^x는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고;

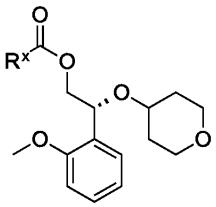
[0371] R^a는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 고리 및 C_{1-6} 지방족로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0372] R^2는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0373] R^5는 수소 또는 할로겐이다.

[0374] 일부 실시양태에서, R^x는 임의로 치환된 C_{3-4} 지방족이다.

[0375] 일부 실시양태는 화학식 (R)-I-1의 화합물을 제공한다:

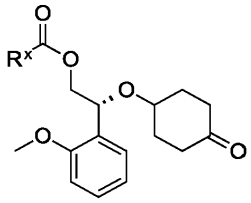


(R)-I-1

[0376]

[0377] 여기서 R^x는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이다.

[0378] 일부 실시양태는 화학식 (R)-I-2의 화합물을 제공한다:

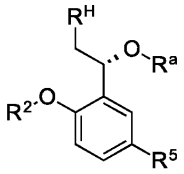


(R)-I-2

[0379]

[0380] 여기서 R^x는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이다.

[0381] 일부 실시양태는 화학식 (R)-G-1의 화합물을 제공한다:



(R)-G-1

[0382]

[0383] 여기서

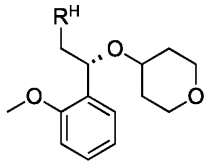
[0384] R^H는 이탈기이고;

[0385] R^a는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 0-2개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 고리 및 C_{1-6} 지방족로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0386] R^2는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0387] R^5는 수소 또는 할로겐이다.

[0388] 일부 실시양태는 화학식 H-1의 화합물을 제공한다:

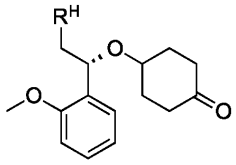


H-1

[0389]

[0390] 여기서 R^H는 이탈기이다.

[0391] 일부 실시양태는 화학식 H-2의 화합물을 제공한다:



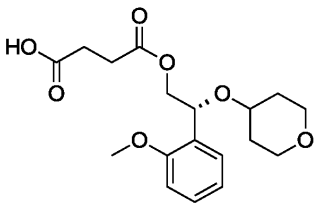
H-2

[0392]

[0393] 여기서 R^H는 이탈기이다.

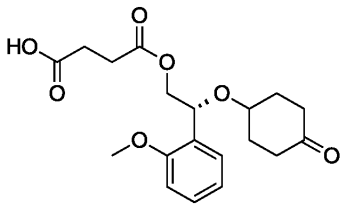
[0394] 일부 실시양태에서, R^H는 할로겐 또는 술포네이트이다. 일부 실시양태에서, R^H는 브로모이다. 일부 실시양태에서, R^H는 메실레이트이다. 일부 실시양태에서, [아실]은 숙시닐이다. 일부 실시양태에서, [아실] 공여자는 숙신산 무수물이다.

[0395] 일부 실시양태는 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.



[0396]

[0397] 일부 실시양태는 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.



[0398]

[0399] 6. 용도, 제제화 및 투여 및 제약상 허용되는 조성물

[0400] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르 또는 에스테르의 염, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 공-결정, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0401] 일부 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 ACC를 측정가능하게 억제하기에 효과적인 정도이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 ACC를 측정가능하게 억제하기에 효과적인 정도이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 환자에게 경구 투여하기 위해 제제화된다.

[0402] 본원에 사용된 용어 "화합물"은 화학식 I의 ACC 억제제 (화합물 1을 포함하나 이에 제한되지 않음) 또는 그의 고체 형태를 의미한다. 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 용어 "화합물"은 화학식 I의 ACC 억제제 (화합물 1을 포함하나 이에 제한되지 않음) 또는 그의 염 또는 고체 형태를 의미한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 유리 산이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 고체 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 형태 VII 또는 형태 VIII이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 유리 산의 다형체이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 형태 I, 형태 VII 또는 형태 VIII이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 유리 산의 유사다형체이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 형태 II이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 형태 III이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 형태 IV이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 형태 V이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 형태 VI이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 형태 VII이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 형태 VIII이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 무정형 화합물 1이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1의 염 또는 공-결정이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1 나트륨 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1 나트륨 형태 II이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1 칼슘 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1 마그네슘 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1 디에탄올아민 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1 피페라진 형태 I이다.

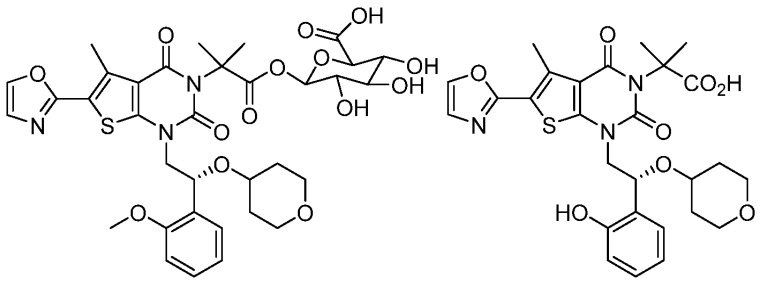
[0403] 본원에 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0404] 용어 "제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 희석제"는 그와 함께 제제화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비-독성 담체, 아주반트 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 희석제는 부착방지제, 결합제, 코팅, 착색제, 붕해제, 향미제, 활택제, 윤활제, 보존제, 흡착제, 및 비히클을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 담체, 아주반트 및 희석제의 예는 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0405] "제약상 허용되는 유도체"는 수용자에게 투여 시에 본 발명의 화합물 또는 그의 억제 활성 대사물 또는 잔류물

을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 임의의 비-독성 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다.

[0406] 본원에 사용된 용어 "그의 억제 활성 대사물 또는 잔류물"은 그의 대사물 또는 잔류물이 또한 ACC의 억제제인 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 억제 활성 대사물 또는 잔류물은 하기로부터 선택된다.



M+글루쿠로니드 M-CH_3

[0407]

[0408] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화합물 1의 대사물을 제공하며, 여기서 대사물은 M+글루쿠로니드 접합체이다. M+글루쿠로니드 접합체는 5 nM의 ACC1에서의 IC_{50}을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 화합물 1의 대사물을 제공하며, 여기서 대사물은 M-CH_3 탈메틸화 대사물이다. 화합물 1의 M-CH_3 대사물은 22 nM의 ACC1에서의 IC_{50}을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 제공된 대사물은 단리된다.

[0409] 본 발명의 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구로, 복강내로 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사가능한 형태는 수성 또는 유질 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다.

[0410] 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 천연 제약상 허용되는 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 피마자 오일, 특히 그의 폴리옥시에틸화 버전과 마찬가지로, 지방산, 예컨대 올레산 및 그의 글리세리드 유도체가 주사제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은, 에멀젼 및 현탁액을 포함한 제약상 허용되는 투여 형태의 제제화에 통상적으로 사용되는 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스 또는 유사한 분산제를 또한 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween), 스팬(Span) 및 다른 유화제, 또는 제약상 허용되는 고체, 액체 또는 다른 투여 형태의 제조에 통상적으로 사용되는 생체이용률 증진제가 또한 제제화 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0411] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 임의의 경구로 허용되는 투여 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우에, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 사용을 위해 필요한 경우에, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 조합된다. 원하는 경우에, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0412] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1의 형태를 포함하는 제약상 허용되는 조성물이 캡슐로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1의 형태를 포함하는 제약상 허용되는 조성물이 정제로서 투여된다.

[0413] 대안적으로, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 직장 투여를 위한 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이며, 따라서 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제와, 작용제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포

함한다.

[0414] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 또한, 특히 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함한 치료 표적이 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 부위 또는 기관을 포함하는 경우에 국소로 투여될 수 있다. 각각의 이들 부위 또는 기관에 적합한 국소 제제는 용이하게 제조된다.

[0415] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제제 (상기 참조) 또는 적합한 관장제 제제로 실시될 수 있다. 국소-경피 패치가 또한 사용될 수 있다.

[0416] 국소 적용을 위해, 제공된 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 담체 중에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 미네랄 오일, 액체 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 제공된 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 중에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0417] 안과용 용도를 위해, 제공된 제약상 허용되는 조성물은 보존제 예컨대 벤질알코늄 클로라이드와 함께 또는 상기 없이, 등장성인 pH 조정된 멸균 염수 중 마이크로화 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 등장성인 pH 조정된 멸균 염수 중 용액으로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 안과용 용도를 위해, 제약상 허용되는 조성물은 연고로 예컨대 페트롤라툼 중에 제제화될 수 있다.

[0418] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제 기술분야에서 널리 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중 용액으로서 제조될 수 있다.

[0419] 가장 바람직하게는, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 경구 투여를 위해 제제화된다. 이러한 제제는 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 음식물 없이 투여된다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 음식물과 함께 투여된다.

[0420] 조성물을 단일 투여 형태로 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은, 치료되는 숙주, 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은, 이들 조성물을 투여받는 환자에게 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 억제제의 투여량이 투여될 수 있도록 제제화되어야 한다.

[0421] 또한, 임의의 특정한 환자에 대한 구체적 투여량 및 치료 요법은 사용되는 구체적 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합물, 및 치료 의사의 판단 및 치료될 특정한 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것임이 이해되어야 한다. 조성물 중 본 발명의 화합물의 양은 또한 조성물 중 특정한 화합물에 따라 달라질 것이다.

[0422] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 결정질 형태는 1일에 약 2 mg 내지 약 500 mg, 1일에 약 2 mg 내지 약 400 mg, 1일에 약 2 mg 내지 약 300 mg, 1일에 약 2 mg 내지 약 200 mg, 또는 1일에 약 2 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 결정질 형태는 1일에 약 5 mg, 1일에 약 6 mg, 1일에 약 7 mg, 1일에 약 8 mg, 1일에 약 9 mg, 1일에 약 10 mg, 1일에 약 11 mg, 1일에 약 12 mg, 1일에 약 13 mg, 1일에 약 14 mg, 1일에 약 15 mg, 1일에 16 mg, 1일에 17 mg, 1일에 18 mg, 1일에 19 mg, 1일에 20 mg, 1일에 21 mg, 1일에 22 mg, 1일에 23 mg, 1일에 24 mg, 또는 1일에 25 mg의 용량으로 투여된다.

[0423] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 결정질 형태는 1일에 약 5 mg 초과, 1일에 약 10 mg 초과, 1일에 약 15 mg 초과, 1일에 약 20 mg 초과, 1일에 약 25 mg 초과, 1일에 약 30 mg 초과, 1일에 약 35 mg 초과, 1일에 약 40 mg 초과, 1일에 약 45 mg 초과, 또는 1일에 약 50 mg 초과의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 결정질 형태는 1일에 약 300 mg 미만, 1일에 약 275 mg 미만, 1일에 약 250 mg 미만, 1일에 약 225 mg 미만, 1일에 약 200 mg 미만, 1일에 약 175 mg 미만, 1일에 약 150 mg 미만, 1일에 약 125 mg 미만, 1일에 약 100 mg 미만의 용량으로 투여된다.

[0424] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 결정질 형태는 1일 1회 약 5 mg, 1일 1회 약 20 mg, 1일 1회 약 30 mg, 1일 1회 약 50 mg, 1일 1회 약 80 mg, 1일 1회 약 100 mg, 1일 1회 약 150 mg, 1일 1회 약 200 mg, 1일 1회 약 500 mg, 1일 1회 약 800 mg 또는 1일 1회 약 1000 mg의 용량으로 투여된다.

[0425] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 결정질 형태는 1일 2회 약 10 mg, 1일 2회 약 25 mg, 1일 2회 약 50 mg 또는 1일 2회 약 100 mg의 용량으로 투여된다.

[0426] 제약 용도

[0427] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애 또는 그의 1종 이상의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 그의 발병을 지연시키거나, 또는 그의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 1종 이상의 증상이 발생한 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상의 발병 전에 (예를 들어, 증상의 병력에 비추어 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자에 비추어) 걸리기 쉬운 개체에게 투여될 수 있다. 치료는 또한, 예를 들어 그의 재발을 방지 또는 지연시키기 위해, 증상이 해결된 후에 계속될 수 있다.

[0428] 용어 "치료 유효량"은 상기 정의된 바와 같은 치료를 필요로 하는 환자 (특히 인간)에게 하나 이상의 용량으로 투여하는 경우에, 이러한 치료를 실시하기에 충분한 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 양을 지칭한다. 치료 유효량은 검증된 처방자 또는 관리 제공자에 의해 결정 시, 환자, 치료될 질환, 환자의 체중 및/또는 연령, 질환의 중증도, 또는 투여의 방식에 따라 달라질 것이다.

[0429] 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC)는 말로닐-CoA를 형성하는 아세틸-CoA의 ATP-의존성 카르복실화를 촉매한다. 비오틴 카르복실라제 (BC) 반응 및 카르복실트랜스퍼라제 (CT) 반응인 2개의 반쪽 반응으로 진행하는 이러한 반응은, 지방산 (FA) 생합성에서의 제1 수행 단계며, 경로에 대한 속도-제한 반응이다. FA 생합성에서의 기질로서의 역할 이외에도, ACC-촉매된 반응의 산물인 말로닐-CoA는 또한 카르니틴 팔미토일트랜스퍼라제 I (CPT-I)의 알로스테릭 억제를 통해 미토콘드리아 FA 흡수를 제어함에 이어서 중요한 조절 역할을 하며, 상기 효소는 미토콘드리아 FA 산화에서의 제1 수행 단계를 촉매한다. 따라서, 말로닐-CoA는, 예를 들어 운동 동안, 동물에서의 식이 변화 및 변경된 영양 요건에 반응하여 FA 생산 및 이용의 제어에 대한 주요 대사 신호이며, 따라서 간 및 골격근에서 탄수화물과 지방 이용 사이의 스위치를 제어함에 있어서 주요 역할을 한다 (Harwood, 2005).

[0430] 포유동물에서, ACC는, 지질생성 조직 (간, 지방)로 존재하는 ACC1 및 산화성 조직 (간, 심장, 골격근)로 존재하는 ACC2인 2종의 조직-특이적 동종효소로서 존재한다. ACC1 및 ACC2는 개별 유전자에 의해 코딩되고, 별개의 세포 분포를 나타내고, ACC2를 미토콘드리아 막으로 유도하는 ACC2의 N-말단에서의 연장을 제외하고는, 75%의 전체 아미노산 서열 동일성을 공유한다. 이러한 표적화 서열이 없는 ACC1은 세포질에 국한된다. 지방산을 합성하는 것에 대해 제한된 능력을 갖는 심장 및 골격근에서, ACC2에 의해 형성된 말로닐-CoA는 FA 산화를 조절하도록 기능한다. 간에서, ACC1의 작용을 통해 세포질에서 형성된 말로닐-CoA는 FA 합성 및 신장에 이용되어 트리글리세리드 형성 및 VLDL 생산으로 이어지는 반면에, ACC2에 의해 미토콘드리아 표면에서 형성된 말로닐-CoA는 FA 산화를 조절하도록 작용한다 (Tong and Harwood, *J. Cellular Biochem.* 99: 1476, 2006). 말로닐-CoA의 이러한 구획화는 합성 근접성 (Abu-Elheiga et al., PNAS (USA) 102: 12011, 2005) 및 말로닐-CoA 데카르복실라제의 신속 작용 (Cheng et al., J. Med. Chem. 49:1517, 2006)의 조합을 유발한다.

[0431] ACC1 및 ACC2의 효소적 활성의 동시 억제는 지질생성 조직 (예를 들어 간 & 지방)에서 신생 FA 생산을 억제하는 동시에 산화성 조직 (예를 들어 간 & 골격근)에서 FA 산화를 자극하는 능력을 제공하며, 따라서, 협동적 방식으로 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성 및 대사 증후군과 연관된 다수의 심혈관 위험 인자에 유리하게 영향을 미치는 매력적인 양식을 제공한다.

[0432] 여러 계열의 증거가, 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성 및 대사 증후군을 치료하기 위한 중요한 치료 표적으로서의 ACC 활성의 직접 억제의 개념을 강하게 지지하고 있다.

[0433] 아부-엘헤이가(Abu-Elheiga) 등 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:10207-10212, 2003)은, ACC2 녹-아웃 마우스가 감소된 골격 및 심장 근육 말로닐-CoA, 증가된 근육 FA 산화, 감소된 간 지방, 감소된 전체 체지방, 증가된 에너지 소비량의 지표인 상승된 골격근 언커플링 단백질-3 (UCP3), 감소된 체중, 감소된 혈장 유리 FA, 감소된 혈장 글루코스, 및 감소된 조직 글리코겐을 나타내며, 식이-유발 당뇨병 및 비만으로부터 보호함을 입증하였다.

[0434] 새비지(Savage) 등 (J. Clin. Invest. 116: 817, 2006)은, ACC1 및 ACC2 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용하여, 단리된 래트 간세포 고지방 식이가 제공된 래트에서의 FA 산화의 자극, 간 트리글리세리드의 저하, 인슐린 감수성의 개선, 간 글루코스 생산의 감소, 및 고지방-제공 래트에서의 UCP1 mRNA의 증가를 입증하였다. 이들 효과는 ACC1 또는 ACC2 발현 단독을 억제한 경우보다 ACC1 및 ACC2 발현 둘 다를 억제한 경우에 더 컸다.

[0435] 하우드(Harwood) 등 (J. Biol. Chem. 278: 37099, 2003)]은, 피루베이트 카르복실라제 또는 프로피오닐-CoA 카

르복실라제를 억제하지 않으면서 래트, 마우스, 원숭이 및 인간으로부터 단리된 ACC1 및 ACC2를 동등하게 억제(IC_{50} = ~60 nM)하는 동종효소-비선택적 ACC 억제제인 CP-640186이, 콜레스테롤 합성에 영향을 미치지 않으면서 Hep-G2 세포에서 FA 합성, 트리글리세리드 합성 및 분비를 감소시켰으며, apoA1분비에 영향을 미치지 않으면서 apoB 분비를 감소시켰음을 입증하였다. CP-640186은 또한, C2C12 세포 및 래트 근육 슬라이스에서 FA 산화를 자극하고, Hep-G2 세포에서 CPT-I 활성을 증가시켰다. 실험 동물에서, CP-640186은 섭식 및 공복 상태 둘 다에서 지질생성 및 산화성 조직 둘 다에서 말로닐-CoA 농도를 급격하게 감소시키고, 간 미 지방 조직 FA 합성을 감소시키고, 전신 FA 산화를 증가시켰다. CP-640186으로 3주 동안 치료된 수크로스-공급된 래트에서, CP-640186은 간, 근육 및 지방 트리글리세리드를 시간- 및 용량-의존적으로 감소시키고, 제지방 체질량을 감소시키지 않는 선택적 지방 감소로 인해 체중을 감소시키고, 렙틴 수준을 감소시키고, 혈장 글루코스 수준을 변화시키지 않으면서 고수크로스 식이에 의해 유발된 고인슐린혈증을 감소시키고, 인슐린 감수성을 개선시켰다.

[0436] 사하(Saha) 등 (Diabetes 55:A288, 2006)은 화합물 투여 30분 내에 CP-640186에 의한 인슐린-저항성 래트 근육 조직에서 인슐린 감수성의 자극을 입증하였으며, 푸를러(Furler) 등에 의한 연구 (Diabetes 55:A333, 2006)는 이중 트레이서 분석을 사용하여 래트의 CP-640186로의 긴급 (46분) 치료가 글루코스 클리어런스를 감소시키지 않으면서 FA 클리어런스를 자극하였음을 제시하였다.

[0437] ACC는 지방산 합성에서의 속도-제한 효소이며, 그의 산물인 말로닐 CoA는 지방산 산화의 중요한 조절제로서 기능한다. 따라서, ACC 억제제는 신생 지질 합성을 감소시키면서도, 기존 지방의 산화를 촉진한다. 지질 대사에 대한 이러한 이중 효과는 ACC 억제제가 다른 메카니즘보다 과도한 지방을 감소시킴에 있어서 실질적으로 더 효과적일 것이라는 가능성을 상승시킨다. 게다가, ACC 억제제는 다제약요법이 필요 없는 전신 및 조직-특이적 지방 질량 감소의 결과로서, 인슐린 감수성, 혈장 및 조직 트리글리세리드, 및 공복 혈장 글루코스에 영향을 미칠 것이다.

[0438] 비만 및 다른 대사 장애의 치료를 위해, ACC 억제제는 단지 말초 구획에서 간 및 근육에 접근할 필요가 있다. 종양학적 지표를 위해, 종양 침투가 또한 요구된다. 그러나, CNS를 회피하는 것은 CNS 수용체를 표적화하는 후기 비만 프로그램과 연관된 많은 부작용을 해결할 것이다. ACC 억제제는 또한 기존 대사 질환 작용제에 대해 우월한 안전성 프로파일을 가질 것으로 예상된다. 예를 들어, ACC 억제제는, 인슐린 모방체, 인슐린 분비촉진제, 및 인슐린 열화 억제제에 의해 종종 보여진 바와 같이 생명-위협 저혈당증을 촉발할 가능성이 없다. 또한, ACC 억제제는 전신 지방 질량을 감소시킬 것이기 때문에, 이들은 전신 지방 질량을 그의 작용 메카니즘의 일부로서 증가시키는 글리타존보다 우월할 것이다.

[0439] 상당한 체중 감소를 유발하고 다른 대사 종점을 개선시키는 말초 작용제는, 새로운 비만 작용제에 대한 미국 FDA 승인 요건 내에서 매우 적합하다. 그러나, 비만에 대한 승인에 대해 계속 5-7년 내에 계속 도전하면, ACC 억제제는 가족성 복합 고지혈증 및 비-알콜성 지방간염 (NASH)에 대해 승인될 수 있다. 현재 시판 ACC 억제제는 존재하지 않으므로, 동종효소-비선택적 ACC 억제제는 비만 및 대사 증후군, 뿐만 아니라 ACC 효소에 의해 매개된 다른 장애를 치료하기 위한 혁신 요법을 제시할 것이다.

[0440] ACC의 억제제 또는 비만 또는 대사 증후군에 대한 치료로서의 제공된 화합물의 활성은 시험관내 또는 생체내 검정될 수 있다. 본 발명의 화합물의 효능의 생체내 평가는 비만 또는 대사 증후군의 동물 모델, 예를 들어 설치류 또는 영장류 모델을 사용하여 이루어질 수 있다. 세포-기반 검정은, 예를 들어 ACC를 발현하는 조직으로부터 단리된 세포주를 사용하여 수행될 수 있다. 추가로, 생화학적 또는 메카니즘-기반 검정은, 예를 들어 정제된 단백질을 사용하는 전사 검정, 노던 블롯, RT-PCR 등이 수행될 수 있다. 시험관내 검정은 세포 형태, 단백질 발현, 및/또는 세포독성, 효소 억제 활성, 및/또는 세포의 본 발명의 화합물로의 처리의 후속 기능적 결과를 결정하는 검정을 포함한다. 대안적인 시험관내 검정은 세포 내에서 단백질 또는 핵산 분자에 결합하는 것에 대한 억제제의 능력을 정량화한다. 억제제 결합은, 결합 전에 억제제를 방사성표지하고, 억제제/표적 분자 복합체를 단리하고, 결합된 방사성표지의 양을 결정함으로써 측정될 수 있다. 대안적으로, 억제제 결합은, 새로운 억제제를 기지의 방사성리간드에 결합된 정제된 단백질 또는 핵산과 함께 인큐베이션하는 경쟁 실험을 실행함으로써 결정될 수 있다. ACC의 억제제로서 본 발명에 사용되는 화합물을 분석하기 위한 상세한 조건은 하기 실시예에 제시되어 있다. 상기 언급된 검정은 예시적이며, 본 발명의 범주를 제한하도록 의도된 것은 아니다. 숙련된 진료의는 동일한 결과를 수득하는 동등한 검정을 개발하기 위해 통상적인 검정으로 변형될 수 있음을 인지할 수 있다.

[0441] 제공된 화합물 또는 그의 조성물은, 대사 장애 또는 상태, 암, 박테리아 감염, 진균 감염, 기생충 감염 (예를 들어 말라리아), 자가면역 장애, 신경변성 또는 신경계 장애, 정신분열증, 골-관련 장애, 간 질환 또는 심장 장

애를 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다.

[0442] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 ACC와 연관된 질환을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (Tong et al. "Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery" Cell and Molecular Life Sciences (2005) 62, 1784-1803).

[0443] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 대사 장애, 질환 또는 상태를 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 비만, 대사 증후군, 제1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병, IDDM) 및 제2형 당뇨병 (비-인슐린-의존성 당뇨병, NIDDM)을 포함한 당뇨병 또는 당뇨병-관련 장애, 글루코스 내성 장애, 인슐린 저항성, 고혈당증, 아테롬성동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 졸중, 말초 혈관 질환, 신병증, 고혈압, 신경병증 및 신병증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 당뇨병성 합병증; 대사 증후군, 이상지혈증, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병 (제1형 및 제2형 당뇨병 포함), 관상 동맥 질환, 및 심부전을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 비만 동반이환이다. 일부 실시양태에서, 대사 장애, 질환 또는 상태는 비-알콜성 지방간 질환 또는 간 인슐린 저항성이다. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 비-알콜성 지방간염이다.

[0444] 조합 요법

[0445] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제약 작용제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 대사 장애, 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 적합한 제약 작용제는 항비만제 (식욕 억제제 포함), 항당뇨병제, 항고혈당제, 지질 강하제, 및 항고혈압제를 포함한다.

[0446] 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 함께 사용될 수 있는 적합한 지질 저하제는 담즙산 격리제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, HMG-CoA 신타제 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 아실 코엔자임 A-콜레스테롤 아실 트랜스퍼라제 (ACAT) 억제제, CETP 억제제, 스쿠알렌 신테타제 억제제, PPAR-알파 효능제, FXR 수용체 조정제, LXR 수용체 조정제, 지단백질 합성 억제제, 레닌-안지오텐신 시스템 억제제, PPAR-델타 부분 효능제, 담즙산 재흡수 억제제, PPAR-감마 효능제, 트리글리세리드 합성 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 수송 억제제, 전사 조정제, 스쿠알렌 에폭시다제 억제제, 저밀도 지단백질 수용체 유도제, 혈소판 응집 억제제, 5-LO 또는 FLAP 억제제, 니아신, 및 니아신-결합 크로뮴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0447] 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 함께 사용될 수 있는 적합한 항고혈압제는 이뇨제, 베타-아드레날린성 차단제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 중성 엔도펩티다제 억제제, 엔도텔린 길항제, 혈관확장제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 알파/베타 아드레날린성 차단제, 알파 1 차단제, 알파 2 효능제, 알도스테론 억제제, 미네랄로코르티코이드 수용체 억제제, 레닌 억제제, 및 안지오포이에틴 2 결합제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0448] 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 함께 사용될 수 있는 적합한 항당뇨병제는 다른 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, DGAT-1 억제제, AZD7687, LCQ908, DGAT-2 억제제, 모노아실글리세롤 O-아실트랜스퍼라제 억제제, PDE-10 억제제, AMPK 활성화제, 술포닐우레아 (예를 들어 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 다이아비네스, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리부리드, 블리미피리드, 글리클라지드, 글리펜티드, 글리퀴돈, 글리솔라미드, 톨라자미드, 톨부타미드), 메글리티니드, 알파-아밀라제 억제제 (예를 들어 텐다미스타트, 트레아스타틴, AL-3688), 알파-글루코시드 히드롤라제 억제제 (예를 들어 아카르보스), 알파-글루코시다제 억제제 (예를 들어 아디포신, 카미글리보스, 에미글리테이트, 미글리톨, 보글리보스, 프라디미신-Q, 사르보스타틴), PPAR-감마 효능제 (예를 들어 발라글리타존, 시글리타존, 다르글리타존, 엔글리타존, 이사글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존, 트로글리타존), PPAR-알파/감마 효능제 (예를 들어 CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), 비구아니드 (예를 들어 메트포르민, 부포르민), GLP-1 조정제 (엑센딘-3, 엑센딘-4), 리라글루티드, 알비글루티드, 엑세나티드 (바이에타), 타스포글루티드, 릭시세나티드, 둘라글루티드, 세마글루티드, N,N-9924, TTP-054, PTP-1B 억제제 (트로두스퀘민, 히르티오살 추출물), SIRT-1 억제제 (예를 들어 레스베라트롤, GSK2245840, GSK184072), DPP-IV 억제제 (예를 들어 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 두토글립틴, 리나글립틴, 삭사글립틴), 인슐린 분비촉진제, 지방산 산화 억제제, A2 길항제, JNK 억제제, 글루코키나제 활성화제 (예를 들어 TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), 인슐린, 인슐린 모방체, 글리코겐 포스포릴라제 억제제 (예를 들어 GSK1362885), VPAC2 수

용체 효능제, SGLT2 억제제 (다파글리플로진, 카나글리플로진, BI-10733, 토포글리플로진, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), 글루카곤 수용체 조정제, GPR119 조정제 (예를 들어 MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), FGF21 유도체, TGR5 (GPBAR1) 수용체 효능제 (예를 들어 INT777), GPR40 효능제 (예를 들어 TAK-875), GPR120 효능제, 니코틴산 수용체 (HM74A) 활성화제, SGLT1 억제제 (예를 들어 GSK1614235), 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제 효소 억제제, 프룩토스 1,6-디포스파타제 억제제, 알도스 리덕타제 억제제, 미네랄로코르티코이드 수용체 억제제, TORC2 억제제, CCR2 억제제, CCR5 억제제, PKC (예를 들어 PKC-알파, PKC-베타, PKC-감마) 억제제, 지방산 신테타제 억제제, 세린 팔미토일 트랜스퍼라제 억제제, GPR81 조정제, GPR39 조정제, GPR43 조정제, GPR41 조정제, GPR105 조정제, Kv1.3 억제제, 레티놀 결합 단백질 4 억제제, 글루코코르티코이드 수용체 조정제, 소마토스타틴 수용체 (예를 들어 SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5) 억제제, PDHK2 억제제, PDHK4 억제제, MAP4K4 억제제, IL1-베타 조정제, 및 RXR-알파 조정제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0449] 적합한 항비만제는 11-베타-히드록시스테로이드 데히드로게나제 1 억제제, 스테아로일-CoA 데새투라제 (SCD-1) 억제제, MCR-4 효능제, CCK-A 효능제, 모노아민 재흡수 억제제 (예를 들어 시부트라민), 교감신경흥분제, 베타-3-아드레날린성 수용체 효능제, 도파민 수용체 효능제 (예를 들어 브로모크립틴), 멜라닌세포-자극 호르몬 및 그의 유사체, 5-HT_{2C} 효능제 (예를 들어 로르카세린 / 벨비크), 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 렙틴, 렙틴 유사체, 렙틴 효능제, 갈라닌 길항제, 리파제 억제제 (예를 들어 테트라히드로립스타틴 / 오를리스타트), 식욕감퇴제 (예를 들어 봄베신 효능제), NPY 길항제 (예를 들어 벨네페리트), PYY_{3-36} (및 그의 유사체), BRS3 조정제, 오피오이드 수용체 혼합 길항제, 갑상선호르몬모방제, 데히드로에피안드로스테론, 글루코코르티코이드 효능제 또는 길항제, 오렉신 길항제, GLP-1 효능제, 섬모 신경영양 인자 (예를 들어 악소킨), 인간 아구티-관련 단백질 (AGRP) 억제제, H3 길항제 또는 역 효능제, 뉴로메딘 U 효능제, MTP/ApoB 억제제 (예를 들어 장-선택적 MTP 억제제 예컨대 디를로타피드, JTT130, 우시스타피드(Usistapide), SLX4090), MetAp2 억제제 (예를 들어 ZGN-433), 글루카곤, GIP, 및 GLP1 수용체 중 2종 이상에서 혼합된 조정 활성을 갖는 작용제 (예를 들어 MAR-701, ZP2929), 노르에피네프린 재흡수 억제제, 오피오이드 길항제 (예를 들어 날트렉손), CB1 수용체 길항제 또는 역 효능제, 그렐린 효능제 또는 길항제, 옥신토모듈린 및 그의 유사체, 모노아민 흡수 억제제 (예를 들어 테소펜신), 및 조합 작용제 (예를 들어 부프로프리온 플러스 조니사미드 (엠파틱(Empatic)), 프람린티드 플러스 메트레렙틴, 부프로프리온 플러스 날트렉손 (콘트라브(Contrave)), 펜테르민 플러스 토피라메이트 (큐시미아)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0450] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 조합되어 사용되는 항비만제는 장-선택적 MTP 억제제 (예를 들어 디를로타피드, 미트라타피드, 임플리타피드, R56918), CCK-A 효능제, 5-HT_{2C} 효능제 (예를 들어 로르카세린 / 벨비크), MCR4 효능제, 리파제 억제제 (예를 들어 세틸리스타트), PYY_{3-36} (그의 유사체 및 PEG화 유사체 포함), 오피오이드 길항제 (예를 들어 날트렉손), 올레오일 에스트론, 오비네피티드, 프람린티드, 테소펜신, 렙틴, 브로모크립틴, 오를리스타트, AOD-9604, 및 시부트라민으로부터 선택된다.

[0451] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, LKB1 또는 Kras 연관 질환을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, LKB1 또는 Kras 연관 질환은 간세포성 암종, LKB1 돌연변이체 암, LKB1 이형접합성 상실 (LOH) 유도 암, Kras 돌연변이체 암, 포이츠-예거스 증후군 (PJS), 코우덴병 (CD), 및 결절성 경화증 (TS)으로부터 선택된다 (Makowski et al. "Role of LKB1 in Lung Cancer Development" British Journal of Cancer (2008) 99, 683-688). 일부 실시양태에서, LKB1 또는 Kras 연관 질환은 Kras 양성/LKB1 결핍 폐 종양이다.

[0452] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 암을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키거나, 또는 암세포의 성장을 억제하거나 또는 암 세포에서의 아폽토시스를 유도하기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (Wang et al. "Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis" Biochem Biophys Res Commun. (2009) 385(3), 302-306; Chajes et al. "Acetyl-CoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival" Cancer Res. (2006) 66, 5287-5294; Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 8180-8187; Brusselmans et al. "RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells" Cancer Res. (2005) 65, 6719-6725; Brunet et al. "BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrom of Breast Cancer" Molecular Carcinogenesis (2008) 47, 157-163; Cairns et al. "Regulation of Cancer Cell Metabolism" (2011) 11, 85-95; Chiaradonna et al. "From Cancer

Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets" Biotechnology Advances (2012) 30, 30-51).

[0453] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 흑색종을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 활성화된 MAPK 경로를 보유하는 흑색종이다 (Petti et al. "AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway" Melanoma Research (2012) 22, 341-350).

[0454] 제공된 화합물은, 종양 억제 단백질 BRCA1이 ACC의 불활성 형태에 결합하고 안정화시키며, 그에 따라 신생 지질 합성을 조절하므로, 삼중 음성 유방암에서 특별히 유용하다. 이 종양 억제 단백질의 결실 또는 돌연변이는 ACC의 불활성 형태의 결합 및 안정화의 손실을 유발하고, 이는 ACC-유도 신생 지질 합성에 대한 능력을 증가시키고, 암 세포 증식을 유발한다 (Brunet et al. "BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer" Mol. Carcinog. (2008) 47(2), 157-163).

[0455] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 지방육종을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 지방육종은 성장을 위해 신생 장쇄 지방산 합성에 의존하는 것으로 제시된 바 있으며, 소라펜 A에 의한 ACC의 억제는 지질생성 뿐만 아니라 종양 세포 성장을 억제하였다 (Olsen et al. "Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma" International J. of Oncology (2010) 36, 1309-1314).

[0456] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 간 질환을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 간 질환은 알콜성 지방간 질환 (AFLD), 가족성 복합 고지혈증, 간염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), 간세포성 암종, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH), 간암, 간 섬유증, 간염증, 담관암종, 혈관육종 (angiosarcoma), 혈관육종 (hemangiosarcoma) 및 진행성 가족성 간내 담즙정체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 간 질환은 비-알콜성 지방간염이다. 일부 실시양태에서, 간 질환은 간세포성 암종이다.

[0457] 본원에 제공된 일부 실시양태는 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비-알콜성 지방간염 (NASH)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0458] 본원에 제공된 일부 실시양태는 비-알콜성 지방간염 (NASH)을 치료하는 치료에서 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 용도를 제공한다.

[0459] 본원에 제공된 일부 실시양태는 치료 유효량의 화합물 1의 형태 I 또는 화합물 1의 형태 I을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비-알콜성 지방간염 (NASH)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0460] 본원에 제공된 일부 실시양태는 비-알콜성 지방간염 (NASH)을 치료하는 치료에서 화합물 1의 형태 I 또는 화합물 1의 형태 I을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0461] 본원에 제공된 일부 실시양태는 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 간세포성 암종 (HCC)을 치료하는 방법을 제공한다. 본원에 제공된 일부 실시양태는 HCC의 치료에서 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 결정질 형태는 보조 요법으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 또는 본원에 기재된 조성물의 결정질 형태는 치유 수술, 국부 절제 또는 간 이식 후에 투여된다.

[0462] 본원에 제공된 일부 실시양태는 치료 유효량의 화합물 1의 형태 I 또는 화합물 1의 형태 I을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 간세포성 암종 (HCC)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0463] 일부 실시양태에서, 간세포성 암종 (HCC)을 치료하는 방법은 외과적 절제, 간 이식, 고주파 절제, 경피 에탄올 주사, 경동맥 색전술, 방사선 또는 화학요법과 조합하여 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 간세포성 암종 (HCC)을 치료하는 방법은 외과적 절제, 간 이식, 고주파 절제, 경피 에탄올 주사, 경동맥 색전술, 방사선 또는 화학요법과 조합하여 치료 유효량의 화합물 1의 형태 I 또는 화합물 1의 형태 I을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0464] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 간세포성 암종의 치료를 위해 소라페

닙과 조합하여 투여될 수 있다.

[0465] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 박테리아 감염을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키거나 또는 박테리아의 성장을 억제하기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 박테리아 감염은 심상성 여드름이다.

[0466] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 진균 감염을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키거나 또는 진균 세포의 성장을 억제하기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (Shen et al. "A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product" Molecular Cell (2004) 16, 881-891).

[0467] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 2 μg/mL 이하의 MIC에서 1종 이상의 진균 종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2 μg/mL 이하의 농도에서 씨. 알비칸스, 씨. 크루세이(*C. krusei*) 및 씨. 파라프실로시스(*C. parapsilosis*) 중 적어도 1종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1 μg/mL 이하의 농도에서 씨. 알비칸스, 씨. 크루세이 및 씨. 파라프실로시스 중 적어도 1종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2 μg/mL 이하의 농도에서 씨. 알비칸스, 씨. 크루세이 및 씨. 파라프실로시스 중 적어도 2종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1 μg/mL 이하의 농도에서 씨. 알비칸스, 씨. 크루세이 및 씨. 파라프실로시스 중 적어도 2종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2 μg/mL 이하의 농도에서 각각의 씨. 알비칸스, 씨. 크루세이 및 씨. 파라프실로시스를 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1 μg/mL 이하의 농도에서 각각의 씨. 알비칸스, 씨. 크루세이 및 씨. 파라프실로시스를 억제한다.

[0468] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 2 μg/mL 이하의 농도에서 보트리티스 시네레아(*Botrtyis cinerea*), 콜레토트리쿰 그라미니콜라(*Collectotrichum graminicola*), 디플로디아 마이디스(Diplodia *maydis*), 푸사리움 모닐리포르메(Fusarium *moniliforme*), 푸사리움 비르굴리포르메(Fusarium *virguliforme*), 피토프토라 카프시시(Phytophthora *capsici*), 리족토니아 솔라니(Rhizoctonia *solani*) 및 세프토리아(Septoria) 중 적어도 1종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 1 μg/mL 이하의 농도에서 보트리티스 시네레아, 콜레토트리쿰 그라미니콜라, 디플로디아 마이디스, 푸사리움 모닐리포르메, 푸사리움 비르굴리포르메, 피토프토라 카프시시, 리족토니아 솔라니 및 세프토리아 중 적어도 1종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2 μg/mL 이하의 농도에서 보트리티스 시네레아, 콜레토트리쿰 그라미니콜라, 디플로디아 마이디스, 푸사리움 모닐리포르메, 푸사리움 비르굴리포르메, 피토프토라 카프시시, 리족토니아 솔라니 및 세프토리아 중 적어도 2종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1 μg/mL 이하의 농도에서 보트리티스 시네레아, 콜레토트리쿰 그라미니콜라, 디플로디아 마이디스, 푸사리움 모닐리포르메, 푸사리움 비르굴리포르메, 피토프토라 카프시시, 리족토니아 솔라니 및 세프토리아 중 적어도 2종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2 μg/mL 이하의 농도에서 보트리티스 시네레아, 콜레토트리쿰 그라미니콜라, 디플로디아 마이디스, 푸사리움 모닐리포르메, 푸사리움 비르굴리포르메, 피토프토라 카프시시, 리족토니아 솔라니 및 세프토리아 중 적어도 3종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1 μg/mL 이하의 농도에서 보트리티스 시네레아, 콜레토트리쿰 그라미니콜라, 디플로디아 마이디스, 푸사리움 모닐리포르메, 푸사리움 비르굴리포르메, 피토프토라 카프시시, 리족토니아 솔라니 및 세프토리아 중 적어도 3종을 억제한다.

[0469] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 박테리아 감염을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (Tong, L. et al. J. Cell. Biochem. (2006) 99, 1476-1488).

[0470] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 바이러스 감염을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (Munger et al. Nat. Biotechnol. (2008) 26, 1179-1186). 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 C형 간염이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 B형 간염이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 A형 간염이다.

[0471] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 신경계 질환을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (Henderson et al. Neurotherapeutics (2008) 5, 470-480; Costantini et al. Neurosci. (2008) 9 Suppl. 2:S16; Baranano et al. Curr. Treat. Opin. Neurol. (2008) 10, 410-419).

[0472] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 기생충 감염을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키거나 또는 기생충의 성장을 억제하기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (예를 들어 말라리아 및 톡소플라스마: Gornicki et al. "Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites" International Journal of Parasitology (2003) 33, 885-896; Zuther et al. "Growth of Toxoplasma gondii is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase" PNAS (1999) 96 (23) 13387-13392).

[0473] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 심장 장애를 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 심장 장애는 심장 비대이다. 일부 실시양태에서, ACC 억제를 통해 증가된 지방산 산화로부터 유발된 심장 보호 메카니즘에 의해 심장 장애가 치료되거나 또는 그의 중증도가 경감된다 (Kolwicz et al. "Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy" Circ. Res. (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128).

[0474] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 제초제로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 식물을 본 발명의 화합물로 처리하는 것을 포함하는, 식물의 성장 또는 생존율을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 ACC를 억제함으로써 식물의 성장 또는 생존율을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 제공된 화합물 또는 조성물을 사용하여 식물에서 지방산 생산을 억제하거나 또는 지방산 산화를 증가시키는 것을 포함한다.

[0475] 필요한 정확한 양은 대상체의 종, 연령 및 일반적 조건, 감염의 중증도, 특정한 작용제, 그의 투여 방식 등에 따라 대상체마다 달라질 것이다. 본 발명의 제공된 화합물 또는 조성물은 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화된다. 본원에 사용된 표현 "투여 단위 형태"는 치료될 환자에 적절한 작용제의 물리적 이산 단위를 지칭한다. 그러나, 본 발명의 제공된 화합물 또는 조성물의 전체 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의이 특정한 환자 또는 유기체에 대한 구체적 유효 용량 수준은 치료될 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 구체적 화합물의 활성; 사용되는 구체적 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 사용되는 구체적 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료 지속기간; 사용되는 구체적 화합물과 조합 또는 병용되어 사용되는 약물, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0476] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 치료될 감염의 중증도에 따라, 인간 및 다른 동물에게 경구로, 직장으로, 비경구로, 수조내로, 질내로, 복강내로, 국소로 (분말, 연고, 또는 점적제에 의한 것으로서), 협측으로, 경구 또는 비강 스프레이 등으로서 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 제공된 화합물은 목적하는 치료 효과를 수득하기 위해, 1일에 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 대상체 체중의 투여량 수준으로, 1일 1회 이상 경구로 또는 비경구로 투여될 수 있다.

[0477] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 활성 화합물 이외에도, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제 예컨대 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 아주반트 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 및 퍼퓸제를 또한 포함할 수 있다.

[0478] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술분야에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀젼일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 지방산 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0479] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-잔류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균

주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0480] 제공된 화합물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 화합물의 흡수를 저속화시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이때, 화합물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 또한 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여되는 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사가능한 데포 형태는 생분해성 중합체 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정한 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출의 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 주사가능한 데포 제제는 또한 화합물을 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀젼 중에 포획함으로써 제조된다.

[0481] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이며, 따라서 따라서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와, 본 발명의 화합물을 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.

[0482] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 1종의 불활성 제약상 허용되는 부형제 또는 담체 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제 예컨대 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스, 및 아카시아, c) 함습제 예컨대 글리세롤, d) 붕해제 예컨대 한천--한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제 예컨대 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충제를 또한 포함할 수 있다.

[0483] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한, 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘 예컨대 장용 코팅 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 갖도록 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유할 수 있으며, 또한 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한, 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0484] 제공된 화합물은 또한 상기 언급된 바와 같은 1종 이상의 부형제를 갖는 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅, 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 갖도록 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 1종의 불활성 희석제 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 통상적인 실시와 마찬가지로, 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어 윤활제 및 다른 정제화 보조제 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 또한 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충제를 또한 포함할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유할 수 있으며, 또한 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0485] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 필요할 수 있는 경우에, 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체, 및 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제, 점이제 및 점안제는 또한 본 발명의 범주 내인 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 화합물의 신체로의 제어 전달을 제공하는 부가된 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질 중에 용해 또는 분배함으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제가 또한 피부를 가로지르는 화합물의 유동을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 속도는, 속도 제어 막을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0486] 한 실시양태에 따르면, 본 발명은 생물학적 샘플을 제공된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 생물학적 샘플에서 ACC를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0487] 특정 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물을 갖는 접촉 상기 생물학적 샘플의 단계 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 포함하는 생물학적 샘플에서 지방산 수준을 변조하는 방법에 관한 것이다.

[0488] 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은, 비제한적으로 세포 배양물 또는 그의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 물질 또는 그의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 분변, 정액, 눈물 또는 다른 체액 또는 그의 추출물을 포함한다.

[0489] 생물학적 샘플에서의 효소의 억제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예는 생물학적 검정, 유전자 발현 연구 및 생물학적 표적 확인을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0490] 본 발명의 또 다른 실시양태는 환자에게, 제공된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 ACC를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0491] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 환자에게, 제공된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 지방산 생산을 억제하거나, 지방산 산화를 자극하거나, 또는 이들 둘 다를 행하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에 따르면, 본 발명은 환자에게, 제공된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비만의 감소 또는 대사 증후군의 증상의 완화로 이어지는, 상기 환자에서 지방산 생산을 억제하거나, 지방산 산화를 자극하거나, 또는 이들 둘 다를 행하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시양태에서, 본 발명은, ACC에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 ACC에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 장애는 본원에 상세하게 기재되어 있다.

[0492] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 비만 또는 또 다른 대사 장애를 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 포유동물에서 비만 또는 다른 대사 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 포유동물은 인간 환자이다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 인간 환자에서 비만 또는 다른 대사 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0493] 일부 실시양태에서, 본 발명은 비만 또는 또 다른 대사 장애를 갖는 환자에게, 제공된 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비만 또는 또 다른 대사 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 비만 또는 또 다른 대사 장애를 치료하는 방법은 포유동물에게, 제공된 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 이상지혈증 또는 고지혈증이다. 일부 실시양태에서, 비만은 프라더-윌리 증후군, 바르데-비들 증후군, 코헨 증후군 또는 MOMO 증후군의 증상이다. 일부 실시양태에서, 비만은 인슐린, 술포닐우레아, 티아졸리딘디온, 항정신병제, 항우울제, 스테로이드, 항경련제 (페니토인 및 발프로에이트 포함), 피조티펜, 또는 호르몬 피임제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 또 다른 의약의 투여 부작용이다.

[0494] 특정 실시양태에서, 본 발명은 암 또는 또 다른 증식성 장애를 갖는 환자에게, 제공된 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 또 다른 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 암 또는 또 다른 증식성 장애를 치료하는 방법은 포유동물에게, 제공된 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0495] 본원에 사용된 용어 "암의 억제" 및 "암 세포 증식의 억제"는 암 세포의 성장, 분열, 성숙 또는 생존율의 억제 또는 속도에서의 감소, 및/또는 세포독성, 영양소 고갈, 또는 아폽토시스의 유도에 의해, 개별적으로 또는 다른 암 세포와 통합하여 암 세포의 사멸을 유발하는 것을 지칭한다.

[0496] 본원에 기재된 제공된 화합물 또는 조성물에 의해 증식이 억제되며 본원에 기재된 방법이 유용한 암성 세포를 함유하는 조직의 예는, 유방, 전립선, 뇌, 혈액, 골수, 간, 췌장, 피부, 신장, 결장, 난소, 폐, 고환, 음경, 갑상선, 부갑상선, 뇌하수체, 흉선, 망막, 포도막, 결막, 비장, 머리, 목, 기관, 담낭, 직장, 타액선, 부신, 인후, 식도, 림프절, 한선, 피지선, 근육, 심장, 및 위를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0497] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 의해 치료되는 암은 흑색종, 지방육종, 폐암, 유방암, 전립선암, 백혈병, 신장암, 식도암, 뇌암, 림프종 또는 결장암이다. 특정 실시양태에서, 암은 원발성 삼출 림프종 (PEL)이다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 의해 치료되는 암은 활성화된 MAPK 경로를 보유하는 암이다. 일부 실시양태에서, 활성화된 MAPK 경로를 보유하는 암은 흑색종이다. 특

정의 바람직한 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 의해 치료되는 암은 BRCA1 돌연변이와 연관된 암이다. 특히 바람직한 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 의해 치료되는 암은 삼중 음성 유방암이다.

[0498] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 의해 치료될 수 있는 질환은 신경계 장애이다. 일부 실시양태에서, 신경계 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 간질, 허혈, 연령 연관 기억 장애, 경도 인지 장애, 프리드라이히 운동실조, GLUT1-결핍 간질, 요정증, 랩슨-멘덴홀 증후군, 관상 동맥 우회로 이식 치매, 마취-유발 기억 상실, 근위축성 측삭 경화증, 신경교종, 또는 헌팅톤병이다.

[0499] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 의해 치료될 수 있는 질환은 감염성 질환이다. 일부 실시양태에서, 감염성 질환은 바이러스 감염이다. 일부 실시양태에서 바이러스 감염은 시토메갈로바이러스 감염 또는 인플루엔자 감염이다. 일부 실시양태에서, 감염성 질환은 진균 감염이다. 일부 실시양태에서, 감염성 질환은 박테리아 감염이다.

[0500] 치료될 특정한 상태 또는 질환에 따라, 해당 상태를 치료하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 치료제는 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 조합되어 투여될 수 있다. 본원에 사용된, 특정한 질환 또는 상태를 치료하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료될 질환 또는 상태에 적절한" 것으로 공지되어 있다.

[0501] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 진균 감염의 치료를 위해 1종 이상의 추가의 항진균제(항진균제)와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 항진균제 (항진균제)는 폴리엔 항진균제 (암포테리신 B (암포테리신 B 데옥시콜레이트, 암포테리신 B 지질 착물, 또는 리포솜 암포테리신 B와 같음), 칸디시딘, 필리핀, 하마이신, 나타마이신, 니스타틴, 및 리모시딘을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 아졸 항진균제 (아바편진, 알바코나졸, 비포나졸, 부토코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 에피나코나졸, 에폭시코나졸, 펜티코나졸, 플루코나졸, 이사부코나졸, 이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 룰리코나졸, 미코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸, 포사코나졸, 프로피코나졸, 라부코나졸, 세르타코나졸, 술코나졸, 테르코나졸, 티오코나졸, 및 보리코나졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 알릴아민 (아모롤핀, 부테나핀, 나프티핀, 및 테르비나핀을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 에키노칸딘 (아니둘라펀진, 카스포펀진, 및 미카펀진을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 벤조산, 시클로피록스, 플루시토신, 그리세오풀빈, 할로프로진, 톨나프테이트, 운데실렌산, 및 크리스탈 바이올렛으로부터 선택된다.

[0502] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 ACC의 또 다른 억제제 또는 항비만제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 1종 이상의 다른 치료제와 조합되어 투여된다. 이러한 치료제는 오를리스타트 (제니칼), CNS 자극제, 큐시미아, 또는 벨비크와 같은 작용제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0503] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 그를 필요로 하는 환자에게, 또 다른 항암제, 세포독소 또는 화학요법제와 조합되어 투여된다.

[0504] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 조합되어 사용되는 항암제 또는 화학요법제는 메트포르민, 펜포르민, 부포르민, 이마티닙, 닐로티닙, 게피티닙, 수니티닙, 카르필조밉, 살리노스포라미드 A, 레티노산, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 메클로레타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 이포스파미드, 아자티오프린, 메르캅토퓨린, 독시플루리딘, 플루오로우라실, 겜시타빈, 메토트렉세이트, 티오구아닌, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 포도필로톡신, 에토포시드, 테니포시드, 타플루포시드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 악티노마이신, 독소루비신, 다우노루비신, 발루비신, 이다루비신, 에피루비신, 플리카마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 멜팔란, 부술판, 카페시타빈, 페메트렉세드, 에포틸론, 13-시스-레티노산, 2-CdA, 2-클로로데옥시아데노신, 5-아자시티딘, 5-플루오로우라실, 5-FU, 6-메르캅토퓨린, 6-MP, 6-TG, 6-티오구아닌, 아브락산, 아큐탄(Accutane)®, 악티노마이신-D, 아드리아마이신(Adriamycin)®, 아드루실(Adrucil)®, 아피니토르(Afinitor)®, 아그릴린(Agrylin)®, 알라-코르트(Ala-Cort)®, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알림타, 알리트레티노인, 알카반-AQ(Alkaban-AQ)®, 알케란(Alkeran)®, 올-트랜스레티노산, 알파 인터페론, 알트레타민, 아메토프테린, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 아나그렐리드, 아난드론(Anandron)®, 아나스트로졸, 아라비노실시토신, Ara-C, 아라네스프(Aranesp)®, 아레디아(Aredia)®, 아리미덱스(Arimidex)®, 아로마신(Aromasin)®, 아라논(Arranon)®, 삼산화비소, 아르제라(Arzerra)™, 아스파라기나제, ATRA, 아바스틴(Avastin)®, 아자시티딘, BCG, BCNU, 벤다무스틴, 베바시주맙, 벡사로텐, 벡사르(BEXXAR)®, 비칼루타미드, 비크뉴, 블레녹산(Blenoxane)®, 블레오마이신, 보르테조밉, 부술판, 부술펙스(Busulfex)®, C225, 칼슘 류코보린, 캄파트(Campath)®, 캄프토사르(Camptosar)®, 캄프토테신-11, 카페시타빈, 카락(Carac)™, 카르보플

라틴, 카르무스틴, 카르무스틴 웨이퍼, 카소덱스(Casodex)®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, 세뉴, 세루비딘(Cerubidine)®, 세툭시맙, 클로람부실, 시트로보룸 Factor, 클라드리빈, 코르티손, 코스메겐(Cosmegen)®, CPT-11, 시타드렌(Cytadren)®, 시토사르-U(Cytosar-U)®, 시톡산(Cytoxan)®, 다카르바진, 다코겐, 닥티노마이신, 다르베포에틴 알파, 다사티닙, 다우노마이신, 다우노루비신 히드로클로라이드, 다우노루비신 리포솜, 다우녹솜(DaunoXome)®, 데카드론, 데시타빈, 델타-코르테프(Delta-Cortef)®, 델타손(Deltasone)®, 데니류킨, 디프티톡스, 데포사이트(DepoCyt)™, 덱사메타손, 덱사메타손 아세테이트, 덱사메타손 인산나트륨, 덱사손, 덱스라족산, DHAD, DIC, 디오덱스, 도세탁셀, 독실(Doxil)®, 독소루비신, 독소루비신 리포솜, 드록시아(Droxia)™, DTIC, DTIC-돔(DTIC-Dome)®, 듀랄론(Duralone)®, 에푸덱스(Efudex)®, 엘리가드(Eligard)™, 엘렌스(Ellence)™, 엘록사틴(Eloxatin)™, 엘스파르(Elspar)®, 엠사이트(Emcyt)®, 에피루비신, 에포에틴 알파, 에르비툭스, 에를로티닙, 에르위니아 L-아스파라기나제, 에스트라무스틴, 에티올, 에토포포스(Etopophos)®, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 유렉신(Eulexin)®, 에베롤리무스, 에비스타(Evista)®, 엑세메스탄, 파레스톤(Fareston)®, 파슬로덱스(Faslodex)®, 페마라(Femara)®, 필그라스팀, 플록수리딘, 플루다라(Fludara)®, 플루다라빈, 플루오로플렉스(Fluoroplex)®, 플루오로우라실, 플루오로우라실(크림), 플루옥시메스테론, 플루타미드, 폴린산, FUDR®, 풀베스트란트, G-CSF, 게피티닙, 겜시타빈, 겜투주맙, 오조가미신, 겜자르 글리벡(Gemzar Gleevec)™, 글리아델(Gliadel)® 웨이퍼, GM-CSF, 고세렐린, 과립구 - 콜로니 자극 인자, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 할로테스틴(Halotestin)®, 헤르셉틴(Herceptin)®, 헥사드롤, 헥살렌(Hexalen)®, 헥사메틸멜라민, HMM, 하이캄틴(Hycamtin)®, 히드레아(Hydrea)®, 히드로코르트 아세테이트(Hydrocort Acetate)®, 히드로코르티손, 히드로코르티손 인산나트륨, 히드로코르티손 숙신산나트륨, 히드로코르톤 포스페이트, 히드록시우레아, 이브리투모맙, 이브리투모맙, 티욱세탄, 이다마이신(Idamycin)®, 이다루비신 이펙스(Idarubicin Ifex)®, IFN-알파, 이포스파미드, IL-11, IL-2, 이마티닙 메실레이트, 이미다졸 카르복스아미드, 인터페론 알파, 인터페론 알파-2b(PEG 접합체), 인터류킨-2, 인터류킨-11, 인트론 A(Intron A)®(인터페론 알파-2b), 이레사(Iressa)®, 이리노테칸, 이소트레티노인, 익사베필론, 익셈프라(Ixempra)™, 키드롤라제(Kidrolase)®, 라나코르트(Lanacort)®, 라파티닙, L-아스파라기나제, LCR, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류케란, 류킨(Leukine)™, 류프롤리드, 류로크리스틴, 류스타틴(Leustatin)™, 리포솜 Ara-C, 리퀴드 프레드(Liquid Pred)®, 로무스틴, L-PAM, L-사르코리신, 루프론(Lupron)®, 루프론 데포(Lupron Depot)®, 마툴란(Matulane)®, 맥시덱스, 메클로레타민, 메클로레타민 히드로클로라이드, 메드랄론(Medralone)®, 메드롤(Medrol)®, 메게이스(Megace)®, 메게스트롤, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메르캅토퓨린, 메스나, 메스넥스(Mesnex)™, 메토트렉세이트, 메토트렉세이트 나트륨, 메틸프레드니솔론, 메티코르텐(Meticorten)®, 미토마이신, 미토마이신-C, 미톡산트론, M-프레드니솔(M-Prednisol)®, MTC, MTX, 머스타르겐(Mustargen)®, 무스틴, 뮤타마이신(Mutamycin)®, 밀레란(Myleran)®, 밀로셀(Mylocel)™, 밀로타르그(Mylotarg)®, 나벨빈(Navelbine)®, 넬라라빈, 네오사르(Neosar)®, 뉴라스타(Neulasta)™, 뉴메가(Neumega)®, 뉴포젠(Neupogen)®, 넥사바르(Nexavar)®, 닐란드론(Nilandron)®, 닐로티닙, 닐루타미드, 니펜트(Nipent)®, 질소 머스타드, 놀바덱스(Novaldex)®, 노반트론(Novantrone)®, 엔플레이트, 옥트레오티드, 옥트레오티드 아세테이트, 오파투무맙, 온코스파르(Oncospar)®, 온코빈(Oncovin)®, 온탁(Ontak)®, 온살(Onxal)™, 오프렐베킨, 오라프레드(Orapred)®, 오라손(Orasone)®, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질-결합, 파미드로네이트, 파니투무맙, 판레틴(Panretin)®, 파라플라틴(Paraplatin)®, 파조파닙, 페디아프레드(Pediapred)®, PEG 인터페론, 페가스파르가제, 페그필그라스팀, PEG-INTRON™, PEG-L-아스파라기나제, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 페닐알라닌 머스타드, 플라티놀(Platinol)®, 플라티놀-AQ(Platinol-AQ)®, 프레드니솔론, 프레드니손, 프렐론(Prelone)®, 프로카르바진, 프로크리트(PROCRIT)®, 프로류킨(Proleukin)®, 프롤리페프로스판 20과 카르무스틴 임플란트, 퓨린톨(Purinethol)®, 랄록시펜, 레블리미드(Revlimid)®, 류마트렉스(Rheumatrex)®, 리툭산(Rituxan)®, 리툭시맙, 로페론-A(Roferon-A)®(인터페론 알파-2a), 로미프롤스팀, 루벡스(Rubex)®, 루비도마이신 히드로클로라이드, 산도스타틴(Sandostatin)®, 산도스타틴 LAR(Sandostatin LAR)®, 사르그라모스팀, 솔루-코르테프(Solu-Cortef)®, 솔루-메드롤(Solu-Medrol)®, 소라페닙, 스프리셀(SPRYCEL)™, STI-571, 스트렙토조신, SU11248, 수니티닙, 수텐트(Sutent)®, 타목시펜, 타르세바(Tarceva)®, 탈그레틴(Targretin)®, 타시그나(Tasigna)®, 탁솔(Taxol)®, 탁소테레(Taxotere)®, 테모다르(Temodar)®, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 테스파, 탈리도미드, 탈로미드(Thalomid)®, 테라시스(TheraCys)®, 티오구아닌, 티오구아닌 타블로이드(Thioguanine Tabloid)®, 티오포스포아미드, 티오플렉스(Thioplex)®, 티오테파, TICE®, 토포사르(Toposar)®, 토포테칸, 토레미펜, 토리셀(Torisel)®, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레안다(Treanda)®, 트레티노인, 트렉살(Trexall)™, 트리세녹스(Trisenox)®, TSPA, 타이커브(TYKERB)®, VCR, 벡티빅스(Vectibix)™, 벨반(Velban)®, 벨케이드(Velcade)®, 베페시드(VePesid)®, 베사노이드(Vesanoid)®, 비아두르(Viadur)™, 비다자(Vidaza)®, 빈블라스틴, 빈블라스틴 술페이트, 빈카사르 pfs(Vincasar pfs)®, 빈크리스틴, 비노렐빈, 비노

렐빈 타르트레이트, VLB, VM-26, 보리노스타트, 보트리엔트, VP-16, 부몬(Vumon)®, 젤로다(Xeloda)®, 자노사르(Zanosar)®, 제발린(Zevalin)™, 지네카드(Zinecard)®, 졸라덱스(Zoladex)®, 졸레드론산, 졸린자, 조메타(Zometa)®, 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0505] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 그를 필요로 하는 환자에게 메트포르민, 펜포르민 또는 부포르민으로부터 선택된 비구아니드와 함께 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 및 비구아니드의 조합이 투여되는 환자는 암, 비만, 간 질환, 당뇨병 또는 상기 중 2종 이상을 앓고 있다.

[0506] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 단독으로 또는 심상성 여드름의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 심상성 여드름의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 치료제는 국소 항여드름제 (예를 들어 레티노이드, 국소 항생제, 벤조일 퍼옥시드) 또는 조직 항여드름제 (예를 들어 호르몬 요법, 경구 항생제, 이소트레티노인)으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 호르몬 요법은 경구 피임제 또는 안드로겐 차단제이다. 일부 실시양태에서, 경구 항생제는 독시시클린, 미노시클린, 테트라시클린 또는 에리트로마이신이다.

[0507] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 단독으로 또는 지루의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 단독으로 또는 지루성 피부염의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 단독으로 또는 지루성 각화증의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다.

[0508] 특정 실시양태에서, 2종 이상의 치료제의 조합이 제공된 화합물과 함께 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 3종 이상의 치료제의 조합이 제공된 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0509] 본 발명의 화합물과 함께 또한 조합될 수 있는 작용제의 다른 예는, 비제한적으로 비타민 및 영양 보충제, 암 백신, 호중구감소증 치료제 (예를 들어 G-CSF, 필그라스팀, 레노그라스팀), 혈소판감소증 치료제 (예를 들어 수혈, 에리트로포이에틴), PI3 키나제 (PI3K) 억제제, MEK 억제제, AMPK 활성화제, PCSK9 억제제, SREBP 부위 1 프로테아제 억제제, HMG CoA-리덕타제 억제제, 항구토제 (예를 들어 5-HT3 수용체 길항제, 도파민 길항제, NK1 수용체 길항제, 히스타민 수용체 길항제, 칸나비노이드, 벤조디아제핀, 또는 항콜린제), 알츠하이머병 치료제 예컨대 아리셉트(Aricept) ® 및 엑셀론(Excelon)®; 파킨슨병 치료제 예컨대 L-도파/카르비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골리드, 트리헥세펜딜, 및 아만타딘; 다발성 경화증 (MS)을 치료하기 위한 작용제 예컨대 베타 인터페론 (예를 들어, 아보넥스(Avonex)® 및 레비프(Rebif)®), 코팍손(Copaxone)®, 및 미톡산트론; 천식 치료제 예컨대 알부테롤 및 싱귤레어(Singulair)®; 정신분열증을 치료하기 위한 작용제 예컨대 지프렉사, 리스페르달, 세로쿠엘, 및 할로페리돌; 항염증제 예컨대 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 시클로포스파미드, 및 술파살라진; 면역조정 및 면역억제제 예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 및 술파살라진; 신경영양 인자 예컨대 글루타메이트 길항제, MAO 억제제, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸, 및 항파킨슨병제; 심혈관 질환을 치료하기 위한 작용제 예컨대 베타-차단제, ACE 억제제, 이뇨제, 질산염, 칼슘 채널 차단제, 및 스타틴, 피브레이트, 콜레스테롤 흡수 억제제, 담즙산 격리제, 및 니아신; 간 질환을 치료하기 위한 작용제 예컨대 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항바이러스제; 혈액 장애를 치료하기 위한 작용제 예컨대 코르티코스테로이드, 항백혈병제, 및 성장 인자; 면역결핍 장애를 치료하기 위한 작용제 예컨대 감마 글로불린; 및 항당뇨병제 예컨대 비구아니드 (메트포르민, 펜포르민, 부포르민), 티아졸리딘디온 (로시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존), 술포닐우레아 (톨부타미드, 아세토헥사미드, 톨라자미드, 클로르프로파미드, 글리피지드, 글리부리드, 글리메피리드, 글리클라지드), 메글리티니드 (레파글리니드, 나테글리니드), 알파-글루코시다제 억제제 (미글리톨, 아카르보스), 인크레틴 모방체 (엑세나티드, 리라글루티드, 타스포글루티드), 위 억제성 펩티드 유사체, DPP-4 억제제 (빌다글립틴, 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴), 아밀린 유사체 (프람린티드), 및 인슐린 및 인슐린 유사체를 포함한다.

[0510] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 안티센스 작용제, 모노클로날 또는 폴리클로날 항체 또는 siRNA 치료제와 조합되어 투여된다.

[0511] 일부 실시양태에서, 본 발명은 그를 필요로 하는 환자에게 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물을 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)의 중증도 또는 진행을 치료, 안정 또는 감소시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 독립적으로 안지오텐신 II 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 카스파제 억제제, 카텝신 B 억제제, CCR2 케모카인 길항제, CCR5 케모카인 길항제, 클로라이드 채널 자극제, 콜레스테롤 가용화제, 디아실글리세롤

O-아실트랜스퍼라제 1 (DGAT1) 억제제, 디펩티딜 펩티다제 IV (DPPIV) 억제제, 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 효능제, FXR/TGR5 이중 효능제, 갈렉틴-3 억제제, 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP1) 효능제, 글루타티온 전구체, C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제 억제제, HMG CoA 리덕타제 억제제, 11β-히드록시스테로이드 데히드로게나제 (11β-HSD1) 억제제, IL-1β 길항제, IL-6 길항제, IL-10 효능제, IL-17 길항제, 회장 나트륨 담즙산 공동수송체 억제제, 렙틴 유사체, 5-리폭시게나제 억제제, LPL 유전자 자극제, 리실 옥시다제 동족체 2 (LOXL2) 억제제, PDE3 억제제, PDE4 억제제, 포스포리파제 C (PLC) 억제제, PPARα 효능제, PPARɣ 효능제, PPARδ 효능제, Rho 연관 단백질 키나제 2 (ROCK2) 억제제, 나트륨 글루코스 수송체-2 (SGLT2) 억제제, 스테아로일 CoA 데새투라제-1 억제제, 갑상선 호르몬 수용체 β 효능제, 종양 괴사 인자 α (TNFα) 리간드 억제제, 트랜스글루타미나제 억제제, 트랜스글루타미나제 억제제 전구체, PTP1b 억제제, 및 ASK1 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0512] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 안지오텐신 II 수용체 길항제이다.

[0513] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제이다. 일부 실시양태에서, ACE 억제제는 에날라프릴이다.

[0514] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 카스파제 억제제이다. 일부 실시양태에서 카스파제 억제제는 엠리카산이다.

[0515] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 카텝신 B 억제제이다. 일부 실시양태에서 카텝신 B 억제제는 혼합된 카텝신 B/C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 혼합된 카텝신 B/C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제 억제제는 VBY-376이다.

[0516] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 CCR2 케모카인 길항제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 혼합된 CCR2/CCR5 케모카인 길항제이다. 일부 실시양태에서, 혼합된 CCR2/CCR5 케모카인 길항제는 세니크리비록이다.

[0517] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 CCR5 케모카인 길항제이다.

[0518] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 클로라이드 채널 자극제이다. 일부 실시양태에서, 클로라이드 채널 자극제는 코비프로스톤이다.

[0519] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 콜레스테롤 가용화제이다.

[0520] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 디아실글리세롤 O-아실트랜스퍼라제 1 (DGAT1) 억제제이다. 일부 실시양태에서, DGAT1 억제제는 LCQ908이다.

[0521] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 디펩티딜 펩티다제 IV (DPPIV) 억제제이다. 일부 실시양태에서, DPPIV 억제제는 리나글립틴이다.

[0522] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 효능제이다. 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 INT-747 (오베티콜산)이다. 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 PX-102이다.

[0523] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 FXR/TGR5 이중 효능제이다. 일부 실시양태에서, FXR/TGR5 이중 효능제는 INT-767이다.

[0524] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여

투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 갈렉틴-3 억제제이다. 일부 실시양태에서, 갈렉틴-3 억제제는 GR-MD-02이다.

[0525] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP1) 효능제이다. 일부 실시양태에서, GLP1 효능제는 리라글루티드이다. 일부 실시양태에서, GLP1 효능제는 엑세나티드이다.

[0526] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 글루타티온 전구체이다.

[0527] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제 억제제이다. 일부 실시양태에서 간염 C 바이러스 NS3 프로테아제 억제제는 혼합된 카텝신 B/간염 C 바이러스 NS3 프로테아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 혼합된 카텝신 B/간염 C 바이러스 NS3 프로테아제 억제제는 VBY-376이다.

[0528] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 HMG CoA 리덕타제 억제제이다. 일부 실시양태에서, HMG-CoA 리덕타제 억제제는 스타틴이다. 일부 실시양태에서, HMG-CoA 리덕타제 억제제는 아토르바스타틴이다.

[0529] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 11β-히드록시스테로이드 데히드로게나제 (11β-HSD1) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 11β-HSD1 억제제는 RO5093151이다.

[0530] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 IL-1β 길항제이다.

[0531] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 IL-6 길항제이다. 일부 실시양태에서, IL-6 길항제는 혼합된 IL-6/IL-1β/TNFα 리간드 억제제이다. 일부 실시양태에서, 혼합된 IL-6/IL-1β/TNFα 리간드 억제제는 BLX-1002이다.

[0532] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 IL-10 효능제이다. 일부 실시양태에서, IL-10 효능제는 peg-일로데카킨이다.

[0533] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 IL-17 길항제이다. 일부 실시양태에서, IL-17 길항제는 KD-025이다.

[0534] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 회장 나트륨 담즙산 공동수송체 억제제이다. 일부 실시양태에서, 회장 나트륨 담즙산 공동수송체 억제제는 SHP-626이다.

[0535] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 렙틴 유사체이다. 일부 실시양태에서 렙틴 유사체는 메트레렙틴이다.

[0536] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 5-리폭시게나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 5-리폭시게나제 억제제는 혼합된 5-리폭시게나제/PDE3/PDE4/PLC 억제제이다. 일부 실시양태에서, 혼합된 5-리폭시게나제/PDE3/PDE4/PLC 억제제는 티펠루카스트이다.

[0537] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 LPL 유전자 자극제이다. 일부 실시양태에서 LPL 유전자 자극제는 알리포겐 티파르보벡이다.

[0538] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 리실 옥시다제 상동체 2 (LOXL2) 억제제이다. 일부 실시양태에서, LOXL2 억제제는 항-LOXL2 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-LOXL2 항체는 GS-6624이다.

[0539] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 PDE3 억제제이다. 일부 실시양태에서, PDE3 억제제는 혼합된 5-리폭시게나제/PDE3/PDE4/PLC 억제제이다. 일부 실시양태에서, 혼합된 5-리폭시게나제/PDE3/PDE4/PLC 억제제는 티펠루카스트이다.

[0540] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 PDE4 억제제이다. 일부 실시양태에서, PDE4 억제제는 ASP-9831이다. 일부 실시양태에서, PDE4 억제제는 혼합된 5-리폭시게나제/PDE3/PDE4/PLC 억제제이다. 일부 실시양태에서, 혼합된 5-리폭시게나제/PDE3/PDE4/PLC 억제제는 티펠루카스트이다.

[0541] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 포스포리파제 C (PLC) 억제제이다. 일부 실시양태에서, PLC 억제제는 혼합된 5-리폭시게나제/PDE3/PDE4/PLC 억제제이다. 일부 실시양태에서, 혼합된 5-리폭시게나제/PDE3/PDE4/PLC 억제제는 티펠루카스트이다.

[0542] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 PPARα 효능제이다. 일부 실시양태에서 PPARα 효능제는 혼합된 PPARα/δ 효능제이다. 일부 실시양태에서, 혼합된 PPARα/δ 효능제는 GFT505이다.

[0543] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 PPARγ 효능제이다. 일부 실시양태에서, PPARγ 효능제는 피오글리타존이다.

[0544] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 PPARδ 효능제이다.

[0545] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 Rho 결합된 단백질 키나제 2 (ROCK2) 억제제이다. 일부 실시양태에서 ROCK2 억제제는 KD-025이다.

[0546] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 나트륨 글루코스 수송체-2 (SGLT2) 억제제이다. 일부 실시양태에서, SGLT2 억제제는 레모글리플로진 에타보네이트이다.

[0547] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 스테아로일 CoA 데새투라제-1 억제제이다. 일부 실시양태에서, 스테아로일 CoA 데새투라제-1 억제제는 아람콜이다. 일부 실시양태에서, 스테아로일 CoA 데새투라제-1 억제제는 CVT-12805이다.

[0548] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 갑상선 호르몬 수용체 β 효능제이다. 일부 실시양태에서 갑상선 호르몬 수용체 β 효능제는 MGL-3196이다.

[0549] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 종양 괴사 인자 α (TNFα) 리간드 억제제이다.

[0550] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 트랜스글루타미나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 억제제 전구체는 메르캅타민이다.

[0551] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 트랜스글루타미나제 억제제 전구체이다.

[0552] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 PTP1b 억제제이다. 일부 실시양태에서, PTP1b 억제제는 A119505, A220435, A321842, CPT633, ISIS-404173, JTT-551, MX-7014, MX-7091, MX-7102, NNC-521246, OTX-001, OTX-002 또는 TTP814이다.

[0553] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여

투여되며, 여기서 추가의 치료제 중 적어도 1종은 ASK1 억제제이다. 일부 실시양태에서, ASK1 억제제는 GS-4977이다 (또한 세론세르팁으로 공지됨).

[0554] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 독립적으로 아세틸살리실산, 알리포겐 티파르보벡, 아람콜, 아토르바스타틴, BLX-1002, 세니크리비록, 코비프로스톤, 콜레세벨람, 엠리카산, 에날라프릴, GFT-505, GR-MD-02, 히드로클로로티아지드, 이코사펜트 에틸 에스테르 (에틸 에이코사펜타엔산), IMM-124E, KD-025, 리나글립틴, 리라글루티드, 메르캅타민, MGL-3196, 오베티콜산, 올레속심, peg-일로데카킨 피오글리타존, PX-102, 레모글리플로진 에타보네이트, SHP-626, 솔리트로마이신, 티펠루카스트, TRX-318, 우르소데옥시콜산, 및 VBY-376으로부터 선택된다.

[0555] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 아세틸살리실산이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 알리포겐 티파르보벡이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 아람콜이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 아토르바스타틴이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 BLX-1002이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 세니크리비록이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 코비프로스톤이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 콜레세벨람이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 엠리카산이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 에날라프릴이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 GFT-505이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 GR-MD-02이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 히드로클로로티아지드이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 이코사펜트 에틸 에스테르 (에틸 에이코사펜타엔산)이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 IMM-124E이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 KD-025이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 리나글립틴이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 리라글루티드이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 메르캅타민이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 MGL-3196이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 오베티콜산이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 올레속심이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 peg-일로데카킨이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 피오글리타존이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 PX-102이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 레모글리플로진 에타보네이트이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 SHP-626이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 솔리트로마이신이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 티펠루카스트이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 TRX-318이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 우르소데옥시콜산이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 1종은 VBY-376이다.

[0556] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 적어도 1종은 항-당뇨병성 작용제이다. 일부 실시양태에서, 항당뇨병제는 아데노신 A_1 수용체 효능제 (예를 들어 아데노신, CCPA, CVT-3619, GR-190718), 아데노신 A_2 수용체 길항제 (예를 들어 이스트라데필린, SCH-58261), 알도스 리덕타제 억제제, α-아밀라제 억제제 (예를 들어 텐다미스타트, 트레아스타틴, AL-3688), α-글루코시다제 억제제 (예를 들어 아카르보스, 카미글리보스, 디포신, 에미글리테이트, 미글리톨, 프라디미신-Q, 사르보스타틴, 보글리보스), 아밀린 유사체 (예를 들어 AC164209 및 프람린티드), AMPK 활성화제, β3-아드레날린성 효능제 (예를 들어 아미베그론, AZ-40140, CL-316,243, KRP-204, L-742,791, L-796,568, LY-368,842, LY-377,604, 미라베그론, Ro 40-2148, 솔라베그론, SWR-0342SA), β-케토아실-아실 담체 단백질 신타제 억제제, 비구아니드 (예를 들어 메트포르민, 부포르민, 펜포르민), 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제 억제제, DGAT-2 억제제, DPP-4 억제제 (예를 들어 알로글립틴, 아나글립틴, 두토글립틴, 게미글립틴, 리나글립틴, 오마리글립틴, 삭사글립틴, 시타글립틴, 테네리글립틴, 트렐라글립틴, 및 빌다글립틴), ERN1 억제제, 지방산화 억제제, 지방산 신타제 (FAS) 억제제, FGF21 유도체, 프룩토스 1,6-디포스파타제 억제제, GLP1 효능제 (예를 들어 알비글루티드, 둘라글루티드, 엑세나티드, 리라글루티드, 릭시세나티드, 타스포글루티드), 글루카곤 수용체 조정제, 혼합된 글루카곤 수용체 / GLP-1 효능제 (예를 들어 MAR-701, ZP2929), 글루코키나제 억제제 (예를 들어 TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 및 GKM-001), 글리코겐 포스포릴라제 억제제 (예를 들어 GSK1362885), GSK-3 억제제, GPR119 효능제 (예를 들어 MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), GPBAR1 (TGR5) 효능제 (예를 들어 INT-777, XL-475), GPR39 조정제, GPR40 효능제 (예를 들어 TAK-875), GPR41 조정제, GPR43 조정제, GPR81 조정제, GPR120 효능제, HSL 억제제, IκB 억제제, ILI-베타 조정제, 인슐린 또는 인슐린 유사체 (그의 경구, 흡입 또는 주사가

능한 제제를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 인슐린-유사 성장 인자 (IGF-1) 또는 그의 유사체, 인슐린 분비 촉진제, JNK 억제제 (예를 들어 CC-359), 카파 오피오이드 수용체 조정제, LY3084077, Kv1.3 억제제 (예를 들어 ChTX, 클로파즈민, WIN-173173), MAP4K4 억제제, MC1 또는 MC4 효능제 (예를 들어 아파멜라노티드, BMS-470539, 브레멜라노티드, 멜라노탄 II, PF-00446687, PL-6983, 세트멜라노티드, 및 THIQ), 메글리티니드 (예를 들어 레파글리니드, 나테글리니드, 미티글리니드), 미네랄로코르티코이드 수용체 억제제, 모노아실글리세롤 O-아실트랜스퍼라제 억제제, NF-κB 억제제, 니코틴산 수용체 (HM74A) 활성화제, PDE-10 억제제, PDHK2 억제제, PDHK4 억제제, PKC (PKC-알파, PKC-베타 및 PKC-감마 포함) 억제제, PPAR α/γ 이중 효능제, PTP1b 억제제 (예를 들어 트로두스퀘민), 레티놀 결합 단백질 4 억제제, 세린 팔미토일 트랜스퍼라제 억제제, SGLT1 억제제 (예를 들어 GSK1614235), SIRT-1 억제제 (예를 들어 레스베라트롤, GSK2245840, GSK184072), 소마토스타틴 수용체 억제제, 술포닐우레아 (예를 들어 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 다이아비네스, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리부리드, 블리미피리드, 글리클라지드, 글리펜티드, 글리퀴돈, 글리솔라미드, 톨라자미드, 톨부타미드), 티아졸리딘디온 (예를 들어 시글리타존, 다르글리타존, 엔글리타존, 로베글리타존, MSDC-0602, 네토글리타존, 피오글리타존, 리보글리타존, 로시글리타존, 및 트로글리타존), TORC2 억제제, 유로텐신 II 수용체 효능제, 바소프레신 효능제 (예를 들어 DDAVP, WAY-141608), 또는 VPAC2 수용체 효능제이다.

[0557] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 적어도 1종은 항-항비만 작용제이다. 일부 실시양태에서, 항비만제 apoB-MTP 억제제 (예를 들어 디를로타피드, JTT130, SLX4090, 우시스타피드), β3-아드레날린성 효능제 (예를 들어 아미베그론, AZ-40140, CL-316,243, KRP-204, L-742,791, L-796,568, LY-368,842, LY-377,604, 미라베그론, Ro 40-2148, 솔라베그론, SWR-0342SA), 봄베신 수용체 효능제, BRS3 조정제, CB1 수용체 길항제 또는 역 효능제, CCKA 효능제, 섬모 신경영양 인자 (CNTF) 또는 그의 유사체 (예를 들어 악소킨, NT-501), 콘트라브(Contrave)™ (부프로프리온/날트렉손), 도파민 수용체 효능제 (예를 들어 브로모크립틴), 11β-히드록시스테로이드 데히드로게나제 (11β-HSD1) 억제제, 엠파틱(Empatic)™ (프람린티드/메트레렙틴), 5-HT2C 효능제 (예를 들어 로르카세린), 갈라닌 길항제, 그렐린 효능제 또는 길항제, GLP1 효능제 (예를 들어 알비글루티드, 둘라글루티드, 엑세나티드, 리라글루티드, 릭시세나티드, 타스포글루티드), 혼합된 글루카곤 수용체 / GLP-1 효능제 (예를 들어 MAR-701, ZP2929), H3 길항제 또는 역 효능제, 인간 아구티-관련 단백질 (AGRP) 억제제, 렙틴 또는 그의 유사체 (예를 들어 메트레렙틴), 리파제 억제제 (예를 들어 테트라히드로립스타틴), MC1 또는 MC4 효능제 (예를 들어 아파멜라노티드, BMS-470539, 브레멜라노티드, 멜라노탄 II, PF-00446687, PL-6983, 세트멜라노티드, 및 THIQ), 멜라닌세포-자극 호르몬 또는 그의 유사체, MetAp2 억제제 (예를 들어 ZGN-433), 모노아민 재흡수 억제제 (예를 들어 부프로프리온, 시부트라민, 펜테르민, 테소펜신), 뉴로메딘 U 수용체 효능제, NPY 길항제 (예를 들어 벨네페리트), 오피오이드 수용체 길항제 (예를 들어 날트렉손), 오렉신 수용체 길항제 (예를 들어 알모렉산트, 렘보렉산트, SB-334,867, SB-408,124, SB-649,868, 수보렉산트), 옥신토모듈린 또는 그의 유사체, PYY 또는 그의 유사체 (예를 들어 PYY1-36, PYY3-36), 큐시미아(Qsymia)™ (펜테르민/토피라메이트), RXR-알파 조정제, 스테아로일-CoA 데새투라제 (SCD-1) 억제제, 또는 교감신경흥분제이다.

[0558] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 적어도 1종은 지질 강하제이다. 일부 실시양태에서, 지질 강하제는 아실 코엔자임 A 콜레스테롤 아실 트랜스퍼라제 (ACAT) 억제제, 담즙산 재흡수 억제제, 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 (CETP) 억제제, 5-LOX 억제제 (예를 들어 BAY X 1005), FLAP 억제제 (예를 들어 AM-679), HMG CoA 신타제 억제제, 지단백질 합성 억제제, 저밀도 지단백질 수용체 유도제, LXR 수용체 조정제, 마이크로솜 트리글리세리드 수송 억제제, 니아신, 혈소판 응집 억제제, 레닌-안지오텐신 시스템 억제제, 스쿠알렌 에폭시다제 억제제, 스쿠알렌 신테타제 억제제, 또는 트리글리세리드 합성 억제제이다.

[0559] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 적어도 1종은 대사 장애를 치료하기 위한 작용제이다. 일부 실시양태에서, 대사 장애를 치료하기 위한 작용제는 ABC 수송체 활성화제, ACT-434964 (액테리온(Actelion)), ANG-5 억제제, 안지오텐신 II 길항제 (예를 들어 MC4262), CCX-872, DUR-928 (듀렉트(Durect)), ESP41091, F-652 (제네론(Generon)), FGF21 효능제 (예를 들어 BMS-986036), 포메피졸 (랩터(Raptor)), FXR 효능제, FXR/TGR5 이중 효능제 (예를 들어 INT-767), 그렐린 길항제 (예를 들어 TZP-301), 글루코실세라미드 신타제 억제제, GPR17 조정제, GPR119 효능제, IG-MD-014 (인디젠(Indigene)), IMM-124E (이뮤론(Immuron)), 리소솜 경로 조정제 (예를 들어 CAT5000), 멜라닌-농축 호르몬 수용체 1 길항제 (예를 들어 KI-1361-17), MCL1 억제제 (예를 들어 CMPX-1023), mTORC1 억제제, NaCT (예를 들어 SLC13A5) 억제제, NHE3 억제제 (예를 들어 RDX-011, 테나파노르), NP003 (뉴랄투스(Neuraltus)), PBI-4050 (프로메틱(ProMetic)), 단백질항상성 조절제 (예를 들어 PTI-130, PTI-428, PTI-C1811), PS248288 (파마코페이아(Pharmacopeia)/머크(Merck)), PX-102 (페넥스(Phenex)), RG7410, RG7652, ROCK 억제제, SBC-104 (시나게바 바이오파마(Synageva BioPharma)), SPX-100 (스페릭스(Spherix)), 스테아로일 CoA 데새투라제 억제제 (예를 들어 CVT-12805), TRC150094 (토렌트(Torrent))

또는 ZYH7 (자이두스 카딜라(Zydus Cadila))이다.

[0560] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 적어도 1종은 지방증을 치료하기 위한 작용제이다. 일부 실시양태에서, 지방증을 치료하기 위한 작용제는 아디포넥틴 유사체 (예를 들어 PX 811013), 아람콜 (갈메드(Galmed)), ASK1 억제제 (예를 들어 GS-4977, GS-4997), AZD4076 (아스트라제네카(AstraZeneca)), 담즙산 격리제 (예를 들어 오베티콜산), BL-1060 (갈메드), BMS986171 (브리스톨-마이어스 스퀴브(Bristol-Myers Squibb)), CCR5/CCR2 길항제 (예를 들어 세니크리비록), 칸나비디올, CER-209 (세레니스(Cerenis)), 시스테아민 유사체 (예를 들어 RP-103, RP-104), DS102 (디에스 바이오파마(DS Biopharma)), EGS21 (엔조(Enzo)), 엘라피브라노르 (장피트(Genfit)), 엠리카산 (이둔(Idun)), 에틸 에이코사펜타엔산 (모치다(Mochida)), FXR 효능제, GPBAR1 효능제 (예를 들어 RDX009), GR-MD-02 (갈렉틴 테라퓨틱스(Galectin Therapeutics)), 류신/실데나필/메트포르민 (누서트(NuSirt)), LCQ908 (노파르티스(Novartis)), LJN452 (노파르티스), LOXL2 억제제 (예를 들어 심투주맙), MAT-8800 (마티나스(Matinas)), MB-10866 (메타바시스(Metabasis)), miR-103/107 억제제 (예를 들어 RG-125), MK-4074 (머크 앤 캄파니(Merck & Co.)), 날메펜 (타이완제이(TaiwanJ)), 니보카산 (길리아드(Gilead)), NGM-282 (엔지엠 바이오파마슈티칼스(NGM Biopharmaceuticals)), 오메가-3 카르복실산 또는 그의 혼합물 (예를 들어 에파노바(Epanova)™), PX-102 (페넥스), PX-104 (페넥스), 레모글리플로진 에타보네이트 (키세이(Kissei)), 사로글리타자르 (자이두스-카딜라), SAR-548304 (사노피-아벤티스(sanofi-aventis)), 티펠루카스트 (교린(Kyorin)), 우르소데옥시콜산, VK2809 (바이킹(Viking)) 또는 XL335 (엑셀릭시스(Exelixis))이다.

[0561] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 적어도 1종은 염증을 치료하기 위한 작용제이다. 일부 실시양태에서, 염증을 치료하기 위한 작용제는 Th17 세포의 분화 또는 활성화를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 염증을 치료하기 위한 작용제는 카스파제 억제제 (예를 들어 엠리카산), TGF-β 억제제, IL-1β 억제제, IL-6 억제제, IL-17 억제제, IL-17a 억제제, IL-17F 억제제, IL-21 억제제, IL-23 억제제 (예를 들어 구셀쿠맙), IMM-124E, RORγt 억제제 (예를 들어 JTE-151), RORα 억제제, 솔리트로마이신 (셈프라(Cempra)) 또는 혈관 부착 단백질-1 억제제 (예를 들어 PXS-4728A)이다.

[0562] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제 중 적어도 1종은 섬유증을 치료하기 위한 작용제이다. 일부 실시양태에서, 섬유증을 치료하기 위한 작용제는 세니크리비록 (토비라(Tobira)/다케다(Takeda)), CNX-014/023/024/025 (코넥시오스(Connexios)), 엔도텔린 길항제 (예를 들어 A192621, 암브리센탄, 아트라센탄, 보센탄, BQ-123, BQ-788, 마시텐탄, 시탁센탄, 테조센탄, 지보텐탄), 에타네르셉트, 에비타르 (에이드테라퓨틱스(AdeTherapeutics)), 섬유모세포 성장 인자 억제제, 갈렉틴-3 억제제, 이마티닙, IVA337 (인벤티바(Inventiva)), N-아세틸시스테인, 닌테다닙, 피르페니돈, RG6069 (로슈(Roche)), SP20102 (사르페즈(Sarfez)), 티펠루카스트 (교린) 또는 조마 089 (조마(Xoma))이다.

[0563] 일부 실시양태에서, 비-알콜성 지방간 질환은 지방증이다. 일부 실시양태에서, 비-알콜성 지방간 질환은 비-알콜성 지방간염 (NASH)이다. 일부 실시양태에서, 비-알콜성 지방간 질환은 NASH에 의해 초래된 간 섬유증이다. 일부 실시양태에서, 비-알콜성 지방간 질환은 NASH에 의해 초래된 간 경변증이다. 일부 실시양태에서, 비-알콜성 지방간 질환은 NASH에 의해 초래된 간세포성 암종 (HCC)이다.

[0564] 이들 추가의 작용제는 다중 투여 요법의 일부로서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 개별적으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 작용제는 제공된 화합물과 함께 단일 조성물로 혼합된, 단일 투여 형태의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법의 일부로서 투여되는 경우에, 2종의 활성제는 동시에, 순차적으로, 또는 서로 일정 기간 내에, 통상적으로 서로 5시간 내에 적용될 수 있다.

[0565] 본원에 사용된 용어 "조합", "조합된", "~와 함께" 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 제공된 화합물은 또 다른 치료제와 동시에, 또는 순차적으로 개별 단위 투여 형태로, 또는 단일 단위 투여 형태로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 제공된 화합물, 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여 형태를 제공한다.

[0566] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 제공된 화합물 및 추가의 치료제 둘 다의 (상기 기재된 바와 같은 추가의 치료제를 포함하는 조성물 중) 양은 치료될 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 제공된 화합물의 투여량이 투여될 수 있도록 제제화되어야 한다.

[0567] 추가의 치료제를 포함하는 이들 조성물에서, 추가의 치료제 및 제공된 화합물은 상승작용적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물 중 추가의 치료제의 양은 단지 그 치료제만을 사용하는 단독요법에서 필요한 양

보다 더 적을 것이다. 이러한 조성물에서, 0.01 - 100 μg/kg 체중/일의 추가의 치료제의 투여량이 투여될 수 있다.

[0568] 제공된 화합물을 포함하는 조성물로 존재하는 추가의 치료제의 양은 그 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에서 통상적으로 투여되는 양 이하일 것이다. 바람직하게는 제공된 조성물 중 추가의 치료제의 양은 그 작용제를 유일한 치료 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.

[0569] 예시

[0570] 하기 실시예에 제시된 바와 같이, 특정의 예시적인 실시양태에서, 화합물 및 고체 형태는 하기 일반적 절차에 따라 제조된다. 일반적 방법이 본 발명의 특정 화합물의 합성을 도시하고 있기는 하지만, 하기 방법 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 방법이 본원에 기재된 바와 같은 모든 화합물 및 각각의 이들 화합물의 하위부류 및 종에 적용될 수 있는 것으로 인지될 것이다.

[0571] 실험 절차:

[0572] 본원에 사용된 바와 같이, "V" = 부피이고, "v/w" = 부피/중량 비이고, "v/v" = 부피/부피 비이고, "w/w" = 중량/중량 비임.

[0573] 실시예 1. 무정형 화합물 1의 제조

[0574] US 2013/0123231 A1에 기재된 방법에 따라 제조된 화합물 1 1 g을 10 mL 디클로로메탄에 완전히 용해시켰다. 디클로로메탄 용액을 진공 하에 40℃에서 신속하게 증발시켜, 도 18에 도시된 XRPD 패턴을 갖는 무정형 화합물 1을 생성시켰다.

[0575] 실시예 2. 화합물 1의 형태 I의 제조

[0576] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 무정형 화합물 1 50 mg을 아세톤에 슬러리화시키고, 4 h 사이클로 40℃ 내지 25℃의 온도 사이클링에 72시간 동안 적용하였다. 화합물 1의 고체 형태 I을 여과에 의해 수집하였다. 형태 I은 화합물 1의 순수한 다형체인 것으로 결정되었다. 형태 I은 pH 7.4에서 1.06의 logD 값을 가지며, pH 5.5 이하에서의 불량한 수용해도 (< 10 μg/mL)를 갖는 것으로 결정되었다.

[0577] 화합물 1의 형태 I의 DSC 곡선 (도 3a 및 도 3b)은 약 189-193℃에서 개시 하에 흡열 전이를 나타내고, 용융물을 생성하였다. 화합물 1의 형태 I의 TGA 곡선은 약 150℃까지에 어떠한 유의한 중량 손실을 보이지 않았고, 이는 비용매화 상을 나타낸다. 또한, 화합물 1의 형태 I의 수분 수착 곡선은 형태 I이 약 95% RH에서 약 0.45 중량% 이득을 보이는 약간 흡습성인 것을 나타낸다. DVS 실험 후에 샘플의 XRPD 분석은 물질이 형태가 바뀌지 않았음을 보여준다.

[0578] 형태 I의 단결정을 시도된 염 형성 실험으로부터 수득하였다. 0.5 mL 메틸 에틸 케톤 (MEK)을 40.5 mg 화합물 1에 첨가하여 현탁액을 형성하였다. 별도의 바이알에서, L-프롤린 10.2 mg을 0.1 mL H_2O에 용해시키고, 용액을 화합물 1 현탁액에 첨가하였다. 샘플을 약 60℃에서 약 5일 동안 슬러리화하고, 금빛 황색 용액을 형성하였다. 용액을 약 2-8℃로 크래쉬 냉각시키고, 약 2-8℃에서 약 4일 동안 유지시켜 백색 오일을 갖는 금빛 황색 용액을 수득하였다. 샘플을 실온에 두고, 약 14일 후에, 고체가 용액 중에서 관찰되었다.

[0579] 적합한 단결정을 선택하고 단-결정 X선 회절측정법에 의해 분석하였다. 0.19 x 0.13 x 0.06 mm^3의 근사 치수를 갖는 무색 플레이트를 무작위 배향으로 나일론 루프 상에 장착하였다. 예비 시험 및 데이터 수집을 구리 애노드 마이크로포커스 밀봉된 X선 튜브 (CuKα λ = 1.54184 Å) 및 덱트리스 필라투스3(Dectris Pilatus3) R 200K 하이브리드 픽셀 어레이 검출기가 장착된, 리가쿠 슈퍼노바(Rigaku SuperNova) 회절계에서 수행하였다. 데이터 수집을 위한 셀 상수 및 배향 매트릭스를 범위 3.5010° < Θ < 77.2150° 에서 15725개 반사의 설정 각을 사용하는 최소-제곱 정밀화로부터 수득하였다. 공간군은 프로그램 CRYSALISPRO에 의해 C2221 (국제 표 번호 20)인 것으로 결정되었다. 데이터를 실온에서 155.284° 의 최대 회절각 (2Θ)까지 수집하였다.

[0580] 형태 I의 결정계는 사방정계이고, 공간군은 C2221인 것을 확인하였다. 셀 파라미터 및 계산된 부피는: a = 14.77743(18) Å, b = 14.62619(16) Å, c = 51.7778(8) Å, α = 90° , β = 90° , γ = 90° , V = 11191.1(3) Å3이다. 분자량은 Z = 16 하에 569.62 g mol^{-1}이고, 그 결과 밀도 계산치는 1.352 g cm^{-3}이다. 이 데이터에 대한 표준 불확실성은 결정학적 괄호 표기법으로 기록되고, 예를 들어 0.123(4)는 0.123 ± 0.004에

해당한다. 0.0446 (4.46%)의 피팅 잔차 R에 의해 나타난 바와 같이 수득된 구조의 품질은 높다. 범위 2-6%의 R-인자가 가장 확실히 결정된 구조인 것으로 인용된다.

[0581] 형태 I은 화합물 1의 가장 안정적인 형태인 것으로 생각된다.

[0582] 실시예 3. 화합물 1의 형태 II의 제조

[0583] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 무정형 화합물 1 100 mg을 디메틸포름아미드 (DMF)에 슬러리화하고, 4 h 사이클로 40℃ 내지 25℃의 온도 사이클링에 72시간 동안 적용하였다. 화합물 1의 고체 형태 II를 여과에 의해 수집하였다. DSC 곡선은 약 74℃에서 제1 흡열을 나타내고, 제2 흡열은 180℃ 초과에서 관찰되었다 (도 37).

[0584] 실시예 4. 화합물 1의 형태 III의 제조

[0585] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 무정형 화합물 1 100 mg을 디메틸술폭시드 (DMSO)에 슬러리화하고, 4 h 사이클로 40℃ 내지 25℃의 온도 사이클링에 72시간 동안 적용하였다. 화합물 1의 고체 형태 III을 여과에 의해 수집하였다. 형태 III의 열중량측정 분석은 큰 안정적인 (steady) 중량 손실을 나타내었고, 이는 형태 III이 화합물 1의 DMSO 용매화물일 수 있음을 시사한다. 어떠한 추가의 열 현상도 용매 손실을 넘어서 관찰되지 않았다 (도 38).

[0586] 실시예 5. 화합물 1의 형태 IV의 제조

[0587] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 무정형 화합물 1 500 mg을 메탄올에 슬러리화하고, 4 h 사이클로 40℃ 내지 25℃의 온도 사이클링에 48시간 동안 적용하였다. 화합물 1의 고체 형태 IV를 여과에 의해 수집하였다. 형태 IV의 DSC 곡선은 85℃, 약 190℃ 및 약 202℃에서의 개시 하에 흡열 전이 및 146℃에서의 발열을 포함한다.

[0588] 열중량측정 분석은 4.2% 또는 4.7%의 중량 손실 및 82-92℃의 상응하는 흡열을 나타내었고, 이는 형태 IV가 화합물 1의 메탄올 용매화물임을 나타낸다. 추가로 샘플을 120℃로 가열 시, XRPD 분석은 샘플이 형태 I로 전환되었음을 확인하였다.

[0589] 실시예 6. 화합물 1의 형태 V의 제조

[0590] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 무정형 화합물 1 100 mg을 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)에 슬러리화하고, 4 h 사이클로 40℃ 내지 25℃의 온도 사이클링에 72시간 동안 적용하였다. 화합물 1의 고체 형태 V를 여과에 의해 수집하였다. 형태 V의 열중량측정 분석은 13.5%의 큰 안정적인 중량 손실을 나타내었고, 이는 형태 V는 화합물 1의 NMP 용매화물일 수 있음을 시사한다. 어떠한 추가의 열 현상도 용매 손실을 넘어서 관찰되지 않았다 (도 39).

[0591] 실시예 7. 화합물 1의 형태 VI의 제조

[0592] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 무정형 화합물 1 100 mg을 톨루엔에 용해시키고, -18℃에서 크래쉬 냉각시키거나 또는 톨루엔을 증발시켰다. 둘 다의 경우에서, 화합물 1의 고체 형태 VI를 여과에 의해 수집하였다. XRPD 분석은 화합물 1의 특유의 톨루엔 용매화물 형태를 나타냈다.

[0593] 실시예 8. 화합물 1의 형태 VII의 제조

[0594] 실시예 5의 방법에 따라 제조된 화합물 1의 형태 IV 100 mg을 오븐에서 80℃로 가열하였다. 형태 VII은 메탄올 용매화물 형태 IV를 건조함으로써 제조된, 형태 IV의 탈용매화 형태인 것을 확인하였다. XRPD 분석은, 형태 VII가 형태 I의 회절 패턴과 유사한 회절 패턴을 갖는 한편, 2종의 형태 사이에 다수의 특유의 피크가 존재하는 것을 나타내고, 이는 이들이 별개의 결정 형태라는 것을 확인하였다. 시차 주사 열량측정 (DSC) 결과 (도 40)는 열중량측정 분석과 일치하였다. 제1 흡열 현상의 개시는 133.7℃에서 관찰되었고 (141.4℃에서의 피크) 발열 피크는 151.6℃에서였다. 예리한 주요 흡열이 192.3℃에서의 개시 하에 관찰되었다 (195.0℃에서의 피크). 207.0℃에서의 피크를 갖는 더 작은 흡열은 더 높은 용융 결정질 형태의 형성을 나타낼 가능성이 있었다. 형태 VII의 동적 증기 수착 (DVS) 분석은 물질이 중간의 흡습성 (90% RH에서의 >4% 수분 흡수)인 것을 나타내고, DVS 분석 후 형태에서 어떠한 변화도 보이지 않았다. 40 내지 70% RH의 흡수는 잠재적으로 수화물 형성을 나타낼 수 있다 (시험적으로 명칭 형태 IX를 할당받음). 칼-피셔 분석은 DVS 분석 동안 측정된 주위 습도의 관찰과 일치한 0.503%의 물 함량을 나타냈다. NMR 및 IR 데이터는 존재하는 화합물 1의 구조적 완전성을 확인하였다. 형태 VII의 수용해도는 0.109 mg/mL가 되는 것으로 결정되었다. XRPD 분석은 물에 대한 장기간 노출이 형태 VII의 형태 I로의 전환을 야기함을 확인하였다. 그러나, 형태 VII은 40℃ 및 75% RH에서의 7일의 저장 후에 화학적으로 및 물리적으로 안정한 것으로 결정되었다. 형태에서 어떠한 변화도 관찰되지 않았고, 순도는 99.85%인 것으로 결정되었다.

[0595] 실시예 9. 화합물 1의 형태 VIII의 제조

[0596] 화합물 1의 무수 형태 VII의 100 mg을 195℃로 가열하였다. 형태 VII의 DSC 분석과 일치하게, 생성된 고체의 XRPD 분석은 화합물 1의 형태 VIII이 생성되었음을 나타냈다. NMR 스펙트럼은 화합물 1의 것과 일치하는 것으로 확인되었고, 형태 VIII의 HPLC 분석은 99.4%의 순도를 나타냈다. 또한, 형태 VIII을, 약 170 내지 약 193℃의 다중 가열 구역을 사용하는 레이스트리즈 이축 스크류 압출기 및 30 rpm의 스크류 속도를 통해 화합물 1의 무수 형태 I 50 g을 진행시킴으로써 제조하였다.

[0597] 형태 VIII의 DSC 분석은 형태 VIII의 융점에 상응하는 204.7℃에서의 개시 하에 동일한 예리한 피크 (208.1℃에서의 피크)를 나타냈다. 추가로 형태 I의 DSC 분석은 형태 I의 용융된 샘플을 냉각시킨 후, 제2 가열 현상이 204.7℃에서의 개시 하에 흡열 (208.1℃에서의 피크)을 생성함을 나타내며, 이는 그 방식으로 가열 시에 형태 VIII이 형태 I로부터 직접적으로 제조되었음을 나타냈다.

[0598] 도 16에 나타난 DSC 곡선은 형태 VIII가 약 205℃에서의 개시 하에 흡열을 포함하는 것을 나타낸다.

[0599] 실시예 10. 형태 I 및 형태 VII의 경쟁적 슬러리화

[0600] 아세톤, 아세토니트릴:물 (10%), 에탄올, 및 에틸 아세테이트의 형태 I 및 형태 VII의 경쟁적 슬러리화는 주위 온도 및 60℃ 둘 다에서, XRPD 및 DSC에서 확인된 바와 같이, 형태 I로의 전환을 일으킨다.

[0601] 실시예 11. 형태 I 및 형태 VIII의 경쟁적 슬러리화

[0602] 아세톤, 아세토니트릴:물 (10%), 에탄올 및 에틸 아세테이트의 형태 I 및 형태 VIII의 경쟁적 슬러리화는 주위 온도 및 60℃ 둘 다에서, XRPD 및 DSC에서 확인된 바와 같이, 형태 I로의 전환을 일으킨다.

[0603] 실시예 12. 형태 I 및 형태 VIII의 경쟁적 슬러리화

[0604] 약 2주 동안 실온에서 6:4 에탄올:물의 용액 1:1 비에서 형태 I 및 형태 VIII의 경쟁적 슬러리화는 XRPD에 의해 확인된 바와 같이 형태 I로의 전환을 일으킨다.

[0605] 경쟁적 슬러리화 분석의 결과는 형태 I이 22-60℃에서 더 열역학적으로 안정한 형태인 것을 나타냈다. 형태 VIII은 고온에서 잠재적으로 더 안정적인 형태일 수 있었다.

[0606] 실시예 13. 화합물 1 나트륨 형태 I의 제조

[0607] 나트륨 형태 I (수화물)는 하기와 같이 제조하였다. 화합물 1의 무수 형태 I 3.48 g을 NaOH 0.27 g 및 물 40 mL가 들은 비커에 넣었다. 샘플을 용액이 투명해질 때까지 가열하고 교반하였다. 다음에, 용액을 바이알에 여과하고 진공 원심분리에 두었다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트 중에 슬러리화한 후, 아세톤으로 세척하고, 여과하고, 건조시켰다. 화합물 1 나트륨 형태 I의 XRPD 패턴은 도 19에 제시된다. DSC 곡선은 도 20에 제시되고, 37℃ 및 283℃에서의 개시 하에 다중 흡열 전이를 나타낸다. TGA 곡선은 도 21에 제시되고, TGA-질량 분광측정법 (TGA-MS)에 기초하여 물로 확인된 중량 손실 (175℃에 대한 4.1% RT)을 나타냈다. 250℃ 초과에서의 중량 손실은 분해에 기인하였다. 동적 증기 수착 곡선은 형태가 25℃에서 95% RH (상대 습도)까지 물 약 32 중량%를 흡수하는 것을 나타냈다. 물질이 실험 후 조해된 것을 확인하였다.

[0608] 실시예 14. 화합물 1 나트륨 형태 II의 제조

[0609] 화합물 1 나트륨 형태 II (가변성 수화물)는 하기와 같이 제조하였다. 화합물 1의 무수 형태 I 4.0 g을 NaOH 0.4 g 및 물 약 40 mL가 들은 비커에 넣었다. 샘플은 용액이 투명해질 때까지 가열하고 교반하였다. 다음에, 용액을 바이알에 여과하고 진공 원심분리에 두었다. 진공 원심분리로부터 생성된 고체를 아세토니트릴 중 10% 물로 세척한 후, 고체를 에틸 아세테이트에서 건조시키고, 이어서 슬러리화하였다. 샘플을 약 1시간 동안 초음파처리한 후, 실온에 방치시켜 두었다. 고체를 아세톤에서 슬러리화하고, 일부는 여과하여 고체를 제조하였다. 화합물 1 나트륨 형태 II의 XRPD 패턴은 도 22에 제시된다. DSC 곡선은 도 23에 제시되고, 약 19, 약 78 및 약 136℃에서의 개시 하에 다중 흡열 전이를 나타낸다. TGA 곡선은 도 24에 제시되고, TGA-MS에 기초하여 물로 확인된 용매화물을 나타내는 중량 손실 (약 150℃에 대한 약 24% RT)을 나타냈다. 화합물 1 나트륨 형태 II의 제2 샘플이, 화합물 1의 형태 I 1092 mg을 NaOH 76 mg 및 물 10 mL를 갖는 바이알에 넣은 경우에 제조되었다. 샘플을 초음파처리했지만 고체가 계속 지속되었다. NaOH의 또 다른 45mg에 추가의 10 mL를 첨가하고 용액은 투명해졌다. 이어서, 샘플을 주말 동안에 원심분리 증발시켜 건조 고체를 수득하였다. 이어서, 이들 고체를 대략 10일 동안 EtOAc에 슬러리화하였다. 생성된 고체는 화합물 1 나트륨 형태 II로서 XRPD 패턴을 갖고, 약 175℃까지 단지 약 10.4% 중량 손실을 갖는 것을 확인하였다. 이는 이 형태가 물을 약 4-10 mol의 범위로 가질 수

있음을 나타낼 수 있다. 약 250℃ 초과에서의 중량 손실은 분해에 기인하였다. 동적 증기 수착 곡선은 형태가 약 25℃에서 약 95% RH까지 물 약 35 중량%를 흡수하는 것을 나타냈다. 물질이 실험 후 조해된 것을 확인하였다

[0610] 실시예 15. 화합물 1 칼슘 형태 I의 제조

[0611] 화합물 1 칼슘 형태 I (수화물)은 하기와 같이 제조하였다. 화합물 1의 무수 형태 I 4.47 g을 KOH 0.4 g 및 물 약 25 mL가 들은 비커에 넣었다. 샘플을 용액이 투명해질 때까지 가열하고 교반하였다. 다음에, 염화칼슘 0.5 g은 첨가하고 샘플을 실온으로 냉각하고, 수 시간 동안 교반되게 두었다. 이어서, 샘플을 여과하고, 아세토니트릴 중 약 20% 물에서 슬러리화하여 흐린 용액을 수득하였다. 이어서, 샘플을 약 1시간 동안 초음파처리하여 슬러리를 수득하였다. 이어서, 샘플을 여과하고, 5 psi에서 질소 박스 중에서 건조시켰다. 화합물 1 칼슘 형태 I의 XRPD 패턴은 도 25에 제시된다. DSC 곡선은 도 26에 제시되고, 약 17, 약 72, 약 180 및 약 202℃에서의 개시 하에 다중 흡열 전이를 보여준다. TGA 곡선은 도 27에 제시되고, TGA-MS을 기초로 물로 확인된 중량 손실 (약 200℃에 대한 약 6.0% RT)을 나타냈다. 약 250℃ 초과에서의 중량 손실은 분해에 기인하였다. 동적 증기 수착 곡선은 형태가 약 25℃에서 약 95% RH까지 약 9 중량%의 물을 흡수하는 것을 나타냈다. DVS 실험 후 샘플의 XRPD 분석은 물질이 형태가 바뀌지 않았음을 보여준다.

[0612] 실시예 16. 화합물 1 마그네슘 형태 I의 제조

[0613] 화합물 1 마그네슘 형태 I (수화물)는 하기와 같이 제조하였다. 화합물 1의 무수 형태 I 987.6 mg을 KOH 156 mg 및 물 약 10 mL를 갖는 바이알에 넣었다. 샘플을 용액이 투명해질 때까지 초음파처리하고 가열하였다. 다음에, 마그네슘 아세테이트 4수화물 130 mg을 첨가하고, 이어서 샘플을 실온에서 약 3일 동안 교반되도록 방치하고, 이어서 단리하였다. 화합물 1 마그네슘 형태 I의 XRPD 패턴은 도 28에 제시된다. DSC 곡선은 도 29에 제시되고, 약 53℃에서의 개시 하에 단일 흡열을 나타낸다. TGA 곡선은 도 30에 제시되고, TGA-MS에 기초하여 물로 확인된 중량 손실 (약 150℃에 대한 약 13.8% RT)을 나타냈다. 약 250℃ 초과의 중량 손실은 분해에 기인하였다. 동적 증기 수착 곡선은 형태가 약 25℃에서 약 95% RH까지 약 8 중량%의 물을 흡수하는 것을 나타냈다. DVS 실험 후 샘플의 XRPD 분석은 물질이 형태가 바뀌지 않았음을 보여준다.

[0614] 실시예 17. 화합물 1 디에탄올아민 형태 I의 제조

[0615] 화합물 1 디에탄올아민 형태 I (수화물)는 하기와 같이 제조하였다. 화합물 1의 무수 형태 I의 106.9 mg을 아세톤 약 3 mL에 용해시켰다. 20 μL의 디에탄올아민을 첨가하고, 샘플을 약 2시간 동안 초음파처리하였다. 이어서, 추가의 약 40 μL의 디에탄올아민을 첨가하고, 샘플을 추가로 실온에서 슬러리화하고, 이어서 단리하였다. 화합물 1 디에탄올아민 형태 I의 XRPD 패턴은 도 31에 제시된다. DSC 곡선은 도 32에 제시되고, 약 118℃에서의 개시 하에 흡열 전이를 보여준다. TGA 곡선은 도 33에 제시되고, TGA-MS에 기초하여 물로 확인된 중량 손실 (약 150℃까지 약 2.7% RT)을 나타냈다. 약 250℃ 초과에서의 중량 손실은 분해에 기인하였다. 동적 증기 수착 곡선은 형태가 약 25℃에서 약 95% RH까지 물 약 14 wt%를 흡수하는 것을 나타냈다. DVS 실험 후 샘플의 XRPD 분석은 물질이 형태가 바뀌지 않았음을 보여준다.

[0616] 실시예 18. 화합물 1 피페라진 형태 I의 제조

[0617] 화합물 1 피페라진 형태 I (수화물)을 하기와 같이 수득하였다: 화합물 1의 무수 형태 I은 원심분리 튜브에 두었고 1 몰비의 피페라진을 또한 첨가하였다. 다음에, 30 μl의 MeOH를 분말에 첨가하고, 샘플을 약 30분 동안 초음파처리하였다. 이어서, 샘플 튜브를 개방하고, 질소 박스에서 건조되게 하였다. 화합물 1 피페라진 형태 I의 XRPD 패턴은 도 34에 제시된다. DSC 곡선은 도 35에 제시되고, 약 27 및 약 139℃에서의 개시 하에 다중 흡열 전이를 나타냈다. TGA 곡선은 도 36에 제시되고, TGA-MS에 기초하여 물로 확인된 중량 손실 (약 100℃까지 약 7.3% RT)을 나타냈다. 약 250℃ 초과에서의 중량 손실은 분해에 기인하였다. 동적 증기 수착 곡선은 형태가 약 25℃에서 약 95% RH까지 약 1.5 wt%의 물을 흡수하는 것을 나타냈다. DVS 실험 후 샘플의 XRPD 분석은 물질이 형태가 바뀌지 않았음을 보여준다.

[0618] 실시예 19. X선 분말 회절 (XRPD) 분석 방법 A

[0619] 화합물 1의 무정형 및 형태 II, III, IV, V, VI, VII 및 VIII의 XRPD 분석은 3 내지 30 도 2Θ 사이에서 샘플을 스캐닝하는 지멘스 D5000 회절계 상에서 수행하였다. 물질을 샘플 홀더에 삽입된 유리 디스크에 서서히 압축시켰다. 이어서, 샘플을 반사 모드에서 구동하는 회절계에 로딩하고, 분석을 하기 실험 조건을 사용하여 수행하였다.

기초 자료 기원	지멘스-바이너리 V2 (.기초)
시작 위치 (°2θ)	3.0000
종료 위치 (°2θ)	30.0000
스텝 크기 (°2θ)	0.0200
스캔 스텝 시간 (초)	1
스캔 유형	연속
슬릿 유형	고정
발산 슬릿 크기 (mm)	2.0000
수광 슬릿 크기 (mm)	2.0000
검출기 슬릿 크기 (mm)	0.2000
측정 온도 (°C)	20.00
애노드 물질	Cu
K-알파1 (Å)	1.54060
K-알파2 (Å)	1.54443
K-베타 (Å)	1.39225
K-A2 / K-A1 비	0.50000 (공칭)
발생기 설정	40 mA, 40 kV
초점 원 직경 (mm)	401.00
회절된 빔 단색기	흑연
스피닝	없음

[0620]

[0621] 실시예 20. X선 분말 회절 (XRPD) 분석 방법 B

[0622] 화합물 1의 형태 I의 XRPD 분석을 패낼리티컬 큐빅스 프로(PANalytical Cubix Pro) 회절계 상에서 수행하였다. 샘플을 화합물 1의 샘플이 기기에 대한 0 높이와 동일한 수준이 되도록 샘플 홀더에 배치하였다. 하기 파라미터를 화합물 1의 형태 I의 XRPD 패턴을 수득하는데 사용하였다.

시작 위치 (°2θ)	3.0100
종료 위치 (°2θ)	45.0100
투입 스텝 크기 (°2θ)	0.03
실제 스텝 크기 (°2θ)	0.02
스텝 당 시간 (초)	10.1600
활성 길이 (°2θ)	2.54
스캔 모드	연속
전압 (kV)	45
전류 (mA)	40
애노드	Cu
ASS 주요 슬릿	고정된 1°
발산 슬릿 (Prog.)	자동 - 5 mm
솔러 슬릿 (RS)	0.02 라디안
산란 슬릿 (PASS)	자동 - 5 mm
스피너	2

[0623]

[0624] 실시예 21. X선 분말 회절 (XRPD) 분석 방법 C

[0625] 화합물 1 나트륨 형태 I, 화합물 1 나트륨 형태 II, 화합물 1 칼슘 형태 I, 화합물 1 마그네슘 형태 I, 화합물 1 디에탄올아민 형태 I 또는 화합물 1 피페라진 형태 I의 X선 분말 회절 (XRPD) 분석은 구리 방사선을 사용하는 회절계 (패낼리티컬 엑스퍼트-프로(PANalytical XPERT-PRO), 패낼리티컬(PANalytical) B. V., 네덜란드 알멜로)에서 수행하였다 (Cu Kα, λ = 1.541874). 샘플을 제로 배경 샘플 플레이트에 고르게 펼쳤다. 발생기를 45 kV의 전압 및 40 mA의 암페어수에서 작동시켰다. 슬릿은 솔러 0.02 rad, 산란방지 1.0°, 및 발산이었다. 스캔은 0.0167 스텝 크기 하에 2 내지 40° 2Θ까지 수행하였다. 데이터 분석은 엑스퍼트 데이터 뷰어 V1.2d (패낼리티컬 B.V., 네덜란드 알멜로)를 사용하여 수행하였다.

[0626] 실시예 22. 열중량측정/시차 열 분석 (TG/DTA)

[0627] 실시예 3 내지 6 및 8에 논의된 바와 같은 각 분석의 경우, 물질 5 mg을 개방된 알루미늄 팬에 칭량하고, 동시 TG/DT 분석기에 로딩하고, 실온에서 유지하였다. 이어서, 샘플을 25℃ 내지 300℃에서 10℃/분의 속도로 가열하고, 그 시간 동안에 샘플 중량의 변화를 임의의 시차 열 현상 (DTA)과 함께 기록하였다. 질소를 100 cm^3/분의 유량에서 퍼징 기체로서 사용하였다.

[0628] 실시예 2, 5, 7, 9 및 13 내지 18의 경우, TGA는 1-10 mg의 물질을 알루미늄 칭량 팬 (TA 인스트루먼츠(TA Instruments), 델라웨어주 뉴캐슬) 상에 로딩하고, 10℃/분의 속도로 350℃ 이상으로 샘플을 가열함으로써 샘플 중량 손실을 온도의 함수로서 평가하는데 사용하였다. 샘플 및 참조 팬은 각각 60 ml/분 및 40 ml/분 질소 퍼징 하로 존재하였다. 데이터 분석은 유니버셜 어낼러시스 2000 버전 4.7A (TA 인스트루먼츠, 델라웨어주 뉴캐슬)를 사용하여 수행하였다.

[0629] 실시예 23. 시차 주사 열량측정 (DSC)

[0630] 실시예 8 내지 11에서 논의된 바와 같은 각 분석의 경우, 물질 5 mg을 알루미늄 DSC 팬에 칭량하고, 구멍이 난 알루미늄 뚜껑으로 밀폐하지 않고 밀봉하였다. 이어서, 샘플 팬을 세이코 DSC6200 (냉각기 장착)에 로딩하고, 냉각하고, 25℃에서 유지하였다. 안정적인 열-유량 반응 (heat-flow response)을 수득하면, 샘플 및 참조물을 10℃/분의 스캔 속도로 대략 280℃ (또는 TG/DTA에 의해 관찰된 열화 온도)로 가열하고, 생성된 열 유량 반응을 기록하였다.

[0631] 실시예 2, 5, 7, 9 및 13 내지 18의 경우, DSC는 주름진 테제로(Tzero) 표준 알루미늄 팬에 물질 1-5 mg을 로

딩하고, 20 내지 300℃에서 10 ℃/분으로 샘플을 가열함으로써 진행하였다. 샘플 및 참조 팬을 50 mL/분 질소 퍼징 하에 두었다. 데이터 분석은 유니버셜 어낼러시스 2000 버전 4.7A (TA 인스트루먼츠, 델라웨어주 뉴캐슬)를 사용하여 수행하였다.

[0632] 실시예 24. 칼-피셔 전기량 적정 (KF)

[0633] 화합물 샘플을 분석하기 전에, 오직 메탄올만 함유하는 블랭크 샘플을 메틀러 톨레도 C30 콤팩트 적정기를 사용하여 분석하여, 블랭크 물 함량을 결정하였다. 대략 10-15 mg의 고체 물질을 정확하게 바이알 내로 칭량하였다. 이어서, 물질을 메탄올에 용해시키고, 첨가된 양을 기록하였다. 이어서, 생성물을 기기의 적정 셀에 수동으로 도입시켰다. 물 함량을 백분율로 계산하고 값을 기록하였다.

[0634] 실시예 25. 적외선 분광분석법 (IR)

[0635] 적외선 분광분석법은 브루커(Bruker) 알파 P 분광계에서 수행하였다. 충분한 물질을 분광계의 플레이트의 중심에 배치하고, 스펙트럼을 하기 파라미터를 사용하여 수득하였다.

[0636]

해상도(cm^{-1})	4
백그라운드 스캔 시간 (스캔)	16
샘플 스캔 시간 (스캔)	16
데이터 수집 범위 (cm^{-1})	4000 - 400
결과 스펙트럼	투과도
소프트웨어	OPUS v.6

[0637] 실시예 26. 동적 증기 수착 (DVS)

[0638] 실시예 8에서 논의된 바와 같은 DVS 분석의 경우, 대략 10 mg의 샘플을 메쉬 증기 수착 밸런스 팬에 넣고, DVS-1 동적 증기 수착 밸런스 (표면 측정 시스템)에 로딩하였다. 안정적인 중량이 달성될 때까지 (99.5% 스텝 완료) 샘플을 각각의 스텝에서 유지하면서, 샘플을 10% 증분으로 0-90% 상대 습도 (RH)의 램핑 프로파일에 적용하였다. 수착 사이클의 완료 후에, 샘플을 역 절차를 사용하여 건조시켜, RH를 0%로 낮추었다. 수착/탈착 사이클 동안 중량 변화를 플롯팅하였다.

[0639] 실시예 2, 5, 7, 9 및 13 내지 18의 경우, 흡습성은 동적 증기 수착 (DVS, TA Q5000 SA, TA 인스트루먼츠, 델라웨어주 뉴캐슬 또는 DVS, DVS 인트린직, 표면 측정 시스템, 영국 런던)를 사용하여 연구하였다. 샘플 (2-20 mg)을 알루미늄 DVS 팬에 두고 트윈 팬 밸런스의 샘플 측에 로딩하였다. 물 수착 및 탈착을 25℃에서 상대 습도 (RH)의 함수로서 연구하였다. 10% RH 증분에서, 상대 습도는 5% RH에서 95% RH로 증가하고, 이어서 다시 5%로 감소하였다. 중량 변화 %가 30분 내에 0.002% 미만이 될 때까지, 각각의 상대 습도 증분은 180분의 평형 시간을 가졌다. 데이터 분석은 TA DVS 실행을 위해 유니버셜 어낼러시스 2000 버전 4.7A (TA 인스트루먼츠, 델라웨어주 뉴캐슬) 및 SMS DVS 실행을 위해 마이크로소프트 엑셀을 사용하여 수행하였다.

[0640] 실시예 27. 고성능 액체 크로마토그래피 - 자외선 검출 (HPLC-UV).

[0641] 순도 및 농도 분석은 하기 방법을 사용하여 수행하였다.

기기	애질런트 1100	
컬럼	워터스 엑스브리지 C18 3.5μ 150 x 3 mm	
컬럼 온도 (°C)	40	
오토샘플러 온도 (°C)	20	
UV 파장 (nm)	315	
주입 부피 (μL)	5	
유량 (mL/분)	0.8	
이동상 A	물 중 0.05% TFA	
이동상 B	아세토니트릴 중 0.05 TFA	
구배 프로그램	시간 (분)	용매 B (%)
	0.0	25
	25.0	75
	30.0	95
	35.0	95
	35.1	25
	40.0	25

[0642]

[0643] 실시예 28. pKa 측정

[0644] pKa 분석은 UV-측정 방법을 사용하여 수행하였다. 샘플을 메탄올-물 공-용매 조건 하에 32 내지 20 μM의 농도에서 3중 적정 (pH 12.1 내지 pH 2)으로 적정하였다 (메탄올 농도는 53 - 30% (v/v)에서 변하였음). pKa는 각각의 적정으로부터의 결과의 야스다-쉐드로브스키 (Yasuda-Shedlovsky) 외삽에 의한 분광학적 데이터를 사용하여 결정하였다.

[0645] 실시예 29. LogP 및 LogD 결정

[0646] LogP 분석은 전위차 (pH-측정) 방법을 사용하여 수행하였다. 샘플을 1.0 내지 0.6 mM의 농도에서 1.9 내지 12.0의 pH 범위를 포함하는 2개의 적정으로 옥탄올/물의 다양한 비에서 적정하였다. 옥탄올의 존재 하에 수성 pKa의 변화를 사용하여 중성 및 음이온 종의 logP를 결정하였다. 이 정보로부터 친지성 프로파일을 구성하여, 그 logD를 주어진 pH에서 결정할 수 있었다.

[0647] 실시예 30. 제약 조성물

[0648] 화합물 1의 형태 I을 포함하고 하기 성분을 함유하는 제약 조성물을 제조하였다.

[0649]

성분	품질 표준	캡슐 농도		
		10 mg	50 mg	200 mg
화합물 1 (형태 I)	사내	17.00 g	110.0 g	640.0 g
겔루시르(Gelucire)® 50/13 (스테아로일 마크로골-32 글리세리드; 계면활성제)	USP/NF, Ph. Eur.	153.00 g	198.0 g	288.0 g
패스트 플로우(Fast Flo)® 316 (락토스 1수화물; 충전제)	NF	556.75 g	632.5 g	440.0 g
Ac-Di-Sol® SD-711 (크로스카르멜로스 소듐, 붕해제)	NF, Ph. Eur., JP	38.25 g	49.5 g	72.0 g
이론적 배치 크기 (g)		765.00 g	990.0 g	1440.0 g
이론적 배치 크기 (# 캡슐)		1700	2200	3200

[0650] 제약 조성물을 하기와 같이 제조하였다.

[0651] 실시예 31. 마이크로화

[0652] 결정질 화합물 1 (형태 I)을 계속적으로 2 인치 수직 루프 제트 밀로 공급하였다. 압축 공기 공급은 적어도 110 p.s.i.의 유입구 압력을 갖는 높은 순도의 질소이었다. 추진기 노즐 및 분쇄기 노즐 압력은 둘 다 밀링 공정에 걸쳐 80 p.s.i.에서 유지하였다. 공급 속도는 3개의 장비 설정점에서, 진동성 공급기에 의해 제어하였다. 대략 800 g의 물질을 이 방법으로 대략 5시간의 과정에 걸쳐 생성하였다. 이어서, 이 물질을 단일 용기에 수집하고, 핫 멜트 과립화로의 도입 전에 10 mg, 50 mg 및 200 mg 투여량 농도로 혼합하였다.

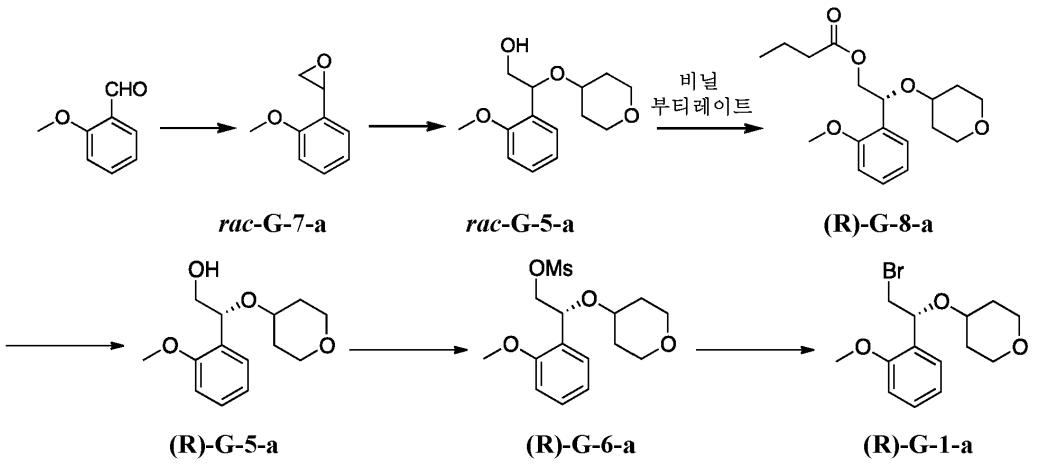
[0653] 실시예 32. 핫 멜트 고전단 과립화, 밀링 및 블렌딩

[0654] 과립화를 벡터 GMX 랩-마이크로 고전단 과립화기 중에서 4 L 재킷 보울에서 제조하였다. 보울은 60℃에서 물로 피복하였다. 대략 절반의 락토스 1수화물, 크로스카르멜로스 소듐 및 마이크로화된 화합물 1 약물 물질을 보울에 첨가하였다. 이어서, 보울에 첨가하기 전에, 잔여 락토스를 사용하여 화합물 1 약물 물질 전달 용기를 건조 세척하였다. 이어서, 건조 고체 성분을 블렌드가 55℃에 도달할 때까지 혼합하였다. 이 온도에 도달하면, 겔루시르 50/13는 용융하고, 과립화는 생성물 농도 강하가 겔루시르 50/13 용융물로서 발생할 때까지 혼합을 계속하였다. 과립화는 생성물 온도가 55℃로 회복할 때까지 혼합을 계속하여 완전 용융 및 겔루시르 50/13의 혼합을 보장하였다. 이어서, 이 과립화된 생성물을 실온으로 냉각되게 하였다. 냉각된 과립화를 1905 μm 스크린 및 둥근 임펠러가 장착된 콰드로 코밀 197S를 사용하여 밀링하였다.

[0655] 실시예 33. 캡슐 제조

[0656] 실시예 22에서 제조된 분말을 프로필(Profill) 장치를 사용하여 사이즈 0 백색의 불투명한 겔화 캡슐로 캡슐화하고, 이어서 분진제거하였다. 최종 캡슐 약물 제품은 450 mg의 충전 중량을 갖고, 그 중 90 mg은 겔루시르 50/13이고, 22.5 mg은 크로스카르멜로스 소듐이고, 잔여 중량은 락토스 1수화물 및 마이크로화된 화합물 1 약물 물질로 구성되었다. 각각의 락토스 1수화물 및 화합물 1의 양은 투여 농도에 따라 다르고, 337.5의 그의 합한 중량에 의해 총 450 mg 충전 중량을 달성하였다. 100 중량% 분류를 수행하고, 최종 생성물을 백색의 불투명한 HDPE 병에 패키징하고, 이어서 인덕션 밀봉하였다.

[0657] 실시예 34. 중간체 (R)-G-1-a의 합성



[0658]

[0659] 단계 1. rac-G-7-a의 합성

[0660] 1000 L 반응기에 330 kg DMSO을 충전하고, 칼륨 t-부톡시드 (30 kg, 1.22 당량)를 10-25℃에서 첨가하였다. 트리메틸술폭소늄 아이오다이드 (58 kg, 1.2 당량)를 여러 부분으로 18-25℃에서 첨가하고, 혼합물을 그 온도 범위에서 2시간 동안 교반하였다. 2-메톡시벤즈알데히드 (30.15 kg, 1.0 당량)를 여러 부분으로 첨가하고, 반응기 온도를 18-25℃에서 유지하였다. 2-메톡시벤즈알데히드를 HPLC에 의해 0.5% 미만으로 존재하는 것이 결정될 때까지 (전형적으로 1-2시간), 혼합물을 18-25℃의 온도에서 교반하고, 이때 300 kg 물을 첨가하여 반응을 켄칭하고, 온도를 25℃ 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 헵탄 (204 kg의 3 부분)으로 추출하고, 헵탄 추출물을 합하고, 물 (300 kg의 3 부분)에 이어서 염수 (300 kg)로 세척하였다. 유기 층을 진공 하에 40-45℃에서 농축시켜 rac-G-7-a (18.55 kg, 56% 단리 수율, 220 nm에서의 HPLC 순도 96.6%, NMR에 의한 94중량%)를 오일로서 수득하고, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0661] 대안적 단계 1: rac-G-7-a의 합성

[0662] 2-메톡시벤즈알데히드 (1 당량)에 트리메틸술포늄 메틸 술페이트 (1.08 당량)에 이어서 디클로로메탄 (약 75.5 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하였다. 혼합물에 약 50 wt% 수성 NaOH를 조금씩 첨가하고, 약 28℃ 내지 약 22℃의 온도 범위에서 약 2.5시간 동안 교반하였다. 추가의 물을 첨가하고, 혼합물을 약 17℃의 온도로 냉각시켰다. 디클로로메탄을 혼합물에 첨가하고, 교반하였다. 혼합물을 분리하고, 유기 층을 진공 하에 농축시켜 rac-G-7-a를 수득하였다.

[0663] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.14 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H).

[0664] 단계 2. rac-G-5-a의 합성

[0665] 테트라히드로-2H-피란-4-올 (16.3 kg, 4.0 당량)을 50 L 반응기에 충전하고, 이어서 $FeCl_3$ (225 g, 0.035 당량)을 충전하였다. 중간체 rac-G-7-a (6.0 kg, 1.0 당량)를 적가하고, -10 내지 10℃의 온도에서 유지하였다. 출발 에폭시드가 HPLC에 의해 0.5% 미만으로 존재하는 것이 나타날 때까지 (전형적으로 0.5-1시간), 반응물을 0-10℃에서 교반하였다. 반응이 완료되었다고 판단되면, 반응 혼합물을 톨루엔 (240 L)으로 희석하고, 톨루엔 용액을 물 (24 kg의 3 부분)에 이어서 염수 (12 kg)로 추출하였다. 유기 층을 진공 하에 40-45℃에서 농축시켜 rac-G-5-a (19.64 kg, 47% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[0666] 대안적 단계 2: rac-G-5-a의 합성

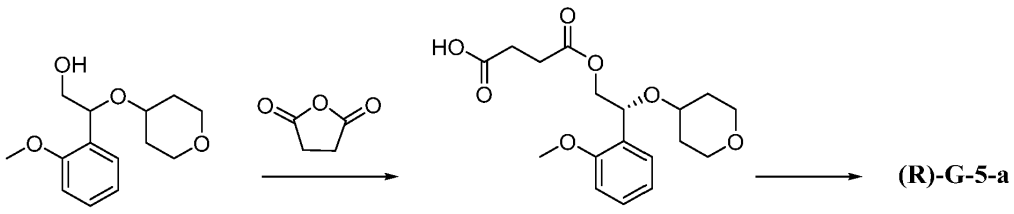
[0667] 톨루엔을 반응기에 충전하고, 이어서 테트라히드로-2H-피란-4-올 (4 당량), BF_3-Et_2O (0.005 v/w)을 충전하였다. 중간체 rac-G-7-a (1.0 당량)를 적가하고, 0 내지 10℃의 온도에서 유지하였다. 반응물을 0 내지 10℃의 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 용액을 톨루엔 (약 8 v/w)과 약 15 내지 25℃에서 합하고, 물로 약 3회 세척하였다. 수층을 합하고, MTBE를 세척하고, MTBE 층을 물로 약 2회 세척하였다. 이어서, 유기 층을

합하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물에 THF를 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 농축시켜 rac-G-5-a를 원액으로서 수득하였다.

[0668] 단계 3. (R)-G-5-a의 합성

[0669] 50 L 유리 반응기에 톨루엔 (5.0 v/w)을 충전하고, 이어서 rac-G-5-a (6.2 kg, 1.0 당량)를 1 부분으로 충전하였다. 혼합물이 투명한 용액이 될 때까지, 용액을 40℃로 가온하고, 이어서 25℃로 냉각시켰다. 비닐 부티레이트 (0.5 당량)를 상기 용액에 1 부분으로 첨가하고, 투명한 용액을 수득할 때까지, 혼합물을 25-30℃의 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. CAL-B 리파제 (1.5% w/w)를 반응기에 1 부분으로 첨가하고, IPC가 (S)-G-5-a / (R)-G-5-a의 비율이 96:3.5이고 (R)-G-8-a의 e.e.가 97.9%임을 나타낸 경우 반응이 완료되었다고 여겨질 때까지 (전형적으로 4시간), 혼합물을 22-26℃에서 교반하였다. CAL-B를 여과하고, 필터 케이크를 THF (11.6 L)로 세척하였다. 여과물을 동일한 규모의 또 다른 배치의 것과 합하고, 잔류물 13 L가 잔류할 때까지 합한 여과물을 진공 하에 35-40℃에서 농축시켰다. 석유 에테르 (5.0 v/w)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 침전된 (S)-G-5-a를 여과하고, 필터 케이크를 석유 에테르 (2.0 v/w)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 40-45℃의 온도에서 농축시켜 조 오일을 생성하였다. 톨루엔 (3.0 v/w)을 50 L 유리 반응기에 첨가하고, 이어서 이전 단계로부터의 오일을 첨가하였다. 숙신산 무수물 (0.25 당량) 및 디메틸아미노피리딘 (DMAP, 0.02 당량)을 첨가하고, 혼합물을 70-80℃에서 가열하고, 2시간 동안 교반하고, 남아있는 (S)-G-5-a의 양이 HPLC에 의해 0.5% 이하가 될 때까지 주기적으로 샘플링하였다. 이어서, 혼합물을 10-20℃로 냉각시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 (1.0 v/w의 2 부분)로 세척하였다. 유기 층의 HPLC 분석은 남아있는 (S)-G-5-a의 양이 0.1% 미만임을 나타내었다. 유기 용매를 농축시켜 오일 (9.9 kg, 53.6% 수율, 89% 순도, 97% e.e.)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 100 L 반응기에 메탄올 (40 L)을 첨가한 다음, 이전 단계로부터의 오일에 이어서 물 (30 kg, 3.0 w/w)을 첨가하였다. 수산화나트륨 (1.23 kg)을 여러 부분으로 첨가하고, 10-25℃의 온도에서 유지하였다. HPLC 분석이 부티레이트 에스테르가 완전히 소비되었음을 나타낼 때까지 반응물을 그 온도에서 교반하였다. 3 N 수성 HCl을 사용하여 pH를 7로 조정하고, 30 부피가 남을 때까지 혼합물을 진공 하에 40-45℃에서 농축하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 수집하여 조 (R)-G-5-a (9.0 kg, 96% 순도, 96.8% e.e.)를 수득하였다. 에틸 아세테이트 (4.3 L) 및 석유 에테르 (26 L)를 반응기에 충전하고, 이어서 이전 단계로부터의 조 생성물을 충전하였다. 혼합물을 10-25℃의 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 수집된 고체를 진공 오븐 중에 40-45℃에서 건조시켜, 순수한 (R)-G-5-a (5.2 kg, 이 단계에서 70% 수율, 99% 순도, 96% e.e.)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0670] 대안적 단계 3: (R)-G-5-a의 대안적 합성



***rac*-G-5-a** **(R)-G-8-b**

[0671]

[0672] 50 L 유리 반응기에 THF (29 L)를 충전하고, 이어서 rac-G-5-a (5.8 kg, 1.0 당량)를 1 부분으로 충전하였다. 숙신산 무수물 (2.3 kg, 1.0 당량)을 상기 용액에 1 부분으로 첨가하고, 투명한 용액이 수득될 때까지, 혼합물을 25-30℃의 온도에서 0.5시간 교반하였다. CAL-B 리파제 (406 g, 7% w/w)을 반응기에 1 부분으로 첨가하고, 반응이 완료되었다고 여겨질 때까지 (G-5-a 대 (R)-G-8-b의 비가 IPC에 의해 51:49을 나타내는 경우 (전형적으로 24시간)), 혼합물을 25-30℃에서 교반하였다. CAL-B를 여과하고, 필터 케이크를 THF (11.6 L)로 세척하였다. 여과물을 합하고, 진공 하에 35-40℃에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (58 L)로 15-25℃에서 희석하고, 에틸 아세테이트를 포화 중탄산나트륨 (23 L의 4 부분)으로 15-25℃에서 세척하였다. 에틸 아세테이트 층으로부터의 샘플을 HPLC로 분석하고, 이는 (R)-G-8-b 내지 G-5-a의 비가 1:99 이하임을 나타냈다. 수성 층을 합하고, 에틸 아세테이트 (29 L의 3 부분)로 세척하였다. 수성 층으로부터의 샘플을 HPLC에 의해 분석하고, (R)-G-8-b 내지 G-5-a의 비가 99.5:0.5 초과임을 나타냈다. 수성 층에 15-25℃의 온도에서 여러 부분으로 수산화나트륨 (5.8 kg)을 첨가하였다. HPLC 분석에 의해 (R)-G-8-b 대 (R)-G-5-a의 비가 1:99 이하임을 나타낼 때까지, 반응물을 그 온도에서 0.5-1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물 (5.8 L)로 세척하였다. 필터 케이크를 40-45℃에서 일정한 중량으로 건조시켜, 96% 순도 및 98.9%

e.e.를 갖는 조 (R)-G-5-a 2.4 kg을 수득하였다. 다중 배치로부터의 조 물질을 하기와 같이 재결정화에 의해 정제하였다. 에틸 아세테이트 (72 L, 6 부피)를 함유하는 100 L 반응기를 조 (R)-G-5-a (12 kg)로 충전하고, 혼합물을 30-35℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하여 미용해 고체를 제거하고, 용매의 대략 2 부피가 남을 때까지 여과물을 진공 하에 40-45℃에서 농축시켰다. 이 용액에 헵탄 (120 L, 10 부피)을 첨가하고, 혼합물을 환류로 가열하여 투명한 용액을 수득하였다. 용액을 15-20℃의 온도로 8시간에 걸쳐 서서히 냉각시키고 그 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트/헵탄 (1:5, 12 L)의 용액으로 1회 세척하였다. 케이크를 수집하고, 40-45℃에서 일정한 중량으로 하에 건조시켜 (R)-G-5-a 10.2 kg (99.2% 순도 by HPLC, 99.8% e.e.)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0673] 또한, (R)-G-5-a의 합성을 CAL-B 리파제 대신에 노보자임 435를 사용하여 상기 기재된 방법과 유사하게 수행하였다.

[0674] 단계 4. (R)-G-6-a의 합성

[0675] 질소 하의 100 L 유리 반응기에 디클로로메탄 (58 L)을 충전하고, 이어서 (R)-G-5-a (5794 g, 1.0 당량), 및 트리에틸아민 (4.8 L)을 충전하고, 반응 혼합물을 0-10℃로 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (3160 g)를 35분에 걸쳐 충전하고, 반응 온도를 25℃ 이하로 유지하였다. 이어서, 혼합물을 20-30℃에서 18시간 동안 교반한 후, (R)-G-5-a 잔류물의 양을 1% 이하가 되도록 결정하였다. 정제수 (58 L)를 첨가하고, 혼합물을 200 L 유리 반응기로 옮기고, 적어도 1시간 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 100 L 반응기에 옮기고, 2 N HCl (29 L)에 이어서 10% 수성 중탄산나트륨 (29 L)으로 세척하고, 유기 층을 진공 하에 70℃에서 29 L의 부피로 농축시켰다. 이소프로판올 (58 L)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 70℃에서 29 L의 부피로 농축시켰다. 이소프로판올 (58 L)을 다시 첨가하고, 혼합물을 28 L의 최종 부피로 농축하였다. 정제수 (29 L)를 첨가하고, 완전한 용해가 관찰될 때까지 혼합물을 교반하면서 50-60℃로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 0-10℃로 냉각시키고, 적어도 14시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 정제수 (12 L)로 세척하고, 오븐 중에서 진공 하에 25℃에서 적어도 12시간 동안 건조시켰다. 단리된 중간체 (R)-G-6-a (6962 g)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0676] 대안적 단계 4. (R)-G-6-a의 합성

[0677] 2-메틸테트라히드로푸란 (1300 mL)을 (R)-G-5-a (200 g, 1.0 당량)을 함유하는 반응기에 충전하고, 이어서 트리메틸아민 (120 g, 1.5 당량)을 충전하였다. 함유물을 5℃ (2 내지 8℃)로 냉각시키고, 메탄술포닐 클로라이드 (109 g, 1.2 당량)를 충전하고, 반응 내용물을 약 25℃ 이하로 유지하였다. 2-메틸테트라히드로푸란 (120 mL)을 사용하여 메탄술포닐 클로라이드를 세정하고, 반응물을 약 22℃로 가온하고, 반응이 완료될 때까지, 교반하였다. 이어서, 물 (1600 mL)을 천천히 첨가하여, 내부 온도를 약 40℃ 미만으로 하고, 용액을 약 30분 동안 교반하였다. 교반을 중지하고, 용액을 가라앉게 하였다. 하부 수성 층을 제거하고, 유기 층을 약 22℃에서 수성 HCl 용액 (물 664 g 중 진한 HCl 약 160 g)으로 세척하였다. 교반을 다시 중지하고, 용액을 가라앉게 하였다. 하부 수성 층을 제거하고, 이어서 유기 층을 약 22℃에서 수성 중탄산나트륨 용액 (물 776g 중 $NaHCO_3$ 약 72 g)으로 세척하였다. 교반을 다시 중지하고, 용액을 가라앉게 하였다. 하부 수성 층을 제거하고, 이어서 유기 층을 물 (800 mL, 약 4.0 v/w (R)-G-5-a)로 세척하였다. 교반을 다시 중지하고, 용액을 가라앉게 하였다. 하부 수성 층을 제거하였다. 유기 층을 진공 하에 약 3V 포트 부피로 증류시켰다. 2-프로판올 (1200 mL, 약 6.0 v/w (R)-G-5-a)을 첨가하고, 반응물을 약 6V 포트 부피로 2회 증류시켰다. 이어서, 물 (1000 mL, 약 5.0 v/w (R)-G-5-a)을 첨가하고, 용액을 약 55℃ 내지 약 65℃으로 가온하였다. 이어서, 용액을 약 22℃ (19 내지 25℃)로 냉각시키고, (R)-G-6-a 시드 (이 방법에 따른 또는 본원에 기재된 바와 같은 이전의 대안적 경로로부터 제조함) (0.6 g, 약 0.003 w/w (R)-G-6-a)를 첨가하고, 용액을 약 5℃로 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 물 (약 400 mL, 2.0 v/w (R)-G-6-a)로 세척하고, 건조시켜 (R)-G-6-a를 수득하였다.

[0678] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 8.0, 10.8 Hz), 4.01 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (dq, J = 9.8 , 2.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.66 (m, 2H).

[0679] 단계 5. (R)-G-1-a의 합성

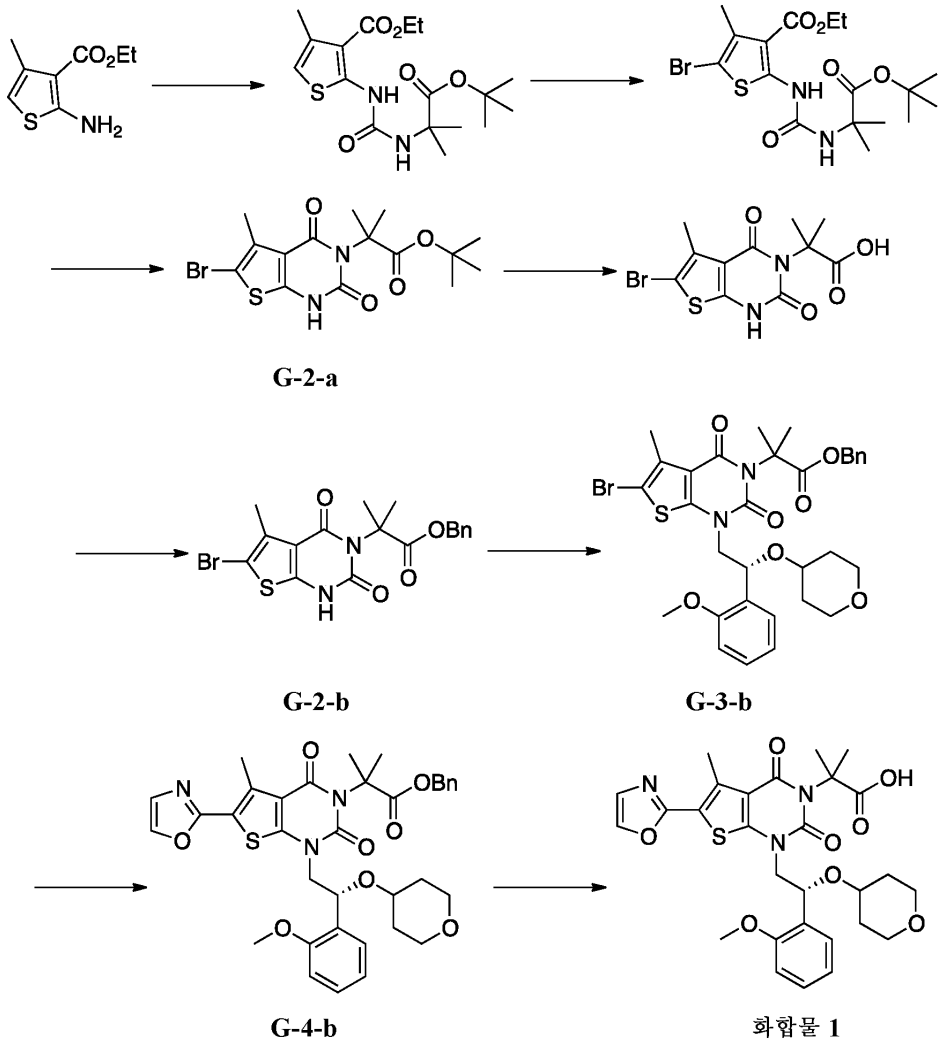
[0680] 질소 하에 100 L 반응기에 N-메틸피롤리디논 (NMP, 14 L)을 충전하고, 반응기를 0-10℃로 냉각시켰다. 브로민화리튬 (9189 g)을 3 부분으로 1시간에 걸쳐 반응기에 첨가하고, 각각의 첨가 후 온도가 0-10℃로 되돌아가게

하였다. 혼합물을 55-65℃로 가열하였다. (R)-G-6-a (6962 g)를 72 L 반응기에서 NMP (14 L)와 합하고, 완전히 용해될 때까지, 30-40℃에서 교반하였다. 이 용액을 브로민화리튬 용액을 함유하는 100 L 반응기로 옮기고, 혼합물을 50-60℃에서 18시간 동안 교반하고, (R)-G-6-a 잔류물의 양이 1% 이하가 될 때까지, HPLC에 의한 분석을 위해 매시간 샘플을 채취하였다. 100 L 반응기의 함유물을 15-25℃로 냉각시키고, 200 L 유리 반응기에 정제수 (70 L) 및 에틸 아세테이트 (70 L)와 함께 옮기고, 혼합물을 적어도 15분 동안 교반하고, 이어서 상을 분리하였다. 수성 상을 적어도 15분 동안 교반하면서 에틸 아세테이트 (35 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 2 부분의 염수 (각각 35 L) 및 2 부분의 정제수 (각각 35 L)로 세척하고, 이어서 진공 하에 40-50℃에서 농축 건조시켜, (R)-G-1-a (6691 g, 92% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[0681] (R)-G-1-a의 대안적 합성

[0682] 1-메틸-2-피롤리디논 (NMP) (148 g, 약 2.4 v/w)을 반응기에 충전하고, 교반하고, 약 5℃로 조정하였다. 이어서, 브로민화리튬 (26.4 g, 약 0.44 w/w (R)-G-6-a, 1.67 당량)을 반응기에 적가하고, 약 30분 동안 교반하였다. 온도가 약 5℃에 도달하면, 다음에 브로민화리튬 (26.4 g, 약 0.44 w/w (R)-G-6-a, 1.67 당량)의 충전을 수행하였다. 반응물이 다시 약 5℃로 냉각되면, 브로민화리튬 (26.4 g, 약 0.44 w/w (R)-G-6-a, 1.67 당량)의 제3 및 최종 충전을 수행하였다. 추가의 NMP (37.1 g, 약 0.6 v/w (R)-G-6-a)를 첨가하고, 온도를 약 55℃로 조정하였다. 개별 반응기에 (R)-G-6-a (60.0 g, 약 1.0 당량)에 이어서 NMP (80.3 g, 약 2.3 v/w (R)-G-6-a)를 충전하고, 이어서 모든 고체가 용해될 때까지, 교반하면서 약 30℃ 내지 약 38℃로 가열하였다. (R)-G-6-a의 NMP 용액을 약 55℃에서 NMP 브로민화리튬 슬러리에 충전하였다. (R)-G-6-a 용액을 NMP (43.3 g, 약 0.7 v/w (R)-G-6-a)로 세정한 후, 약 55℃에서 교반하였다. 완료되면, 포트 온도를 약 22℃로 조정하고, 물 (300.1 g, 약 5 v/w (R)-G-6-a)을 천천히 충전하여 반응을 켄칭하여, 포트 온도를 약 30℃ 이하로 유지하였다. 에틸 아세테이트 (271.0 g, 약 5 v/w (R)-G-6-a)를 충전하고, 용액을 교반하였다. 층을 분리되게 하고, 수성 층을 제거하고, 따로 모아두었다. 이 수성 층에 에틸 아세테이트 (271.1 g, 약 5 v/w (R)-G-6-a)를 충전하고, 용액을 교반하였다. 이어서, 층을 분리되게 하고, 수성 층을 폐기하였다. 에틸 아세테이트 유기 층을 합하고, 염수 [(물, 291.0 g, 4 약.85 v/w (R)-G-6-a), (염화나트륨, 29.1 g, 약 0.485 w/w (R)-G-6-a)]를 첨가하고, 온도를 약 22℃로 조정하고, 혼합물을 교반하였다. 이어서, 층을 분리하였다. 유기 층을 물 (300.0 g, 약 5 v/w (R)-G-6-a)로 세척하고, 혼합물을 교반하였다. 수층을 버리고, 또 다른 최종 물 (300.0 g, 약 5 v/w (R)-G-6-a) 세척액을 수행하였다. 유기 층을 약 45℃의 최대 재킷 온도에 의해 약 3V (포트 부피)로 증류시켰다. 약 3V에서라면, 아세토니트릴 (ACN) (376.0 g, 약 8 v/w (R)-G-6-a)을 반응기에 충전하고, 함유물을 약 45℃에서 최대 재킷 온도에 의해 약 3 V (포트 부피)로 증류시켰다. 이어서, NMP (185.0 g, 약 5.5 v/w (R)-G-6-a)를 첨가하고, 함유물을 약 90℃에서 최대 재킷 온도에 의해 약 3.3 V (포트 부피)로 증류시켰다. 증류가 완료되면, (R)-G-1-a의 NMP 원액을 달성하였다.

[0683] 실시예 35. 화합물 1의 합성 - 경로 A



[0684]

[0685] 단계 1. 에틸 4-메틸-2-[3-(1-메틸-1-tert-부톡시카르보닐에틸)우레이도]-3-테노에이트의 합성

[0686] 질소 하에 300 L 반응기에 15-25℃에서 디클로로메탄 (136.47 L)에 이어서, 에틸 2-아미노-4-메틸티오펜-3-카르복실레이트 (12.91 kg, 1.0 eq)를 첨가하였다. 카르보닐디이미다졸 (12.66 kg, 1.1 eq)을 첨가하고, 15-25℃의 온도를 유지하였다. 혼합물을 그 온도에서 교반하고, 샘플을 채취하고, 메탄올로 켄칭하고, 출발 물질이 2.0% 이하로 존재하는 것이 결정될 때까지, (전형적으로 12시간), IPC에 의해 분석하였다. 이 기준을 충족하면, 트리메틸아민 (7.80 kg, 1.1 eq)을 25℃ 미만의 온도에서 적가하였다. tert-부틸 2-아미노-2-메틸프로피오네이트 히드로클로라이드 (14.98 kg, 1.1 eq)를 여러 부분으로 첨가하고, 25℃ 미만의 온도에서 유지하였다. 반응물을 15-25℃의 온도에서 5시간 동안 교반하고, 샘플을 채취하고, 메탄올로 켄칭하고, 중간체 이소시아네이트가 3.0% 이하로 존재하는 것이 결정될 때까지, IPC에 의해 분석하였다. 이 기준을 충족하면, 정제수 (52.52 L)를 반응기에 충전하고, 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 15분 동안 정치되게 하였다. 상을 분리되게 하고, 유기 층을 수집하고, 물 (52.50 L의 2 부분)로 세척하였다. 유기 층을 진공 하에 40℃ 미만의 온도에서 용매 잔류의 4 부피 이하가 될 때까지 농축시켰다. MTBE (39.27 L, 3 부피)를 반응기에 충전하고, 혼합물을 진공 하에 40℃ 미만의 온도에서 용매 잔류의 4 부피 이하가 될 때까지 다시 농축시켰다. 다시, MTBE (39.27 L, 3 부피)를 반응기에 충전하고, 혼합물을 진공 하에 40℃ 미만의 온도에서 용매 잔류의 4 부피 이하가 될 때까지 다시 농축시켰다. 석유 에테르 (40.00 L, 3 부피)를 반응기에 충전하고, 혼합물을 15-25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 원심분리하고, 여과하고, 생성된 케이크를 석유 에테르 (13.11 L, 1 부피)로 세척하고, 이어서 진공 오븐에서 35-45℃에서 6시간 동안 건조시켜, 목적 생성물 23.38 kg (90.5% 수율, 98.0% 수율)을 회백색 고체로서 생성하였다.

[0687] 일부 실시양태에서, 헵탄을 석유 에테르 대신에 사용하였다.

[0688] 단계 2. 에틸 5-브로모-4-메틸-2-[3-(1-메틸-1-tert-부톡시카르보닐에틸)우레이도]-3-테노에이트의 합성

[0689] 질소 하에 500 L 반응기에 DMF (279.47 L)에 이어서 에틸 4-메틸-2-[3-(1-메틸-1-tert-부톡시카르보닐에틸)우레이도]-3-테노에이트 (23.38 kg, 1.0 당량)를 충전하였다. 혼합물을 -10 내지 0℃로 냉각시키고, N-브로모숙신이미드 (11.22 kg, 1.0 당량)를 회분식으로 첨가하고, 0℃ 미만의 온도로 유지하였다. 혼합물을 그 온도에서 1시간 동안 교반하고, 샘플링하고, 출발 물질 잔류의 2.0% 이하가 될 때까지, IPC에 의해 각각 30분 동안 검정하였다. 이 기준에 따라 반응이 완료되었다고 여겨지면, 혼합물을 정제수 (1000 L, 42 부피)에 천천히 붓고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 원심분리하고, 여과하고, 수집된 고체를 물 (48.00 L, 2 부피)로 세척하고, 이어서 진공 오븐에서 35-45℃에서 12시간 동안 건조시켰다. 생성물 (26.20 kg, 92.39% 수율, 98.8% 순도)을 회백색 고체로서 단리하고, 칼 피셔 적정에 의해 0.07%의 물 함량을 가졌다.

[0690] 일부 실시양태에서, 약 15 부피의 정제수를 42 부피 대신에 사용하였다.

[0691] 단계 3. tert-부틸 2-(2-브로모-3-메틸-4,6-디옥소-1-티아-5,7-디아자-5,7-디히드로인덴-5-일)-2-메틸프로피오네이트 (G-2-a)의 합성

[0692] 질소 하에 1000 L 반응기에 1,4-디옥산 (393 L, 30 부피, 칼 피셔에 의한 0.03% 물)에 이어서 에틸 5-브로모-4-메틸-2-[3-(1-메틸-1-tert-부톡시카르보닐에틸)우레이도]-3-테노에이트 (13.09 kg, 1.0 당량)를 충전하였다. 칼륨 tert-부톡시드 (16.27 kg, 5.0 당량)를 배치에 첨가하였다. 혼합물을 40-50℃로 가열하고, 그 온도에서 대략 1시간 동안 교반하고, 샘플링하고, 출발의 함량이 2.0% 이하가 될 때까지, 물질 HPLC에 의해 30분마다 검정하였다. 반응이 완료된 것으로 결정되었으면, 혼합물을 20-30℃로 냉각시킨 후, 물 (1310.00 kg, 100 부피) 중 염화암모늄 (327.50 kg)의 용액에 부어, 0-10℃로 냉각시켰다. 켄칭한 혼합물을 0-10℃의 온도에서 2시간 동안 교반하고, 그 후 침전물을 원심분리 및 여과에 의해 수집하였다. 생성된 고체를 물 (52.00 L, 4 부피)로 세척하고, 이어서 진공 오븐에서 35-45℃에서 12시간 동안 유지하고, 그 후 칼 피셔 분석은 물 함량이 1.0% 미만임을 나타냈다. 고체 물질을 수집하고, 생성물 8.89 kg (75.68% 수율, 97.1% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0693] G-2-a에 대한 대안적 방법

[0694] 에틸 5-브로모-4-메틸-2-[3-(1-메틸-1-tert-부톡시카르보닐에틸)우레이도]-3-테노에이트 (0.65 kg, 1.0 당량)에 1,4-디옥산 (20.3 kg, 30 v/w)을 충전하였다. 이어서, 생성된 슬러리를 KF에 의해 분석하고, 물을 첨가하여 KF가 약 0.1% 내지 약 0.4%로 존재하였다. 이어서, 칼륨 tert-부톡시드 (0.85 kg, 5.0 당량)를 첨가하고, 1,4-디옥산 (0.52 kg, 0.8 w/w)을 첨가하여 호퍼를 세척하였다. 완료되었다고 여겨질 때까지, 혼합물을 약 47℃로 가열한 후, 약 10℃ 내지 약 20℃로 냉각시키고, 이 시점에 아세트산 (0.44 kg, 5 당량)을 천천히 첨가하여 온도를 이 범위로 유지하였다. 물 (1.95 kg, 3 v/wt)을 첨가하고, 수성 층을 제거하였다. 포트 온도를 약 40℃ 미만으로 유지하면서, 이어서 반응물을 약 11V로 농축시키고, 이어서 물 (12.8 kg, 19.7 w/w)을 35℃에서 3시간에 걸쳐 첨가하였다. 단리 혼합물을 15℃로 2시간에 걸쳐 냉각시키고, 추가의 교반 (>1 hr) 후, 켄칭한 혼합물을 여과하였다. 생성된 케이크를 1,4-디옥산 / 탈염수 (1 /2 (w/w) (2,62 w/w))로 세척하고, 이어서 탈염수 (0,5 w/w)로 세척하였다. 습윤 생성물을 진공 하에 35℃- 45℃에서 건조시켰다.

[0695] 단계 4. 2-(2-브로모-3-메틸-4,6-디옥소-1-티아-5,7-디아자-5,7-디히드로인덴-5-일)-2-메틸프로피온산의 합성

[0696] 질소 하에 300 L 반응기에 디클로로메탄 (176.70 L, 10 부피)에 이어서 중간체 G-2-a (17.74 kg, 1.0 당량)를 충전하였다. 트리플루오로아세트산 (32.4 L, 2 부피)을 15-25℃의 온도에서 적가하고, 반응물을 이 온도에서 3시간 동안 교반하고, 출발 물질 잔류물의 양이 2.0% 이하가 될 때까지, IPC에 의한 분석을 위해 주기적으로 샘플링하였다. 이어서, 혼합물을 0-10℃로 냉각시키고, 물 (182.41 L, 10 부피)을 적가하고, 0-10℃의 온도에서 유지하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 형성된 고체를 원심분리 및 여과에 의해 수집하였다. 고체를 디클로로메탄 (2.3 부피) 및 물 (5 부피)로 세척하고, 이어서 35-45℃에서 유지된 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시키고, 그 후 칼 피셔 분석은 물 함량이 0.5% 미만임을 나타냈다. 고체 물질을 수집하여, 생성물 13.2 kg (86.7% 수율, 98.1% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0697] 단계 5. 벤질 2-(2-브로모-3-메틸-4,6-디옥소-1-티아-5,7-디아자-5,7-디히드로인덴-5-일)-2-메틸프로피오네이트 (G-2-b)의 합성

[0698] 질소 하에 300 L 반응기에 디클로로메탄 (116.7 L, 10 부피)에 이어서 2-(2-브로모-3-메틸-4,6-디옥소-1-티아-5,7-디아자-5,7-디히드로인덴-5-일)-2-메틸프로피온산 (11.50 kg, 1.0 당량)을 충전하였다. 카르보닐디이미다

졸 (CDI, 6.51 kg, 1.2 당량)을 반응기에 회분식으로 첨가하고, 혼합물의 온도를 25℃ 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 20-30℃의 온도에서 3시간 동안 교반하고, 매시간 샘플링하고, 메탄올로 켄칭하고, 출발 물질 양의 3.0% 이하가 잔류됨이 결정될 때까지, IPC에 의해 분석하였다. 이어서, 벤질 알콜 (4.64 kg, 1.3 당량)을 반응기에 천천히 충전하고, 25℃ 미만의 온도에서 유지하였다. 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하고, 매시간 샘플링하고, 메탄올로 켄칭하고, 중간체의 양이 2.0% 이하가 될 때까지, IPC에 의해 분석하였다. 물 (3 부피)을 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 교반하고, 이때 상을 분리되게 하고, 유기 상을 수집하고, 1% HCl (3 부피)로 우선 세척하고, 이어서 2% 중탄산나트륨 (3 부피)로 세척하고, 최종적으로 물 (3 부피)로 세척하였다. 잔류 잔여물이 4 부피 이하가 될 때까지, 유기 상을 진공 하에 50℃ 미만의 온도에서 농축시켰다. MTBE (4 부피)를 반응기에 첨가하고, 잔류 잔여물이 4 부피 이하가 될 때까지, 혼합물을 진공 하에 50℃ 미만으로 다시 농축시켰다. MTBE (4 부피)를 다시 반응기에 첨가하고, 잔류 잔여물이 4 부피 이하가 될 때까지, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. MTBE 1 부피를 반응기에 첨가하고, 혼합물을 5-15℃의 온도에서 5시간에 걸쳐 교반하였다. 형성된 고체를 원심분리하고 여과에 의해 수집하였다. 300 L 반응기에 정제수 (86.25 L, 7.5 부피) 및 아세토니트릴 (28.75 L, 2.5 부피)을 충전하고, 이어서 고체를 이전 단계에서 단리하였다. 혼합물을 15-25℃의 온도에서 2-3시간 동안 교반하고, 이어서 원심분리하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 진공 오븐에서 35-45℃의 온도에서 12시간 동안 건조시켰다. 조 생성물 (9.83 kg, 67.8% 수율, 97.7% 순도)을 회백색 고체로서 단리하였다. 별개의 실행에서 제조된 것 (1.55 kg)에 더하여 이 생성물을 200 L 드럼에서 아세토니트릴 (20 L), 및 정제수 (60 L)의 혼합물에서 25℃에서 16시간 동안 교반함으로써 함께 정제하였다. 고체를 원심분리하고, 여과에 의해 수집하고, 진공 오븐에서 35-45℃에서 12시간 동안 건조시켰다. G-2-b의 총 전체 수율은 회백색 고체로서 11.18 kg (67.2% 수율, 98.9% 순도)이었다.

[0699] 단계 6. 벤질 2-{7-[(R)-2-(o-메톡시페닐)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)에틸]-2-브로모-3-메틸-4,6-디옥소-1-티아-5,7-디아자-5,7-디히드로인덴-5-일}-2-메틸프로피오네이트 (G-3-b)의 합성

[0700] 탄산세슘 (3369 g)을 진공 오븐에서 50-60℃에서 60시간 동안 건조시켰다. 질소 하에 100 L 유리 반응기에 건조된 탄산세슘 (3340 g)을 NMP 9.2 L와 함께 1 부분으로 첨가하였다. 72 L 유리 반응기에 NMP (15 L), (R)-G-1-a (3179 g) 및 G-2-b (3054 g)를 충전하고, 완전 용해가 관찰될 때까지, 혼합물을 교반하였다. 72 L 반응기 중 용액을 100 L 반응기에 옮기고, 추가의 NMP (6.1 L)를 사용하여 100 L 반응기에서 72 L 반응기의 잔류 함유물을 세정하였다. 이어서, 100 L 반응기 중 혼합물을 100℃로 가열하고, 그 온도에서 적어도 60시간 동안 교반하고, 그 후 HPLC에 의해 G-2-b 잔류물의 양은 10.6%이었다. 온도를 45-55℃로 감소시키고 정제수 (23 L)를 첨가하고, 전체 혼합물을 200 L 유리 반응기에 옮겼다. 추가의 정제수 (10 L), 및 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE, 31 L)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 정제수 (31 L)로 세척하였다. 수성 상을 반응기에 되돌리고, MTBE (31 L)로 세척하고, 15분 동안 교반하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 L의 2 부분)로 세척하고, 100 L 반응기에 옮겼다. 유기 혼합물을 진공 하에 70℃에서 15 L의 부피로 농축시켰다. 에탄올 (31 L)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 70℃에서 21 L 의 부피로 농축시키고, 에탄올을 첨가하고 농축을 1회 더 반복하였다. 혼합물을 70-80℃로 가열하고, 완전 용해가 관찰될 때까지 교반하였다. 온도를 45-55℃로 4시간에 걸쳐 감소시키고, 그 온도를 5시간 동안 유지하였다. 이어서, 온도를 15-25℃로 적어도 3시간에 걸쳐 감소시키고, 그 온도에서 3시간 동안 유지하였다. 형성된 고체를 진공 하에 여과하고, 에탄올 (6.1 L)로 세정하였다. 생성된 고체를 진공 오븐에서 35-45℃에서 28시간 동안 건조시켜, G-3-b (2993 g, 64% 수율)를 수득하였다.

[0701] 단계 7. G-4-b의 합성

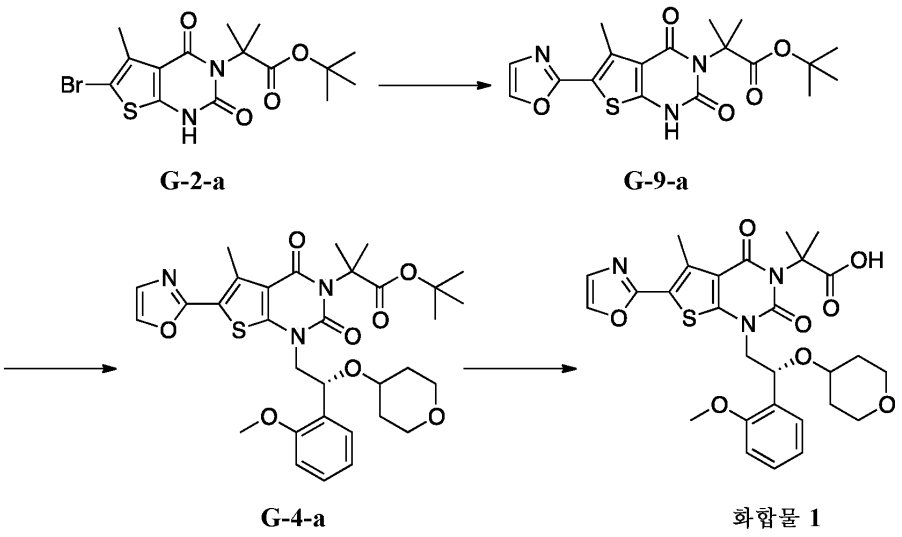
[0702] 질소 하에 교반하면서 72 L 유리 반응기에 THF (37 L) 및 옥사졸 (918 g)를 충전하고, 온도를 -80 내지 -60℃로 감소시켰다. 헥산 (3.98 kg, 실온에서 저장됨) 중 2.5 M n-부틸리튬을 반응기에 첨가하고, 반응의 온도를 -60℃ 미만으로 유지시켰다. 혼합물을 이 온도에서 90분 동안 교반하였다. 염화아연 (II) (5059 g)을 8 부분으로 첨가하고, 혼합물의 온도를 -60℃ 미만으로 유지시키고, 혼합물을 그 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 냉각 조를 제거함으로써 10-20℃로 가온하였다. 72 L 반응기의 함유물을 질소 하에 100 L 유리 반응기에 옮기고, 100 L 반응기에서 THF (4145 mL)를 사용하여 72 L 반응기로부터의 잔류물을 세정하였다. 혼합물을 교반하고, 온도를 10-20℃로 조정하였다. 중간체 G-4-b (4192 g, 1.0 당량)를 반응기에 이어서 $Pd(PPh_3)_4$ (357 g)를 첨가하고, 온도를 55-65℃로 조정하고, 혼합물을 그 온도에서 12시간 동안 교반하고, 이때 G-4-b 잔류물의 양이 HPLC에 의해 0.07% 이하가 되는 것으로 결정되었다. 온도를 15-25℃로 감소시키고, 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE, 41 L) 및 정제수 (21 L)와 함께 200 L 반응기에 옮겼다. 혼합물을 18분 동안 교반하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 MTBE (41 L) 및 포화 염화암모늄 (41 L)과 교반하고, 상을 분리하고, 유기 상을 다시 포

화 염화암모늄 (21 L)으로 세척하고, 이어서 2N HCl (21 L)로 세척하고, 정제수 (각각 21 L)로 2회 세척하였다. 유기 층을 100 L 반응기에 옮기고, 진공 하에 70℃에서 41 L의 부피로 농축시켰다. 혼합물을 15-25℃로 냉각시키고, 75 L 반응기로 옮기고, 활성탄 (다르코 G 60, 829 g)으로 처리하고, 적어도 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 규조토 (셀라이트, 2520 g)를 통해 여과하고, MTBE (13 L)에 슬러리화하고, 반응기를 MTBE (21 L)로 세정하였다. 여과물을 진공 하에 70℃에서 29 L의 부피로 농축시키고, 이어서 에탄올 (41 L)로 2회 희석하고, 29 L의 부피로 농축시켰다. 온도를 79℃로 증가시키고, 이때 완전 용해가 관찰되었다. 이어서, 온도를 45-55℃로 5시간에 걸쳐 감소시키고, 그 온도에서 9시간 동안 유지하였다. 온도를 15-25℃로 적어도 3시간에 걸쳐 감소시키고, 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 2 부분의 에탄올 (각각 4150 mL)을 사용하여 반응기의 내용물을 필터에 세정하고, 필터 케이크를 세척하였다. 수집된 고체를 진공 오븐에서 45℃에서 18시간 동안 건조시켜, 조 G-4-b (3463 g)를 수득하였다. 조 생성물을 에탄올 (28 L) 및 정제수 (7 L)를 함유하는 100 L 반응기에 충전하고, 혼합물을 교반하면서 70℃로 가열하고, 이때 완전 용해가 관찰되었다. 혼합물을 45℃로 4.5시간에 걸쳐 냉각시키고, 그 온도를 6시간 동안 유지하였다. 이어서, 혼합물 20℃로 5시간에 걸쳐 냉각시키고, 그 온도를 3시간 동안 유지하고, 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 반응기의 내용물을 필터로 에탄올 (2770 mL) 및 정제수 (693 mL)에 의해 세척하였다. 정제된 고체를 진공 오븐에서 45℃에서 20시간 동안 건조시켜 정제된 G-4-b (4116 g, 75% 수율)를 수득하였다.

[0703] 단계 8. G-4-b로부터의 화합물 1의 합성

[0704] 20 L 오토클레이브에 THF (15 L) 및 G-4-b (1503 g, 1.0 당량)를 충전하였다. 10% 탄소 상 팔라듐 (76 g, 건조 기준)을 첨가하고, 오토클레이브를 3회 퍼징하고, 각 회마다 15 p.s.i. 질소로 재충전하고, 이어서 5회 퍼징하고, 각 회마다 19 p.s.i. 수소 기체로 재충전하였다. 혼합물을 19 p.s.i. 수소 하에 7시간 동안 교반하고, 오토클레이브를 퍼징하고, 질소로 재충전하였다. 혼합물을 규조토 (셀라이트, 1247 g)를 통해 여과하고, THF (6 L)에 슬러리화하고, 오토클레이브를 필터에 추가의 THF 3.8 L로 세정하였다. 제2 배치를 1538 g의 G-4-b를 사용하여 동일한 방식으로 처리하고, 둘 다의 배치로부터의 여과물을 합하고, 100 L 유리 반응기에 옮겼다. Si-티올 (실리사이클, 757 g)을 반응기에 첨가하고, 온도를 35-45℃로 조정하고, 그 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 온도를 15-25℃로 조정하고, 혼합물을 규조토 (셀라이트, 1091 g)를 통해 여과하고, THF 8 L에 슬러리화하였다. 반응기를 추가의 THF (15 L)로 필터에 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 35-40℃의 온도에서 농축 건조시켰다. MTBE (30 L)를 첨가하여 잔류물을 용해시키고, 이어서 정제수 (30 L)를 첨가하고, 혼합물을 2N 수성 수산화나트륨 (2.8 L)에 의해 pH 13로 조정하고, 15분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 2N HCl (3.5 L)에 의해 pH 1로 조정하였다. 수성 혼합물을 2 부분의 디클로로메탄 (각각 30 L)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 정제수 (3.8 L)로 세척하였다. 유기 층을 진공 하에 35-40℃에서 농축시켜, 조 화합물 1 (3614 g)을 수득하였다. 조 생성물을 아세토니트릴 (18 L)과 합하고, 완전 용해가 관찰될 때까지, 교반하면서 75-85℃로 가열하였다. 정제수 (18 L)를 첨가하고, 혼합물을 다시 75-85℃로 가열하였다. 이어서, 온도를 15-25℃로 1시간에 걸쳐 감소시켰다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 아세토니트릴 (3614 g) 및 정제수 (3614 g)로 세척하였다. 수집된 고체를 진공 오븐에서 35℃에서 21시간 동안 건조시켜, 중간 순도의 화합물 1 (2220 g)을 수득하였다. 이 물질을 에탄올 (15.5 L) 및 정제수 (6.7 L)에 현탁시키고, 완전 용해가 관찰될 때까지, 교반하면서 76℃로 가열하였다. 온도를 50℃로 4시간에 걸쳐 감소시키고, 그 온도를 추가의 3시간 동안 유지하였다. 온도를 20℃로 3시간에 걸쳐 감소시키고, 이어서 그 온도에서 추가의 6시간 동안 유지하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 에탄올 (2664 mL) 및 정제수 (1.8 L)로 세척하였다. 고체를 진공 오븐에서 45℃에서 26시간 동안 건조시켜, 순수한 화합물 1 1895 g (71% 수율)을 수득하였다.

[0705] 실시예 36. 화합물 1의 합성 - 경로 B



[0706]

[0707] 단계 1. tert-부틸 2-메틸-2-[3-메틸-2-(1,3-옥사졸-2-일)-4,6-디옥소-1-티아-5,7-디아자-5,7-디히드로인덴-5-일]프로피오네이트 (G-9-a)의 합성

[0708] 질소 하에 유리 반응기에 THF (10 부피, 칼 피셔에 의한 0.01% 물), 및 옥사졸 (380.6 g, 4.0 당량, 칼 피셔에 의한 0.05% 물)을 충전하였다. 혼합물을 -70 내지 -80℃로 냉각시키고, n-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 2.65 L, 4.8 당량)을 첨가하여 온도를 -70 내지 -80℃에서 유지하고, 혼합물을 그 온도에서 추가의 1시간 동안 교반하였다. 염화아연 (II) (1500 g, 8.0 당량)을 배치에 첨가하여, 온도를 -70 내지 -80℃에서 유지하였다. 이어서, 혼합물을 15-25℃로 가온하고, 혼합물을 추가의 2시간 동안 그 온도에서 교반하였다. $Pd(PPh_3)_4$ (79.5 g, 0.05 당량) 및 G-2-a (556.5 g, 1.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 60℃로 가열하고, 그 온도에서 27시간 동안 유지하였다. HPLC에 의해 G-2-a 잔류물이 5.0% 미만임이 결정되면, 반응물을 30-40℃로 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 THF (2 부피)로 세척하고, 합한 여과물을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 포화 수성 염화암모늄 (10 부피), 및 메탄올 (10 부피)을 잔류물에 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 필터 케이크를 메탄올 (5 부피) 및 정제수 (1 부피)로 슬러리화하고, 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 오븐에서 35-45℃에서 일정한 중량으로 건조시켰다. 건조된 고체를 1N HCl (15-20 부피)에 24시간 동안 슬러리화하고, 고체를 여과로 다시 수집하고, 여과물의 pH가 pH 7에 도달할 때까지, 필터 케이크를 정제수로 세척하였다. 수집된 고체를 진공 오븐에서 35-45℃에서 일정한 중량으로 건조시켰다. 건조된 고체를 아세토니트릴 (8 부피)에 80℃에서 30분 동안 슬러리화하고, 이어서 혼합물을 20-30℃로 냉각시키고, 3시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세토니트릴 (2 부피)로 세척하고, 이어서 진공 오븐에서 35-45℃에서 일정한 중량로 건조시켜 순수한 G-9-a를 수득하였다.

[0709] G-9-a의 대안적 합성 2

[0710] 반응기에 THF (482 mL, 6.9 v/w G-2-a) 및 옥사졸 (36.08 g, 0.51 w/w G-2-a, 3 당량)을 합하였다. 함유물을 약 -20℃로 냉각시키고, THF (304.8 g, 4.4 w/w G-2-a, 3.6 당량) 중 2M 이소프로필마그네슘 클로라이드를 적가방식으로 충전하고, 반응 내용물을 약 -10℃ 이하로 유지하였다. 첨가가 완료되면, 반응기를 약 -15℃로 1회 더 냉각시키고, THF (35.1 g, 0.5 w/w G-2-a)를 사용하여 그리냐르 용액을 세정하였다. 용액을 약 -20℃로 냉각하고, 염화아연 (141.8 g, 2 w/w G-2-a, 6 당량)을 조금씩 충전하고, 반응 내용물을 약 -10℃ 이하로 유지하였다. 첨가가 완료되면, 반응 내용물을 약 22℃로 약 1시간에 걸쳐 가온하였다. 반응물에 G-2-a (70.0 g)를 충전하고, THF (35.4 g, 0.5 w/w G-2-a)를 사용하여 이 물질을 반응기에 세정하였다. 반응기의 내용물을 약 60℃로 조정하고, THF (142 mL, 2 v/w G-2-a) 중 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (10.05 g, 0.14 w/w G-2-a, 0.05 당량)의 슬러리를 충전하였다. 슬러리를 THF (39.4 mL, 0.5 v/w G-2-a)로 세정하고, 함유물을 약 65℃로 약 6시간 동안 증가시켰다. 반응기의 내용물을 약 20℃로 조정하고, 2-메틸테트라히드로푸란 (662 mL, 9.5 v/w G-2-a) 중 아세트산 (38.8 g, 0.55 w/w G-2-a, 3.7 당량)의 용액을 약 3시간 이상에 걸쳐 충전하였다. 이어서, 반응 내용물을 진공 하에 약 14V로 농축한 후, 여과하였다. 반응기를 물 (525 mL, 7.5 v/w G-2-a)로 충전하고, 이어서 이를 필터로 옮기고, 필터 케이크를 슬러리화하는데 사용하였다. 슬러리를 여과하고, 생성된

케이크를 물로 연속적으로 세척하여 염을 제거하였다. 이어서, 고체를 필터로부터 제거하고, 반응기에서 아세토니트릴 (1046 mL, 15 v/w G-2-a)과 합하였다. 반응기 함유물을 환류로 약 2시간 동안 가열하고, 이어서 약 0℃로 약 4시간에 걸쳐 냉각시키고, 약 0℃에서 유지하였다. 슬러리를 여과하였다. 필터 케이크를 2 부분의 아세토니트릴 (2 x 143 mL, 2 v/w G-2-a)로 세척하고, 이어서 건조시켜 G-9-a를 수득하였다.

[0711] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H).

[0712] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 팔라듐 촉매를 건조 고체로서 직접 반응 혼합물에 첨가할 수 있는 경우에 수행할 수 있다.

[0713] G-9-a의 대안적 합성 3

[0714] 반응기에 THF (395 mL, 7.9 v/w G-2-a) 및 옥사졸 (25.6 g, 0.51 w/w G-2-a, 3 당량)을 합하였다. 함유물을 약 -20℃로 냉각시키고, THF (191.4 g, 3.9 w/w G-2-a, 3.2 당량) 중 2M 이소프로필마그네슘 클로라이드를 적가방식으로 충전하고, 반응 내용물을 약 -10℃ 이하에서 유지시켰다. 첨가가 완료되면, 반응기를 약 -15℃로 1회 더 냉각시키고, 2-메틸테트라히드로푸란 (349 mL, 7 v/w) 중 염화아연 (102.0 g, 2 w/w G-2-a, 6 당량)의 사전-제조 용액을 충전하고, 반응 내용물을 약 -10℃ 이하에서 유지하였다. 첨가가 완료되면, THF (22.07 g, 0.45 w/w G-2-a)를 충전하고, 반응 내용물을 약 22℃로 약 1시간에 걸쳐 가온하였다. 반응물에 G-2-a (50.05 g)를 충전하고, THF (22.1 g, 0.45 w/w G-2-a)를 사용하여 이 물질을 반응기에서 세정하였다. 반응기의 내용물을 약 45℃로 조정하고, 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (10.05 g, 0.14 w/w G-2-a, 0.05 당량)을 충전하였다. 반응기 함유물을 약 65℃로 약 6시간 동안 가열하였다. 반응기의 내용물을 약 20℃로 조정하고, 반응 혼합물을 여과하고, THF (2 x 113 mL, 2.26 v/w G-2-a)로 2회 세정하였다. 반응기 중의 여과물을 아세트산 (27.6 g, 0.55 w/w G-2-a, 3.7 당량)으로 약 3시간 이상에 걸쳐 충전하였다. 함유물을 22℃에서 약 8시간 동안 숙성시킨 후, 약 6 부피로 농축시켰다. 반응기를 메탄올 (249 mL, 5 v/w G-2-a)로 약 3시간 이상에 걸쳐 충전하였다. 이어서, 반응기 함유물을 20℃에서 약 12시간 동안 숙성시킨 후, 약 -15℃로 약 6시간에 걸쳐 냉각시키고, 약 -15℃에서 유지하였다. 슬러리를 여과하였다. 필터 케이크를 2 부분의 메탄올 (2 x 101 mL, 2 v/w G-2-a), 1 부분의 아세토니트릴 (100 mL, 2 v/w G-2-a)로 세척하고, 이어서 건조시켜 G-9-a를 수득하였다.

[0715] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H).

[0716] G-9-a의 대안적 합성 4

[0717] 반응기에 THF (80.5 mL, 8 v/w G-2-a), 옥사졸 (5.18 g, 0.51 w/w G-2-a, 3 당량) 및 염화리튬 (3.80 g, 0.38 w/w G-2-a, 3.6 당량)을 충전하였다. 함유물을 약 -20℃로 냉각시키고, THF (43.1 g, 4.31 w/w G-2-a, 3.6 당량) 중 2M 이소프로필마그네슘 클로라이드를 적가방식으로 충전하고, 반응 내용물을 약 -10℃ 이하로 유지하였다. 첨가가 완료되면, 반응기를 약 -20℃로 1회 더 냉각시키고, 1.9 mol/L 염화아연 (78 mL, 7.8 w/w G-2-a, 6 당량)을 충전하고, 반응 내용물을 약 -10℃ 이하로 유지하였다. 첨가가 완료되면, 반응 내용물을 약 22℃로 약 30분에 걸쳐 가온하고, 약 45분 동안 숙성시켰다. 반응물에 G-2-a (9.94 g)를 충전하고, 반응기의 내용물을 약 45℃로 조정하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (1.39 g, 0.14 w/w G-2-a, 0.05 당량) 및 THF (9.67 mL, 1 v/w G-2-a)를 충전하였다. 함유물을 약 65℃로 약 12시간 동안 조정하였다. 반응기의 내용물을 약 20℃로 조정하고, 2-메틸테트라히드로푸란 (17.5 mL, 1.7 v/w G-2-a) 중 아세트산 (5.52 g, 0.55 w/w G-2-a, 3.7 당량)의 용액을 약 3시간 이상에 걸쳐 충전하고, 숙성시켰다. 이어서, 반응 내용물을 진공 하에 약 14V로 농축시켰다. 슬러리를 약 45℃로 약 1시간 동안 가온하고, 약 20℃로 약 2시간에 걸쳐 냉각시키고, 약 20℃에서 숙성시키고, 약 0℃로 약 4시간에 걸쳐 냉각시키고, 숙성시켰다. 슬러리를 약 0℃에서 여과하고, 필터 케이크를 반응기에 되돌렸다. 이어서, 물 (149.92 mL, 15 v/w G-2-a)을 충전하고, 슬러리를 약 20℃에서 약 1시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 필터 케이크를 물로 2회 세척한 후, 진공 하에 약 40℃에서 건조시켰다. 건조 고체를 아세토니트릴 (149 mL, 15 v/w G-2-a)로 반응기에 충전하고, 환류 (약 77 내지 80℃)로 약 2시간 동안 가열하고, 이어서 0℃로 약 4시간에 걸쳐 냉각시키고, 약 1시간 동안 숙성시킨 후, 여과하였다. 필터 케이크를 아세토니트릴로 2회 세척한 후, 진공 하에 약 40℃에서 건조시켜 G-9-a를 수득하였다.

[0718] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H).

[0719] G-9-a의 대안적 합성 5

[0720] 옥사졸 (1.76 g, 0.51 w/w G-2-a, 2 당량) 및 THF (12.5 mL, 2.5 v/w G-2-a)를 반응기에 충전하고, 함유물을 약 0℃로 냉각시켰다. TMPZnCl·LiCl (33 mL, 6.6 v/w G-2-a, 2.4 당량)을 충전하여 내부 온도는 약 < 5℃가 되었다. 개별 반응기에서, G-2-a (5.03 g) 및 THF (40.0 mL, 8 v/w G-2-a)를 반응기에 충전하고, 약 0℃로 냉각시켰다. TMPZnCl·LiCl (16 mL, 3.2 v/w G-2-a, 1.2 당량)을 충전하여 내부 온도는 약 < 5℃가 되었다. 용액을 약 0℃에서 약 1시간 동한 숙성시킨 후, 약 20℃로 가온하고, 그 온도에서 숙성시켰다. G-2-a의 용액을 옥사졸 용액에 옮겼다. $ZnCl_2$ (6.80 g, 1.36 w/w G-2-a, 4 당량)를 반응 혼합물에 충전하고, 함유물을 환류 (약 65 내지 70℃)로 조정하였다. 이어서, t-BuXPhos Pd G3 전촉매 (0.40 g, 0.08 w/w G-2-a, 0.04 당량)를 THF (10.0 mL, 2 mL/g) 중 슬러리로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 약 60분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 20℃로 냉각시키고, 진공 하에 약 10V 포트 부피로 증류시켰다. 진한 반응 혼합물을 수성 HCl 용액 (125 mL, 1N HCl, 25 v/w G-2-a)에 천천히 켄칭하고, 약 17시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 물로 3회 세척 (각각 약 50 mL 세척액, 5 v/w G-2-a)하여 중화하였다. 필터 케이크를 진공 하에 약 40℃에서 건조시켰다. 건조 고체를 반응기에 아세토니트릴 (75.0 mL, 15 v/w G-2-a)로 충전하고, 환류 (약 77 내지 80℃)로 약 90분 동안 가열하고, 이어서 약 20℃로 약 4시간에 걸쳐 냉각시키고, 약 17시간 동안 숙성시킨 후, 여과하였다. 필터 케이크를 아세토니트릴 (각각 약 10 mL 세척액, 2 v/w G-2-a)로 2회 세척한 후, 진공 하에 약 40℃에서 건조시켜 G-9-a를 수득하였다.

[0721] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H).

[0722] G-9-a의 대안적 합성 6

[0723] 옥사졸 (3.38 g, 0.51 w/w G-2-a, 3 당량)을 THF (40.0 mL, 6 v/w G-2-a)를 함유하는 반응기에 충전하고, 함유물을 약 -15℃로 냉각시켰다. TMPMgCl·LiCl (68 mL, 10.5 w/w G-2-a, 0.85 mol/L, 3.6 당량)의 새로이 제조된 용액을 충전하여 내부 온도는 약 -10℃ 미만이 되었다. 온도를 약 -20℃로 조정하고, 2-메틸테트라히드로푸란 중 $ZnCl_2$ (51 mL, 7.8 v/w G-2-a, 1.9 mol/L, 6.0 당량)의 새로이 제조된 용액을 충전하여 내부 온도는 약 -10℃ 미만이 되었다. 반응 혼합물을 약 20℃로 약 30분에 걸쳐 가온하고, 숙성시켰다. G-2-a (6.47 g)를 충전하고, 반응 혼합물을 약 45℃로 가온하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐 (0) (0.92 g, 0.14 w/w G-2-a, 0.05 당량)을 충전하고, THF (6.3 mL, 1 v/w G-2-a)로 세정하였다. 온도를 약 65℃로 조정하고, 약 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 온도를 약 20℃로 조정하고, 2-메틸테트라히드로푸란 (11.0 mL, 1.7 v/w G-2-a) 중 아세트산 (3.56 g, 0.55 w/w G-2-a, 3.7 당량)의 새로이 제조된 용액을 약 3시간에 걸쳐 첨가하였다. 슬러리를 추가의 약 4시간 숙성시킨 후, 진공 하에 약 14V 포트 부피로 증류시켰다. 슬러리를 약 45℃로 약 1시간 동안 가온하고, 약 20℃로 약 2시간에 걸쳐 냉각하고, 약 20℃에서 약 6시간 동안 숙성시키고, 약 0℃로 약 4시간에 걸쳐 냉각시키고, 약 8시간 동안 숙성시켰다. 슬러리를 약 0℃에서 여과하고, 필터 케이크를 반응기에 되돌렸다. 이어서, 물 (97.52 g, 15 v/w G-2-a)을 충전하고, 슬러리를 약 20℃에서 약 4시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 필터 케이크를 물 (각각 약 13 mL 세척액, 2 v/w G-2-a)로 2회 세척한 후, 건조시켜 G-9-a를 수득하였다.

[0724] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H).

[0725] 단계 2. tert-부틸 2-{7-[(R)-2-(o-메톡시페닐)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)에틸]-3-메틸-2-(1,3-옥사졸-2-일)-4,6-디옥소-1-티아-5,7-디아자-5,7-디히드로인덴-5-일}-2-메틸프로피오네이트 (G-4-a)의 합성

[0726] 질소 하에 유리 반응기에 G-9-a (150.0 g, 1.0 당량) 및 NMP (3 부피)에 이어서, G-1-a (1.10 당량) 및 탄산칼륨 (1.05 당량)을 충전하였다. 혼합물을 130℃로 가열하고, 그 온도에서 16시간 동안 교반하였다. HPLC에 의해 G-9-a 잔류물의 4.6% 미만임이 결정되면, 반응물을 25-35℃로 냉각하고, 정제수 (20 부피)를 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 정제수 (5 부피)로 세척하고, 이어서 진공 하에 실온에서 건조시켰다. 조 생성물을 메탄올 (8 부피)에 슬러리화하고, 혼합물을 환류로 가열하고, 이어서 15-25℃로 냉각시켰다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하여, 정제된 G-4-a (170.7 g, 71.2% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0727] G-4-a의 대안적 합성

[0728] (R)-G-6-a 원액 (상기 논의된 (R)-G-1-a의 대안적 합성에 따라 제조된 바와 같음) (89.34 g 용액, 21.67% (R)-G-1-a wt%, 1.2 당량)의 원액을 G-9-a (20.00 g, 1.0 당량)를 함유하는 반응기에 충전하고, 이어서 NMP (3.0 g, 0.15 v/w G-9-a)로 세정하고, 탄산칼륨 (7.4 g, 0.37 w/w G-9-a, 1.05 당량)을 첨가하였다. 함유물을 약 115℃로 가열하고, 반응이 완료되었다고 여겨질 때, 최소 약 22시간 동안 교반하였다. 함유물을 약 30℃로 냉각시키고, 이어서 음용수 (200.0 g, 10 v/w G-9-a)에 천천히 첨가하였다. 이어서, 디클로로메탄 (211.6 g, 8 v/w G-9-a)을 첨가하고, 용액을 약 22℃에서 약 30분 동안 교반하였다. 교반을 중지하고, 용액을 가라앉게 하였다. 하부 유기 층을 수집하고, 상부 수성 층을 디클로로메탄 (211.6 g, 8 v/w G-9-a)으로 약 22℃에서 약 30분 동안 추출하였다. 교반을 다시 중지하고, 용액을 가라앉게 하였다. 상부 수성 층을 제거하고, 하부 유기 층을 또 다른 유기 층과 합하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 약 3V 내지 약 4V 포트 부피로 증류시켰다. 메탄올 (130.0 g, 8 v/w G-9-a)을 첨가하고, 용액을 약 3V 내지 약 4V 포트 부피로 증류시켰다. 메탄올 (79.6 g, 5 v/w G-9-a)을 첨가하고, 슬러리를 환류 (약 63 내지 69℃)로 약 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 슬러리를 약 0℃로 냉각시키고, 여과시켰다. 필터 케이크를 메탄올 (31.60 g, 2 v/w G-9-a)로 약 0℃에서 세척하고, 건조시켜 G-4-a를 수득하였다.

[0729] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 4.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.73(m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.46 (s, 9H) 1.46-1.37 (m, 1H).

[0730] 단계 3. 화합물 1의 합성

[0731] 질소 하에 유리 반응기에 9 M aq. H_2SO_4 (5 부피) 및 이소프로필 알콜 (5 부피)을 충전하고, 혼합물을 5-10℃로 냉각시켰다. G-4-a (150.0 g, 1.0 당량)를 첨가하여 혼합물의 온도를 5-10℃로 유지하고, 반응물을 그 온도에서 20시간 동안 교반하였다. HPLC에 의해 출발 G-4-a의 0.3% 이하가 잔류됨이 결정되면, 혼합물을 정제수 (20 부피)에 적가방식으로 붓고, 1시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 정제수 (5 부피)로 세척하였다. 케이크를 정제수 (10 부피)에 재현탁시키고, 수성 수산화나트륨 (20% w/w)에 의해 8-9로 pH를 조정하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (5 부피의 3 부분)로 추출하고, 수성 층을 4 M HCl에 의해 pH 4-5로 산성화하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (10 부피의 3 부분)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에탄올/물 (7:3, 10 부피)에 70-80℃에서 용해시키고, 생성된 용액을 50℃로 4시간에 걸쳐 냉각시키고, 그 온도에서 밤새 유지하였다. 이어서, 용액을 20℃로 3시간에 걸쳐 냉각시키고, 그 온도에서 적어도 3시간 동안 유지하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 에탄올/물 (7:3, 2 부피)로 세척하고, 이어서 진공 하에 일정한 중량으로 건조시켜, 정제된 화합물 1 (110.0 g, 80.5% 수율, HPLC에 의한 >99% 순도, NMR)을 수득하였다.

[0732] 화합물 1의 대안적 합성

[0733] 진한 황산 (47 g, 4.7 w/w G-4-a)을 물 (12 g, 1.2 v/w G-4-a)에 첨가함으로써 황산 용액을 제조하고, 이어서 물 (15 g, 1.5 v/w G-4-a)로 세정하였다. 2-프로판올 (37 g, 4.7 v/w G-4-a)을 약 9℃에서 황산 용액을 함유하는 반응기에 천천히 충전하고, 반응 내용물을 약 40℃ 이하에서 유지하고, 용액을 약 5℃로 냉각시켰다. G-4-a (10 g, 1.0 당량)를 용액에 충전하고, 이어서 2-프로판올 (2 g, 0.25 v/w G-4-a)로 세정하였다. 함유물을 약 7℃로 냉각시키고, 최소 약 21시간 동안 교반하였다. 함유물을 물에 천천히 첨가하고, 슬러리를 약 30분 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 세척하고, 진공 하에 약 4시간 동안 건조시켰다. 조 습윤 케이크를 반응기에 다시 충전하고, 이어서 에틸 아세테이트 (40 g, 4.4 v/w G-4-a) 및 물 (100 g, 10 v/w G-4-a)을 첨가하였다. 슬러리를 약 22℃에서 약 20 wt% 수산화나트륨 용액에 의해 pH를 약 8-9로 조정하고, 이어서 약 22℃에서 약 30분 동안 교반하였다. 용액을 가라앉게 하였다. 상부 유기 층을 수집하고, 하부 수성 층을 에틸 아세테이트 (40 g, 4.4 v/w G-4-a)로 약 22℃에서 약 30분 동안 세척하였다. 용액을 가라앉게 하고, 상부 유기 층을 제거하였다. 이어서, 2-메틸테트라히드로푸란 (86 g, 10 v/w G-4-a)을 첨가하고, 약 22℃에서 약 4 N HCl 용액에 의해 약 4-5로 pH를 조정하였다. 용액을 약 22℃에서 약 30분 동안 교반하고, 이어서 가라앉게 하였다. 하부 수성 층을 2-메틸테트라히드로푸란 (52 g, 6 v/w G-4-a)으로 약 22℃에서 약 30분 동안 추출하였다. 용액을 가라앉게 한 후, 하부 수성 층을 제거하였다. 유기 층을 합하고, 진공 (약 ≤ 45℃에서 재킷) 하에 약 4V 포트 부피로 증류시켰다. 에탄올 (55.4 g, 7 v/w G-4-a)을 첨가하고, 반응물을 증류시켰다 (2회 반복). 에탄올 (23.7 g,3 v/w G-4-a)을 다시 첨가하고, 이어서 물 (30 g, 3 v/w G-4-a)을 첨가하였다. 반응

물을 약 75℃로 가열하고, 이어서 약 50℃로 약 4시간에 걸쳐 냉각시키고, 이어서 약 0℃로 약 5시간에 걸쳐 냉각시켰다. 이어서, 반응물을 숙성시키고, 여과하고, 케이크를 에탄올 (9.5 g, 1.2 v/w G-4-a) 및 물 (6 g, 0.6 v/w G-4-a)의 사전에 냉각된 혼합물로 세척하였다. 생성된 필터 케이크를 세척하고 건조시켜 화합물 1을 수득하였다.

[0734] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 5.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 4.04 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 1H).

[0735] 실시예 37. 효소적 분해 스크린

[0736] 다양한 리파제 효소를 하기 절차에 따라 화학식 rac-G-5의 라세미 알콜의 동역학적 분해에서의 그의 유효성에 대해 검정하였다. 시험 기질 rac-G-5-a를 톨루엔 또는 MTBE에 1 당량의 아실 공여자 (비닐 아세테이트)와 함께 용해시켰다. 시험될 리파제 5-10 mg를 첨가하고, 혼합물을 3-10시간 동안 교반하며, 키랄 HPLC에 의한 분석을 위해 주기적으로 샘플링하였다. 하기 표 10은 효소적 분해 스크린의 결과를 보고한다. ND는 "결정되지 않음"을 의미한다.

[0737] 표 10. 효소적 분해 스크린의 결과

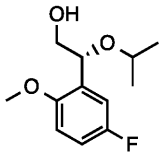
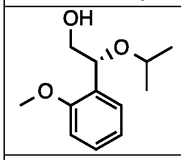
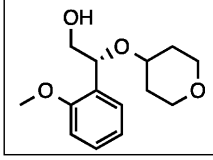
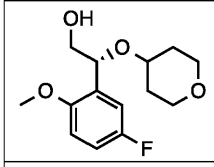
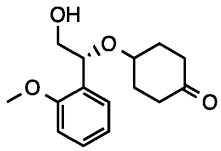
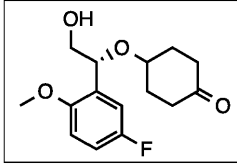
효소	% 남아있는 기질 (28h)	% 형성된 생성물 (아세테이트; 28h)	선택성 (% AUC, 220 nm)			
			R-아세테이트	S-아세테이트	R-알콜	S-알콜
리파제 OF	59.9	40.1	16.55	21.43	26.27	32.75
아실라제 (아마노)	> 95 %	< 5%	ND	ND	ND	ND
리파제 PS30	> 95 %	< 5%	ND	ND	ND	ND
CAL-B	21.4	78.6	48.87	30.25	0	20.26
리파제 PPL	> 95 %	< 5%	ND	ND	ND	ND
CAL-A	40.4	59.6	37.92	13.96	4.13	28.85
리파제 뮤코르 메이헤이	58.9	41.1	9.74	30.51	40.92	18.18

[0738]

[0739] 실시예 38. 효소적 분해 기질 스크린.

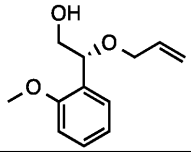
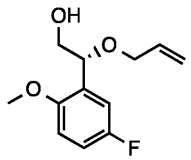
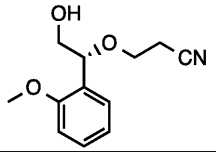
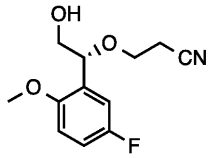
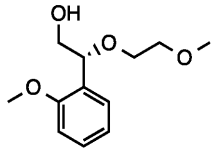
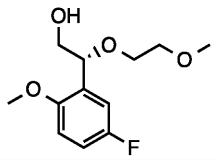
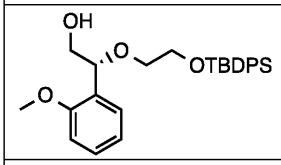
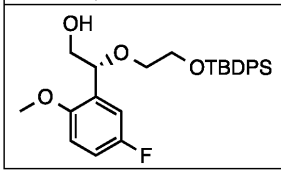
[0740] 또한, 실시예 37의 효소적 분해 및 가수분해를 화학식 rac-G-5의 광범위한 알콜 기질에서 수행하여 변환의 범위를 입증하였다. 하기 표 11은 기질 스크린의 결과를 보고한다.

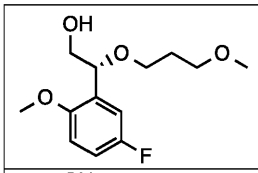
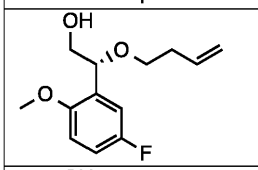
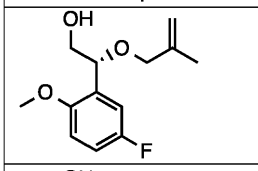
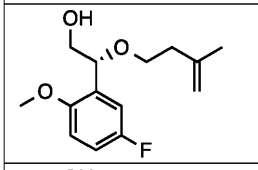
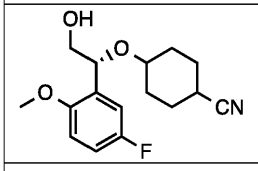
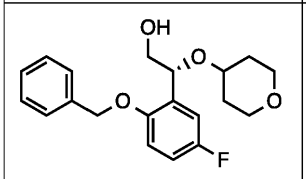
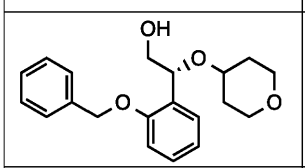
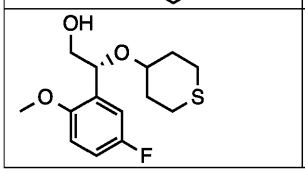
[0741] 표 11. 기질 스크린의 결과

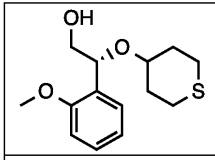
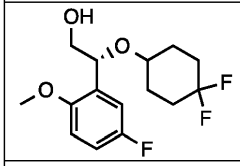
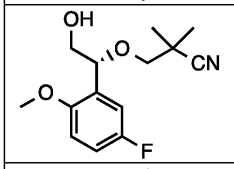
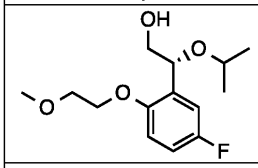
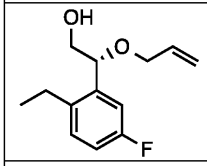
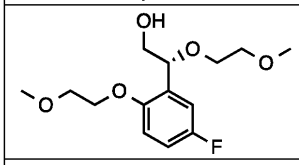
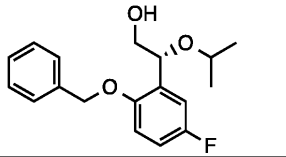
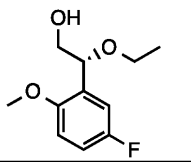
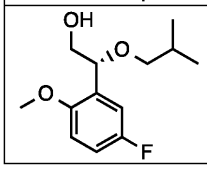
아실 기 가수분해에 따른 알콜 구조	알콜의 % e.e.
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100

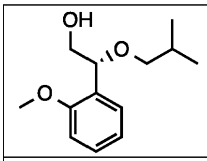
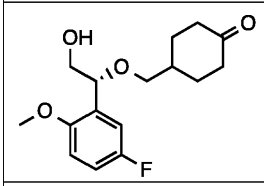
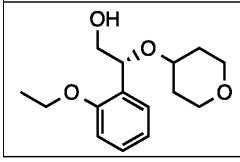
[0742]

[0743]

	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100

	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100

	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100

	95-100
	95-100
	95-100

[0744]

[0745] 실시예 39. 화합물 1의 연구

[0746] 화합물 1의 형태 I을 3종의 연구: 연구 A, 연구 B 및 연구 C에서 평가하였다.

[0747] 연구 A는 8명의 건강한 대상체 (군 당 6명은 활성제 및 2명은 위약 대조군)의 코호트에 대한 공복 상태에서의 30, 80, 200, 500, 800 및 1000 mg, 및 고 지방식 (섭식 상태) 후 200 mg의 안전성 및 내약성을 평가하였다.

[0748] 연구 B (8명의 대상체 (6명은 활성제 및 2명은 위약)의 다섯 (5)개의 코호트)는 50 mg 1일 2회 (BID) (매일 100 mg), 100 mg 1일 1회 (QD) (매일 100 mg), 100 mg BID (매일 200 mg), 200 mg QD (매일 200 mg) 또는 150 mg QD (매일 150 mg) 또는 매칭 위약을 평가하였다. 대상체는 연속 9일 동안의 화합물 1의 다중 경구 용량 또는 위약을 수용하고, 제10일의 아침에 화합물 1의 단일 경구 용량 또는 위약을 수용하였다. 용량은 식사 대략 30분 후에 투여하였다.

[0749] 연구 C는 위약과 비교하여 20, 50 또는 200 mg 화합물 1의 단일 경구 용량의 단편적 신생 지질생성 (DNL)에 대

한 영향을 평가하였다 (10명의 대상체의 3개의 코호트). DNL은, [^{13}C]아세테이트 및 질량 동위 원소 이성질체 분포 분석 (MIDA)을 사용하여 경구 프룩토스 (10시간에 걸쳐 30분 간격)에 반응하는 초저 밀도 지단백질 (VLDL)에서 팔미테이트의 신생 합성의 출현을 측정함으로써 평가하였다. 2회의 투약 기간은 [^{13}C]아세테이트 및 연구 의약의 휴약기를 위해 최소한 5일만큼 분리하였다.

[0750] 연구 A

[0751] 표 12는 연구 A의 공복 상태 하에 PK 파라미터 (평균)를 요약한다. 보고된 인자는 최대 약 2% 달라질 수 있다.

[0752] 섭식 상태 대 공복 상태 하에 화합물 1 200 mg 후의 혈장 화합물 1 AUCt 및 AUC∞의 비교는 80% 내지 125% 참조 구간 밖에 하한계를 갖는 90% 신뢰 구간을 결과로 하고, 기하 평균 비 (GMR)는 전체 혈장 화합물 1 노출이 공복 상태에 비해 섭식 상태 하에 단지 대략 9% 내지 14% 더 낮음을 나타내며, 이는 임상적으로 관련된 차이는 아닐 수 있다. 섭식 상태 대 공복 상태 하의 화합물 1 200 mg 후의 혈장 화합물 1 C_{max}의 비교는, 최대 혈장 화합물 1 노출이 공복 상태에 비해 섭식 상태 하에 대략 68% 더 낮음을 나타내었다. 혈장 화합물 1 농도 대 시간 프로파일은 공복 상태에 비해 섭식 상태 하에서 관찰된 제1 정량화가능한 농도에서의 지연 및 긴 흡수/분포 상을 나타내었다. 그러나, 평균 t½, CL/F 및 Vz/F 값, 및 중앙 t_{max} 값은 섭식 상태 및 공복 상태 하에 화합물 200 mg 투여된 후에 대등하였다.

[0753] 표 12. 건강한 지원자에 대한 경구 화합물 1의 단일 용량 후의 평균 (SD) 약동학적 파라미터

PK 파라미터	30 mg (n=6)	80 mg (n=6)	200 mg (n=6)	500 mg (n=6)	800 mg (n=6)	1000 mg (n=6)
$t_{1/2}$	4.5 ± 1.6	7 ± 2.8	12 ± 1.4	10.2 ± 2.1	8.2 ± 3.3	9.5 ± 2.6
t_{max} (hr)[a]	1.3 (0.23, 2.0)	1.8 (1.5, 2.0)	1.9 (1.0, 4.0)	1.9 (1.0, 3.0)	2.1 (1.0, 3.0)	2.4 (1.0, 4.0)
C_{max} (ng/mL)	80 ± 66	101 ± 48	416 ± 22	1112 ± 1149	2571 ± 1875	8375 ± 3207
AUC_{0-12} (h*ng/mL)	NC[b]	395 ± 198	1005 ± 545	1244 ± 547	NC[b]	NC[b]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	176 ± 104	363 ± 215	1209 ± 536	2931 ± 2438	6424 ± 3184	17419 ± 8403
AUC_{∞} (h*ng/mL)	179 ± 115	402 ± 225	1254 ± 616	2963 ± 2458	6464 ± 3186	17509 ± 8413
% 대사물 /모 물질 비	8.0%	6.6%	8.4%	5.9%	9.7%	5.6%

[0754]

[0755] [a] 평균 (최소, 최대)

[0756] [b] NC - 계산되지 않음

[0757] 연구 B

[0758] 표 13은 10일 후에 연구 B의 PK 파라미터를 요약한다. 보고된 인자는 최대 약 2% 달라질 수 있다.

[0759] 화합물 1의 최대 노출 (C_{max})은 제1일 내지 제10일에 일반적으로 증가하고, 전체 노출 (AUCt)은 제1일에 비해 제10일에 대략 1.5-3.0배 증가하였다. 평균 t½은 각 연구일에서의 용량 또는 요법과는 비의존적으로 2-배의 범위 내에 있었고, 가장 높은 용량 (200 mg QD)을 제외하고는 제1일에 비해 제10일에 더 긴 평균 반감기의 경향을 나타냈다.

[0760] 표 13. 화합물 1의 다중 용량 후의 약동학적 파라미터

PK 파라미터	50 mg BID (n=6)		100 mg QD (n=6)		100 mg BID (n=6)		150 mg QD (n=6)		200 mg QD (n=6)	
	제1일	제10일	제1일	제10일	제1일	제10일	제1일	제10일	제1일	제10일
$t_{1/2}$	3.5 ± 1.6	10.3 ± 6.7	4.3 ± 0.7	7.9 ± 4.5	5.6[a]	6.8 ± 1.6	3.9 ± 1.1	6.6 ± 2.8	5.9 ± 3.6	5.9 ± 1
t_{max}(hr)[b c]	2.4 (1.5,3)	4.5 (2,8)	3.3, (1,6)	4.5 (2,12)	5.2 (3,8)	5.2 (2,6)	3.3 (1,3)	6.5 (1,12)	4.7 (2,6)	3.7 (1.5,6)
C_{max} (ng/mL)[d]	41 ± 14	49 ± 15	65 ± 32	54 ± 22	61.6 ± 15	121 ± 56	94 ± 40	111 ± 52	152 ± 68	198 ± 87
AUC_{0-12} (h*ng/mL)	143 ± 29	ND[e]	234 ± 86	285 ± 115	345 ± 78	ND[e]	489 ± 218	637 ± 246	707 ± 191	1224 ± 362
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	143 ± 29	403 ± 104	268 ± 96	400 ± 181	345 ± 77	1122 ± 362	572 ± 247	933 ± 424	868 ± 220	2051 ± 819
AUC_{∞} (h*ng/mL)	178 ± 41	ND[e]	278 ± 110	ND[e]	671[a]	ND[e]	587 ± 254	ND[e]	979 ± 286	ND[e]
% 대사물 /모 물질 비	6.4%	7.2%	4.2%	7.3%	6.3%	5.0%	8.3%	6.2%	6.4%	5.2%

[0761]

[0762] [a] 1명의 대상체에게 이용가능한 값, 따라서 STD는 계산되지 않음

[0763] [b] t_{max} D10-정상 상태

[0764] [c] 평균 (최소, 최대)

[0765] [d] C_{max} D10 - 정상 상태

[0766] [e] ND - 행하지 않음

[0767] 연구 C

[0768] 연구 C에서, 평균 화합물 1 혈장 PK 파라미터는 하기와 같이 요약된다: 20 mg 용량에서, t_{max} (hr)[a]= 1.8 (1,3), C_{max} (ng/mL) = 15.5 ± 11.5, AUC_t (hr*mg/mL) = 40.0 ± 16.0, %대사물/모 물질 비 = 4.3%; 50 mg 용량에서, t_{max} (hr)[a]= 1.30 (0.99,2), C_{max} (ng/mL) = 36.5 ± 17.0, AUC_t (hr*mg/mL) = 98.8 ± 41.3, %대사물/모 물질 비 = 11%; 200 mg의 용량에서, t_{max} (hr)[a]= 2.0 (1.3), C_{max} (ng/mL) = 222 ± 196, AUCt (hr*mg/mL) = 518. ± 295, %대사물/모 물질 비 = 5.0%. [a] 평균 (Min, Max)를 나타낸다. 보고된 인자는 최대 약 2% 달라질 수 있다.

[0769] 실시예 40. 정상 간 기능 대상체 및 손상된 간 기능을 갖는 대상체에서의 화합물 1의 연구

[0770] 이 연구는 정상 간 기능 대상체 및 손상된 간 기능을 갖는 대상체에서 화합물 1의 형태 I을 평가하고, 정상 간 기능 대상체 및 손상된 간 기능을 갖는 대상체에서 화합물 1 단일-용량 투여의 안전성 및 내약성을 평가하였다.

[0771] 코호트는 하기와 같다: 코호트 1 (경도 간 손상)은 대략 20명의 대상체 (군 당 평가가능한 8명에 대해 군 당 10명 (경도 손상 대상체 및 매칭된 대조군))를 포함하고; 코호트 2 (중등도 간 손상)는 대략 20명의 대상체 (군 당 평가가능한 8명에 대해 군 당 10명 (중등도 손상 대상체 및 매칭된 대조군))를 포함하고; 코호트 3 (중증 간 손상)은 대략 20명의 대상체 (군 당 평가가능한 8명에 대해 군 당 10명 (중증 손상 대상체 및 매칭된 대조군))를 포함한다.

[0772] 적격 대상체는 경도 손상, 중등도 손상, 중증 손상, 및 정상 간 기능이 포함된 연령 18-70세의 남성 및 비-임신/비-수유 여성 대상체를 포함한다. 대상체는 현재 비-흡연자 (마지막 14일 내에 담배, 니코틴-함유 또는 THC 함유 제품을 전혀 사용하지 않음)일 것이다. 대조군 내의 각 대상체는 간 손상 군 중의 대상체와 연령 (± 10

세), 성별, 인종 및 체질량 지수 (± 15% 18 ≤ BMI ≤ 36 kg/m^2)에 대해 매칭될 것이다. 정상 간 기능을 갖는 대상체가 코호트들 간에 매칭된 대조군으로 기능할 수 있지만, 코호트 내의 간 손상된 대상체 1명에 대한 매칭된 대조군으로서 단지 기능할 수도 있다. 코호트 1 및 2는 평행하게 투여되고, 코호트 3 (중증 간 손상)을 위한 투여는 이전 코호트의 간 손상된 대상체로부터의 안전성 및 예비적 PK 데이터 (이용가능한 경우)를 재검토한 후에 진행할 수 있다. 코호트 1 및 2로부터의 안전성 및 PK 데이터의 누적된 재검토를 기초로, 코호트 3은 조사자 및 후원자의 판단 하에 개시할 수 있거나 또는 개시할 수 없다. 정상 간 기능을 갖는 대상체에서의 투여는 간 손상을 갖는 매칭된 대상체가 모든 제1일 PK 평가를 완료한 후에 (예를 들어, 투여 96시간 후) 시작될 것이다.

[0773] 적격 대상체는 다양한 정도의 간 손상 및 매칭된 건강한 대조군을 나타낼 수 있다. 간 손상을 갖는 그들 대상체는 미국 FDA 및 국제적 안내 문헌에 의해 권고된 바와 같이 간 손상에 대한 CPT 분류 체계를 근거로 하여 분류될 것이다 (미국보건사회복지부 식품 의약품국 의약품평가연구센터 (CDER); 생물의약품평가연구센터 (CBER) 2003). 차일드-퍼-투르코트 (CPT, Child-Pugh-Turcotte) 시스템 내에, 대상체는 고빌리루빈혈증, 저알부민혈증, 응고 시간에 대한 INR의 연장 , 복수, 및 간성 뇌병증의 존재 및 중증도를 평가하는 누적 점수를 기반으로 클래스 A, B 또는 C (CPT 클래스 A, B 또는 C)에 할당될 것이다. 간 손상의 분류는 하기와 같이 할당될 것이다: (1) 경도: 클래스 A, 5-6의 CPT 점수; (2) 중등도: 클래스 B, 7-9의 CPT 점수; 및 (3) 중증: 클래스 C, 10-15의 CPT 점수.

[0774] 또한, 간 손상을 갖는 대상체 및 건강한 매칭된 대조군을 등록시킬 수 있다. 대조군은 정상 간 기능을 갖는 매칭된 건강한 대상체로 구성될 수 있다.

[0775] 포함 기준

[0776] 예를 들어, 추가의 포함 기준이 사용될 수 있다:

[0777] ● 간 기능부전을 제외하고, 대상체는, 조사자의 견해에서, 의료 병력, 신체 검사, 활력 징후 및 스크리닝 실험실 평가에 기초하여 연구 참여를 위해 충분히 건강해야 함

[0778] ● 연구 약물 투여 (제1일) 전의 3개월 (또는 90 일) 내에 어떠한 임상적으로 유의한 변화를 전혀 갖지 않는 만성 (> 6개월) 안정형 간 손상 진단을 가질 수 있음

[0779] ● 스크리닝 시에 모든 하기 실험 파라미터를 충족시킬 수 있음:

[0780] ● 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (이전에 혈청 글루탐산 피루브산 트랜스아미나제 (ALT) 값 ≤ 10 x 정상 상한치 (ULN)

[0781] ● 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) 값 ≤ 10 x ULN

[0782] ● 절대 호중구 수 ≥ 1,000/mm^3

[0783] ● 혈소판 ≥ 25,000/mm^3

[0784] ● 헤모글로빈 ≥ 8 g/dL

[0785] ● α-태아단백질 ≤ 50 ng/mL

[0786] ● 경도 간 손상을 갖는 대상체는 스크리닝 시에 5-6의 차일드 퍼 투르코트 스케일의 점수를 가져야 함. 연구의 과정 동안 대상체의 점수가 변하는 경우, 스크리닝 시의 점수를 분류에 사용할 것임.

[0787] ● 중등도 간 손상을 갖는 대상체는 스크리닝 시에 7-9의 차일드 퍼 투르코트 스케일의 점수를 가져야 함. 연구의 과정 동안 대상체의 점수 변화가 있는 경우, 스크리닝 시의 점수가 분류에 사용될 것임.

[0788] ● 중증 간 손상을 갖는 대상체는 스크리닝 시에 10-15의 차일드 퍼 투르코트 스케일의 점수를 가지고 있어야 함. 연구의 과정 동안 대상체의 점수가 변하는 경우, 스크리닝 시의 점수가 분류에 사용될 것임.

[0789] ● 의약(들)이 필요하며 간 손상과는 연관되지 않은 동반이환 질환을 갖는 간 손상을 갖는 대상체는 스크리닝 전에 적어도 4주 (또는 5 반감기, 이 중 보다 긴 것) 동안 용량 변화 없이 의약(들)을 섭취하여야 함. 이 시간 동안의 투여량의 임의의 변화는 후원자에 의해 재검토 및 승인되어야 함.

[0790] 투약 및 투여

[0791] 제1일에 대상체는 20 mg 화합물 1 (2 x 10 mg 캡슐)의 단일 경구 용량을 경구로 수용할 것이다. 정상 간 기능을 갖는 대상체에서의 투여는 간 손상을 갖는 매칭된 대상체가 모든 제1일 PK 평가를 완료한 후 (예를 들어, 투여 96시간 후) 시작할 것이다. 코호트 1 및 2는 평행하게 투여되고, 코호트 3 (중증 간 손상)에 대한 투여는 이전 코호트에서 간 손상된 대상체로부터의 안전성 및 예비 PK 데이터 (이용가능한 경우)의 재검토 후에 진행할 수 있다. 코호트 1 및 2로부터의 안전성 및 PK 데이터의 누적된 재검토에 기초하여, 코호트 3은 조사자 및 후원자의 판단으로 개시할 수 있거나 개시할 수 없다. 약동학 평가 및 다른 평가를 (상술한 바와 같이) 수행할 수 있다.

[0792] 실시예 41. NASH를 갖는 대상체에서의 화합물 1의 연구

[0793] 이 연구는 NASH를 갖는 대상체에서 화합물 1의 형태 I의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하였다. 참여적격이려면, 대상체는 자기 공명 영상화 - 단백질 밀도 지방 분획 (MRI-PDFF) 및 자기 공명 탄성측정법 (MRE) 각각, 또는 NASH 및 비간경변 섬유증과 일치하는 병력적 간 생검에 의해 평가된 바와 같은 간 지방증 및 증가된 간 경직성을 가질 수 있다. 복수, 간성 뇌병증 또는 정맥류 출혈을 비롯한 대상부전성 간 질환의 병력을 갖는 어떤 대상체는 부적격일 수 있다.

[0794] 연구의 엔트리 기준을 충족시키는 대상체는 하기 논의된 바와 같이 3종의 상이한 치료군인 A, B 및 C 중 하나에 2:2:1 비로 무작위로 할당될 것이다. 무작위화는 의료 병력, 즉 당뇨병의 적응증에 대한 의약의 사용에 의해 결정되는 당뇨병의 존재 또는 부재 및 이전에 진단되지 않은 경우 스크리닝 실험실 값 (즉, 헤모글로빈 A1c ≥ 6.5% 또는 공복 혈장 글루코스 ≥ 126 mg/dL)을 기반으로 하여 계층화할 수 있다. 연구 약물을 기준선/방문 제1일로부터 총 12주 동안 투여할 것이다.

[0795] 5 mg의 화합물 1 또는 위약, 또는 10 mg의 화합물 1 또는 위약을 1일 1회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여할 수 있다. 연구 약물 투약 및 투여는 치료군 무작위화를 기초로 하기와 같이 일어날 수 있다:

[0796] ● 치료군 A: 경구로 1일 1회 투여된 화합물 1 5 mg;

[0797] ● 치료군 B: 경구로 1일 1회 투여된 화합물 1 20 mg;

[0798] ● 치료군 C: 경구로 1일 1회 투여된 위약.

[0799] 대상체는 하기 사항을 연구 동안 제0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24주에 평가할 수 있다:

[0800] ● QoL 설문지 (단축 서식 (36) 건강 설문 (SF-36), 세계 생산성 및 활성 손상 (WPAI), 및 만성 간 질환 설문지 (CLDQ)). 주 : QoL 설문지는 임의의 연구 절차 수행 전에 및 대상체가 건강 관리 제공자를 보기 전에 완료할 것을 권장한다.

[0801] ● 증상에 따른 신체 검사

[0802] ● 활력 징후, 허리둘레 및 체중 기록

[0803] ● 화학, 혈액학, 응고 패널, 지질 프로파일, 헤모글로빈 A1c, 바이오마커 또는 게놈 시험 (대상체가 임의적인 게놈 연구에 참가하도록 동의된 경우만임)을 위해 혈액 샘플 수득

[0804] ● 표준 12-리드 ECG 수행

[0805] ● 피브로스캔(FibroScan)® (이용가능한 경우) 수행

[0806] ● 오직 가임의 여성의 경우의 소변 임신 검사 또는 바이오마커를 위한 소변 샘플 수집

[0807] ● 바이오마커를 위한 대변 샘플 수집 (지침을 위해 연구 참조 결합제를 참고함)

[0808] ● 연구 약물 분배, 및 대상체에게 적절한 투약 및 투여에 대한 지침 제공; 대상체는 연구 약물의 기준선/제1일 용량을 현장에서 섭취할 것임

[0809] ● MRE 데이터 수집

[0810] ● MRI-PDFF 데이터 수집

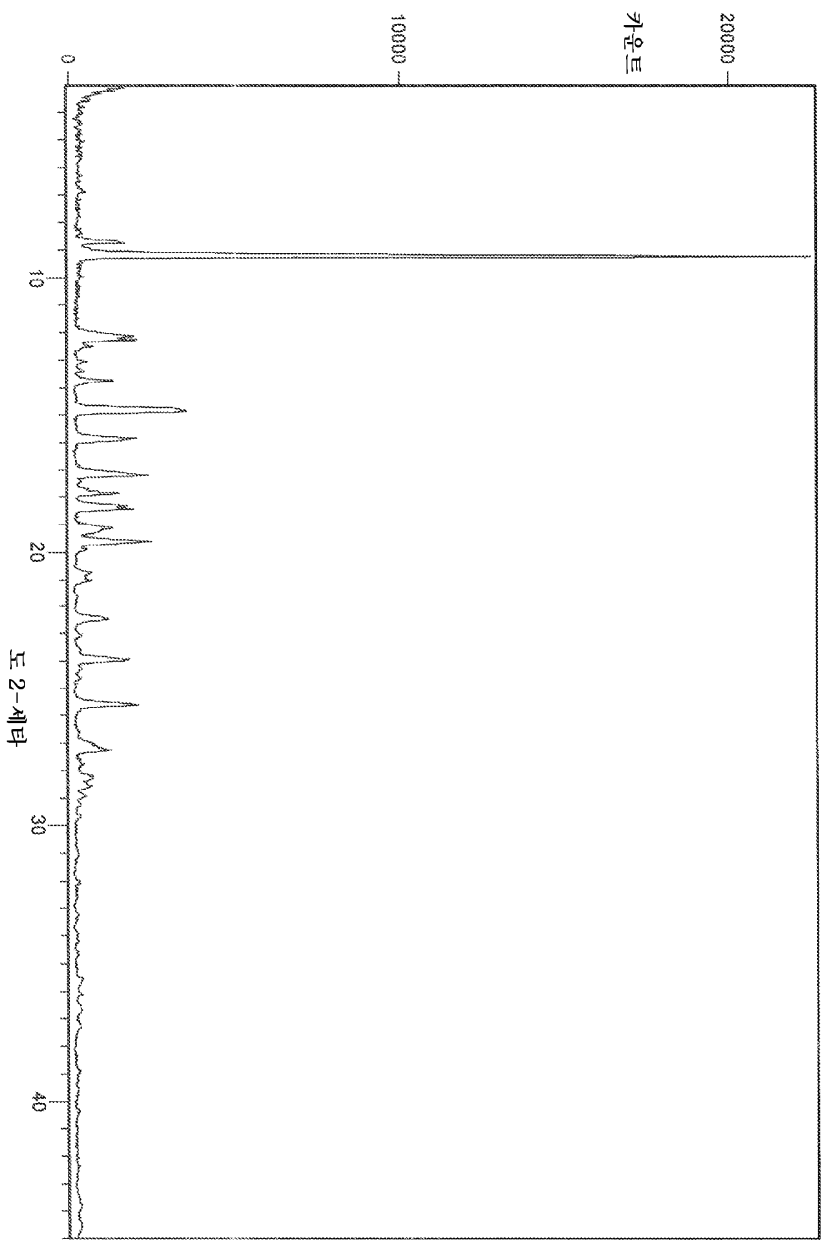
[0811] ● 대상체가 이전 방문 이후로 섭취한 모든 병용 의약을 기록

[0812] ● 스크리닝 방문 이후로 발생한 임의의 심각한 유해 사건 및 모든 유해 사건을 기록.

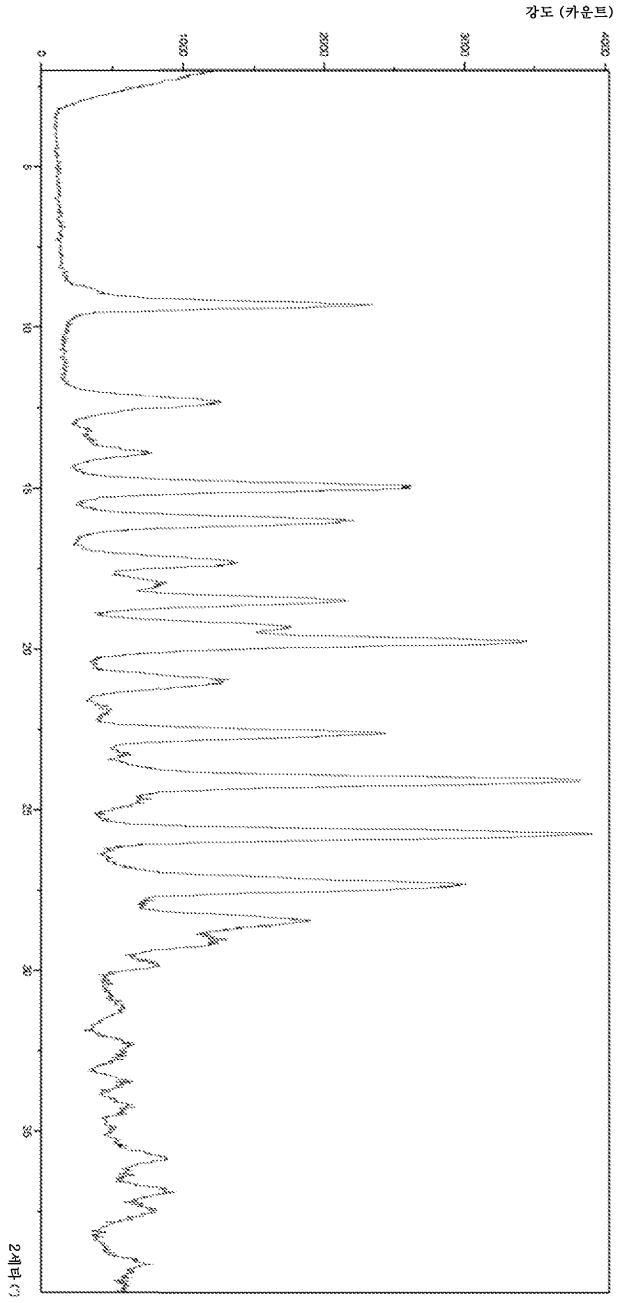
[0813] 본 발명자들은 본 발명의 다수의 실시양태를 기재하였지만, 본 발명자들의 기초적인 예는 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 실시양태를 제공하기 위해 변경될 수 있음이 명백하다. 따라서, 본 발명의 범주는 예로서 제시된 구체적 실시양태에 의해서가 아니라 첨부된 청구범위에 의해 정의되어야 하는 것으로 인지될 것이다.

도면

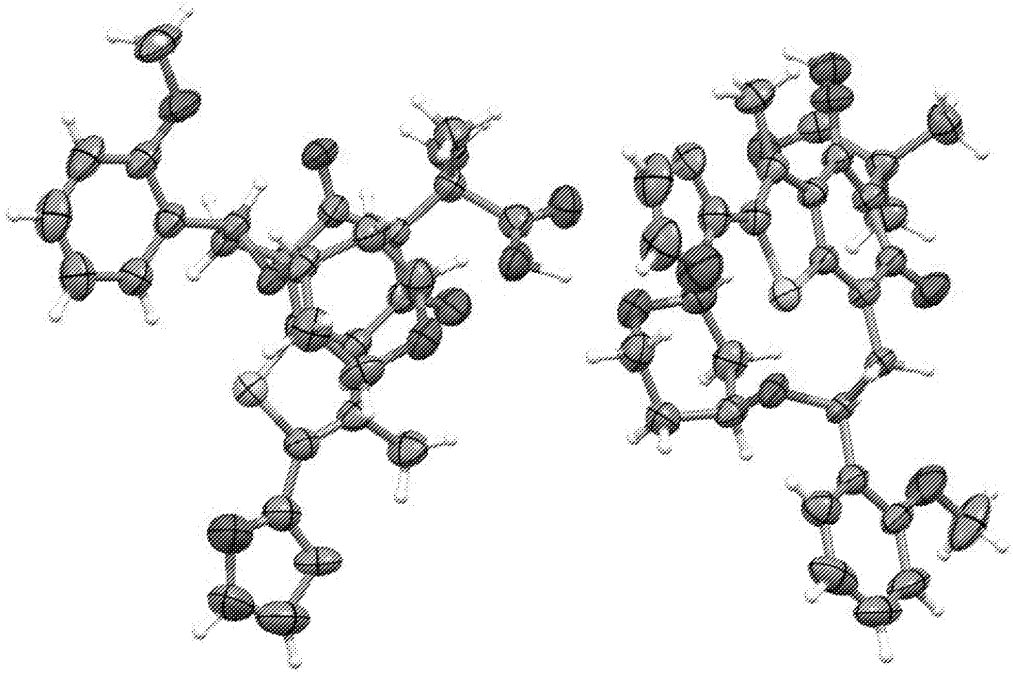
도면1a



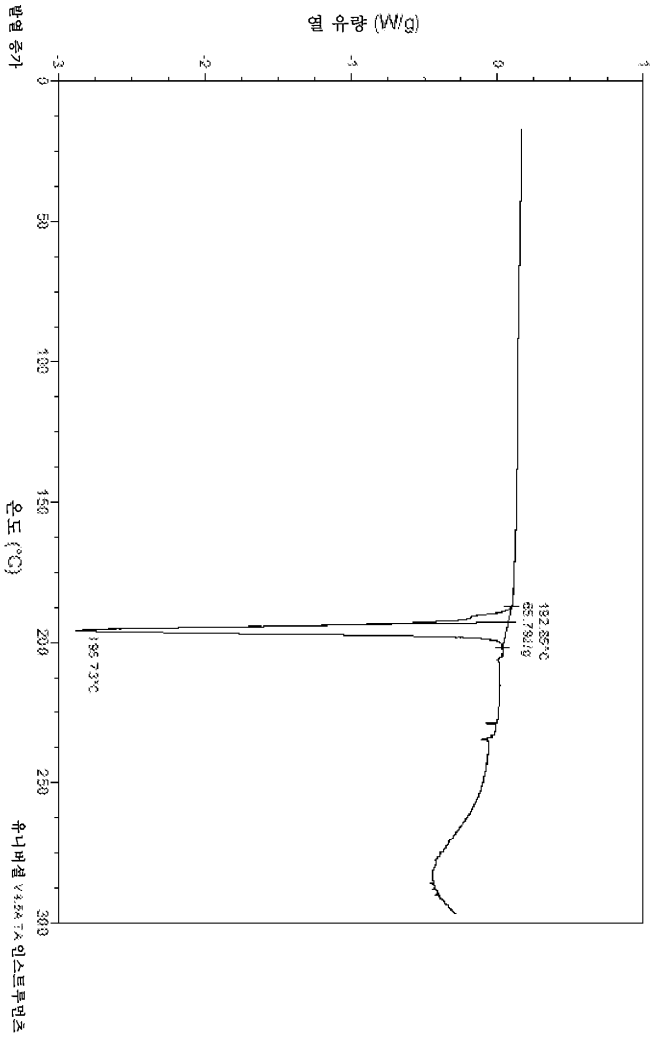
도면1b



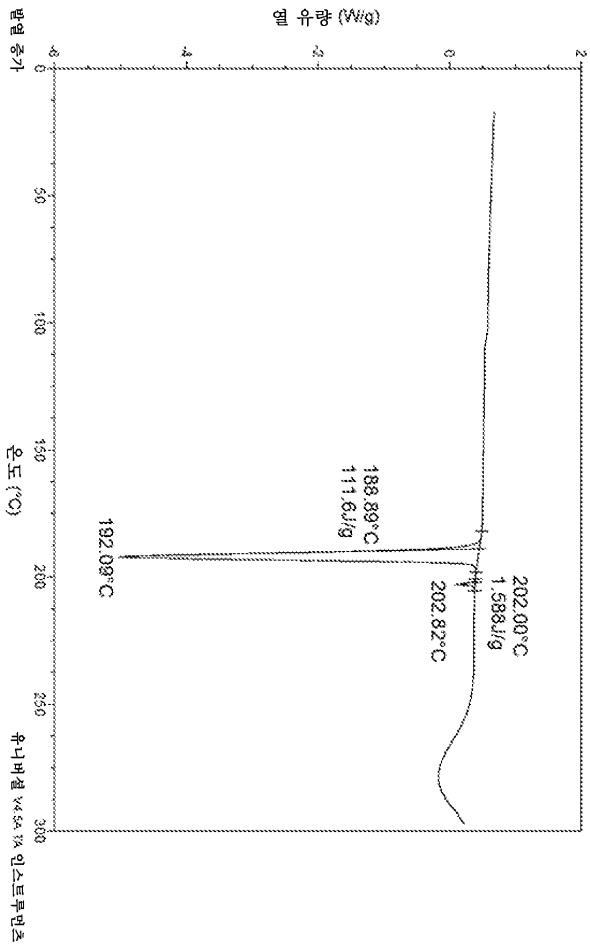
도면2



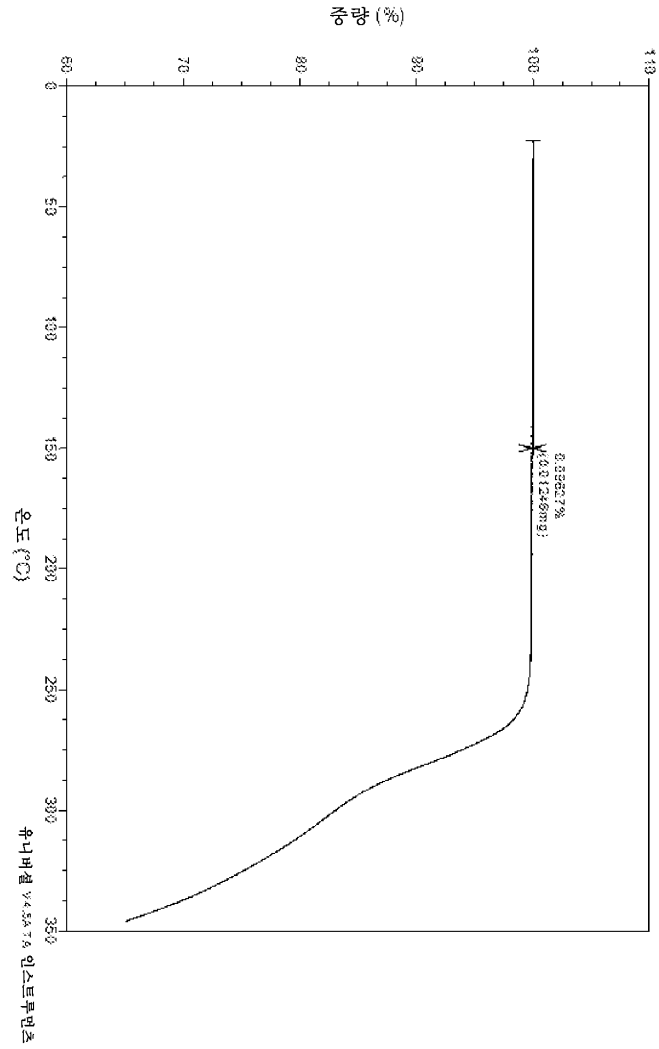
도면3a


열 유량 (W/g)
-3
-2
-1
0
1
발열 증가
0
50
100
150
200
250
300
온도 (°C)
182.55°C
65.78J/g
195.73°C
유니버셜 V4.2A TA 인스트루먼츠

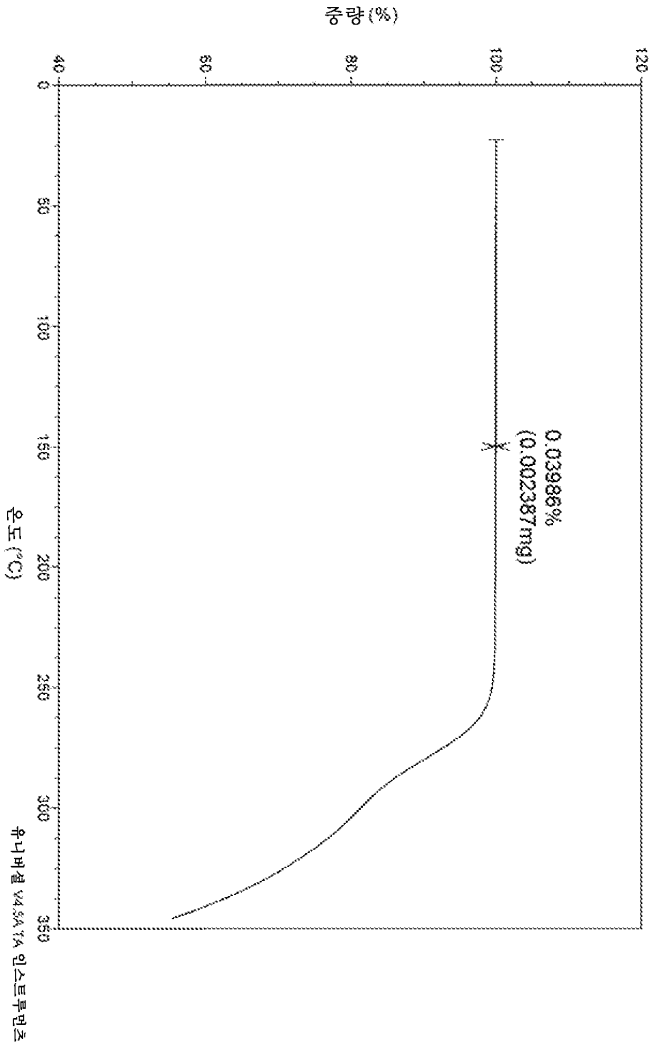
도면3b


열 유량 (W/g)
-6
-4
-2
0
2
발열 증가
50
100
150
200
250
300
온도 (°C)
192.09°C
188.89°C
111.6J/g
202.82°C
202.00°C
1.588J/g
유니버셜 V4.6A TA 인스트루먼츠

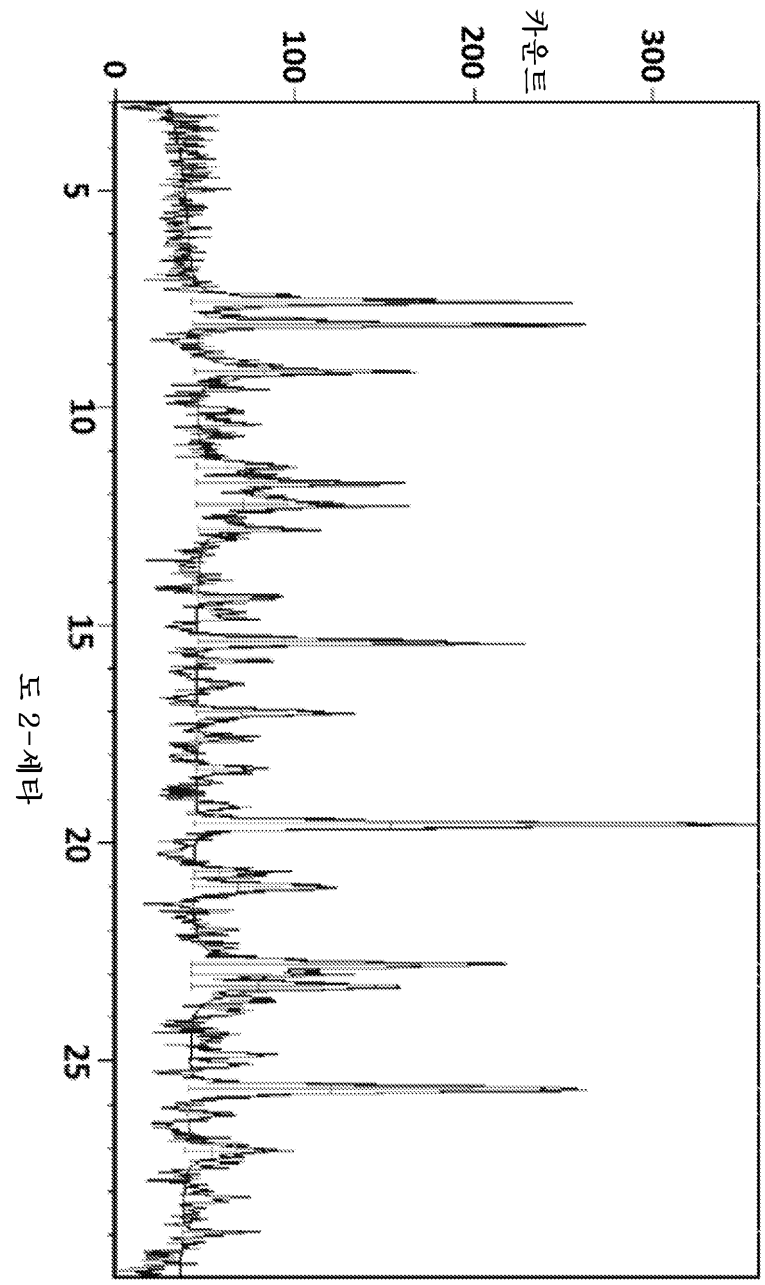
도면4a


중량 (%)
60
70
80
90
100
110
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

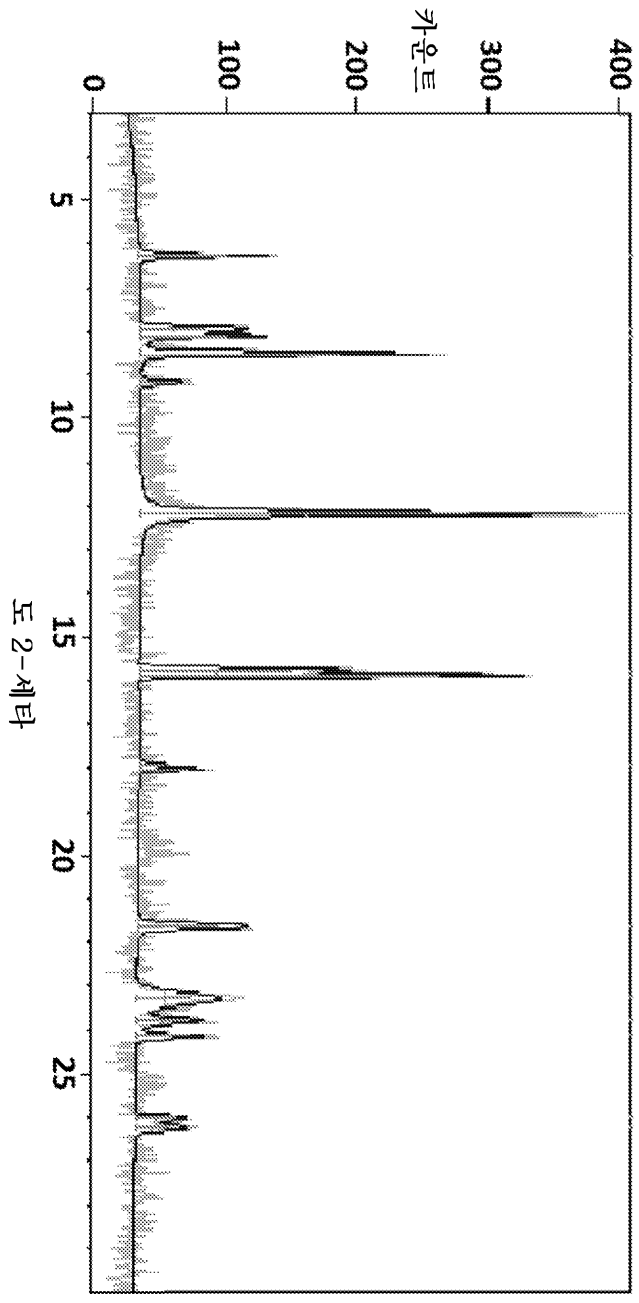
도면4b


중량(%)
120
100
80
60
40
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
0.03986%
(0.002387mg)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

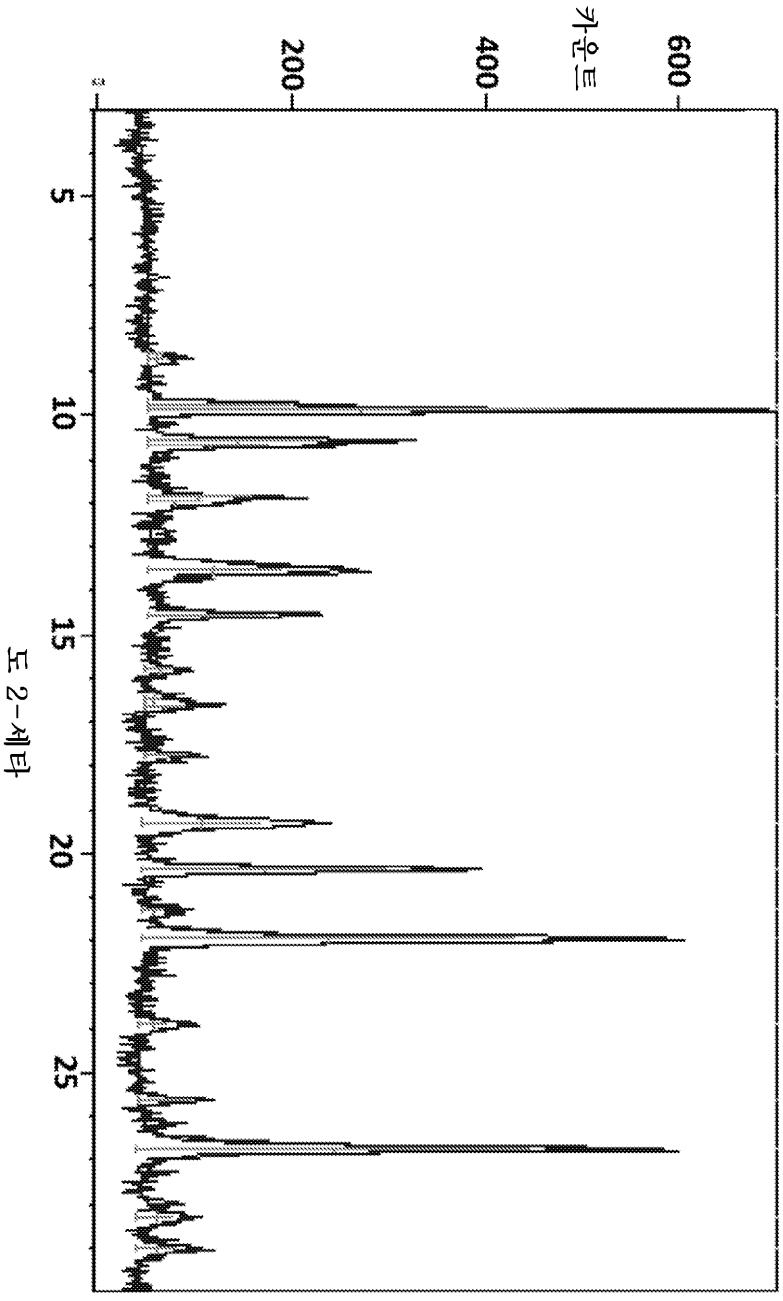
도면5



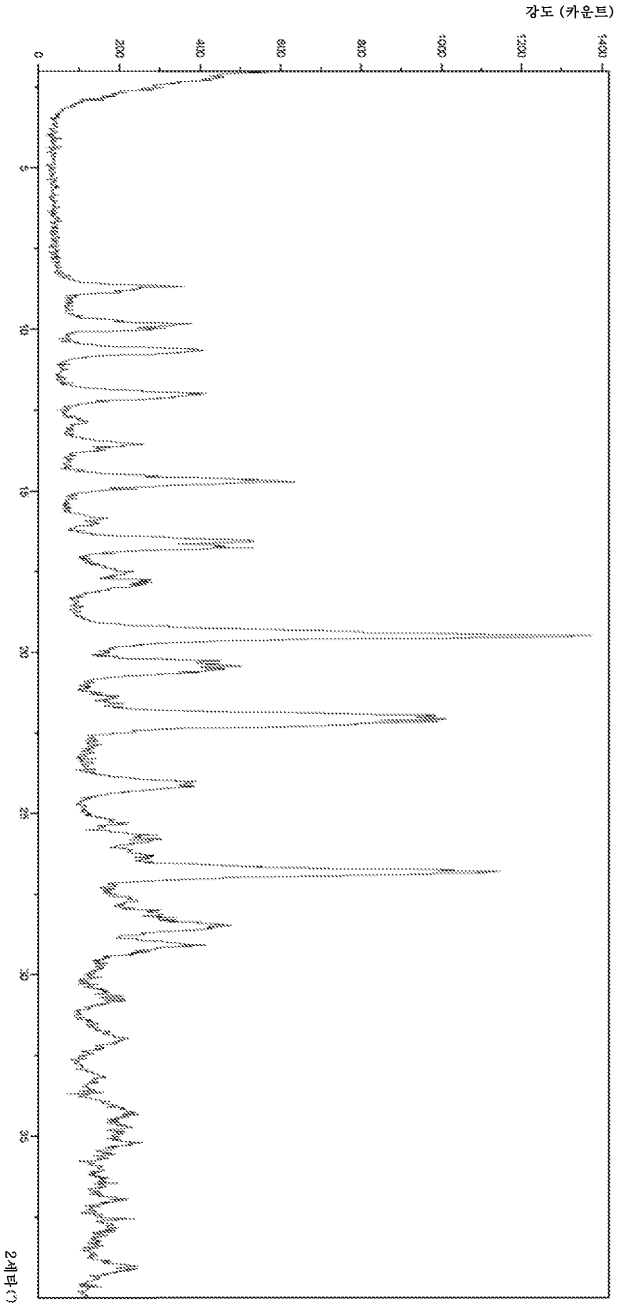
도면6



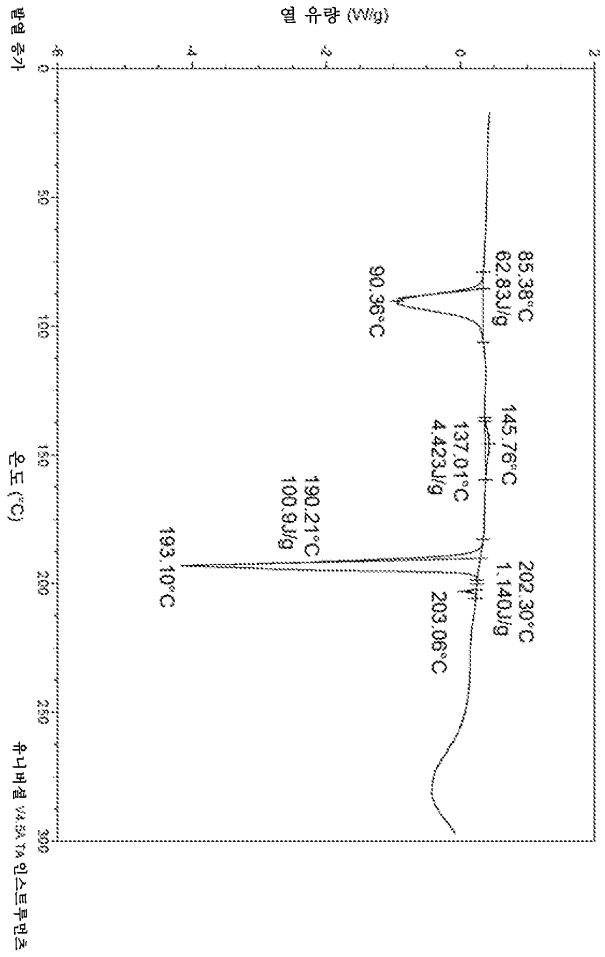
도면7a



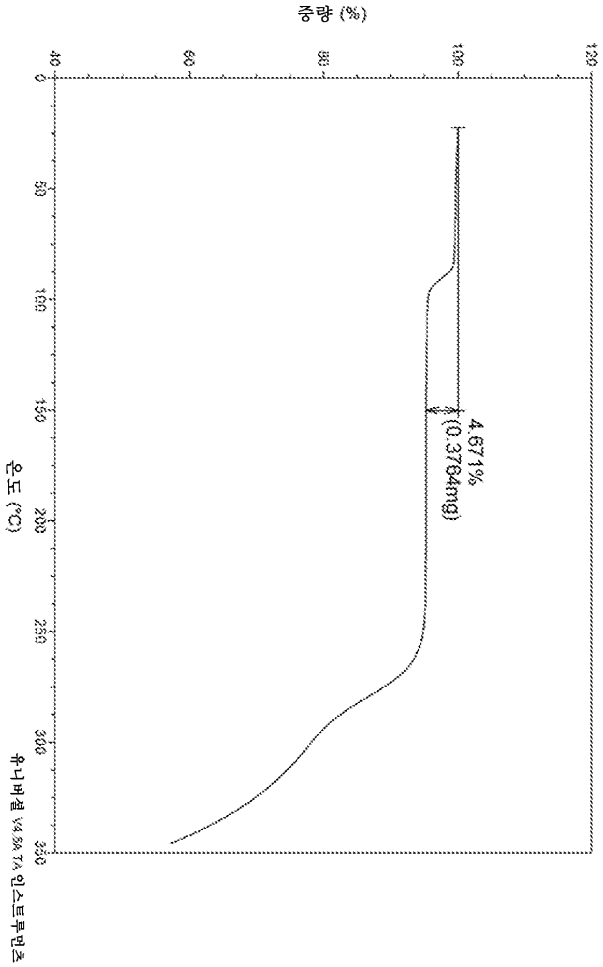
도면7b



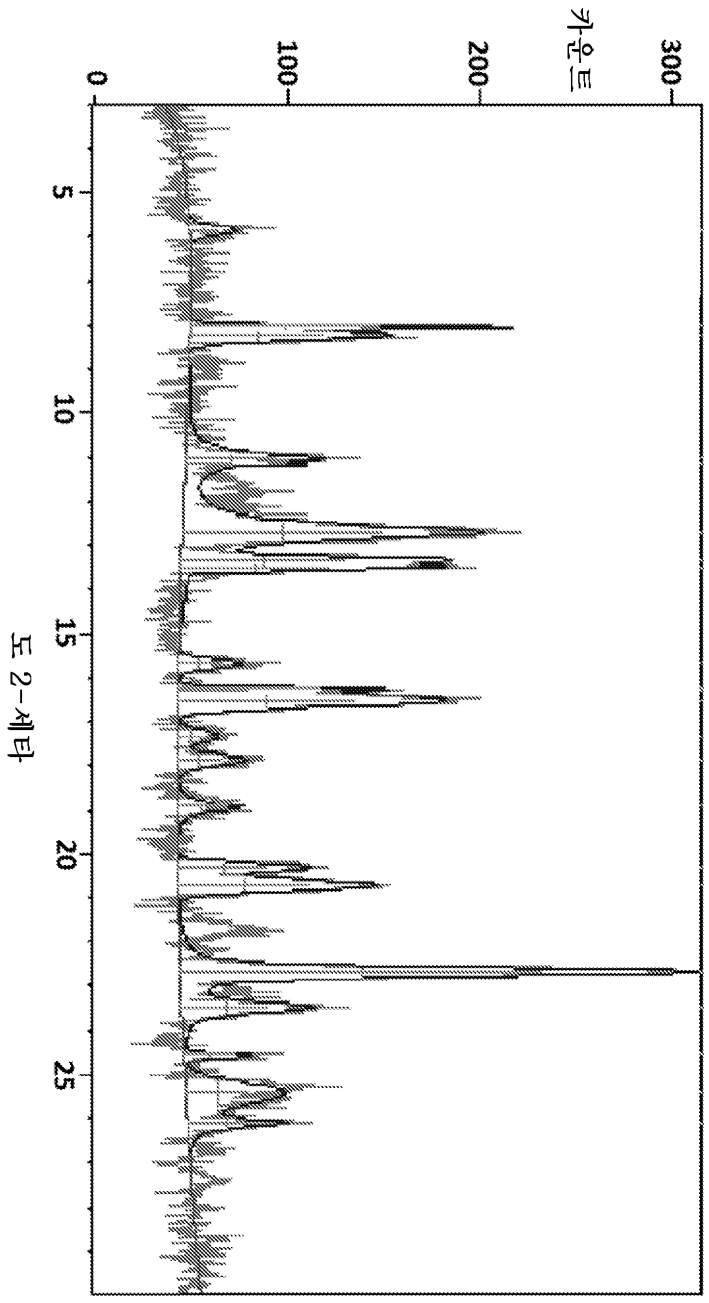
도면8


열 유량 (W/g)
발열 증가
온도 (°C)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠
85.38°C
82.83J/g
90.36°C
145.76°C
137.01°C
4.423J/g
202.30°C
1.140J/g
203.06°C
190.21°C
100.9J/g
193.10°C

도면9

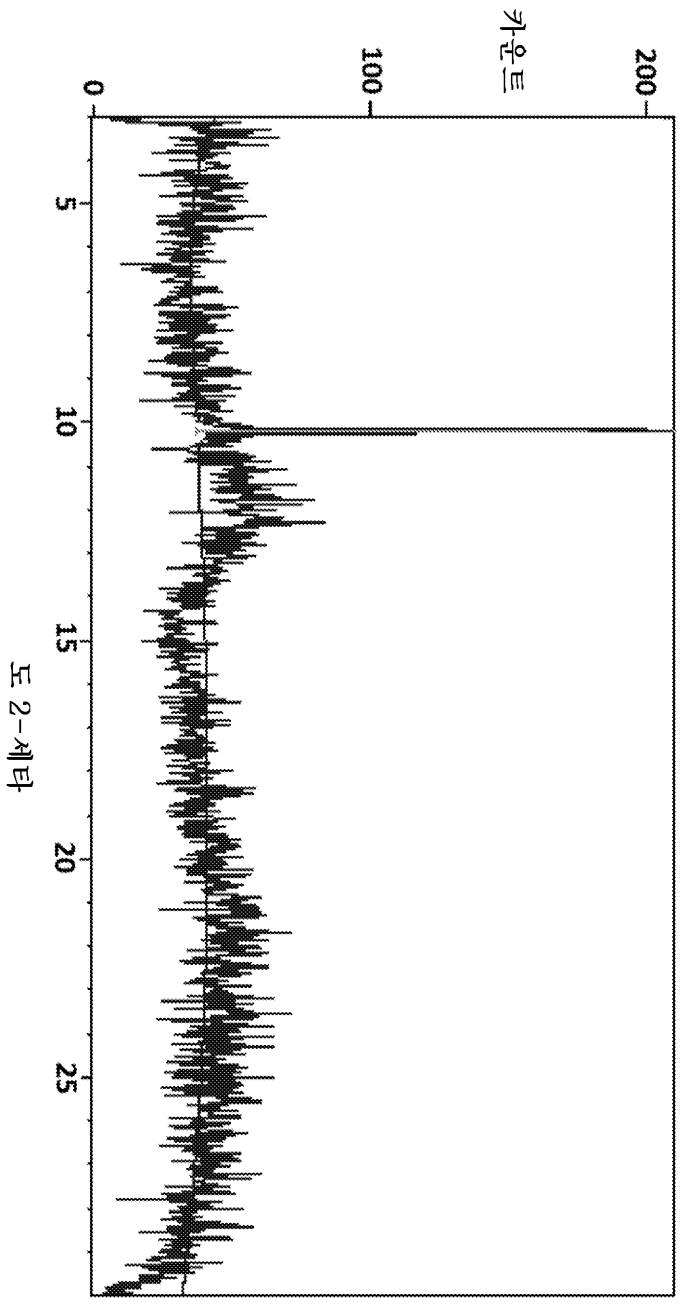

중량 (%)
40
60
80
100
120
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
4.671%
(0.3764mg)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

도면10

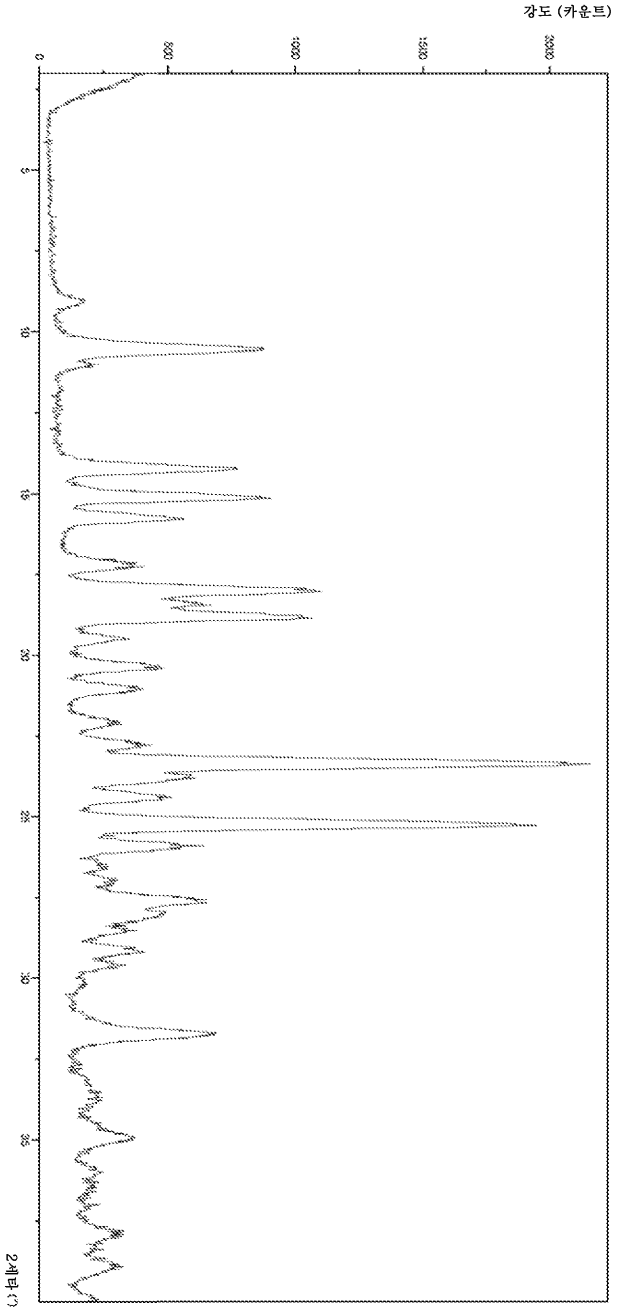


도 2-체타

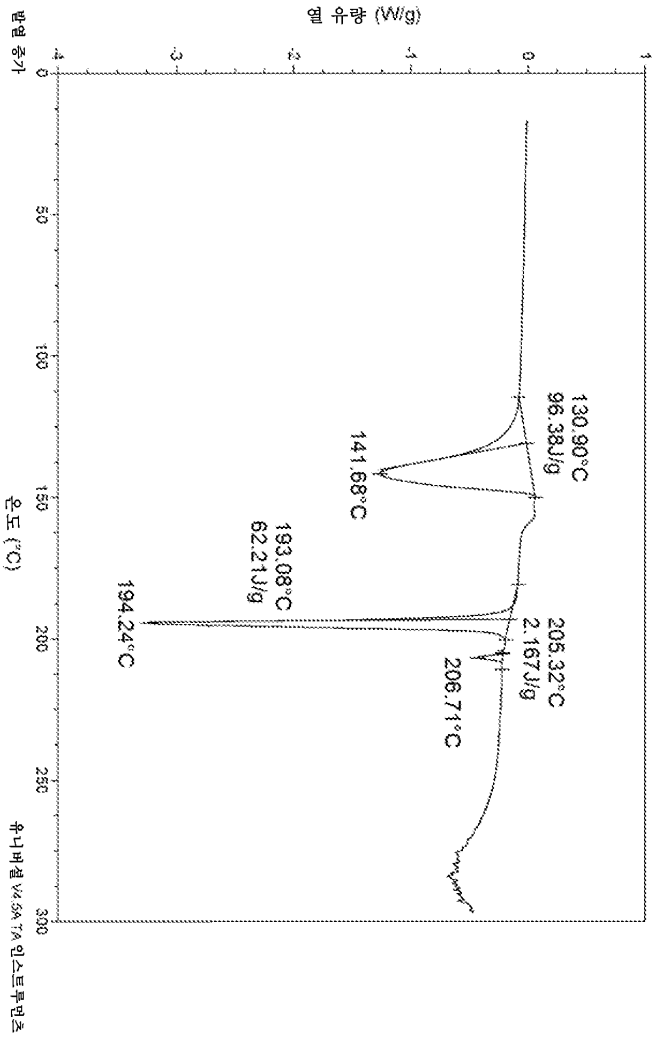
도면11a



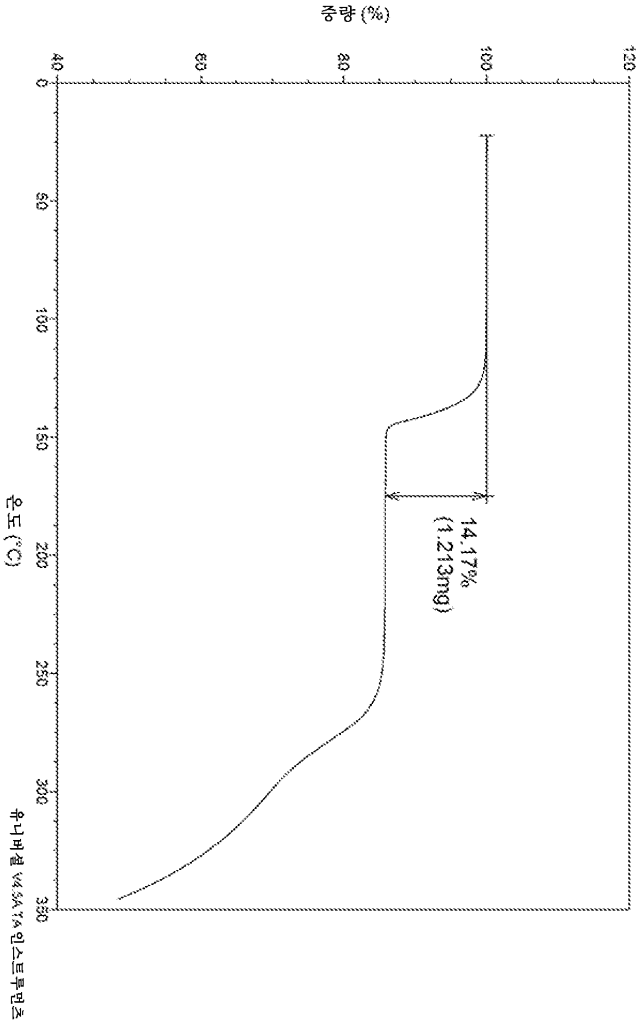
도면11b



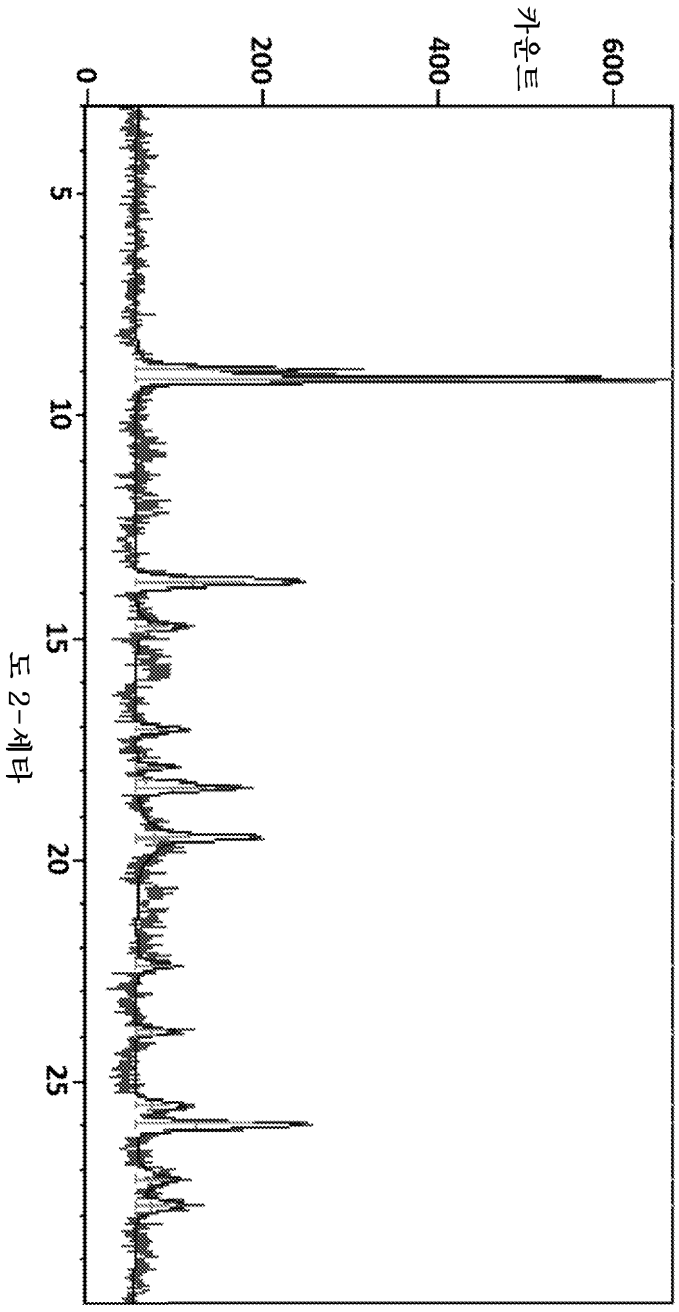
도면12


열 유량 (W/g)
발열 증가
온도 (°C)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠
130.90°C
96.38J/g
141.68°C
193.08°C
62.21J/g
194.24°C
205.32°C
2.167J/g
206.71°C

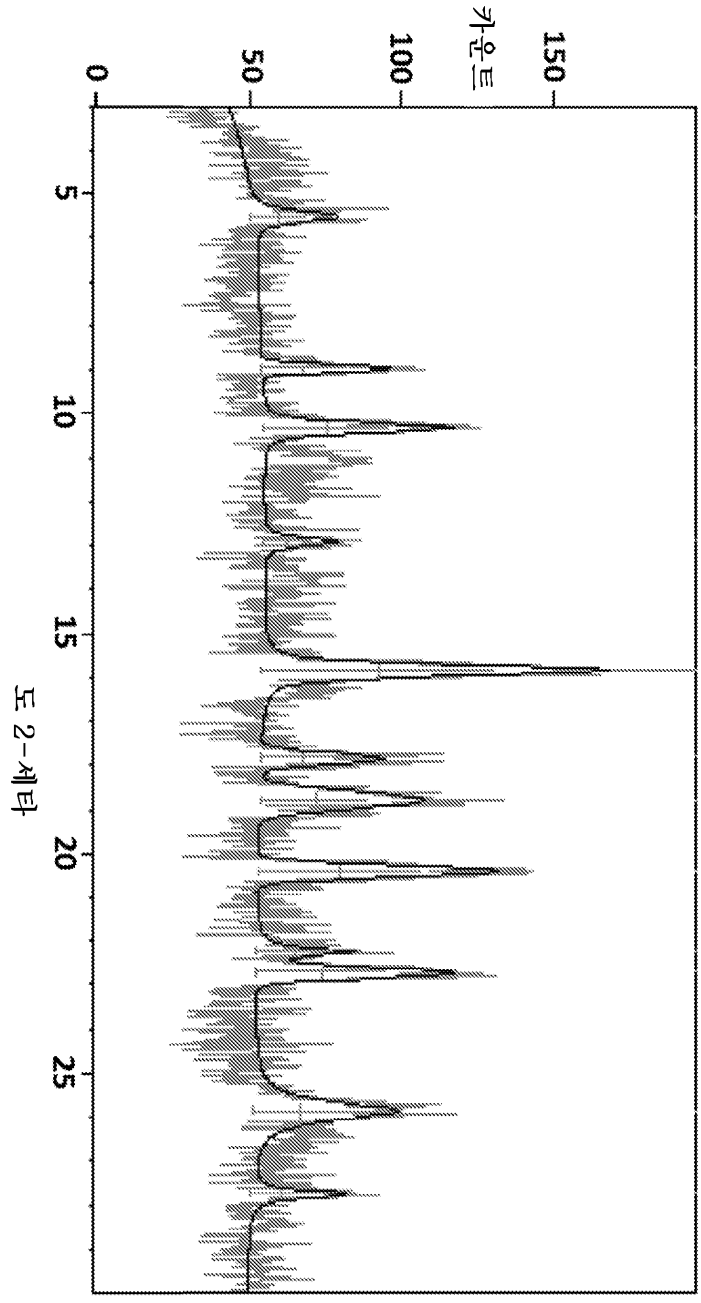
도면13


증량 (%)
120
100
80
60
40
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
14.17%
(1.213mg)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

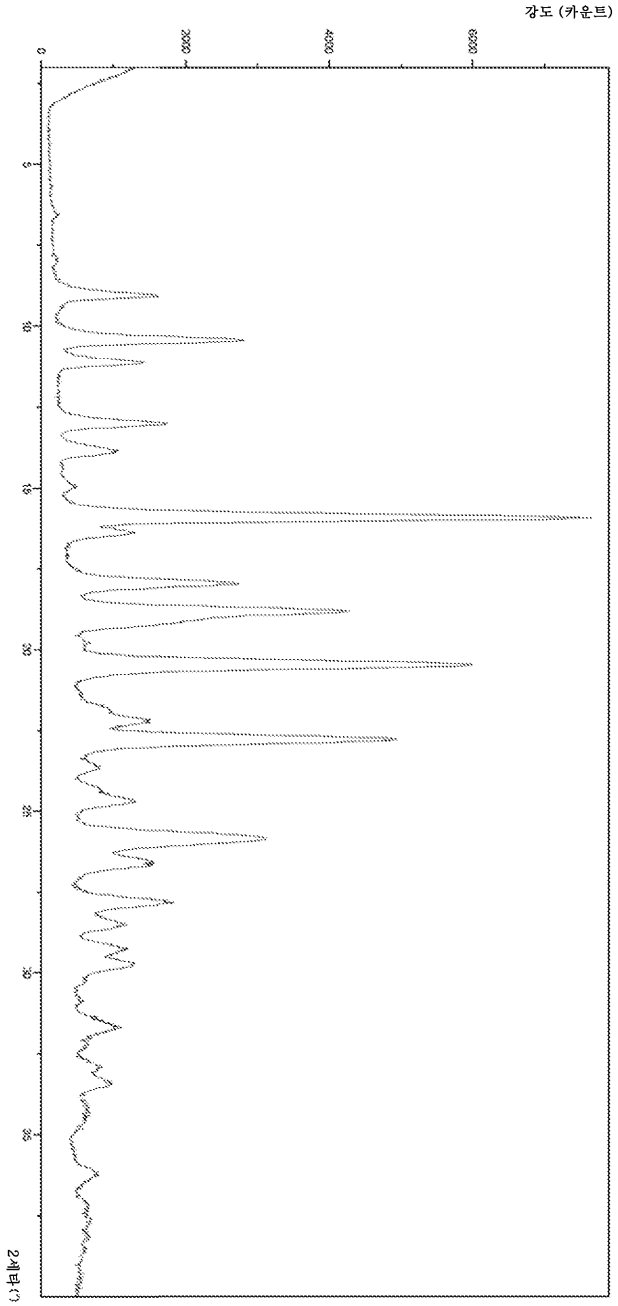
도면14



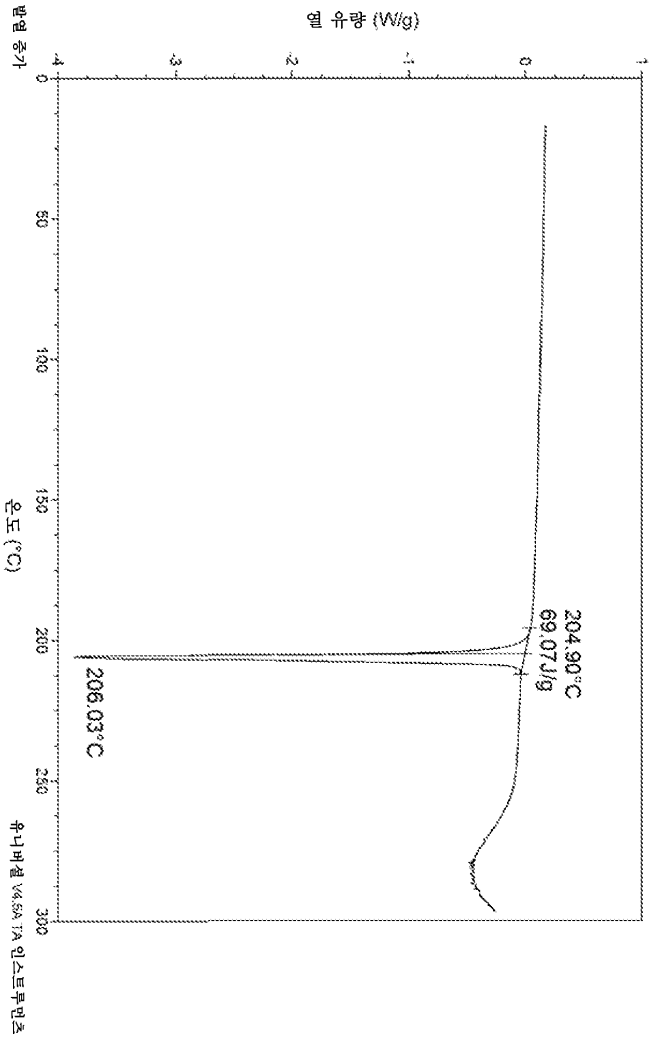
도면15a



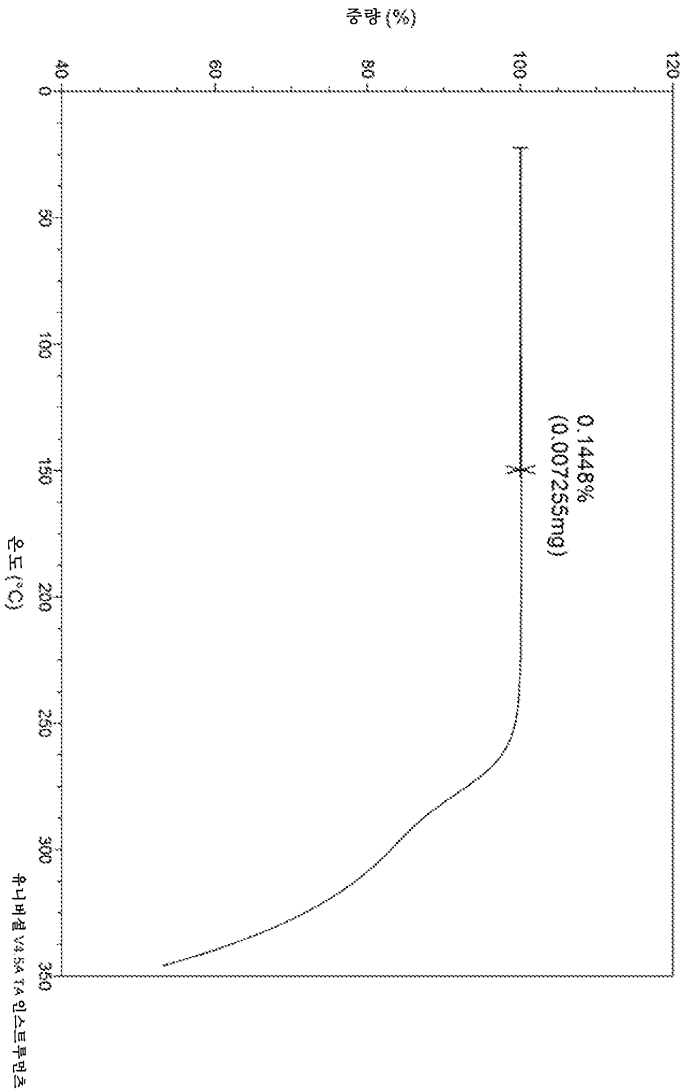
도면15b



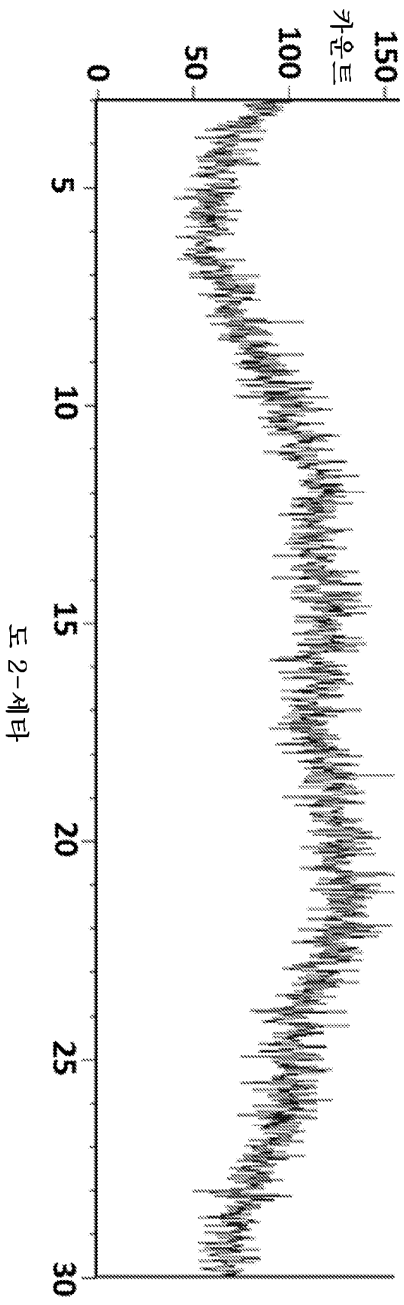
도면16


열 유량 (W/g)
발열 증가
-4
-3
-2
-1
0
1
0
50
100
150
200
250
300
온도 (°C)
206.03°C
204.90°C
69.07J/g
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

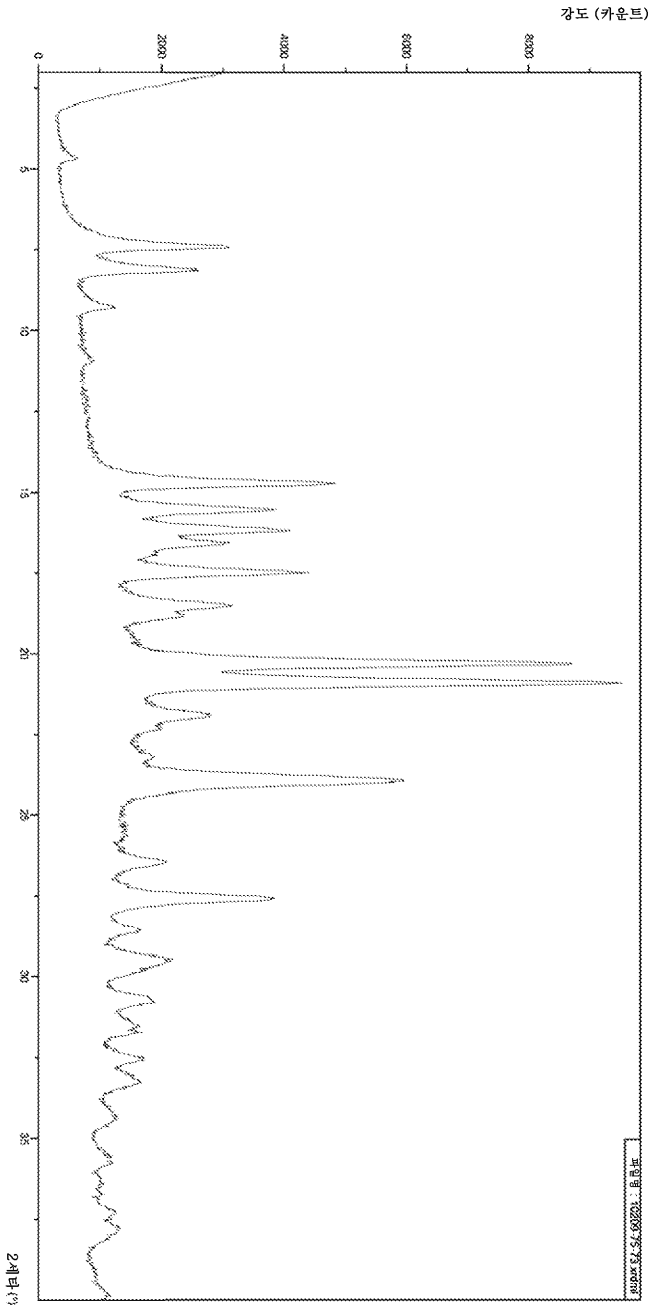
도면17


중량(%)
120
100
80
60
40
0
50
100
150
200
250
300
350
온도(°C)
0.1448%
(0.007255mg)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

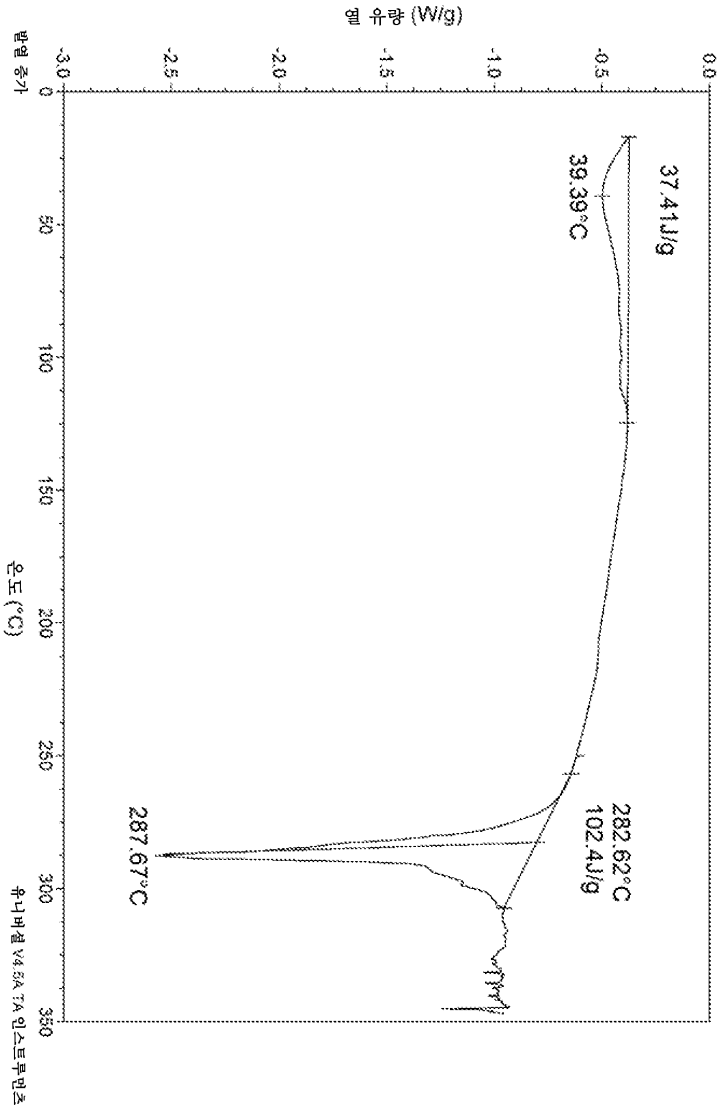
도면18



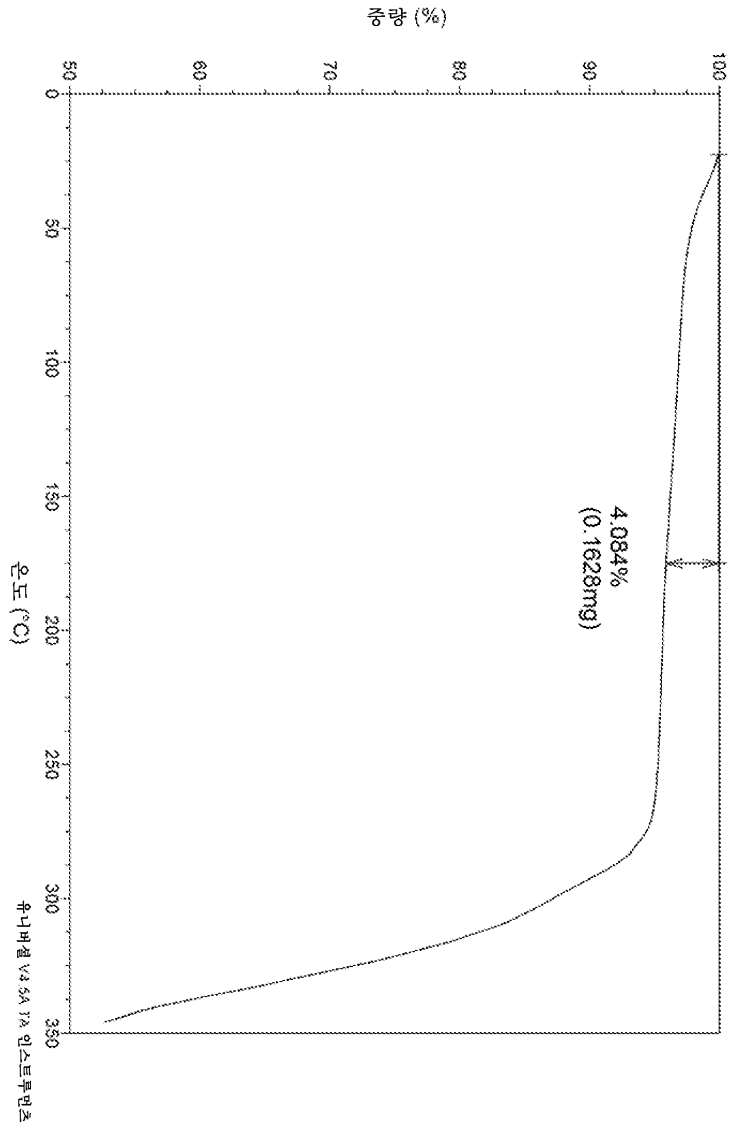
도면19



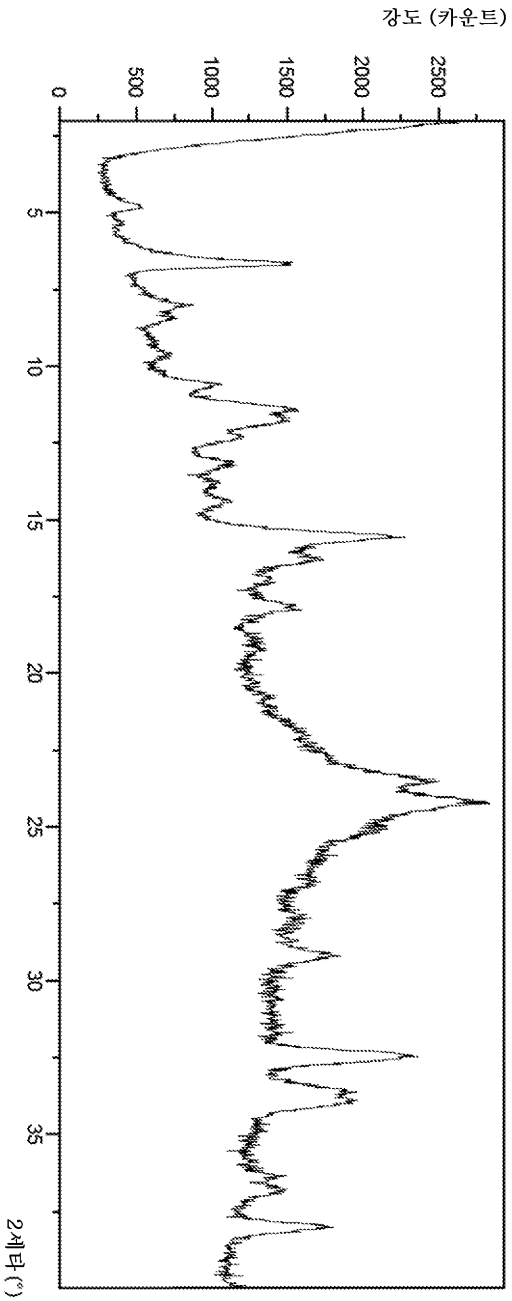
도면20


열 유량 (W/g)
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
-3.0
발열 증가
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
37.41J/g
39.39°C
282.62°C
102.4J/g
287.67°C
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

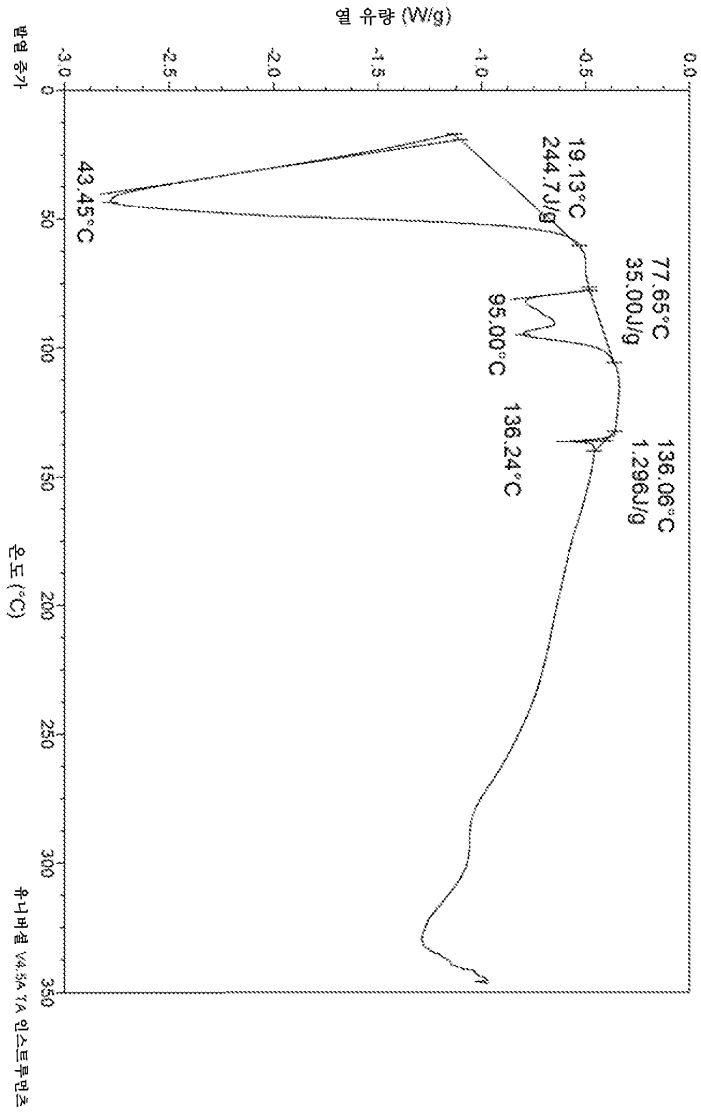
도면21


중량 (%)
100
90
80
70
60
50
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
4.084%
(0.1628mg)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

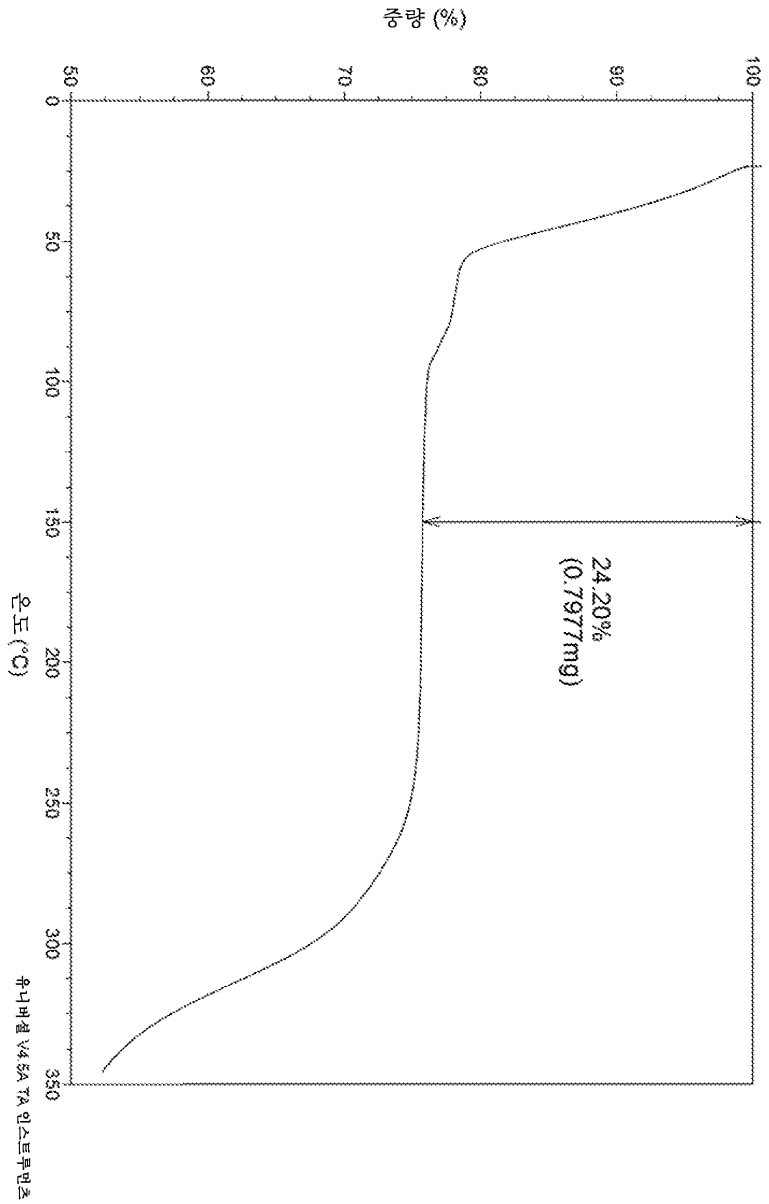
도면22



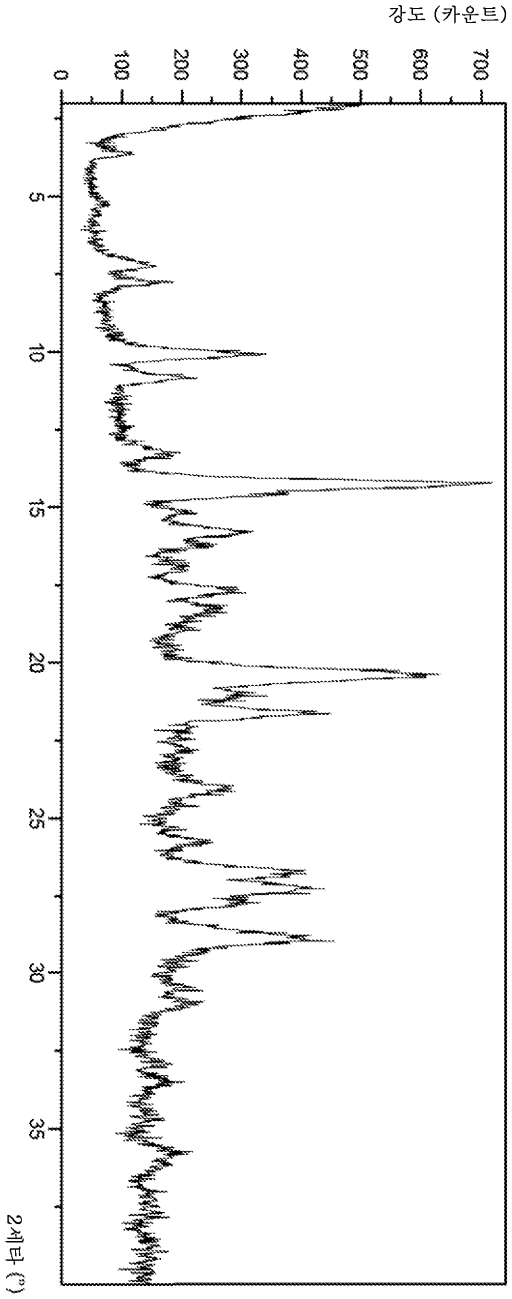
도면23


열 유량 (W/g)
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
-3.0
발열 증가
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
43.45°C
19.13°C
244.7J/g
77.65°C
35.00J/g
95.00°C
136.24°C
136.06°C
1.296J/g
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

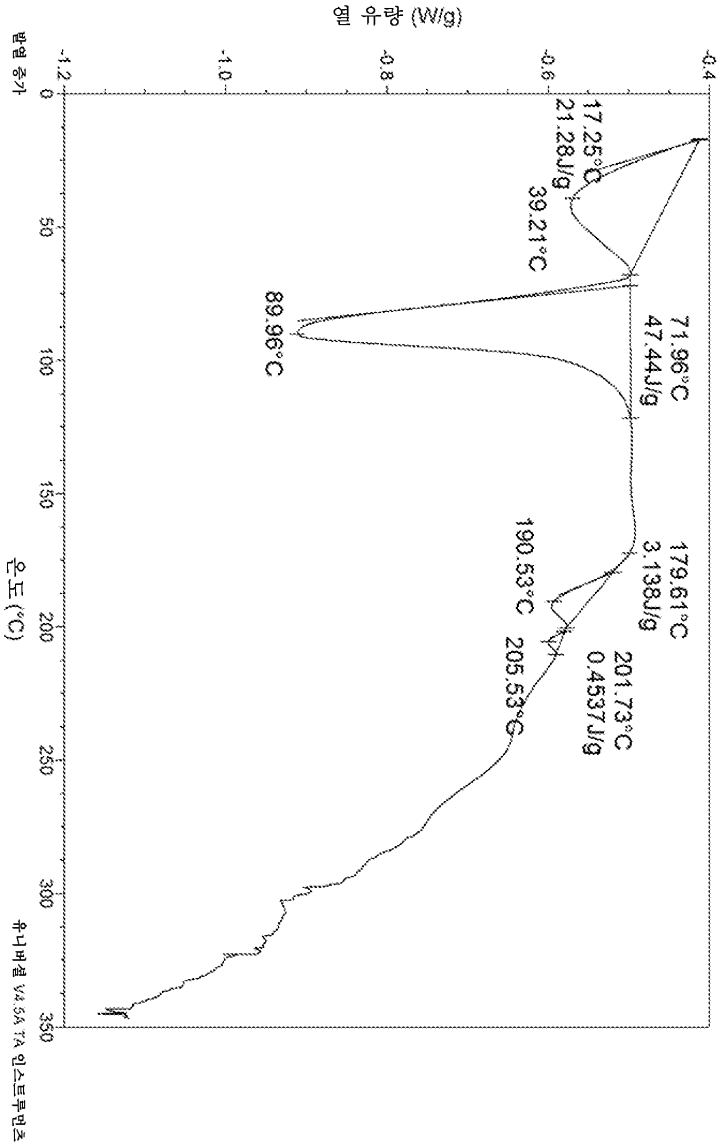
도면24


중량 (%)
100
90
80
70
60
50
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
24.20%
(0.7977mg)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

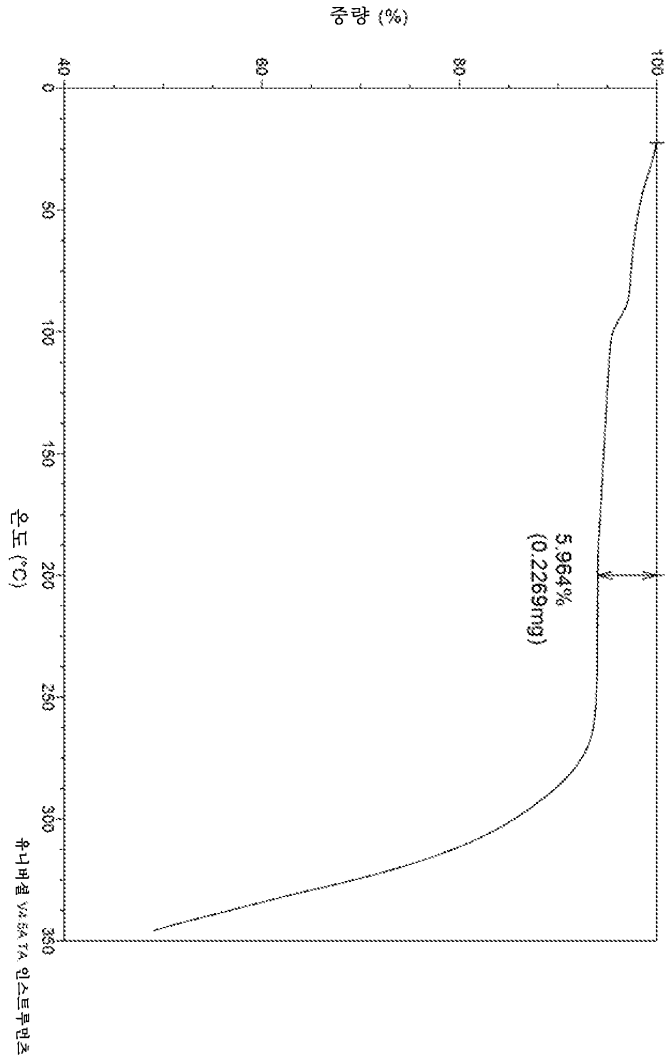
도면25



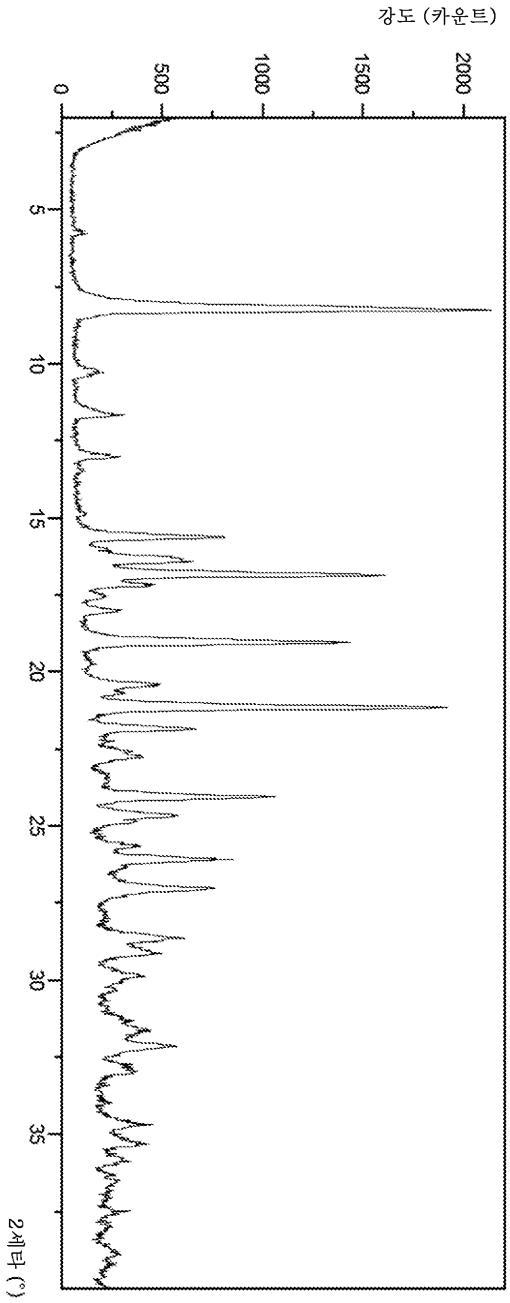
도면26


열 유량 (W/g)
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
발열 증가
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
17.25°C
21.28J/g
39.21°C
89.96°C
71.96°C
47.44J/g
179.61°C
3.138J/g
190.53°C
205.53°C
201.73°C
0.4537J/g
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

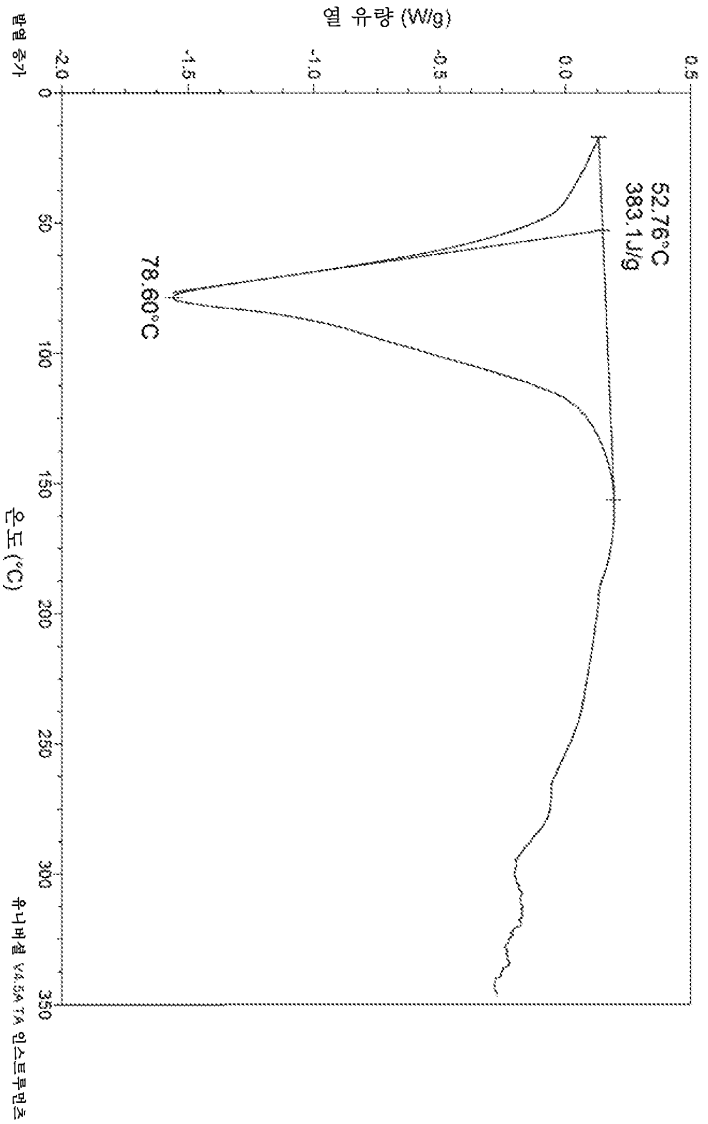
도면27


중량 (%)
100
80
60
40
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
5.964%
(0.2269mg)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

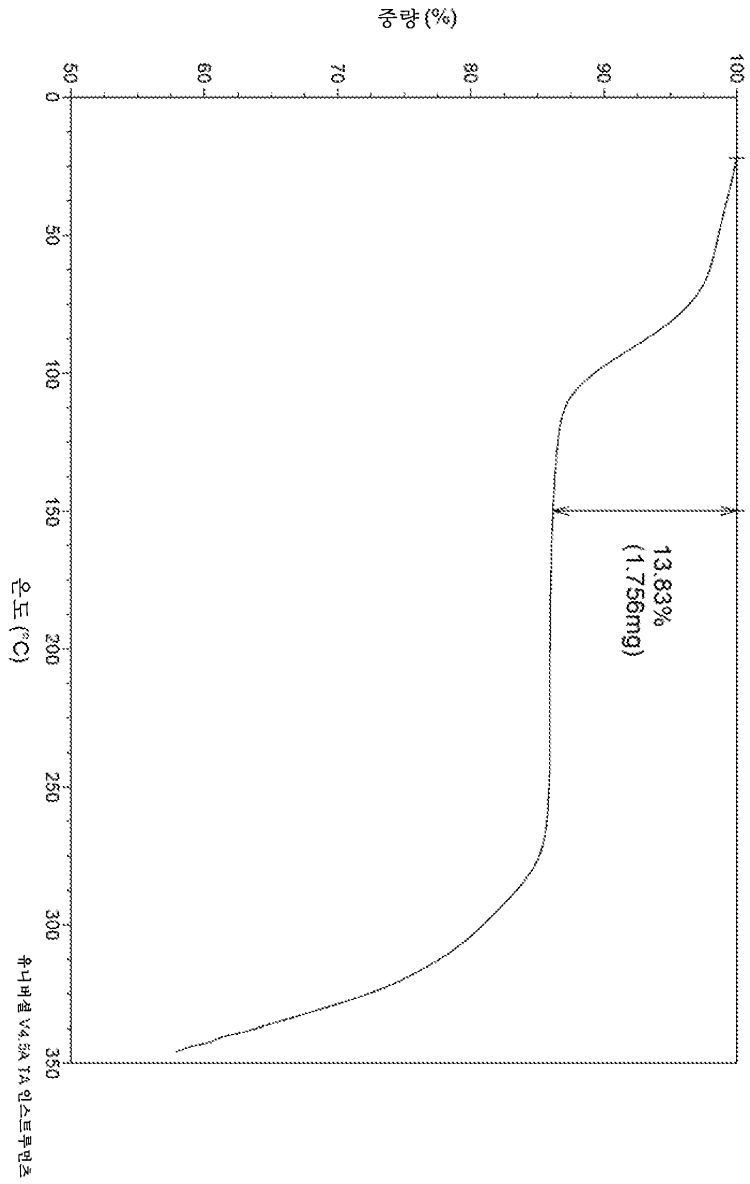
도면28



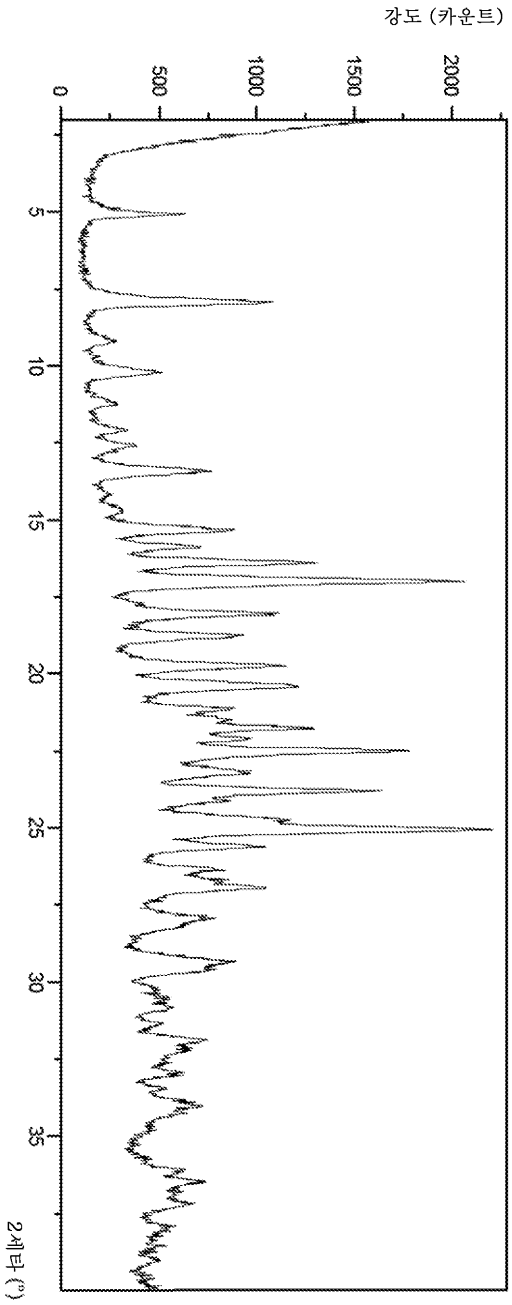
도면29


열 유량 (W/g)
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
0.5
흡열 증가
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
52.76°C
383.1J/g
78.60°C
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

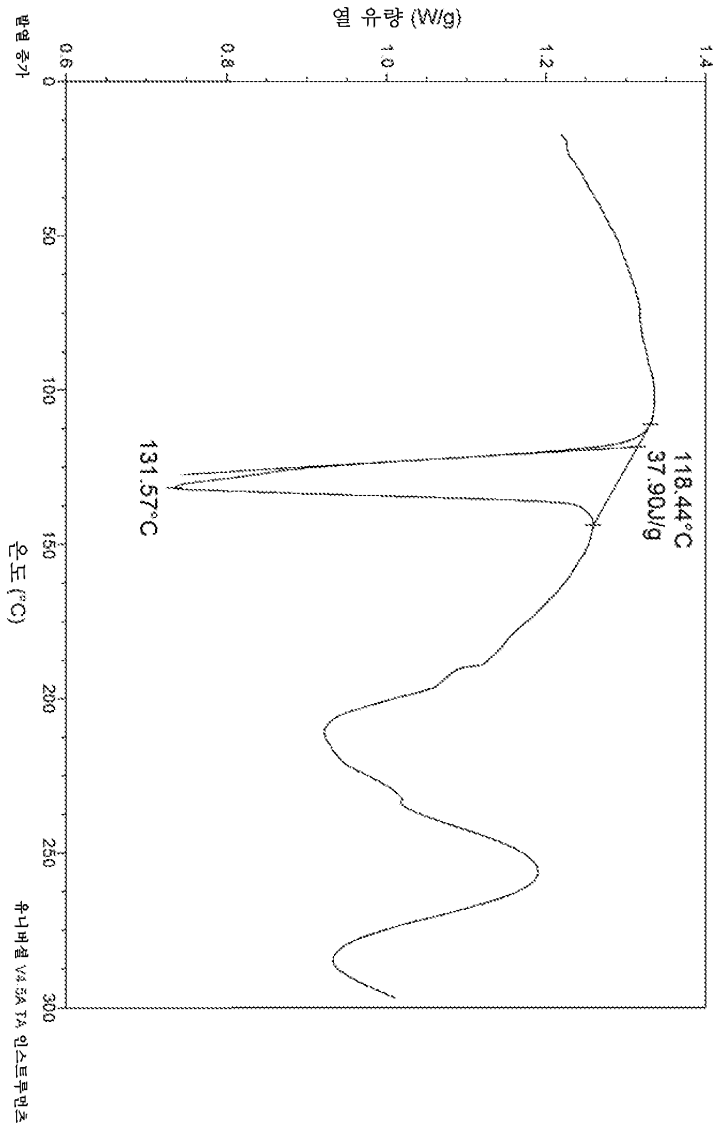
도면30


중량 (%)
50
60
70
80
90
100
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
13.83%
(1.756mg)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

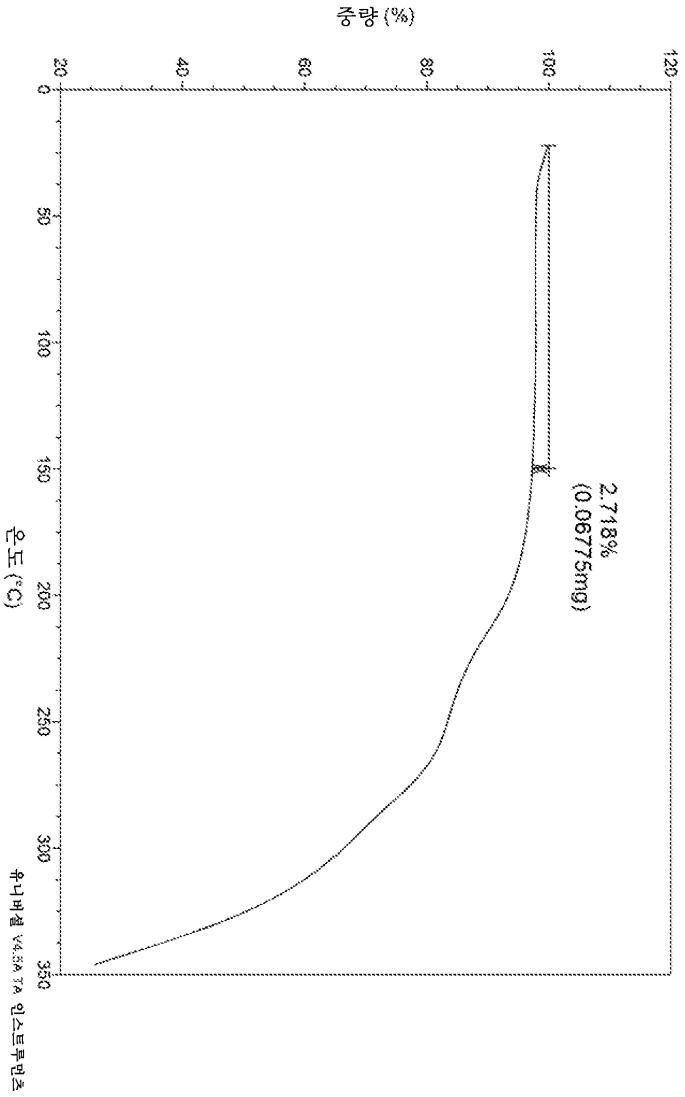
도면31



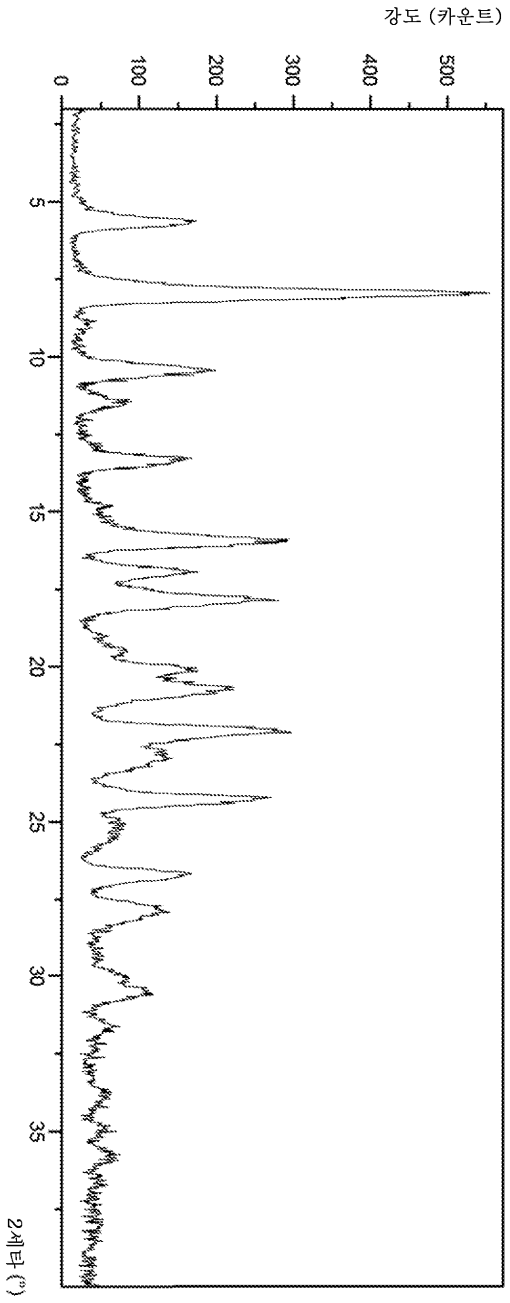
도면32


열 유량 (W/g)
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
발열 증가
0
50
100
150
200
250
300
온도 (°C)
131.57°C
118.44°C
37.90J/g
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

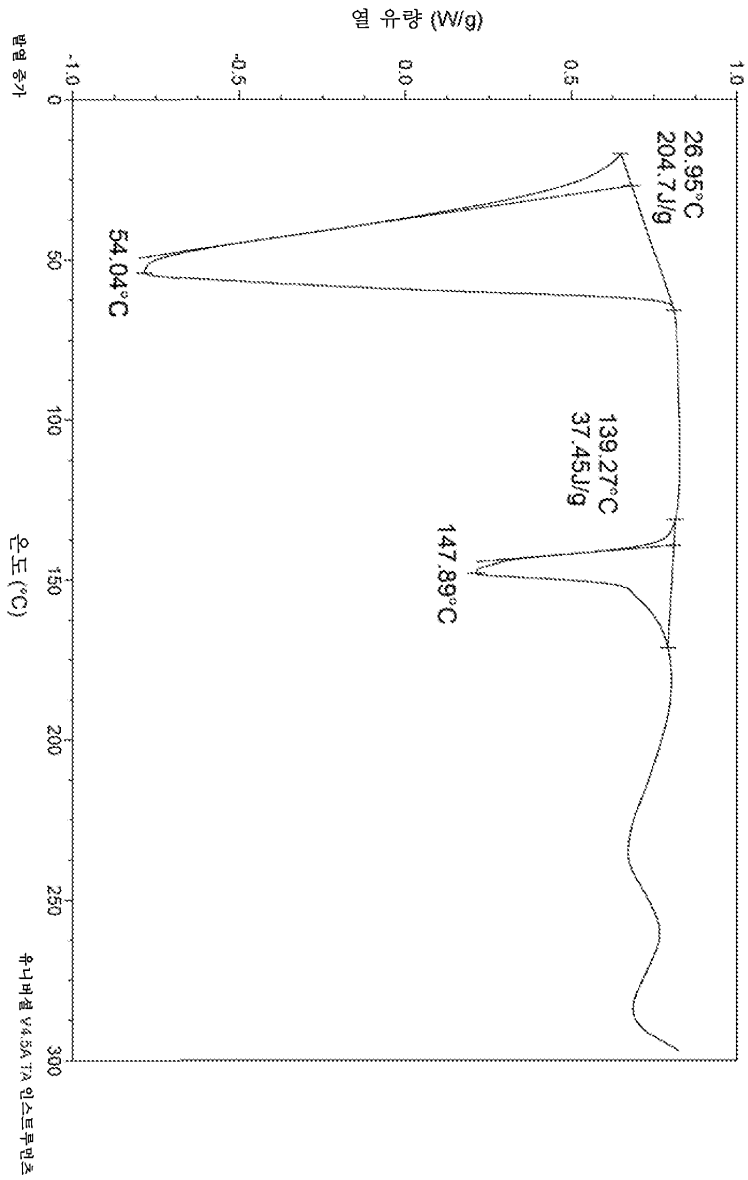
도면33


중량 (%)
120
100
80
60
40
20
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
2.718%
(0.06775mg)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

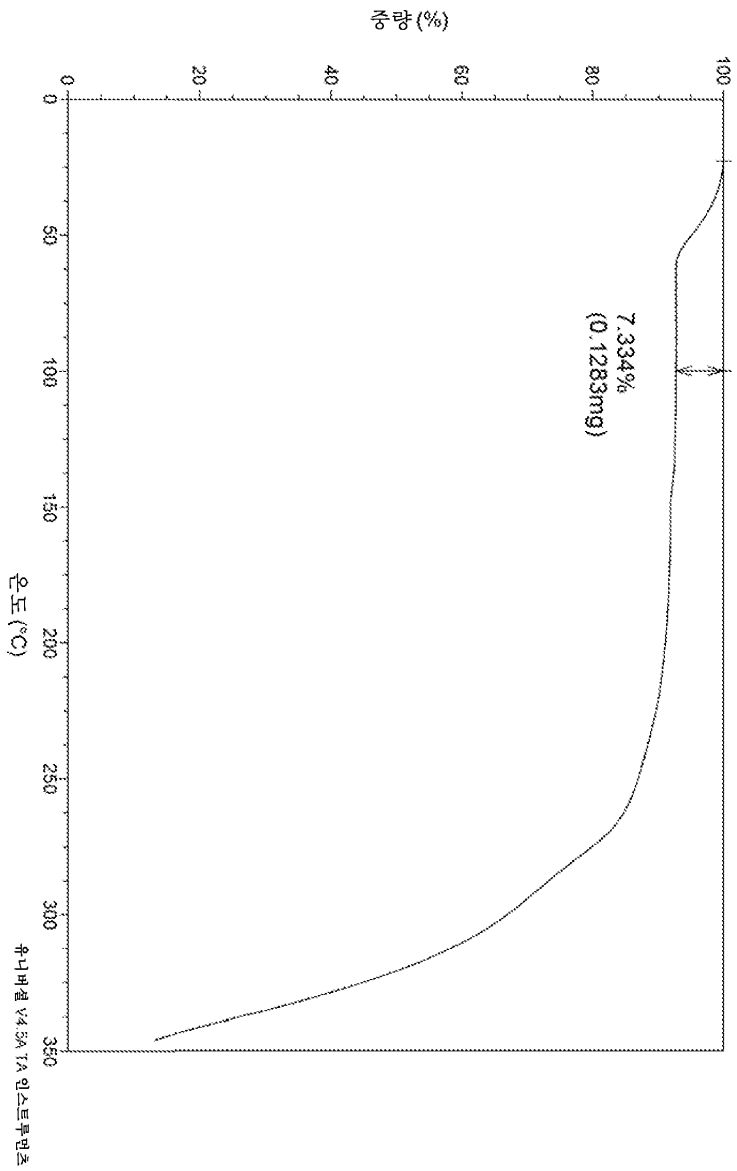
도면34



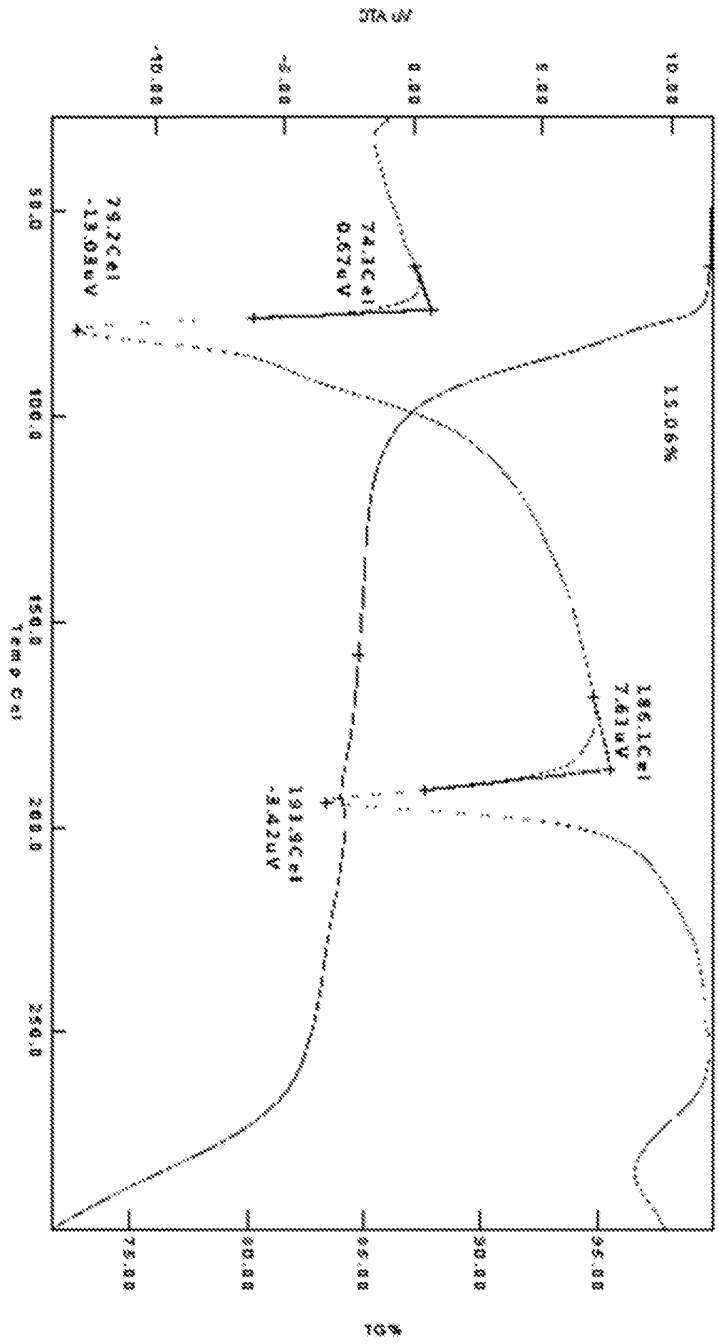
도면35


열 유량 (W/g)
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0
발열 증가
0
50
100
150
200
250
300
온도 (°C)
26.95°C
204.7J/g
54.04°C
139.27°C
37.45J/g
147.89°C
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

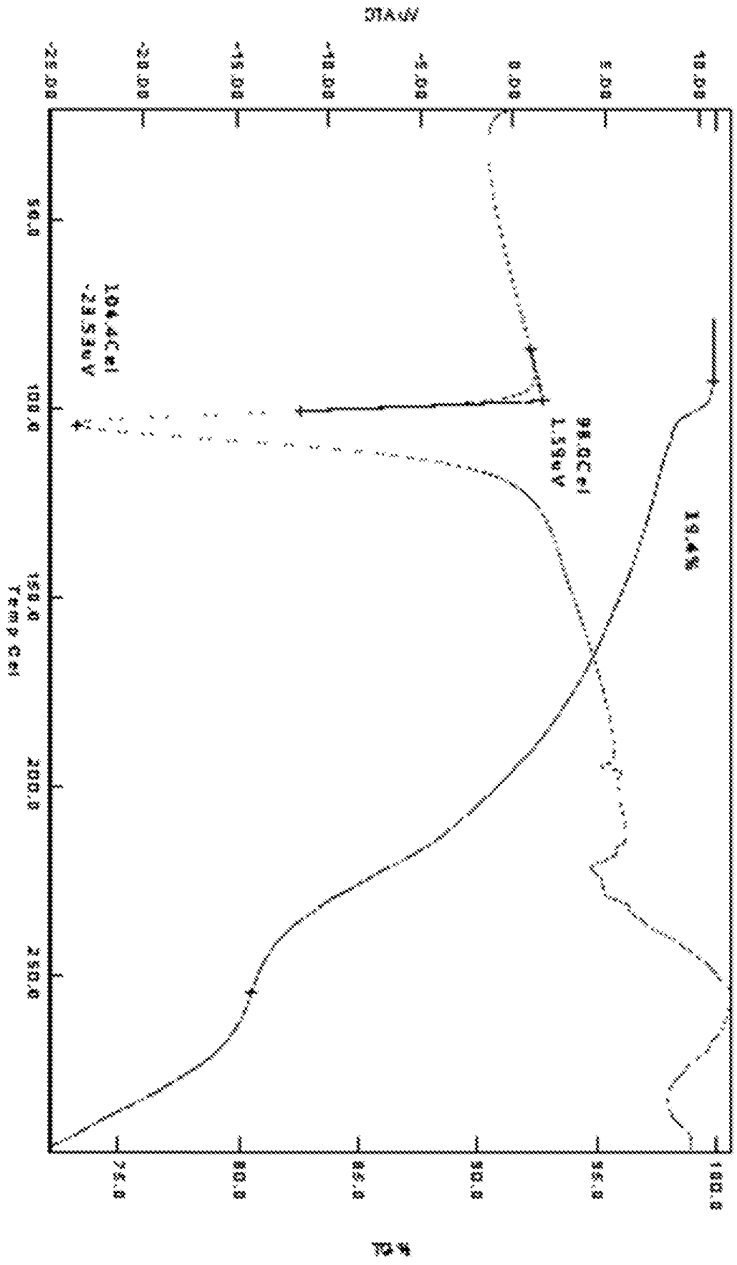
도면36


중량(%)
0
20
40
60
80
100
0
50
100
150
200
250
300
350
온도(℃)
7.334%
(0.1283mg)
유니버셜 V4.5A TA 인스트루먼츠

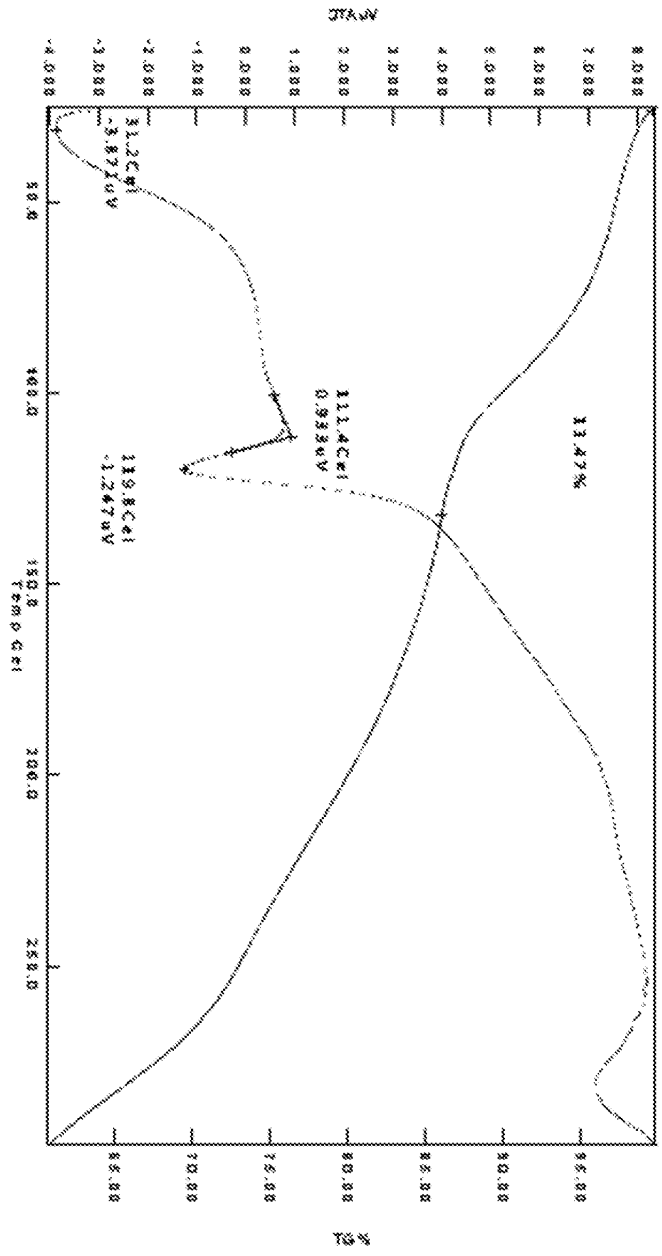
도면37


DTA uV
-10.00
-5.00
0.00
5.00
10.00
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp C el
78.2Cel
-13.03uV
74.1Cel
0.67uV
15.06%
186.1Cel
7.81uV
181.9Cel
-8.42uV
TG%
75.00
80.00
85.00
90.00
95.00

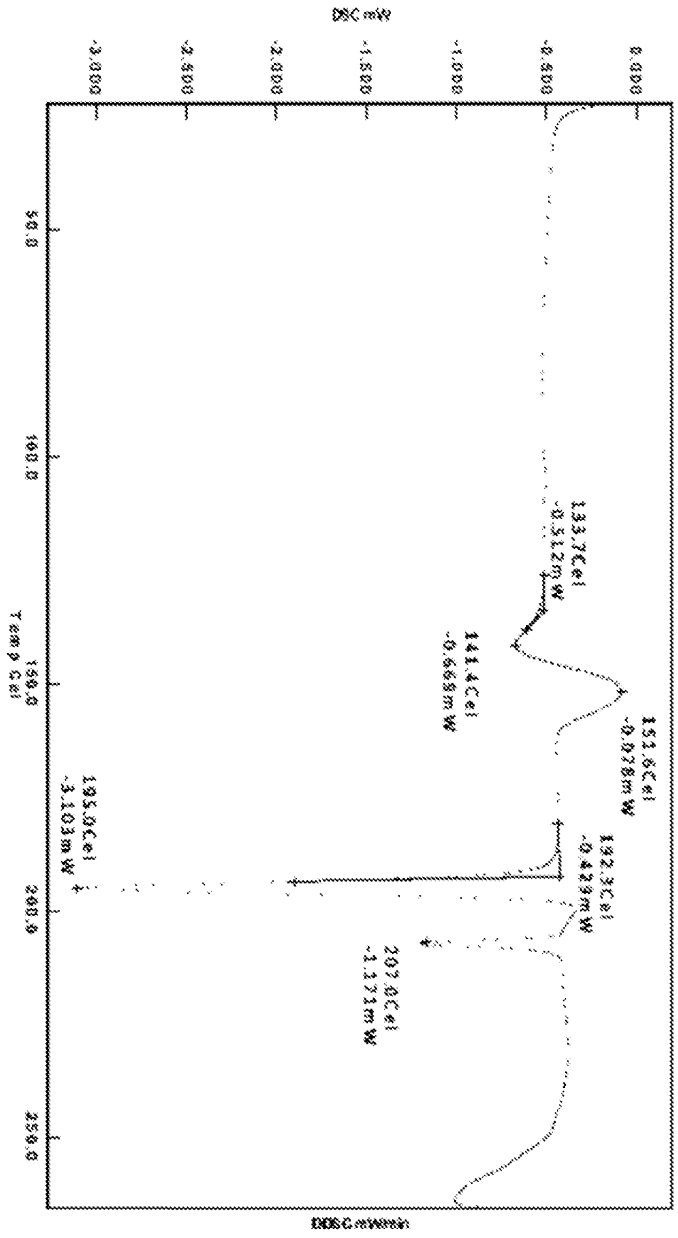
도면38


DTA uV
-23.00
-28.00
-13.00
-18.00
-8.00
3.00
8.00
18.00
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel
104.4Cel
-23.53uV
98.0Cel
1.59uV
19.4%
75.0
80.0
85.0
90.0
95.0
100.0
wt %

도면39



도면40


DSC mW
-3.000
-2.500
-2.000
-1.500
-1.000
-0.500
0.000
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Temp Cel
133.7Cel
-0.512mW
141.4Cel
-0.668mW
151.6Cel
-0.928mW
192.3Cel
-0.429mW
195.0Cel
-3.103mW
207.0Cel
-1.171mW