



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I681957 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：107137798

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D403/12 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61P5/14 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/17 美國

61/702,137

2013/03/15 美國

61/790,432

(71)申請人：美商瑪德瑞高製藥公司 (美國) MADRIGAL PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

瑞士商赫夫曼羅氏股份有限公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD (CH)

瑞士

(72)發明人：海斯特二世 迪 HESTER, II, D. KEITH (US)；杜蓋德 羅伯特 DUGUID, ROBERT J. (US)；凱利 瑪沙 KELLY, MARTHA J. (US)；加斯諾夫 安娜 CHASNOFF, ANNA (US)；董剛 DONG, GANG (CN)；克羅 愛德恩 CROW, EDWIN L. (US)；塔伯 雷貝卡 TAUB, REBECCA (US)；雷諾 查理斯 REYNOLDS, CHARLES H. (US)；崔德舜 CHOI, DUK SOON (US)；舒 聯合 SHU, LIANHE (US)；王平 WANG, PING (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW 200745052A

CN 101801960A

審查人員：李東秀

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：9 共 102 頁

(54)名稱

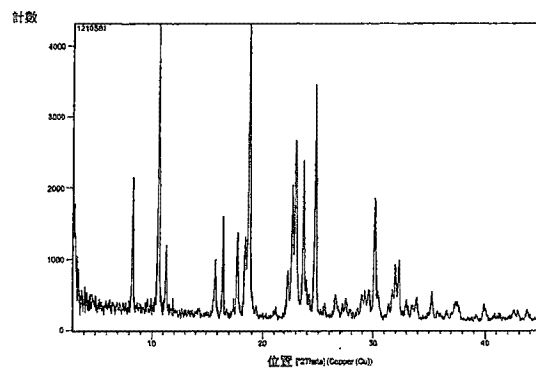
用以合成甲狀腺激素類似物及其多形體之方法

(57)摘要

本說明書說明合成作為甲狀腺激素類似物及其前藥之噻嗪酮化合物之方法。根據本說明書之較佳方法得以大規模地製備具有高純度的噻嗪酮化合物。一些實施例中，根據本說明書之較佳方法亦得以製備比先前使用於製備此化合物之方法具有更佳產率之噻嗪酮化合物。亦揭示噻嗪酮化合物之形體形式。進一步揭示用於治療具有至少一種 TRβ 突變之病患的甲狀腺激素抗性之方法。

The disclosure describes methods of synthesis of pyridazinone compounds as thyroid hormone analogs and their prodrugs. Preferred methods according to the disclosure allow for large-scale preparation of pyridazinone compounds having high purity. In some embodiments, preferred methods according to the disclosure also allow for the preparation of pyridazinone compounds in better yield than previously used methods for preparing such compounds. Also disclosed are morphic forms of a pyridazinone compound. Further disclosed is a method for treating resistance to thyroid hormone in a subject having at least one TRβ mutation.

指定代表圖：



第 1 圖

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用以合成甲狀腺激素類似物及其多形體之方法

METHOD OF SYNTHESIZING THYROID HORMONE ANALOGS
AND POLYMORPHS THEREOF

相關專利申請案

本專利申請案主張享有 2012 年 9 月 17 日提出之美國暫時專利申請案案號 61/702,137 及 2013 年 3 月 15 日提出之美國暫時專利申請案案號 61/790,432 之優先權及利益，每一者之整體內容均整體併入本文中以供參考。

序列表之併入以供參考

名為“41245-522001WO_ST25.txt”之文字檔案（其於 2013 年 9 月 16 日創立且大小為 4KB）在此乃整體併入本文中以供參考。

【技術領域】

本發明關於合成作為甲狀腺激素類似物及其前藥之噻嗪酮化合物之方法。

【先前技術】

甲狀腺激素對供正常生長及發育及供保持體內代謝平

衡方面具關鍵性 (Paul M. Yen, *Physiological reviews*, Vol. 81 (3) : pp. 1097-1126 (2001))。甲狀腺激素之循環濃度被下視丘/腦下垂體/甲狀腺 (HPT) 軸中的回饋機轉所緊密調節。導致甲狀腺功能低下及甲狀腺功能亢進的甲狀腺功能異常明顯地證實甲狀腺激素對心臟功能、體重、代謝、代謝速率、體溫、膽固醇、骨頭、肌肉及行為發揮深度的效應。

甲狀腺激素之生物學活性係藉由甲狀腺激素受體 (TR 或 THR) 所調解 (M. A. Lazar, *Endocrine Reviews*, Vol. 14:pp. 348-399 (1993))。甲狀腺激素受體 (TR) 隸屬於稱之為核受體的總科。甲狀腺激素受體 (TR) 與充作配體誘導性轉錄因子的類視色素受體一起形成異源二聚體。甲狀腺激素受體 (TR) 具有配體結合結構域、DNA 結合結構域、及胺基端結構域，且經由與 DNA 反應元件及與各種核共活化因子及共抑制因子之交互反應而調節基因表現。甲狀腺激素受體係由兩個個別基因 α 及 β 所衍生。這些截然不同的基因產物經由差別 RNA 加工法產生其個別受體之多重形式。主要之甲狀腺受體同功型為 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 及 $\beta 2$ 。甲狀腺激素受體 $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 及 $\beta 2$ 係與甲狀腺激素結合。甲狀腺激素受體亞型已發現可不同在其對特定生物學反應的貢獻。最近研究顯示，TR $\beta 1$ 在調節 TRH (促甲狀腺激素釋放激素) 及於肝內調節甲狀腺激素作用扮演重要角色。TR $\beta 2$ 在 TSH (甲狀腺刺激激素) 之調節中扮演重要角色 (Abel et. al., *J. Clin. Invest.*, Vol

104 : pp. 291-300 (1999)) 。 TR β 1 在調節心跳速率中扮演重要角色 (B. Gloss et. al. Endocrinology, Vol. 142 : pp. 544-550 (2001); C. Johansson et. al., Am. J. Physiol., Vol. 275 : pp. R640-R646 (1998)) 。

已有努力於合成甲狀腺激素類似物，其顯現增加之甲狀腺激素受體 β 選擇性及/或組織選擇性作用。此甲狀腺激素模擬物可產生期望之體重、脂肪、膽固醇及脂蛋白降低的作用，同時降低對心血管功能或下視丘/腦下垂體/甲狀腺軸正常功能的衝擊（例如參見 Joharapurkar et al., J. Med. Chem., 2012, 55 (12), pp 5649-5675）。可避免不期望之甲狀腺功能亢進及甲狀腺功能低下的不期望效應同時可保持甲狀腺激素的有利效應之甲狀腺激素類似物的發展將開啓治療具有代謝疾病諸如肥胖症、高血脂症、高膽固醇血症、糖尿病及其他病症及疾病諸如肝臟脂肪變性及 NASH、動脈粥狀硬化、心血管疾病、甲狀腺功能低下、甲狀腺癌、甲狀腺疾病、甲狀腺激素抗性及其相關病症及疾病之病患的新途徑。

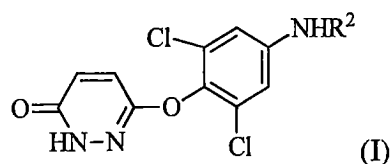
本發明（一部分地）提供合成甲狀腺激素類似物諸如噻嗪酮化合物及其前藥之方法。合成甲狀腺激素類似物及其前藥之理想方法為提供（例如）高純度及高產率之產物化合物。本發明係指向提供一或多種這些期望特徵。

【發明內容】

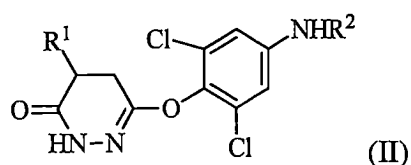
本說明書說明一種合成方法，其可用於製備 6-（4-胺

基 -2,6-二氯苯氧基) -4-異丙基噻嗪 -3(2H)-酮 (“Int. 7”)，此化合物可用於作為供製備甲狀腺激素類似物噻嗪酮化合物的中間體，方法如下：

(a) 將 R^1MgX 或 R^1Li 與式 (I) 化合物接觸：

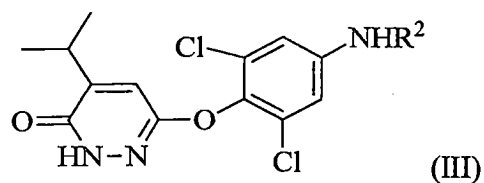


以形成式 (II) 化合物：



其中 R^1 為異丙基或異丙烯基，X 為鹵基且 R^2 為 H 或胺保護基；及

(b) 當 R^1 為異丙烯基時，於鹼之存在下；或者當 R^1 為異丙基時，於氧化劑之存在下將式 (II) 化合物轉化成式 (III) 化合物：



步驟 (a) 中，溶劑可為質子惰性有機溶劑諸如四氫

呋喃、乙醚、甲苯、或二噁烷，反應溫度可為 0-60°C、20-50°C、30-45°C、或 35-45°C，反應時間可 10 分鐘至 10 小時、1-8 小時、或 3-5 小時，且格利雅 (Grignard) 試劑 (R^1MgX) 之量可為式 (I) 化合物之 3-10 當量或 3-6 當量。

步驟 (b) 中，鹼係用於將式 (II) 化合物異構體化。其可為有機鹼或無機鹼。鹼之實例包括 (但不限定於) 三乙胺、吡啶、氫氧化鉀、氫氧化鈉、及碳酸鹽。異構化反應亦可於其他條件下達成，例如以酸處理或於質子惰性溶劑中加熱。

又，步驟 (b) 中，氧化劑並未特別限制。例如，可使用溴之乙酸或丙酸液。

胺保護基之實例包括 (但不限制於) 經取代烷基、醯基 (例如苯甲醯基或乙醯基) 及甲矽烷基。羥基及胺保護基已於 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991) 中討論。

一實施例中，步驟 (a) 係藉將 R^1MgX 與式 (I) 化合物接觸進行，其中 R^1 為異丙烯基且 X 為 Br。此反應中所用之溶劑可為四氫呋喃，且四氫呋喃與式 (I) 化合物之體積重量比在 7 至 30 (或者 7 至 15) 之範圍內。此步驟可於路易斯酸 (例如鹵化鋰) 之存在下進行。

一實施例中，步驟 (a) 係藉將 R^1MgX 與式 (I) 化合物接觸進行，其中 R^1 為異丙基且 X 為 Cl。此反應中所

用之溶劑可為四氫呋喃，且四氫呋喃與式 (I) 化合物之體積重量比在 7 至 30 (或者 7 至 15) 之範圍內。此步驟可於路易斯酸 (例如鹵化鋰) 之存在下進行。

一實施例中，步驟 (b) 中之鹼為金屬氫氧化物 (例如氫氧化鉀)。

一實施例中，步驟 (b) 中之氧化劑為溴且步驟 (b) 係於酸之存在下進行。

一實施例中，式 (I) 及式 (II) 中之 R^2 基為乙醯基或苯甲醯基。進一步實施例中， R^2 為苯甲醯基。

一實施例中，該方法進一步包含提供式 (I) 化合物，其係藉將 3,6-二氯基噻嗪與 2,6-二氯-4-胺基酚接觸以形成 3,5-二氯-4-((6-氯基噻嗪-3-基)氧基)苯胺，將 3,5-二氯-4-((6-氯基噻嗪-3-基)氧基)苯胺水解，且於水解之前或之後將 3,5-二氯-4-((6-氯基噻嗪-3-基)氧基)苯胺之胺基進行保護以形成式 (I) 化合物。3,6-二氯基噻嗪與 2,6-二氯-4-胺基酚之接觸係於極性質子惰性溶劑 (例如二甲基乙醯胺 (DMAC) 中、於鹼 (例如碳酸鈉) 之存在下、於 60 至 120°C 之反應溫度 (例如約 65°C) 進行。此外，純化步驟可包括在內。亦即，在步驟 (a) 之前，將式 (I) 化合物於酸性溶液中、於 80 至 100°C 之溫度純化。

一實施例中，當存在時，該方法進一步包含步驟 (c)，將式 (III) 化合物之胺保護基 R^2 移除以形成 6-(4-胺基-2,6-二氯基苯氧基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮。

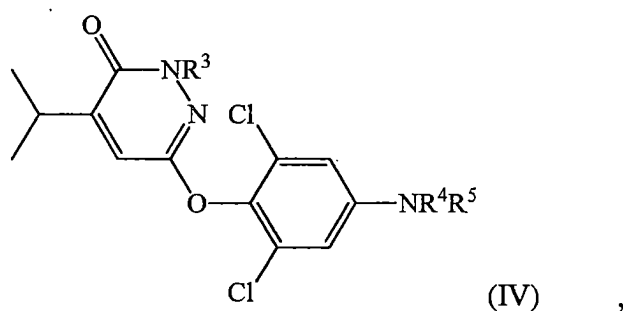
一實施例中，藉本案所述方法所製之化合物（例如 **Int. 7**）具有大於 85%、例如大於 86%、大於 90%、大於 92.5%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 97.5%、大於 98%、大於 98.5%、大於 99%、大於 99.2%、大於 99.5%、或大於 99.8%。

一實施例中，藉本案所述方法所製之化合物亦即 6-（4-胺基-2,6-二氯基苯氧基）-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮具有小於 1.5%之 6-（4-胺基-2,6-二氯基苯氧基）-5-異丙基噻嗪-3(2H)-酮，例如小於 1.0%之 6-（4-胺基-2,6-二氯基苯氧基）-5-異丙基噻嗪-3(2H)-酮，或小於 0.5%之 6-（4-胺基-2,6-二氯基苯氧基）-5-異丙基噻嗪-3(2H)-酮。

另一實施例中，藉上述方法所製之化合物不含 6-（4-胺基-2,6-二氯基苯氧基）-5-異丙基噻嗪-3(2H)-酮。

本發明之合成方法可進一步包括下列之步驟以合成作為甲狀腺激素類似物及其前藥之噻嗪酮化合物：

（d）將 6-（4-胺基-2,6-二氯基苯氧基）-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮轉化成式（IV）化合物：



其中

R^3 為 H 或 CH_2R_a ，其中 R_a 為羥基、O-連結胺基酸、

-OP(O)(OH)₂ 或 -OC(O)-R_b, R_b 為低級烷基、烷氧基、烷基酸、環烷基、芳基、雜芳基、或

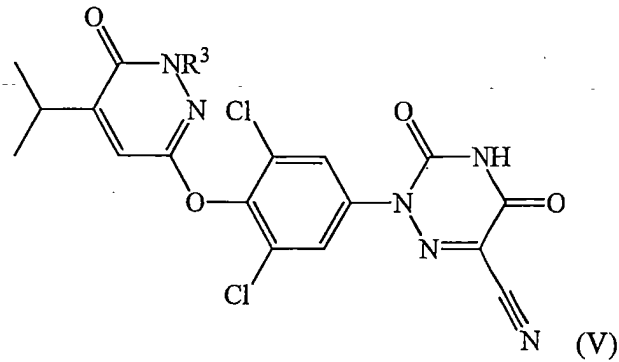
-(CH₂)_n-雜芳基且 n 為 0 或 1;

R⁴ 為 H; 且 R⁵ 為 CH₂COOH、C(O)CO₂H、或其酯或鹽胺, 或者 R⁴ 及 R⁵ 一起為 -N=C(R_c)-C(O)-NH-C(O)-; 其中 R_c 為 H 或氰基。

一實施例中, 式 (IV) 化合物為 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈 (“化合物 A”) 且上述步驟係藉將 6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮與 (2-氰基乙鹽基) 胺基甲酸乙酯及金屬亞硝酸鹽接觸, 其後以乙酸鉀於二甲基乙鹽胺中處理進行。

一實施例中, 該方法進一步包含形成 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈 (“化合物 A”) 之形體形式 (形式 I), 其中 X 光粉末繞射圖案包括於約 10.5、18.7、22.9、23.6、及 24.7 度 2θ 之峰。

一實施例中, 式 (IV) 化合物為式 (V)



其中 R^3 為 CH_2R_a ，且步驟 (d) 係藉將 6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮與 (2-氰基乙醯基) 胺基甲酸乙酯接觸，其後以乙酸鉀於二甲基乙醯胺中處理以形成 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈 (“化合物 A”)，再將化合物 A 以適當方式例如使用美國專利 8,076,334 中所述之一種技術轉化成式 (V) 化合物。

一實施例中，藉本案所述方法所製之式 (IV) 化合物，例如 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈 (“化合物 A”)，具有大於 85%、例如大於 86%、大於 90%、大於 92.5%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 97.5%、大於 98%、大於 98.5%、大於 99%、大於 99.2%、大於 99.5%、或大於 99.8% 之純度。例如，雜質 (亦即藉本案所述方法所製得之組成物中除了式 (IV) 化合物以外的任何組份，諸如副產物、原材料、溶劑殘留物、重金屬等等) 之含量小於 15%、小於 14%、

小於 10%、小於 8%、小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2%、小於 1.5%、小於 1%、小於 0.8%、小於 0.5%、或小於 0.2%。

一實施例中，藉本案所述方法所製之式 (IV) 化合物爲形式 I 之化合物 A，且具有大於 85%、例如大於 86%、大於 90%、大於 92.5%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 97.5%、大於 98%、大於 98.5%、大於 99%、大於 99.2%、大於 99.5%、或大於 99.8% 之純度。例如，雜質（亦即藉本案所述方法所製得之組成物中除了化合物 A 以外的任何組份，諸如副產物、原材料、溶劑殘留物、重金屬等等）之含量小於 15%、小於 14%、小於 10%、小於 8%、小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2%、小於 1.5%、小於 1%、小於 0.8%、小於 0.5%、或小於 0.2%。

一實施例中，藉本案所述方法所製之式 (IV) 化合物爲形式 I 之化合物 A，且形式 I 具有大於 85%、例如大於 86%、大於 90%、大於 92.5%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 97.5%、大於 98%、大於 98.5%、大於 99%、大於 99.2%、大於 99.5%、或大於 99.8% 之純度。例如，雜質（亦即藉本案所述方法所製得之組成物中除了形式 I 以外的任何組份，諸如化合物 A 之其他形體形式、副產物、原材料、溶劑殘留物、重金屬等等）之含量小於 15%、小於 14%、小於 10%、小於 8%、小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2%、小於 1.5%、小於 1%、小於 0.8%、小於 0.5%、或小於 0.2%。

一實施例中，藉本案所述方法所製之包含式 (IV) 化合物（諸如化合物 A）的組成物具有小於 1.5%（例如小於 1.0%、例如小於 0.5%）之相應 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮區域異構體（例如 2-（3,5-二氯-4-（（4-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈，此為化合物 A 之 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮區域異構體）。

一實施例中，藉本案所述方法所製之包含式 (IV) 化合物（諸如化合物 A）的組成物不含相應之 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮區域異構體（例如 2-（3,5-二氯-4-（（4-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈，此為化合物 A 之 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮區域異構體）。

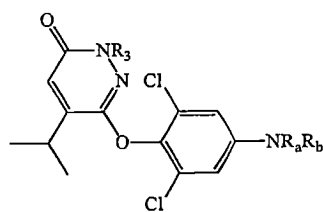
一實施例中，藉本案所述方法所製之包含式 (IV) 化合物（諸如化合物 A）的組成物具有小於 1.5%（例如小於 0.1%）之重金屬例如銀。

一實施例中，藉本案所述方法所製之包含式 (IV) 化合物（諸如化合物 A）的組成物不含重金屬例如銀、金或鉑。

本案所述之合成方法包括可與先前方法諸如美國專利 7,452,882 中揭示者相比之優點。例如，2-（3,5-二氯-4-（（5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈（“化合物 A”）之總產率大幅增加（例如 >40%，相對於當根據美

國專利 7,452,882 揭示之方法所製時為約 9%)。而且，合成之區域選擇性優越得多。此外，該新穎方法提供更容易之製程，例如更容易之過濾。最後，沒有重金屬要用於本案所述之供化合物 A 之方法中。相較之下，銀係用於美國專利 7,452,882 所述之路徑中，其必需要以樹脂進行矯正處理。

另一方面，本發明之特徵為組成物包含大於 85% 之式 (IV) 化合物，小於 1.5% 之相應 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮



區域異構體（亦即），及/或小於 1.5% 之重金屬。

一實施例中，式 (IV) 化合物（例如化合物 A），具有大於 85%、例如大於 86%、大於 90%、大於 92.5%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 97.5%、大於 98%、大於 98.5%、大於 99%、大於 99.2%、大於 99.5%、或大於 99.8% 之純度。例如，雜質（亦即包含式 (IV) 化合物之組成物中除了式 (IV) 化合物以外的任何組份，諸如副產物、原材料、溶劑殘留物、重金屬等等）之含量小於 15%、小於 14%、小於 10%、小於 8%、小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2%、小於 1.5%、小於 1%、小於 0.8%、小於 0.5%、或小於 0.2%。

一實施例中，式 (IV) 化合物為形式 I 之化合物 A，且具有大於 85%、例如大於 86%、大於 90%、大於

92.5%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 97.5%、大於 98%、大於 98.5%、大於 99%、大於 99.2%、大於 99.5%、或大於 99.8%之純度。例如，雜質（亦即包含化合物 A 之組成物中除了化合物 A 以外的任何組份，諸如副產物、原材料、溶劑殘留物、重金屬等等）之含量小於 15%、小於 14%、小於 10%、小於 8%、小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2%、小於 1.5%、小於 1%、小於 0.8%、小於 0.5%、或小於 0.2%。

一實施例中，式（IV）化合物為形式 I 之化合物 A，且形式 I 具有大於 85%、例如大於 86%、大於 90%、大於 92.5%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 97.5%、大於 98%、大於 98.5%、大於 99%、大於 99.2%、大於 99.5%、或大於 99.8%之純度。例如，雜質（亦即包含形式 I 之組成物中除了形式 I 以外的任何組份，諸如化合物 A 之其他形體形式、副產物、原材料、溶劑殘留物、重金屬等等）之含量小於 15%、小於 14%、小於 10%、小於 8%、小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2%、小於 1.5%、小於 1%、小於 0.8%、小於 0.5%、或小於 0.2%。

一實施例中，式（IV）化合物（諸如化合物 A）具有小於 1.5%（例如小於 1.0%、例如小於 0.5%）之相應 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮區域異構體（例如 2-（3,5-二氯-4-（（4-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈，此為化合物 A 之 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮區域異構體）。

一實施例中，式 (IV) 化合物（諸如化合物 A）不含相應之 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮區域異構體（例如 2-（3,5-二氯-4-（（4-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈，此為化合物 A 之 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮區域異構體）。

一實施例中，式 (IV) 化合物（諸如化合物 A）具有小於 1.5%（例如小於 1.0%、例如小於 0.5%）之重金屬例如銀、金或鉑。

一實施例中，藉本案所述方法所製之式 (IV) 化合物（諸如化合物 A）不含重金屬例如銀。

另外，本發明之特徵為 2-（3,5-二氯-4-（（5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈（“化合物 A”）之形體形式（形式 I），其中 X 光粉末繞射（“XRPD”）圖案包括於約 10.5、18.7、22.9、23.6、及 24.7 度 2θ 之峰。

一實施例中，形式 I 之特徵為 X 光粉末繞射圖案進一步包括於約 8.2、11.2、15.7、16.4、17.7、30.0、及 32.2 度 2θ 之峰。

一實施例中，形式 I 之特徵為 X 光粉末繞射圖案包括於約 8.2、10.5、18.7、22.9、23.6、及 24.7 度 2θ 之峰。

一實施例中，形式 I 之特徵為 X 光粉末繞射圖案包括於約 8.2、10.5、11.2、15.7、16.4、17.7、18.7、22.9、23.6、及 24.7 度 2θ 之峰。

一實施例中，形式 I 之特徵為 X 光粉末繞射圖案包括

於約 8.2、10.5、11.2、15.7、16.4、17.7、18.7、22.9、23.6、24.7、30.0、及 32.2 度 2θ 之峰。

另一實施例中，形式 I 之特徵為 X 光粉末繞射圖案實質類似於圖 1 中所示者。

另一方面，本說明書說明製備形式 I 之方法。該方法包含將含有化合物 A 之樣品（例如粗製或純化之化合物 A 製劑）與有機溶劑諸如醇（例如乙醇）、酮（例如甲基異丁基酮，亦即 MIBK）、或包括醇或酮之水性溶液混合。例如，將所得之含有初始化合物 A 及溶劑之混合物（例如漿液或懸浮液）於第一溫度加熱，然後冷卻至低於第一溫度的第二溫度。較佳地，有機溶劑為乙醇。進行形式轉化之初始化合物 A 可為溶劑化物，諸如水合物（例如單水合物或二水合物）、或有機溶劑之溶劑化物（例如二甲基乙醯胺、乙醇或甲基異丁基酮）。另外，初始化合物 A 可為無溶劑化合物（例如無水合物）。

一實施例中，該方法係藉將化合物 A 與有機溶劑加熱至增溫（例如約 60-110°C 或約 80°C）以形成漿液或懸浮液，其後冷卻（例如至約 0-60°C、約 40-60°C、約 45-55°C、或約室溫）以得化合物 A 形式 I。例如，有機溶劑為乙醇且含有化合物 A 之漿液可冷卻至大於約 40°C 之溫度以得形式 I。例如，有機溶劑為甲基異丁基酮且含有化合物 A 之漿液可冷卻至室溫以得形式 I。

另一實施例中，將化合物 A 之乙醇懸浮液加熱至增溫（例如約 80°C），然後冷卻至不低於約 40°C 之溫度（例

如約 45-55°C)，過濾（例如約 45-55°C），以溫（例如約 45-55°C）乙醇清洗及於（例如）45-55°C 乾燥以得化合物 A 之形式 I，其實質地不含化合物 A 之任何溶劑化物諸如乙醇溶劑化物。例如，所製化合物 A 之形式 I 具有之乙醇溶劑化物含量 <5%（例如 <2%、<1%、<0.5%、或 <0.1%）。

一實施例中，該方法進一步包含（於將混合物冷卻之後）將混合物過濾以得濾塊。過濾步驟可於約 0°C 至約 60°C 之溫度間（例如約 40-60°C、約 45-55°C、或於約室溫）進行以得濾塊。

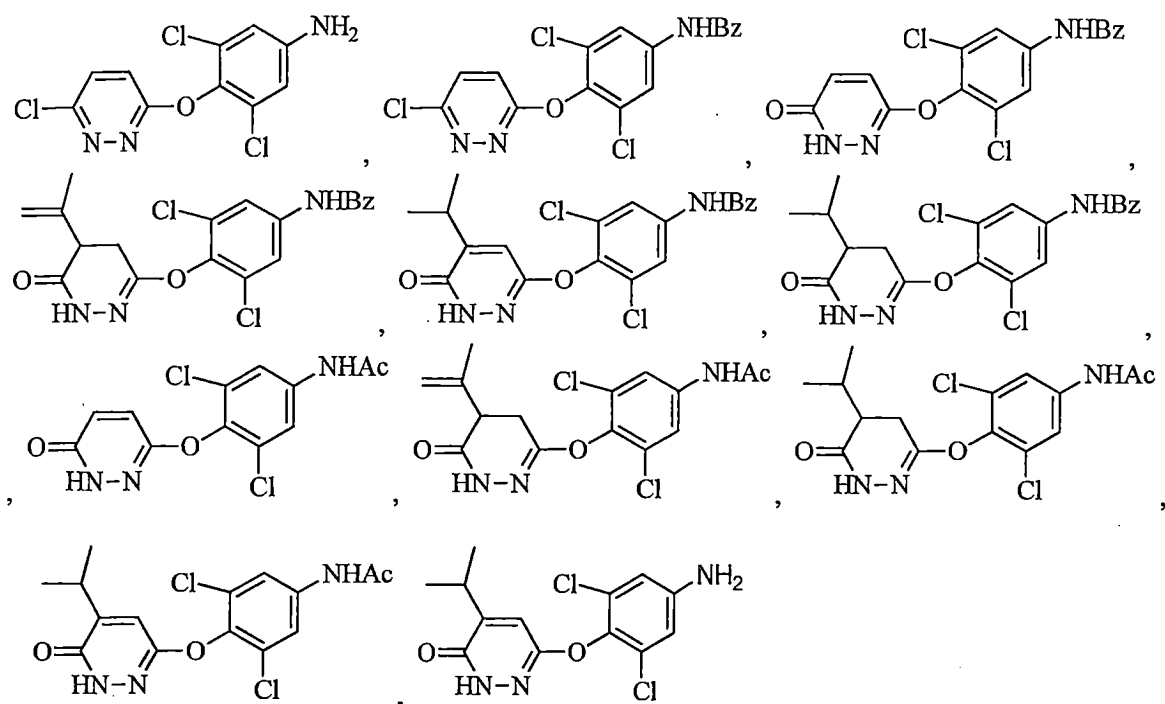
一實施例中，該方法進一步包含（於將混合物過濾之後）將濾塊潤洗。潤洗步驟可於約 0°C 至約 60°C 之溫度間（例如約 40-60°C、約 45-55°C、或於約室溫）以有機溶劑（例如醇諸如乙醇）進行以得潤洗之濾塊。

一實施例中，該方法進一步包含（於將濾塊潤洗之後）將潤洗之濾塊乾燥。乾燥步驟可於約 0°C 至約 60°C 之溫度間（例如約 40-60°C、約 45-55°C、或於約室溫）進行以得化合物 A 之形式 I。

一實施例中，式 I 具有大於 91%、例如大於 92.5%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、或大於 97.5% 之純度。

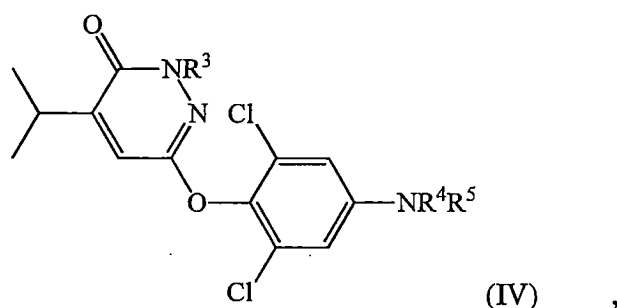
一實施例中，式 I 具有大於 98%、例如大於 98.5%、大於 99%、大於 99.2%、大於 99.5%、或大於 99.8% 之純度。

另一方面，本說明書提供化合物諸如



及其鹽，其（例如）可用於合成 6-（4-胺基-2,6-二氯苯氧基）-4-異丙基噁嗪-3(2H)-酮（“**Int. 7**”）。

本說明書亦提供治療有此治療需求之病患的甲狀腺激素（RTH）抗性之方法。該方法包含將醫療有效量之式（IV）化合物投服予具有至少一種 TR β 突變之病患：



其中

R³ 為 H 或 CH₂R_a，其中 R_a 為羥基、O-連結胺基酸、

-OP(O)(OH)₂ 或 -OC(O)-R_b，R_b 為低級烷基、烷氧基、烷基酸、環烷基、芳基、雜芳基、或

-(CH₂)_n-雜芳基且 n 為 0 或 1；

R⁴ 為 H；且 R⁵ 為 CH₂COOH、C(O)CO₂H、或其酯或醯胺，或者 R⁴ 及 R⁵ 一起為 -N=C(R_c)-C(O)-NH-C(O)-；其中 R_c 為 H 或氰基。

甲狀腺激素抗性（RTH）為一種症候群，其特徵為各種組織對甲狀腺激素之低敏感性且主要係由對 THRβ 之體染色體顯性突變所致。參見 Shi et al., *Biochemistry* 2005, 44, 4612-4626。

一實施例中，上述方法中所用之化合物為 2-（3,5-二氯-4-（（5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈（“化合物 A”），例如化合物 A 之形式 I。

一實施例中，待以上述方法治療之病患具有肥胖症、高血脂症、高膽固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪肝炎、脂肪肝、骨病、甲狀腺軸改變、動脈粥狀硬化、心血管病症、心搏過速、多動行為、甲狀腺功能低下、甲狀腺腫大、注意力不足過動症、學習障礙、智能障礙、聽力喪失、骨齡延遲、神經病學及精神病學疾病或甲狀腺癌。

一實施例中，THRβ 突變體選自由以下所組成之群組：以蘇胺酸（T）取代 SEQ ID NO：1 之胺基酸位置 234 的野生型殘基丙胺酸（A）（A234T）；以麩醯胺酸（Q）取代 SEQ ID NO：1 之胺基酸位置 243 的野生型殘基精胺

酸 (R) (R243Q) ; 以組胺酸 (H) 取代 SEQ ID NO : 1 之胺基酸位置 316 的野生型殘基精胺酸 (R) (R316H) ; 及以蘇胺酸 (T) 取代 SEQ ID NO : 1 之胺基酸位置 317 的野生型殘基丙胺酸 (A) (A317T) 。另一實施例中，該方法中所用之化合物恢復突變體 THR β 之活性。

一實施例中，式 (IV) 化合物 (諸如化合物 A) 之純度係將粗製化合物由本案所述之適當溶劑中再度漿化而得。另一實施例中，化合物非溶劑化物 (例如水合物) 。

一實施例中，式 (IV) 化合物 (例如化合物 A) 具有大於 85%、例如大於 86%、大於 90%、大於 92.5%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 97.5%、大於 98%、大於 98.5%、大於 99%、大於 99.2%、大於 99.5%、或大於 99.8%之純度。

一實施例中，式 (IV) 化合物為化合物 A 之形式 I 且具有大於 85%、例如大於 86%、大於 90%、大於 92.5%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 97.5%、大於 98%、大於 98.5%、大於 99%、大於 99.2%、大於 99.5%、或大於 99.8%之純度。

一實施例中，式 (IV) 化合物為化合物 A 之形式 I 且形式 I 具有大於 85%、例如大於 86%、大於 90%、大於 92.5%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 97.5%、大於 98%、大於 98.5%、大於 99%、大於 99.2%、大於 99.5%、或大於 99.8%之純度。

一實施例中，式（IV）化合物（例如化合物 A）具有小於 1.5%（例如小於 1.0%、例如小於 0.5%）之相應 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮區域異構體（例如 2-（3,5-二氯-4-（（4-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈，此為化合物 A 之 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮區域異構體）。

一實施例中，式（IV）化合物（例如化合物 A）不含相應 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮區域異構體（例如 2-（3,5-二氯-4-（（4-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈，此為化合物 A 之 β -異丙基噻嗪-3(2H)-酮區域異構體）。

一實施例中，式（IV）化合物（例如化合物 A）具有小於 1.5%（例如小於 1.0%、例如小於 0.5%）之重金屬例如銀、金、或鉑。

一實施例中，該病患為哺乳動物。另一實施例中，該病患為人類。

本說明書進一步提供測定病患對式（IV）化合物或其藥學上可接受之鹽的反應性之方法，該方法包含：

（a）提供病患樣品；及

（b）檢測於甲狀腺激素受體（"TR"）中之突變，其中突變之存在表示病患對化合物或其藥學上可接受之鹽有反應。

一實施例中，式（IV）化合物為 2-（3,5-二氯-4-（（5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯

基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈(“化合物A”)。

一實施例中，TR 為 TR β 。

一實施例中，藉本發明方法治療之病患具有肥胖症、高血脂症、高膽固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪肝炎、脂肪肝、骨病、甲狀腺軸改變、動脈粥狀硬化、心血管病症、心搏過速、多動行為、甲狀腺功能低下、甲狀腺腫大、注意力不足過動症、學習障礙、智能障礙、聽力喪失、骨齡延遲、神經病學及精神病學疾病或甲狀腺癌。

一實施例中，用於測定對式(IV)化合物之反應性之方法可連同供治療甲狀腺激素抗性之方法一起使用。亦即，在治療之前，令病患接受測試以測定對化合物之反應性。

本發明之其他特徵及優點可由詳細說明、實例及申請專利範圍中明顯得知。

發明之詳細說明

本專利說明書及附加之申請專利範圍中，除非文章中另有明白指定，否則單數形式“a”、“an”、及“the”包括複數指示對象。故，例如，提到“反應物”則不僅包括單一反應物，亦包括二或多種不同反應物之組合或混合物，提到“取代基”則包括單一取代基以及二或多種取代基等等。

本案中所用之詞組“例如”、“諸如”或“包括”乃意指置入實例以進一步地闡述更一般的題材。這些實例僅提供以

幫助了解本說明書，而非意指以任何型式限制。此外，本案中所用之術語"可"、"隨意"、"隨意地"、或"可隨意地"意指接續說明之情況可能發生或可能不發生，故該說明包括其中該情況發生之狀況或其未發生之狀況。例如，詞組"隨意地存在"意指對象可能存在或可能不存在，故，該說明包括其中該對象存在之狀況及其中該對象不存在之狀況。

在說明本發明及申請本發明專利範圍中，下列之術語將根據以下所示之定義使用。

本案中所用之縮寫"TR"或"THR"意指甲狀腺激素受體。源自各種不同物種（例如人類、大鼠、雞等等）之TR 核酸及多肽已於先前說明。例如參見 R. L. Wagner et al. (2001), *Molecular Endocrinology* 15 (3) : 398-410 ; J. Sap et al. (1986), *Nature* 324 : 635-640; C. Weinberger et al. (1986), *Nature* 324 : 641-646 ; 及 C.C.Tompson et al. (1986), *Science* 237 : 1610-1614 ; 每一者均整體併入本文中以供參考。人類 TR β 之胺基酸序列係（例如）由 Genbank Accession No. P10828.2 提供，其係併入本文中以供參考。

人類 TR β (SEQ ID NO:1) 之配位體結合結構域 (殘基203-461) 的胺基酸序列

ELQKSIGHKPEPTDEEWELIKTVTEAHVATNAQGSHWKQKRKFLPEDIGQAPIVNAPEGGKVDLEAFSHFTKIIT
PAITRVVDFAKKLPMFCELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLNGEMAVTRGQLKNGGLGVVS
DAIFDLGMSLSSFNLDDEVALQLAVLLMSSDRPGLACVERIEKYQDSFLLAFEHYINRKHVTHFWPK
LLMKVTDLRMIGACHASRFLHMKVECPTELEFPPLFLEVFE

於人類 TRB 之 SEQ ID NO：1 中第 234、243、316、及 317 位置的殘基下面劃線。編碼上述胺基酸序列之該部分人類 TRB 核苷酸序列為 SEQ ID NO：2。人類 TRB 之核苷酸序列係（例如）由 Genbank Accession No. NM_000461.4 提供，其係併入本文中以供參考。

編碼人類 TRβ 配位體結合結構域之核酸序列 (SEQ ID NO:2)
GAGCTGCAGAAGTCCATCGGGCACAAGCCAGAGCCCACAGACGAGGAATGGGAGCTCATCAAAACTGTCACCGAA GCCCATGTGGCGACCAACGCCCAAGGCAGCCACTGGAAGCAAAAACGGAAATTCCTGCCAGAAGACATTGGACAA GCACCAATAGTCAATGCCCCAGAAGGTGGAAAAGTTGACTTGGAAGCCTTCAGCCATTTTACAAAAATCATCACA CCAGCAATTACCAGAGTGGTGGATTTTGCCAAAAAGTTGCCTATGTTTTGTGAGCTGCCATGTGAAGACCAGATC ATCCTCCTCAAAGGCTGCTGCATGGAGATCATGTCCCTTCGCGCTGCTGTGCGCTATGACCCAGAAAGTGAGACT TTAACCTTGAATGGGGAAATGGCAGTGACACGGGGCCAGCTGAAAAATGGGGGTCTTGGGGTGGTGTGACACGCC ATCTTTGACCTGGGCATGTCTCTGTCTTCTTTCAACCTGGATGACACTGAAGTAGCCCTCCTTCAGGCCGTCCTG CTGATGTCTTCAGATCGCCCGGGGCTTGCTGTGTTGAGAGAATAGAAAAGTACCAAGATAGTTTTCTGCTGGCC TTTGAACACTATATCAATTACCGAAAAACACCACGTGACACACTTTTGGCCAAAACCTCCTGATGAAGGTGACAGAT CTGCGGATGATAGGAGCCTGCCATGCCAGCCGCTTCCTGCACATGAAGGTGGAATGCCCCACAGAACTCTTCCCC CCTTTGTTCTTGGAAGTGTTGAGGATTAG

如同本案中所用之詞組"具有下式"或"具有下列結構"並不欲限制，而是以與常用之術語"包含"相同之方式使用。術語"獨立地選自"意指所述之元件（例如 R 基等等）可相同或不同。

本案中所用之術語"烷基"意指通常（雖然未必）含有 1 至約 24 個碳原子之支鏈或非支鏈飽和烴基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、辛基、癸基等等，以及環烷基諸如環戊基、環己基等等。通常（雖然未必）本案中之烷基可含有 1 至約 18 個碳原子，且此基團可含有 1 至約 12 個碳原子。術語"低級烷基"意指具 1 至 6 個碳原子，例如 1、2、3、4、5、或 6 個碳原子之烷基。"經取代烷基"意指經一或多個取代基取

代之烷基，且術語"含雜原子之烷基"及"雜烷基"意指烷基取代基，其中至少一個碳原子經雜原子（如同於下文中進一步詳述者）替代。

本案中所用之術語"烯基"意指含有至少一個雙鍵之具 2 至約 24 個碳原子的直鏈、支鏈或環狀烴基，諸如乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、異丁烯基、辛烯基、癸烯基、十四碳烯基、十六碳烯基、二十碳烯基、二十四碳烯基等等。通常（再度地雖然未必），本案中之烯基可含有 2 至約 18 個碳原子，且例如可含有 2 至 12 個碳原子。術語"低級烯基"意指具 2 至 6 個碳原子之烯基。術語"經取代烯基"意指經一或多個取代基取代之烯基，且術語"含雜原子之烯基"及"雜烯基"意指烯基，其中至少一個碳原子經雜原子例如 N、P、O、或 S 替代。

本案中所用之術語"炔基"意指含有至少一個三鍵之具 2 至約 24 個碳原子的直鏈或支鏈烴基，諸如乙炔基、正丙炔基等等。通常（再度地雖然未必），本案中之炔基可含有 2 至約 18 個碳原子，且此基團可進一步含有 2 至 12 個碳原子。術語"低級炔基"意指具 2 至 6 個碳原子之炔基。術語"經取代炔基"意指經一或多個取代基取代之炔基，且術語"含雜原子之炔基"及"雜炔基"意指炔基，其中至少一個碳原子經雜原子替代。

本案中所用之術語"烷氧基"意指經由單一、終端醚鍵結合之烷基；亦即，"烷氧基"可以 -O-烷基表示，其中烷基為如上所定義者。"低級烷氧基"意指含有 1 至 6 個碳原

子之烷氧基，且包括（例如）甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第三丁氧基等等。本案中被視為" C_1-C_6 烷氧基"或"低級烷氧基"之取代基可（例如）含有 1 至 3 個碳原子，且進一步實例方面，此取代基可含有 1 或 2 個碳原子（亦即甲氧基及乙氧基）。

術語"烷基酸"意指於烷基上之酸取代基，諸如 $-(CH_2)_oCOOH$ ，其中 o 為 1 至 6 間之整數。烷基可為直鏈或支鏈。

除非另有特定，否則本案中所用之術語"芳基"意指芳族取代基，其通常（雖然未必）含有 5 至 30 個碳原子且含有單一芳族環或多重芳族環（其係稠合一起、直接連結或間接連結（諸如不同芳族環結合至共同的基團諸如亞甲基或亞乙基部分））。芳基可（例如）含有 5 至 20 個碳原子且進一步實例方面，芳基可含有 5 至 12 個碳原子。例如，芳基可含有一個芳族環或兩個稠合或連結芳族環，例如苯基、萘基、聯苯基、二苯醚、二苯胺、二苯甲酮等等。"經取代芳基"意指經一或多個取代基取代之芳基部分，且術語"含雜原子之芳基"及"雜芳基"意指芳基取代基，其中至少一個碳原子經雜原子替代（如同將於下文中進一步詳細說明者）。如果未另有指定，則術語"芳基"包括環，其為未經取代、經取代，及/或具有含雜原子之芳族取代基。

術語"芳烷基"意指具芳基取代基之烷基，且術語"烷芳基"意指具烷基取代基之芳基，其中"烷基"及"芳基"為如

上所定義者。通常，本案中之芳烷基及烷芳基含有 6 至 30 個碳原子。芳烷基及烷芳基可（例如）含有 6 至 20 個碳原子，在進一步實例方面，此基團可含有 6 至 12 個碳原子。

術語"胺基"在本案中意指 $-NZ^1Z^2$ 基，其中 Z^1 及 Z^2 為氫或非氫取代基，而非氫取代基包括（例如）烷基、芳基、烯基、芳烷基、及其經取代及/或含雜原子之變體。

術語"鹵基"及"鹵素"用於傳統意義係意指氯基、溴基、氟基或碘基取代基。

於"含雜原子之烷基"（亦稱為"雜烷基"）或"含雜原子之芳基"（亦稱為"雜芳基"）中之術語"含雜原子"意指分子、連結或取代基，其中一或多個碳原子經不是碳的原子例如氮、氧、硫、磷或矽，通常經氮、氧或硫替代。同樣地，術語"雜烷基"意指含有雜原子之烷基取代基，術語"雜環"或"雜環狀"意指含有雜原子之環部分，術語"雜芳基"或"雜芳族"分別意指含雜原子之"芳基"及"芳族"取代基等等。雜烷基之實例包括烷氧基芳基、經烷基硫烷基取代之烷基、N-烷基化之胺基烷基等等。雜芳基取代基之實例包括吡咯基、吡咯啉基、吡啉基、喹啉基、吲哚基、呋喃基、噻啉基、咪唑基、1,2,4-三唑基、四唑基等等，且含雜原子之脂環基的實例為吡咯啉基、嗎啉基、哌嗪基、哌啉基、四氫呋喃基等等。

"烴基"意指含有 1 至約 30 個碳原子、包括 1 至約 24 個碳原子、進一步包括 1 至約 18 個碳原子、且進一步包

括約 1 至 12 個碳原子之單價烴基團，包括直鏈、支鏈、環狀、飽和及不飽和物類，諸如烷基、烯基、芳基等等。"經取代烴基"意指經一或多個取代基取代之烴基，且術語"含雜原子之烴基"意指烴基，其中至少一個碳原子經雜原子替代。

術語"O-連結胺基酸"意指任何胺基酸（天然存在或合成）經由胺基酸之羧基中的氧，較佳經由胺基酸之羧基端的羧基連結至分子。

本案中所用之術語"保護基"意指特定之官能部分（例如 O、S 或 N）暫時地被保護以使反應可選擇性地於多官能化合物之另一個反應位進行。較佳實施例中，保護基選擇性地高產率反應以得對預計之反應具安定性的經保護基質；該保護基必需藉由不會侵犯其他官能基的輕易可得、較佳為無毒性之試劑予以選擇性地高產率移除；保護基形成可輕易分離之衍生物（較佳地不產生新的立體中心）；且保護基具有最小量之其他官能度以避免其他反應位。如同本案中所詳述，氧、硫、氮及碳保護基可予使用。例如，某些實施例中，某些例示之氧保護基可予使用。這些氧保護基包括（但不限定於）甲基醚、經取代甲基醚（例如 MOM（甲氧基甲基醚）、MTM（甲硫基甲基醚）、BOM（苄氧基甲基醚）、及 PMBM（對-甲氧基苄氧基甲基醚））、經取代乙基醚、經取代苄基醚、甲矽烷基醚（例如 TMS（三甲基甲矽烷基醚）、TES（三乙基甲矽烷基醚）、TIPS（三異丙基甲矽烷基醚）、TBDMS（第三

丁基二甲基甲矽烷基醚)、三苄基甲矽烷基醚及 TBDPS (第三丁基二苯基甲矽烷基醚)、酯類(例如甲酸酯、乙酸酯、苯甲酸酯(Bz)、三氟乙酸酯、及二氯乙酸酯)、碳酸酯、環狀縮醛及縮酮。某些其他例示實施例中,係使用氮保護基。氮保護基以及保護及去保護法於技藝中已知。氮保護基包括(但不限定於)胺基甲酸酯(包括胺基甲酸甲酯、乙酯及經取代乙酯(例如 Troc))、醯胺類、環狀亞醯胺衍生物、N-烷基及 N-芳基胺、亞胺衍生物、及烯胺衍生物。又其他實施例中,某些例示之硫保護基可予使用。硫保護基包括(但不限定於)上述之氧保護基以及脂族羧酸(例如丙烯酸)、馬來醯亞胺、乙烯基磺醯基、及隨意經取代之馬來酸。某些其他例示保護基於本案例中詳述。然而,應了解,本發明不欲限制在這些保護基;反而,各種其他同等之保護基可使用上述準則輕易鑑定且用於本發明中。另外,各種保護基乃述於“Protective Groups in Organic Synthesis” Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York : 1999 中,其整體內容乃併入本文中以供參考。

在上述一些定義中提到之“經取代烴基”、“經取代烷基”、“經取代芳基”等等當中的“經取代”乃意指於該烴基、烷基、芳基、或其他部分中,至少有一個結合至碳(或其化)原子的氫原子經一或多個非氫取代基所替代。此取代基之實例包括(非限定)官能基及烴基部分 C_1 - C_{24} 烷基(包括 C_1 - C_{18} 烷基、進一步包括 C_1 - C_{12} 烷基、且進一步

包括 C_1-C_6 烷基)、 C_2-C_{24} 烯基(包括 C_2-C_{18} 烯基、進一步包括 C_2-C_{12} 烯基、且進一步包括 C_2-C_6 烯基)、 C_2-C_{24} 炔基(包括 C_2-C_{18} 炔基、進一步包括 C_2-C_{12} 炔基、且進一步包括 C_2-C_6 炔基)、 C_5-C_{30} 芳基(包括 C_5-C_{20} 芳基、且進一步包括 C_5-C_{12} 芳基)、及 C_6-C_{30} 芳烷基(包括 C_6-C_{20} 芳烷基、且進一步包括 C_6-C_{12} 芳烷基)。

在上述一些定義中提到之"官能基"乃意指包含一或多個非烴官能度之非氫基團。官能基之實例包括(但不限定於): 鹵基、羥基、氫硫基、 C_1-C_{24} 烷氧基、 C_2-C_{24} 烯氧基、 C_2-C_{24} 炔氧基、 C_5-C_{20} 芳氧基、醯基(包括 C_2-C_{24} 烷羰基(-CO-烷基)及 C_6-C_{20} 芳羰基(-CO-芳基))、醯氧基(-O-醯基)、 C_2-C_{24} 烷氧羰基(-(CO)-O-烷基)、 C_6-C_{20} 芳氧羰基(-(CO)-O-芳基)、鹵羰基(-CO)-X, 其中 X 為鹵基)、 C_2-C_{24} 烷基碳酸基(-O-(CO)-O-烷基)、 C_6-C_{20} 芳基碳酸基(-O-(CO)-O-芳基)、羧基(-COOH)、羧負離子基(-COO⁻)、胺基、甲醯基(-(CO)-NH₂)、單取代 C_1-C_{24} 烷基胺基甲醯基(-(CO)-NH(C_1-C_{24} 烷基))、二取代烷基胺基甲醯基(-(CO)-N(C_1-C_{24} 烷基)₂)、單取代芳基胺基甲醯基(-(CO)-NH-芳基)、硫代胺基甲醯基(-(CS)-NH₂)、胺基甲醯胺基(-NH-(CO)-NH₂)、氰基(-C≡N)、異氰基(-N⁺≡C⁻)、氰醯基(-O-C≡N)、異氰醯基(-O-N⁺≡C⁻)、異硫代氰醯基(-S-C≡N)、疊氮基(-N=N⁺=N⁻)、甲醯基(-(CO)-H)、硫代甲醯基(-(CS)-H)、胺基(-NH₂)、單-及二-(C_1-C_{24} 烷基)-取代之胺基、單-及二-(C_5-C_{20} 芳基)-取代之胺基、 C_2-C_{24} 烷基醯胺基(-NH-

(CO)-烷基)、 C_5-C_{20} 芳基醯胺基(-NH-(CO)-芳基)、亞胺基(-CR=NH, 其中 R=氫、 C_1-C_{24} 烷基、 C_5-C_{20} 芳基、 C_6-C_{20} 烷芳基、 C_6-C_{20} 芳烷基等等)、烷基亞胺基(-CR=N(烷基), 其中 R=氫、烷基、芳基、烷芳基等等)、芳基亞胺基(-CR=N(芳基), 其中 R=氫、烷基、芳基、烷芳基等等)、硝基(-NO₂)、亞硝基(-NO), 磺基(-SO₂-OH)、磺酸基(-SO₂-O⁻)、 C_1-C_{24} 烷基硫基(-S-烷基; 亦稱為"烷硫基")、芳基硫基(-S-芳基; 亦稱為"芳硫基"), C_1-C_{24} 烷基亞磺醯基(-(SO)-烷基)、 C_5-C_{20} 芳基亞磺醯基(-(SO)-芳基)、 C_1-C_{24} 烷基磺醯基(-SO₂-烷基)、 C_5-C_{20} 芳基磺醯基(-SO₂-芳基)、亞磷羧基(-P(O)(OH)₂)、膦酸基(-P(O)(O⁻)₂)、亞膦酸基(-P(O)(O⁻))、二氧磷基(-PO₂)、及膦基(-PH₂)、單及二-(C_1-C_{24} 烷基)取代之膦基、單-及二-(C_5-C_{20} 芳基)取代之膦基; 及烴基部分 C_1-C_{24} 烷基(包括 C_1-C_{18} 烷基、進一步包括 C_1-C_{12} 烷基、且進一步包括 C_1-C_6 烷基)、 C_2-C_{24} 烯基(包括 C_2-C_{18} 烯基、進一步包括 C_2-C_{12} 烯基、且進一步包括 C_2-C_6 烯基)、 C_2-C_{24} 炔基(包括 C_2-C_{18} 炔基、進一步包括 C_2-C_{12} 炔基、且進一步包括 C_2-C_6 炔基)、 C_5-C_{30} 芳基(包括 C_5-C_{20} 芳基、進一步包括 C_5-C_{12} 芳基)、及 C_6-C_{30} 芳烷基(包括 C_6-C_{20} 芳烷基且進一步包括 C_6-C_{12} 芳烷基)。此外, 上述官能基可(如果特定之基團允許)進一步經一或多個其他官能基或經一或多個烴基諸如特別列舉者取代。類似地, 上述烴基部分可進一步經一或多個官能基或其他烴基部分諸如特別列舉者取代。

術語"將方法套疊"意指將多重步驟之方法摺疊成更小數目之步驟或單元操作。單元操作包括轉變、但亦涵蓋處理及離析步驟。離心、過濾、蒸餾、傾析、沈澱/結晶、及包裝為單元操作之實例。文獻中有許多有關套疊及其他方法改善之實例（例如參見 *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 9757-9760）。

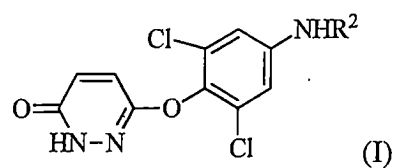
應了解，上述一些定義可重疊，因而一些化學部分可落在超過一個之定義範圍內。

當術語"經取代"出現在可能之經取代基列表之前時，該術語意欲應用在彼基團之每一成員上。例如，詞組"經取代烷基及芳基"要被解釋為"經取代烷基及經取代芳基"。

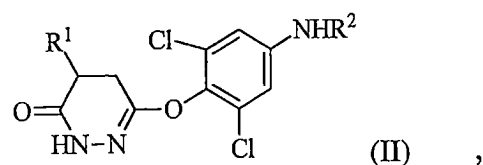
本說明書提供合成化合物（例如可用於作為供合成作為甲狀腺激素類似物之噻嗪酮化合物的中間體者）之方法。作為甲狀腺激素類似物之噻嗪酮化合物以及其前藥已揭示於美國專利 7,452,882、7,807,674、及 8,076,334 中。

尤其，本發明之特徵為製備 6-（4-胺基-2,6-二氯苯氧基）-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮（"Int. 7"）或其鹽之方法，該方法包含：

（a）將 R^1MgX 或 R^1Li 與式（I）化合物接觸：

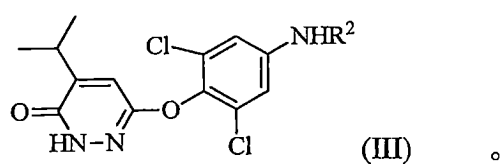


以形成式 (II) 化合物：

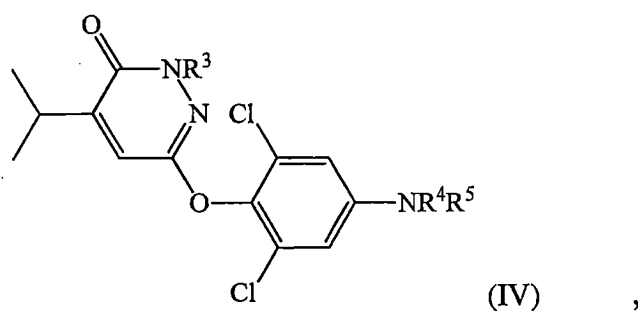


其中 R^1 為異丙基或異丙烯基，X 為鹵基且 R^2 為 H 或胺保護基；及

(b) 當 R^1 為異丙烯基時，於鹼之存在下；或者當 R^1 為異丙基時，於氧化劑之存在下將式 (II) 化合物轉化成式 (III) 化合物：



本說明書亦說明合成作為甲狀腺激素類似物之噻嗪酮化合物以及其前藥之方法。此些化合物包括於 7,452,882、7,807,674、及 8,076,334 中揭示者。尤其，本說明書說明製備式 (IV) 化合物或其藥學上可接受之鹽之方法：



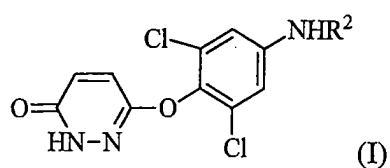
其中

R^3 爲 H 或 CH_2R_a ，其中 R_a 爲羥基、O-連結胺基酸、
-OP(O)(OH)₂ 或 -OC(O)- R_b ， R_b 爲低級烷基、烷氧基、烷
基酸、環烷基、芳基、雜芳基、或

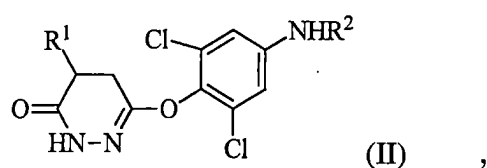
-(CH₂)_n-雜芳基且 n 爲 0 或 1；

R^4 爲 H；且 R^5 爲 CH₂COOH、C(O)CO₂H、或其酯或
鹽胺，或者 R^4 及 R^5 一起爲 -N=C(R_c)-C(O)-NH-C(O)-；其
中 R_c 爲 H 或氰基。該方法包含：

(a) 將 R^1MgX 或 R^1Li 與式 (I) 化合物接觸：

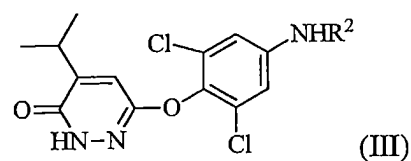


以形成式 (II) 化合物：



其中 R^1 爲異丙基或異丙烯基，X 爲鹵基且 R^2 爲 H
或胺保護基；及

(b) 當 R^1 爲異丙烯基時，於鹼之存在下；或者當 R^1
爲異丙基時，於溴及酸之存在下將式 (II) 化合物轉化成
式 (III) 化合物：



(c) 當存在時，移除式 (III) 化合物之胺保護基 R^2 以形成 6- (4-胺基-2,6-二氯苯氧基) -4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮，且隨意地

(d) 將 6- (4-胺基-2,6-二氯苯氧基) -4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮於適當條件下轉化成式 (IV) 化合物。

本發明亦根據下列反應圖及實例所示地提供合成本發明各種揭示化合物之詳細方法。

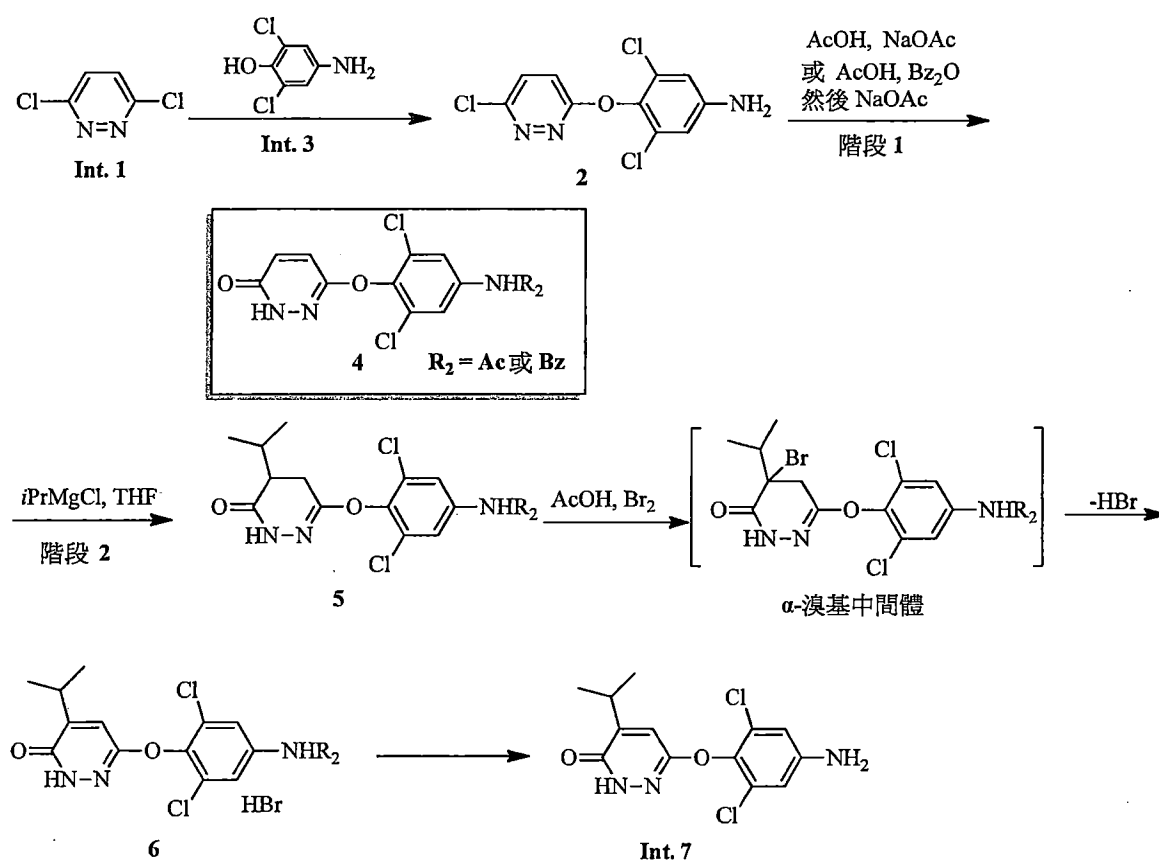
整個說明中，當組成物被述及具有、包括、或包含特定組份時，則預期組成物亦本質上由所述之組份所組成或由所述之組份所組成。類似地，當方法被述及具有、包括、或包含特定方法步驟時，該方法亦本質上由所述之方法步驟所組成或由所述之方法步驟所組成。此外，應了解，只要本發明保持可運行，則步驟之順序或進行某些動作的順序並不重要。又，二或多個步驟或動作可同時進行。

本發明之合成方法可容許廣泛之各種官能基，因此可使用各種經取代原材料。該方法通常在整個方法之結束或接近結束時提供期望之終化合物，然而在某些情況下，可能合乎需要的是進一步將化合物轉化成其藥學上可接受之鹽、酯或前藥。

實施例中，6-（4-胺基-2,6-二氯苯氧基）-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮（“**Int. 7**”）係根據下列反應圖 1 或 2 製備。

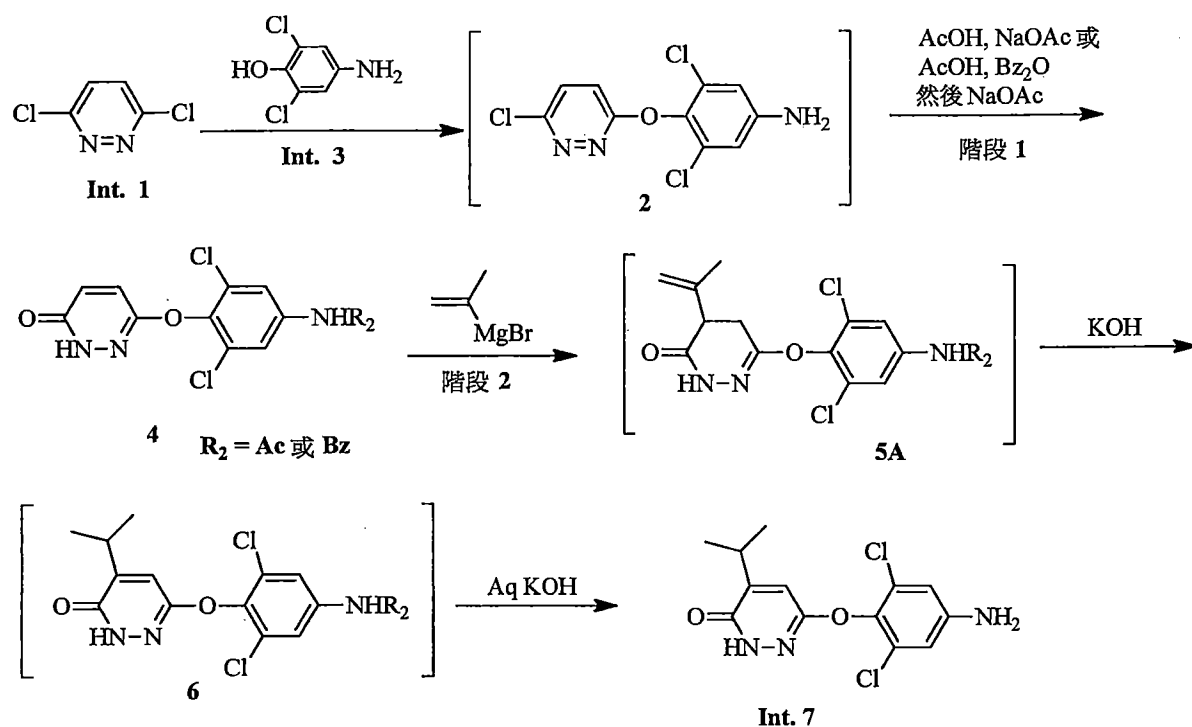
反應圖 1：以異丙基格利雅（Grignard）試劑（ $i\text{PrMgX}$ ）進行之 6-（4-胺基-2,6-二氯苯氧基）-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮（“**Int. 7**”）之合成。

反應圖 1



反應圖 2：以異丙烯基格利雅（Grignard）試劑進行之 6-（4-胺基-2,6-二氯苯氧基）-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮（“**Int. 7**”）之合成。

反應圖 2



階段 1：3,5-二氯-4-（（6-氯基噻嗪-3-基）氧基）苯胺（化合物 2）及 N-（3,5-二氯-4-（（6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）苯甲醯胺或 N-（3,5-二氯-4-（（6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）乙醯胺（化合物 4）之合成

化合物 2 係藉將 3,6-二氯基噻嗪與 2,6-二氯-4-胺基酚於小量之適當鹼諸如金屬碳酸鹽（例如碳酸鈉或鉀）或金屬醇化物（例如第三丁醇鉀）之存在下、於適當有機溶劑（例如二甲亞砜(DMSO)或二甲基乙醯胺(DMAC)）中、於適當反應溫度（例如 60-120℃）接觸直至反應完全為止，通常約 3 至 30 小時，例如約 3 至 15 小時而製得。

化合物 4 係藉將化合物 2 以適當胺保護試劑（諸如苯

甲酸酐或苯甲醯氯) 保護，其後將經保護之中間體以乙酸鈉於適當有機溶劑(諸如乙酸)之存在下、於適當反應溫度(例如 100 至 120°C)處理直至反應完全為止，通常約 2 至 20 小時，例如約 5 至 15 小時而製得。將粗製產物以適當溶劑(例如水及乙酸之混合液)、於適當溫度(例如 88-100°C)純化。經乙酸鹽保護之化合物 4 可藉令化合物 2 接受水解條件而製得。

階段 2: N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)苯甲醯胺或 N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)乙醯胺(化合物 6)及 6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮(Int. 7)之合成

化合物 6 係藉將化合物 4 與異丙基格利雅(Grignard)試劑於適當有機溶劑(諸如四氫呋喃或二噁烷)中接觸，其後進行氧化步驟製得。氧化步驟可於氧化試劑諸如溴之存在下、於適當有機溶劑諸如乙酸中、於適當反應溫度(例如 60 至 90°C)進行直至反應完全為止，通常約 2 至 10 小時，例如約 2 至 5 小時而製得。

應了解，需要進行去保護反應以完成化合物 6 轉變成 Int. 7。尤其，N-保護基(亦即乙醯基或苯甲醯基)必需移除以得 Int. 7 中存在之游離胺基。故，一實施例中，Int. 7 係藉將化合物 6(其中 R² 為 Bz)以鹼諸如金屬氫氧化物(例如氫氧化鉀(KOH)或氫氧化鈉(NaOH))或金屬碳

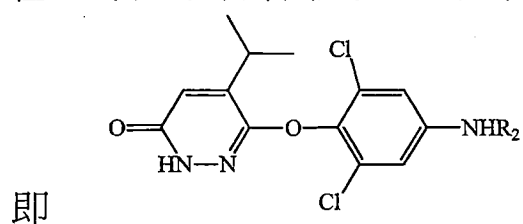
酸鹽（例如碳酸鈉）進行去保護而得。另一實施例中，**Int. 7** 係藉將化合物 **6**（其中 R^2 為 Ac）以酸諸如三氟乙酸進行去保護而得。

另外，化合物 **7** 係藉將化合物 **4** 與異丙烯基格利雅（Grignard）試劑於適當有機溶劑（諸如四氫呋喃或 2-甲基四氫呋喃）中接觸，其後於鹼諸如金屬氫氧化物（例如氫氧化鉀(KOH)）之處理下異構化（例如由 **5A** 至 **6**）及去保護而製得。異構化/去保護步驟係於適當反應溫度（例如 60-90°C）進行直至反應完全為止，通常約 10 至 60 小時，例如於 90°C 約 16 小時。

格利雅（Grignard）反應可於路易斯酸諸如氯化鋰（LiCl）或溴化鋰（LiBr）之存在下、於適當反應溫度（例如室溫至 40°C）進行直至反應完全為止，通常約 2 至 10 小時，例如約 2 至 5 小時。

一實施例中，相對於技藝中已知之其化方法，化合物 **5** 或 **5A** 之合成可改善 **Int. 7** 之產率。例如，**5** 或 **5A** 之合成可得到大於 45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85% 或大於 90% 之產率。

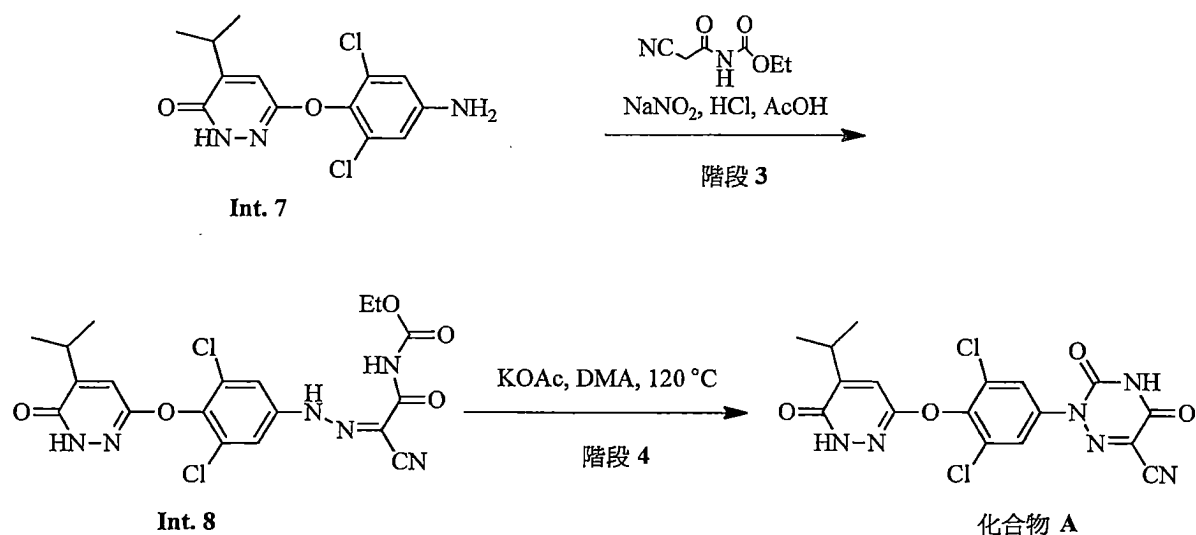
實施例中，格利雅（Grignard）反應可改善區域選擇性，得到顯著較少之化合物 **6** 的 β -異丙基區域異構體，亦



，故得到更純之 **Int. 7**。

一實施例中，由 6-（4-胺基-2,6-二氯苯氧基）-4-異

丙基噻嗪-3(2H)-酮 (“Int. 7”) 轉化成化合物 A 之反應係根據下列反應圖 3 進行。



階段 3：6-（4-胺基-2,6-二氯苯氧基）-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮 (“Int. 8”) 之合成

Int. 8 係藉將 6-（4-胺基-2,6-二氯苯氧基）-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮與（2-氰乙醯基）胺基甲酸乙酯及金屬亞硝酸鹽諸如亞硝酸鈉、於酸（諸如氫氯酸）之存在下、於適當溶劑（例如乙酸與水之混合液）中、於適當反應溫度（例如低於 10°C）接觸直至反應完全而製得。

階段 4：2-（3,5-二氯-4-（（5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈（化合物 A）之合成

化合物 A 係藉將 Int. 8 與鹼諸如乙酸鈉或乙酸鉀、於適當溶劑（例如二甲基乙醯胺（DMAC））中、於適當反

應溫度（例如約 120℃）接觸直至反應完全而製得。

實施例中，由 6-（4-胺基-2,6-二氯苯氧基）-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮（“Int. 7”）轉化成式（IV）化合物而非 MGL-3916（諸如其前藥）之反應係於（例如）美國專利 7,452,882、7,807,674、及 8,076,334 中所述之條件下進行，彼等係整體併入本文中以供參考。

相對於先前於（例如）美國專利 7,452,882 中所揭示之合成路徑中的聯芳基醚形成所得到之不佳區域選擇性相比之下，本案所述之合成方法進行之以異丙烯基或異丙基之格利雅（Grignard）安裝將導致優良之區域選擇性。此外，藉由將聯芳基醚之形成反應套疊至苯甲醯胺之保護反應中，本案所揭示之方法可避免聯芳基醚產物分離出來，此在當此產物以公斤之量合成時，因為每批次的過濾時間大於 1 星期而實際上幾乎不可能。

本發明提供具高純度及/或具體形體形式（例如形式 I）之化合物，本案所述之組成物，以及用於治療或預防肥胖症、高血脂症、高膽固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪肝炎、脂肪肝、骨病、甲狀腺軸改變、動脈粥狀硬化、心血管病症、心搏過速、多動行為、甲狀腺功能低下、甲狀腺腫大、注意力不足過動症、學習障礙、智能障礙、聽力喪失、骨齡延遲、神經病學及精神病學疾病或甲狀腺癌之方法。

應了解，本案所揭示之方法適於大規模以及小規模地製備期望化合物。本案所述方法之較佳實施例中，甲狀腺

激素類似物可大規模地製備，例如以工業製造規模而非實驗/實驗室規模製備。例如，根據本說明書方法之批次型式製造方法得以製備至少 1 克、或至少 5 克、或至少 10 克、或至少 100 克、或至少 1 公斤、或至少 100 公斤之甲狀腺激素類似物批次。此外，該方法得以製備具有藉 HPLC 測得為至少 98%、或至少 98.5%純度之甲狀腺激素類似物。

藥學組成物

本發明亦提供藥學組成物，其包含式 IV 化合物且組合至少一種藥學上可接受之賦形劑或載體。

"藥學組成物"為含有適於投服予病患之形式的本發明化合物之調合物。一實施例中，藥學組成物為散裝或單位劑型。單位劑型為任何各式各樣的形式，包括（例如）膠囊、IV 袋、片劑、於氣溶膠吸入器上之單泵、或管瓶。組成物單位劑量中之活性成分（例如所揭示化合物或其鹽、水合物、溶劑化物或異構體之調合物）的量為有效量且根據所涉及之特定治療而變化。熟諳此藝者將了解，偶爾必需根據病患的年齡及病況而進行常規變化。劑量亦依投服路徑而定。預期可有各種路徑，包括經口、肺部、直腸部、非經腸部、經皮、皮下、靜脈內、肌內、腹膜內、吸入、頰部、舌下、胸膜內、鞘內、鼻內等等。本發明化合物用於局部或經皮投服之劑型包括粉末、噴霧、軟膏、糊、乳油、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。一實施例

中，活性化合物係於無菌條件下與藥學上可接受之載體，及與任何所需之防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

本案所用之詞語"藥學上可接受"意指彼些化合物、材料、組成物、載體、及/或劑型，其（在深思熟慮之醫療決定範圍內）適於與人類及動物組織接觸而不會有過量之毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症，具有合理之效益風險比。

"藥學上可接受之賦形劑或載體"意指賦形劑或載體，其可用於製備通常具安全性、無毒性且既非生物學亦非其他方面不期望之藥學組成物，且包括獸醫學用途以及人類藥學用途可接受之賦形劑。本專利說明書及申請專利範圍中所用之"藥學上可接受之賦形劑"包括一種及大於一種之此賦形劑。

本發明之藥學組成物係調配以與其所欲之投服路徑相容。投服路徑之實例包括非經腸部（例如靜脈內、皮內、皮下）、經口（例如吸入）、經皮（局部）、及透黏膜投服。用於非經腸部、皮內、或皮下投服之溶液或懸浮液可包括下列組份：無菌稀釋劑諸如注射用水、鹽水溶液、不揮發油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑諸如苧醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽，及用於調整張力之製劑諸如氯化鈉或葡萄糖。pH 可以酸或鹼諸如氫氯酸或氫氧化鈉調整。非經腸部製劑可封在玻璃或塑膠製之安瓶、可丟棄

式注射管或多劑量管瓶內。

本案所用之術語"醫療有效量"意指用於治療、改善、或預防經鑑定的疾病或病況、或顯現可查覺之醫療或抑制效應的藥學劑之量。該效應可藉由技藝中已知之任何分析法檢測。病患之精確有效量將依病患之體重、尺寸、及健康狀況；以及所選擇之用於投服之療法或療法組合而定。供既定狀況用之醫療有效量可藉臨床醫師技術及診斷範圍內之常規實驗決定。較佳方面，待治療之該疾病或病況為代謝病症。

本發明方法之操作中，有效量之任一本發明化合物或本發明任何化合物或其藥學上可接受之鹽或酯的組合係經由技藝中已知之任何常用且可接受之方法單一地或組合地投服。故化合物或組成物可經口（例如頰腔）、舌下、非經腸部（例如肌內、靜脈內、或皮下）、直腸部（例如藉坐藥或清洗液）、經皮（例如皮膚電穿孔法）或藉吸入法（例如藉氣溶膠），及以固態、液態或氣態劑型，包括片劑及懸浮液形式投服。投服可以單一單位劑型伴隨連續療法進行或以單一劑量療法隨意地進行。醫療組成物亦可為油乳膠或分散液連同親脂性鹽諸如帕莫酸之形式，或為生物可降解性持續釋放型組成物之形式以供皮下或肌內投服。

用於製備組成物之藥學載體可為固體、液體或氣體；故組成物可採用片劑、丸劑、膠囊、坐藥、粉末、腸溶包衣或其他經保護調合物（例如結合於離子交換樹脂上或包

裝於脂肪-蛋白質小囊內)、持續釋放型調合物、溶液、懸浮液、酏劑、氣溶膠等等形式。載體可選自各種油類包括石油、動物、植物或合成來源者，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等等。水、鹽水、水性葡萄糖、及二醇類為理想之液態載體，尤其(當與血液成等張時)供注射溶液用。例如，供靜脈內投服之調合物包括活性成分之無菌水性溶液，其係藉令固體活性成分溶於水中以得水性溶液，再使溶液成為無菌而製得。適當之藥學賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、滑石、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽土、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等等。組合物可接受慣用之藥學添加劑諸如防腐劑、安定劑、濕化劑或乳化劑、用於調節滲透壓之鹽、緩衝液等等。適當藥學載體及其調合物乃述於 E. W. Martin 之 Remington's Pharmaceutical Sciences 中。此些組成物(於任何情況下)將含有有效量之活性化合物連同適當載體，故得以製得適當劑型以供適當投服予接受者。

藥學製劑亦可含有防腐劑、溶解劑、安定劑、濕化劑、乳化劑、甜化劑、著色劑、調味劑、變化滲透壓之鹽、緩衝劑、包衣劑及抗氧化劑。彼等亦可含有其他具醫療價值的物質，包括除了式 I 以外之其他活性成分。

本發明化合物可用於作為供治療具有至少一種 TR β 突變之病患的甲狀腺激素(RTH)抗性的醫藥。該病患可具有疾病諸如肥胖症、高血脂症、高膽固醇血症、糖尿

病、非酒精性脂肪肝炎、脂肪肝、骨病、甲狀腺軸改變、動脈粥狀硬化、心血管病症、心搏過速、多動行為、甲狀腺功能低下、甲狀腺腫大、注意力不足過動症、學習障礙、智能障礙、聽力喪失、骨齡延遲、神經病學及精神病学疾病或甲狀腺癌。

根據本發明化合物之醫療有效量或劑量可在廣泛範圍內變化且可以技藝中已知之方式決定。例如，藥物可根據體重給藥。此劑量將依每一個特定案例包括待投服之特定化合物、投服路徑、待治療之病況、以及待治療之病患而調整到個別的需求。另一實施例中，藥物可以固定劑量投服，例如並未根據體重調整。通常，在經口或非經腸部投服予成人之情況下，每日劑量由約 0.5 毫克至約 1000 毫克應該是適當的，然而當有指示時，則可能超過上限。劑量較佳地為每日 5 毫克至約 400 毫克。較佳之劑量為每日約 20 毫克至約 100 毫克。每日劑量可以單一劑量或以分次劑量方式投服，或者在供非經腸部投服方面，其可以連續輸注之方式給予。

藥學劑之有效量為臨床醫師或其他合格觀察員所注意到之可提供客觀可辨認之改善者。本案所用之術語"劑量有效方式"乃意指活性化合物於病患或細胞中能產生期望生物學效應的量。

藥學組成物可連同投藥指南一起包括於容器、包裝、或分配器中。

本發明化合物可進一步形成鹽。所有之這些形式亦預

期在本發明所申請專利之範圍內。

本案中所用之"藥學上可接受之鹽"意指本發明化合物之衍生物，其中母化合物藉由製成其酸或鹼鹽而改良。藥學上可接受之鹽的實例包括（但不限定於）鹼性殘留物諸如胺之無機或有機酸鹽，酸性殘留物諸如羧酸之鹼或有機鹽等等。藥學上可接受之鹽包括由（例如）無毒性無機或有機酸中所形成之母化合物的慣用無毒性鹽或四級銨鹽。例如，此慣用之無毒性鹽包括（但不限定於）由選自 2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氫鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽、乙二胺四乙酸、乙二磺酸、1,2-乙磺酸、富馬酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷胺酸、乙醇酸、對乙醯胺基苯肅酸（glycollyarsanilic）、己基間苯二酚、海巴明酸（hydrabamic）、氫溴酸、氫氯酸、氫碘酸、羥基馬來酸、羥基萘甲酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、帕莫酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、亞乙酸（subacetic）、琥珀酸、胺基磺酸、磺胺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸，及常見之胺酸例如甘胺酸、丙胺酸、苯基丙胺酸、精胺酸等等之無機及有機酸所衍生者。

藥學上可接受之鹽的其他實例包括己酸、環戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-（4-羥基苯甲醯基）苯甲酸、肉桂酸、4-氯基苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺

酸、4-甲基二環-[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、黏糠酸等等。本發明亦涵蓋當母化合物中存在之酸性質子被金屬離子，例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子、或鋁離子所替代；或者與有機鹼諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、N-甲基葡萄糖胺、二乙胺、二乙胺基乙醇、乙二胺、咪唑、賴胺酸、精胺酸、嗎啉、2-羥乙基嗎啉、二苄基乙二胺、三甲胺、吡啶、吡咯啉、苄胺、四甲基氫氧化銨等等配位所形成之鹽。

應了解，所有提及之藥學上可接受之鹽均包括彼鹽之如同本案中所定義之溶劑加成形式（溶劑化物）或結晶形式（多形體）。

本發明化合物亦可製成酯類，例如藥學上可接受之酯。例如，化合物中之羧酸官能基可轉化成其相應之酯，例如甲酯、乙酯或其他酯。又，化合物中之醇基可轉化成其相應之酯，例如乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

本發明化合物亦可製成前藥，例如藥學上可接受之前藥。術語"前-藥"及"前藥"在本案中交替使用且意指可於活體內釋放活性母藥之任何化合物。既然已知前藥可增強藥劑之許多期望品質（例如溶解度、生物可利用率、製造等等），故本發明化合物可以前藥形式遞送。因此，本發明欲涵蓋目前申請專利範圍之化合物的前藥、彼之遞送方法及含彼之組成物。"前藥"欲包括任何共價鍵結之載體，當此前藥投服予病患時，可於活體釋放本發明之活性母藥。

本發明之前藥係藉將化合物中存在之官能基修飾，因而以常規操作方式或於活體內將此修飾裂解成母化合物而製成。前藥包括本發明化合物，其中羥基、胺基、氫硫基、羧基或羰基係鍵結至任何基團上，其可於活體內裂解以分別形成游離羥基、游離胺基、游離氫硫基、游離羧基或游離羰基。

前藥之實例包括（但不限定於）本發明化合物中羥基官能基之酯（例如乙酸酯、二烷胺基乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯及苯甲酸酯衍生物）及胺基甲酸酯（例如N,N-二甲胺基羰基），羧基官能基之酯（例如乙酯、嗎啉基乙醇酯），胺基官能基之N-醯基衍生物（N-乙醯基）、N-曼尼西（Mannich）鹼、N-席夫（Schiff）鹼及烯胺酮，酮及醛官能基之肟、縮醛、縮酮及烯醇酯等等，參見 Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)。

本化合物、或其藥學上可接受之鹽、酯或前藥係經口、鼻部、經皮、肺部、吸入、頰部、舌下、腹膜內、皮下、肌內、靜脈內、直腸部、胸膜內、鞘內及非經腸部投服。一實施例中，化合物係經口投服。熟諳此藝者將了解某些投服路徑之優點。

使用本化合物進行之給藥方案係根據各種因素包括病患型式、物類、年齡、重量、性別及身體病況；待治療病況之嚴重度；投服路徑；病患之腎及肝功能；及所用之特定化合物或其鹽來選擇。一般熟練的醫師及獸醫師可輕易

地決定及處方預防、對抗或遏止病況進展所需的有效藥物量。

所揭示之本發明化合物的調配及投服技術可見於 *Remington : the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)中。實施例中，本案所述之化合物及其藥學上可接受之鹽係與藥學上可接受之載體或稀釋劑組合地用於藥學製劑中。適當之藥學上可接受之載體包括惰性固態填料或稀釋劑及無菌水性或有機溶液。化合物將以足以提供本案所述範圍內之期望劑量之量存在於此藥學組成物中。

本發明之特徵為治療或減輕病患之甲狀腺激素抗性症狀之方法，其係藉將醫療有效量之式 (IV) 化合物（諸如化合物 A，例如其形式 I）投服予表現突變體 TR β （包含於配位體結合結構域中之突變）之病患。

本說明書亦提供測定具甲狀腺激素（RTH）抗性之病患對本案所揭示式 (IV) 化合物之反應性之方法，其係藉提供取自病患之樣品；再檢測至少一種 TR β 突變（例如基因突變或於 TR β 多肽（例如定義於 SEQ ID NO: 1 中之多肽）之配位體結合結構域中的突變）；而該突變之存在表示病患對式 (IV) 化合物（諸如化合物 A，例如其形式 I）有反應。該方法可進一步包括治療具有突變的病患，其係藉投服醫療有效量之式 (IV) 化合物（諸如化合物 A，例如其形式 I）。

一實施例中，展現或將會展現對式 (IV) 化合物諸如

化合物 A 之反應性的病患具有肥胖症、高血脂症、高膽固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪肝炎、脂肪肝、骨病、甲狀腺軸改變、動脈粥狀硬化、心血管病症、心搏過速、多動行為、甲狀腺功能低下、甲狀腺腫大、注意力不足過動症、學習障礙、智能障礙、聽力喪失、骨齡延遲、神經病學及精神病學疾病或甲狀腺癌。

此外，本說明書亦提供方法，其包括測定病患樣品中 TR β 基因突變之存在；再以 TR β 基因突變之存在為基準來選擇療法，該療法包括醫療有效量之式 (IV) 化合物（諸如化合物 A，例如其形式 I）之投服。

本說明書亦提供方法，其包括將病患樣品中之核酸以引子進行擴增，該引子與突變體 TR β 核酸序列（包含如同 SEQ ID NO: 2 中所定義之核酸序列中的 TR β 基因突變）成互補；測定所擴增核酸之存在，再以所擴增核酸之存在為基準來選擇療法，該療法包括醫療有效量之式 (IV) 化合物之投服，或藉以所擴增核酸之存在為基準投服醫療有效量之式 (IV) 化合物以治療病患。

本案所述之突變體 TR β 為突變體 TR β 多肽或編碼突變體 TR β 多肽之核酸序列。

一實施例中，突變體 TR β 包含於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸位置 234、243、316、及 317 的一或多個突變。更佳地，突變選自由以下所組成之群組：以蘇胺酸 (T) 取代 SEQ ID NO: 1 之胺基酸位置 234 的野生型殘基丙胺酸 (A) (A234T)；以麩醯胺酸 (Q) 取代 SEQ ID NO: 1

之胺基酸位置 243 的野生型殘基精胺酸 (R) (R243Q)；以組胺酸 (H) 取代 SEQ ID NO: 1 之胺基酸位置 316 的野生型殘基精胺酸 (R) (R316H)；及以蘇胺酸 (T) 取代 SEQ ID NO: 1 之胺基酸位置 317 的野生型殘基丙胺酸 (A) (A317T)。

一實施例中，突變體 TR β 包含編碼突變體 TR β 多肽且具有於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸位置 234、243、316、及 317 的一或多個突變之核酸序列。編碼突變體 TR β 多肽或肽片段（該肽片段具有突變體 TR β 多肽特徵）之核酸序列可使用任何適當方法檢測。例如，編碼突變體 TR β 多肽之核酸序列可根據技藝中詳知之方法，使用全基因組重定序或目標區域重定序（後者亦稱為目標化重定序），使用經適當選擇之 DNA 來源及聚合酶鏈鎖反應 (PCR) 引子檢測。例如參見 Bentley (2006) *Curr Opin Genet Dev.* 16 : 545-52, 及 Li et al. (2009) *Genome Res* 19 : 1124-32。方法典型且通常必需有基因組 DNA 純化、PCR 擴增以將所論及之區域擴增、循環定序、定序反應清理、毛細管電泳、及數據分析之步驟。涵蓋所論及區域的高品質 PCR 引子係使用經由電腦模擬之引子設計工具設計。循環定序為一簡單之方法，其中熱循環儀中連續回合之變性、退火、及延伸可導致延伸產物之直線擴增。產物典型係以可鑑別終端核苷酸鹼基為 G、A、T 或 C 之螢光標籤來終止。未併入之可完成毛細管電泳注射法的染料終止劑及鹽則藉清洗法移除。毛細管電泳期間，循環定序反應產物經

由填滿聚合物之毛細管遷移。帶負電荷之 DNA 片段則於當其移動通過毛細胞朝向正電極時藉由尺寸大小分離。電泳後，數據收集軟體產生原始數據的樣品檔案。使用下游軟體應用，可進一步進行數據分析以將所收集之顏色數據影像轉譯成相應之核苷酸鹼基。另外或者此外，方法包括以微陣列為基底之目標區域基因組 DNA 補獲及/或定序。供選擇適當 PCR 引子及進行定序之套組、試劑、及方法為市售，例如得自 Applied Biosystems、Agilent、及 NimbleGen (Roche Diagnostics GmbH)。供本發明之用途方面，PCR 引子可加以選擇以使（例如）至少一部分之編碼突變體 TR β 多肽且具有於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸位置 234、243、316、及 317 的一或多個突變之核酸序列擴增。

另外或此外，編碼突變體 TR β 多肽之核酸序列可根據技藝中詳知之方法使用南方墨點法檢測。

某些實施例中，本發明方法包含進行分析以檢測病患樣品中突變體 TR β 之步驟。本案中所用之"病患樣品"意指得自或衍生自病患之含有細胞或細胞組份之任何適當樣品。一實施例中，樣品為血液樣品。一實施例中，樣品為得自（例如）甲狀腺之活組織樣品。

本說明書提供配位體-突變體 TR β 複合物，其包含：突變體 TR β 多肽及式 (IV) 化合物。例如，形成複合物之突變體 TR β 多肽包含於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸位置 234、243、316、及 317 的一或多個突變。例如，形成複

合物之化合物為化合物 A。

此外，本說明書提供引子-核酸複合物，其包含：突變體 TR β 核酸序列，及與該突變體 TR β 核酸序列成互補之 PCR 引子，其中該突變體核酸序列包括如同於 SEQ ID NO：2 所定義之核酸序列中的 EZH2 基因突變。

本案所述之所有專利、專利申請案、及公開均整體併入本文中以供參考。然而，當含有表達定義之專利、專利申請案、或公開併入以供參考時，彼些表達定義應了解係應用在彼等被發現之所併專利、專利申請案或公開上，而非應用至本專利申請案尤其本專利申請案之申請專利範圍之正文上。

應該理解的是，雖然本發明已連同其較佳具體實施例一起說明，但先前說明以及下列實例係欲闡述而非限制本發明之範圍。應了解，熟知技藝者可在不脫離本發明範圍之情況下進行各種變化及同等物之取代，而且其他方面、優點及改良將由與本發明有關之熟知技藝者顯而易見。

除非另有指定，否則所有百分比及比率均以重量計。本發明之其他特徵及優點可由不同之實例中顯而易見。所提供之實例係闡述用以操作本發明之不同組份及方法。實例並不限制所申請專利之本發明。以本說明書為基準，熟知技藝者可鑑別及使用其他可用於操作本發明之組份及方法。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為 2- (3,5-二氯-4- ((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基) 氧基) 苯基) -3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈 (“化合物 A”) 形式 I 之 X 光粉末繞射圖 (XRPD) 。

第 2 圖為化合物 A 形式 I 之差示掃描熱量法圖表 (DSC) 圖表。

第 3A 圖及第 3B 圖為展現 T3 及化合物 A 分別於 THR β 中之 MacPymol 建模圖像。

第 4 圖為展現疊置之 T3 及化合物 A 於 THR β 中之 MacPymol 建模圖像。

第 5A 圖為展現 T3 與野生型 THR β 間之極性交互作用的 MacPymol 建模圖像，其中 T3 極專一性地與 Arg320 交互作用。

第 5B 圖為展現化合物 A 與野生型 THR β 間之極性交互作用的 MacPymol 建模圖像，其中化合物 A 與 Arg320 及 Arg316 交互作用。

第 6 圖為 MacPymol 建模圖像，其展示突變導致配位體結合結構域 (“LBD”) 之極性區域中的許多變化。

第 7A 圖為展現 T3 與 THR β 突變體：Ala234Thr、Arg243Gln、Arg316His、Ala317Thr 間之交互作用的 MacPymol 建模圖像。

第 7B 圖為展現化合物 A 與 THR β 突變體：Ala234Thr、Arg243Gln、Arg316His、Ala317Thr 間之交互作用的 MacPymol 建模圖像，其顯示與 T3 相比之下，化

合物 A 中帶負電荷的雜環可較佳地適應突變。

第 8A 圖及第 8B 圖為 T3 及化合物 A 分別於 Arg316His 突變體中之 MacPymol 建模圖像。T3-Arg320 交互作用因為 Arg320 之旋轉遠離突變體中之配位體而似乎變得較弱，而化合物 A 則與 Arg320 保持順利的交互作用且充分定位於 CN 基以與突變之 His316 形成 pi-陽離子交互作用。

第 9A 圖及第 9B 圖為化合物 A 分別於野生型 THR β 及突變體 Arg316His 中之 MacPymol 建模圖像。

【實施方式】

實例

除非另有特定，否則用於實例中所述化合物的分析儀器及參數如下：

XRPD 數據係於 X 光粉末繞射儀 (CubiX-Pro XRD) 上，以 3 至 45 度 2-theta(2 θ)，0.12 度/分鐘之掃描速率及 0.020 度之步進大小進行 Cu K α 輻射 (45 kV, 40 mA) 而收集。

將樣品置於 Si 零點回復超微樣品架上。分析係使用 10 毫米輻射寬度進行且下列參數係設定於軟體/硬體內：

X-光管：Cu KV，45 kV，40 mA

檢測器：X'Celerator

ASS 初級狹縫：固定 1°

發散狹縫 (Prog)：自動化 -5 毫米輻射長度

索拉 (Soller) 狹縫 : 0.02 弧度

散射狹縫 (PASS) : 自動化-5 毫米觀察長度

掃描範圍 : 3.0-45.0°

掃描模式 : 連續

步進大小 : 0.02°

每一步進的時間 : 10 秒

有效長度 : 2.54°

分析後，使用 X'Pert HighScore Plus 軟體及下列參數
將數據由可調整式轉化成固定狹縫：

固定之發散狹縫大小 : 1.00°，1.59 毫米

相交點 : 44.3 °Omega(ω)

除非另有指定，否則下述實例中，化合物 4 為苯甲醯
基保護之化合物。

實例 1： N- (3,5-二氯-4- ((6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-
基) 氧基) 苯基) 苯甲醯胺 (化合物 4，其中 R² 為苯甲醯
基)

在備有頂置式攪拌器、熱電偶、迴流冷凝器、及氮入
口/出口之 1 升三頸式圓底燒瓶內裝入 3,6-二氯噻嗪 (100
克，0.672 莫耳，1 重量份)、4-胺基-2,6-二氯酚 (122
克，0.686 莫耳，1.02 當量)、及二甲基乙醯胺
(DMAC，500 毫升，5 體積分)。將碳酸鈹 (251 克，
0.771 莫耳，1.15 當量) 裝入所得溶液中，再將懸浮液加
熱至 110°C。於彼溫 3 小時後，將批次溫度降至 70°C，再

於彼溫下攪拌 16 小時。 ^1H NMR 分析（二甲亞砜）顯示幾乎所有二氯噻嗪均已耗盡且反應被視為完全。將此批次冷卻至室溫，再經由乙酸乙酯（2 升，20 體積份）之協助轉移至 3 升圓底燒瓶中。將矽膠（100 克，1 重量份）加入，再將懸浮液攪拌 30 分鐘，再過濾。將反應器及濾塊以乙酸乙酯（500 毫升，5 體積份）潤洗直至濾液洗提為無色為止。將所得濾液以 10% 水性氯化鈉（2 升，20 體積份）處理，將雙相混合物攪拌 30 分鐘，再將下方水性層丟棄。將上方有機層於減壓下濃縮至乾。將乙酸乙酯（100 毫升，1 體積份）加至殘留物中，再於減壓下濃縮至乾以得油狀粗製之化合物 **2**（251 克，128% 產率）。HPLC 分析顯示純度為 93.4%。 ^1H NMR 分析（二甲亞砜）顯示與所派定之結構一致且顯示有約 25% 二甲基乙醯胺（DMAC）及 2% 乙酸乙酯存在。

用於合成化合物 **2** 之其他條件乃述於下列表 1-3 中。

表 1. 用於化合物 2 之反應參數摘要

重(克)	條件	產率%	¹ HNMR 或 HPLC
5.0	Int.11 當量 二甲亞砜(DMSO)5 體積份 第三丁醇鉀(KOtBu)1.1 當量 Int.31 當量 85°C	80	≈90%純度
15	Int.11 當量 二甲亞砜(DMSO)5 體積份 第三丁醇鉀(KOtBu)1.1 當量 Int.31 當量 85°C	84	≈90%純度
15	Int.11 當量 二甲基乙醯胺(DMAC)5 體積份 第三丁醇鉀(KOtBu)1.1 當量 Int.31 當量 85°C	70	≈90%純度
50.0	Int.10.98 當量 二甲基乙醯胺(DMAC)5 體積份 第三丁醇鉀(KOtBu)1.1 當量 Int.31 當量 85°C	---	套疊
17.45	Int.10.98 當量 二甲亞砜(DMSO)5 體積份 第三丁醇鉀(KOtBu)1.1 當量 Int.31 當量 85°C	85	≈95%

表 2. 用於化合物 2 之反應參數摘要

溶劑	條件	時間 (小時)	產率 %	HPLC AUC(220 nm)	NMR 純度
二甲亞砜 (DMSO)	1.15+0.26 當量第三丁醇鉀 (KO ^t Bu) 1 當量 Int.1 1.02 當量 Int.3 85°C	26	98	72.2	含有二甲亞砜 (DMSO)
二甲基乙 醯胺 (DMAC)	1.15 當量碳酸銨(Cs ₂ CO ₃) 1 當量 Int.1 1.02 當量 Int.3 120°C	2	130	88.8	含有 33%二甲基 乙醯胺(DMAC)
N-甲基吡 咯啉酮 (NMP)	1.15 當量碳酸銨(Cs ₂ CO ₃) 1 當量 Int.1 1.02 當量 Int.3 120°C	2	172	86.8	含有 46%N-甲基 吡咯啉酮(NMP)
二甲基乙 醯胺 (DMAC)	1.0 當量碳酸銨(Cs ₂ CO ₃) 1 當量 Int.1 1.02 當量 Int.3 120°C	4	120	66.0	含有 42%二甲基 乙醯胺(DMAC)
二甲基乙 醯胺 (DMAC)	1.02 當量 2 1.15 當量碳酸銨(Cs ₂ CO ₃) 5 體積份二甲基乙醯胺(DMAC) 110°C至 70°C	1 2.25 3.25 19	128	93.4%	含有 26%二甲基 乙醯胺(DMAC)2% 乙酸乙酯(EtOAc)

表 3. 用於化合物 **2** 之反應參數摘要(所有反應均於二甲基乙醯胺(DMAC)中)

鹼	時間 (小時)	溫度. °C	HPLC IPC (220nm)
碳酸銫 (Cs ₂ CO ₃)	3	110	94.8%
	15	90	94.4%
碳酸鋰 (Li ₂ CO ₃)	3	110	12.7%
碳酸鉀 (K ₂ CO ₃)	3	110	91.6%
	15	90	91.4%
碳酸鈉 (Na ₂ CO ₃)	3	110	84.5%
	15	90	84.9%
乙酸鈉 (NaOAc)	3	110	25.2%
氟化鉀(KF)	3	110	54.1%
二異丙基乙胺 (DIPEA)	3	110	22.8%
DBU	3	110	80.8%
	15	90	--
DABCO	3	110	6.2%
氫氧化鉀(KOH) (碾磨)	3	110	85.1%

將上述粗製 **2** 置於乙酸（1.48 升，7.5 體積分）中，再將苯甲酸酐（168 克，0.741 莫耳，1.1 當量）加入。將所得混合物加熱至 100°C，於彼溫 35 分鐘後，**2** 的量為 0.8%。將乙酸鈉（110 克，2 當量）加入，再將溫度增至 110°C。於彼溫 14.5 小時後，反應混合物之 HPLC 分析顯示無中間體餘留，且反應被視為完全。將此批次冷卻至 75°C，再將水（1.5 升，7.7 體積分）於 1 小時期間加入，同時保持批次溫度介於 72-75°C 間。將此批次冷卻至 21°C，再通過 Sharkskin 濾紙中過濾。將反應器及濾塊連續以水（1.5 升，5 體積分）清洗。將所收集之固狀物於 50

℃ 真空烘箱中乾燥 16 小時後，粗製 **4** 之產量為 195 克 (77%)。HPLC (方法 B, 220nm) 顯示純度為 91.6%。

HPLC 方法 B：

柱：Waters Sunfire C18, 3.5 μ M, 4.6×150 毫米

流速：1.0 毫升/分鐘

流動相 A：0.05% 三氟乙酸之水液

流動相 B：0.05% 三氟乙酸之水液

稀釋劑：50：50 乙腈/水

時間 (分鐘)	%A	%B
0.0	98	2
5.0	98	2
20	5	95
25	5	95
25.1	98	2
30	98	2

^1H NMR 分析 (二甲亞砜) 與所派定之結構一致且顯示乙酸含量為 1%。苯甲醯氯亦可取代苯甲酸酐地用於保護，當使用苯甲醯氯時，則使用鹼諸如碳酸鈣或碳酸鉀且反應係於室溫進行。

合成化合物 **4** 之其他條件乃述於下列表 4 及 5 中。

表 4. 化合物 2 之保護/水解反應(所報告之產率源自 Int. 1)(苯甲醯基保護基)

溶劑	條件	時間 (小時)	IPC %Pdt	產率%	HPLC 純度 (%AUC)
乙酸	1. 1.03 當量 2 1.15 當量碳酸銨(Cs_2CO_3) 3 體積分二甲亞砜(DMSO) 2. 苯甲酸酐(Bz_2O) 3. 乙酸, 115°C	1. 2 小時 2. 19 小時 3. 20.5 小時	1. 70 2. 70.7 3. 68.8	71	78.2
乙酸	1.1 當量苯甲酸酐(Bz_2O) 2 當量乙酸鈉(NaOAc) 110°C	16.5	79.0	66	91.6
乙酸	1.1 當量苯甲酸酐(Bz_2O) 2 當量乙酸鈉(NaOAc) 100-110°C	14.25	76.6	77	91.6

表 5. 用於化合物 4 之反應參數摘要(乙酸鹽保護基)

重(克)	條件	產率%	^1H NMR 或 HPLC
5.0	乙酸鈉(NaOAc)2 當量 乙酸 4 體積分 115°C	76	≈95%
15.0	乙酸鈉(NaOAc)2 當量 乙酸 4 體積分 115°C	60	>99%
50.0 克 (Int.1)	乙酸鈉(NaOAc)2 當量 乙酸 4 體積分 115°C	51 2-步驟	≈95%

化合物 4 之純化：在備有頂置式攪拌器、熱電偶、迴流冷凝器、及氮入口/出口之 5 升三頸式圓底燒瓶內裝入粗製 4 (100 克, 1 重量份) 及乙酸 (2 升, 20 體積分)。將漿液攪動, 再加熱至 95°C, 有溶解現象發生。將水 (2 升, 20 體積分) 於 2.75 小時期間加入, 同時保持批次溫度約 95°C, 有沈澱現象發生。將所得漿液於 95°C 加熱另 30 分鐘, 其後將加熱移除。待此批次達到室溫

後，為求便利起見將其於彼溫攪拌過夜，再通過 Sharkskin 濾紙中過濾。將反應器及濾塊連續以水（1 升，10 體積份）潤洗。將所收集之白色固狀物於 40℃ 真空烘箱中乾燥成 91 克（91%）之恆重。

該乾燥固狀物之 HPLC 分析顯示純度為 98.0%。¹H NMR 分析（二甲亞砜）與所派定之結構一致且顯示乙酸含量為 0.3%。下列表 6 列出供純化化合物 4 之其他條件。

表 6. 化合物 4 之純化(R²=Bz)

溶劑	條件	時間(小時)	產率%	HPLC 純度(%AUC)
乙酸/水	1 當量 4 20 體積份乙酸(AcOH) 20 體積份水 88-100℃	1	90	96.8
乙酸/水	1 當量 4 20 體積份乙酸(AcOH) 20 體積份水 95℃	3	91	98.0
乙酸/水	1 當量 4 20 體積份乙酸(AcOH) 20 體積份水 95℃	4	92	98.0
乙酸/水	1 當量 4 12 體積份乙酸(AcOH) 10 體積份水 100-110℃	1	90	98.9

實例 2：6-（4-胺基-2,6-二氯苯氧基）-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮（“Int. 7”）之製備

在備有頂置式攪拌器、熱電偶、氮入口/出口、及迴流冷凝器之 4 升三頸式圓底燒瓶內裝入 4（95 克，0.253 莫耳，1 重量份）、四氫呋喃（665 毫升，7 體積份）、

及氯化鋰（32.3 克，0.759 莫耳，3 當量）。將所得懸浮液加熱至 35℃，再將異丙烯基溴化鎂溶液（0.5M 之四氫呋喃液，1.72 升，0.859 莫耳，3.4 當量）於 80 分鐘期間加入，同時保持批次溫度介於 35-45℃ 間。將所得漿液於 40℃ 加熱 3 小時後，HPLC 分析顯示轉化率為 87%。將另外之異丙烯基溴化鎂溶液（0.5M 之四氫呋喃液，51 毫升，0.026 莫耳，0.1 當量）加入，再將漿液於 40-43℃ 攪動另 90 分鐘。HPLC 分析顯示轉化率為 92.9%，且反應被視為完全。將加熱移除，再將反應混合物冷卻至 14℃，將 3N 水性氫氯酸（380 毫升，4 體積分）於 15 分鐘期間徐緩地加入，同時保持批次溫度低於 26℃，此時期後，所有固狀物均溶解。將下方之水性層移出，再以四氫呋喃（350 毫升，3.7 體積分）萃取。將下方之水性層移除後，將結合之有機層於減壓下濃縮成約 5 體積分之與 **4** 有關者。將所得溶液內裝入 10%（w/w）水性氫氧化鉀（532 毫升，5.6 體積分），再將混合物加熱至 85℃，同時使用短路徑蒸餾儀器將四氫呋喃蒸餾出。將此批次保持於 85℃ 11 小時，再將加熱移除。為求便利起見，將此批次冷卻至室溫過夜。所得漿液之 HPLC 分析（下示方法 A）顯示 99% 之轉化率轉化成 **Int. 7**，且反應被視為完全。

HPLC 方法 A：

柱：Waters Sunfire C18，3.5 μM，4.6×150 毫米

流速：1.0 毫升/分鐘

流動相 A：0.05% 三氟乙酸之水液

流動相 B：0.05%三氟乙酸之水液

稀釋劑：50：50 乙腈/水

時間 (分鐘)	%A	%B
0.0	98	2
15.0	5	95
25	5	95
25.1	98	2
30	98	2

將批次溫度調整至 48℃，再將 3N 水性氫氯酸（152 毫升，1.6 體積份）於 35 分鐘期間加入以調整 pH 至 7.5-8.0，同時保持批次溫度介於 46-48℃ 之間。將加熱移除，再將漿液冷卻至 30℃。¹H NMR 分析（二甲亞砜）顯示 **Int. 7**/四氫呋喃莫耳比為 1.0：0.22（附件 14）。將此批次於 30℃ 通過 Sharkskin 濾紙中過濾，將反應器及濾塊連續以水（475 毫升，5 體積份）清洗。將米黃色固狀物 **Int. 7** 於 40℃ 真空烘箱中乾燥至 81.6 克（102%產率）之恆重。卡爾費雪（Karl Fischer）分析顯示水含量為 0.8%。¹H NMR 分析（二甲亞砜）與所派定之結構一致且顯示四氫呋喃含量為 0.4%。HPLC 分析顯示純度為 92.6%。下列表 7-10 提供用於製造 **Int. 7** 之反應參數摘要。

表 7 格利雅(Grignard)異丙烯基化反應之運行摘要

重(克)	條件	產率%	¹ H NMR 或 HPLC
5.0	1 當量 4 7 體積分四氫呋喃(THF) 3.4 當量格利雅(Grignard) 3 當量氯化鋰(LiCl) 40°C	97	94.1
25.0	1 當量 4 7 體積分四氫呋喃(THF) 3.4 當量格利雅(Grignard) 3 當量氯化鋰(LiCl) 40°C	102	93.1
95.5	1 當量 4 7 體積分四氫呋喃(THF) 3.5 當量格利雅(Grignard) 3 當量氯化鋰(LiCl) 40°C	101	92.6
5.0	1 當量 4 3 當量氯化鋰(LiCl) 8 體積分四氫呋喃(THF) 3.4 當量格利雅(Grignard) 1.5M 之甲基四氫呋喃(MeTHF)液 40°C	97	90.7
5.0	1 當量 4 3 當量氯化鋰(LiCl) 15 體積分四氫呋喃(THF) 2 當量第三丁基氯化鎂(t-BuMgCl)2M 之四氫呋喃(THF)液 1.7 當量格利雅(Grignard)1.5M 之甲基四氫呋喃(MeTHF)液 40°C	100	87.5
5.0	1 當量 4 3 當量氯化鋰(LiCl) 15 體積分四氫呋喃(THF) 3.6 當量格利雅(Grignard)0.5 M 之四氫呋喃(THF)液 40°C	90	86.9
10.0	1 當量 4 3 當量氯化鋰(LiCl) 13 體積分四氫呋喃(THF) 3.7 當量格利雅(Grignard)1.5M 之甲基四氫呋喃(MeTHF)液 40°C	114	85.4

重(克)	條件	產率%	¹ H NMR 或 HPLC
10.0	1 當量 4 3 當量溴化鋰(LiBr) 13 體積分四氫呋喃(THF) 3.7 當量格利雅(Grignard)1.5M 之甲基四氫呋喃(MeTHF)液 40°C	67	89.3
10.0	1 當量 4 5 當量氯化鋰(LiCl) 13 體積分四氫呋喃(THF) 3.7 當量格利雅(Grignard)0.5M 之四氫呋喃(THF)液 40°C	88	91.2

表 8 格利雅(Grignard)異丙基化反應之運行摘要

重(克)	條件	產率%	¹ H NMR 或 HPLC
1.0	1 當量 4 (R ² =Ac) 2 體積分四氫呋喃(THF) 3.3 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 30°C	35	>95
5.0	1 當量 4 (R ² =Ac) 20 體積分四氫呋喃(THF) 6 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 40°C	94	≈90
2.0	1 當量 4 20 體積分四氫呋喃(THF) 4 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 20°C	51	>95
1.21	1 當量 4 20 體積分二噁烷 4.1 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 40°C	---	---
2.0	1 當量 4 (R ² =Ac) 8 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 30 體積分四氫呋喃(THF) 25-42°C	---	---

重(克)	條件	產率%	¹ H NMR 或 HPLC
1.1	1 當量 4 2 當量氯化鋰(LiCl) 4 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 27 體積分四氫呋喃(THF)	---	套疊至氧化反應中
1.0	1 當量 4(R ² =Ac) 3 當量氯化鋰(LiCl) 5 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 25 體積分四氫呋喃(THF)	---	---
2.0	1 當量 4 3 當量氯化鋰(LiCl) 4 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 10 體積分四氫呋喃(THF)	46	>95
4.0	1 當量 4 3 當量氯化鋰(LiCl) 4.1 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 7 體積分四氫呋喃(THF)	95	88
5.0	1 當量 4 3 當量氯化鋰(LiCl) 3.5 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 7 體積分四氫呋喃(THF)	---	套疊至氧化反應中
10.0	1 當量 4 3 當量氯化鋰(LiCl) 3.2 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 7 體積分四氫呋喃(THF)	---	套疊至氧化反應中
5.0	1 當量 4 3 當量氯化鋰(LiCl) 3.4 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 10 體積分四氫呋喃(THF)	---	套疊至氧化反應中
5.0	1 當量 4 3 當量氯化鋰(LiCl) 3.4 當量異丙基氯化鎂(<i>i</i> PrMgCl) 10 體積分四氫呋喃(THF)	---	套疊至氧化反應中

表 9 噻嗪酮化合物 5 之溴的氧化反應摘要

重(克)	條件	產率%	¹ H NMR 或 HPLC
0.13	5(R ² =Ac)1 當量 溴(Br ₂)2 當量 乙酸(AcOH)10 體積份 90°C	82	≈95%
3.09	5(R ² =Ac)1 當量 溴(Br ₂)1.5 當量 乙酸(AcOH)7 體積份 90°C	84	≈80%
0.82	5(R ² =Bz)1 當量 溴(Br ₂)1.5 當量 乙酸(AcOH)7 體積份 90°C	84	>95%
1.1	5(R ² =Bz)1 當量 乙酸(AcOH)10 體積份 溴(Br ₂)5 當量 90°C	86 2-步驟	≈90 2-步驟
1.02	5(R ² =Bz)1 當量 乙酸(AcOH)10 體積份 溴(Br ₂)1.5 當量 90°C	100	≈95
1.55	5(R ² =Bz)1 當量 乙酸(AcOH)10 體積份 溴(Br ₂)1.5 當量 60°C	103 2-步驟	89.6 2-步驟
1.71	5(R ² =Bz)1 當量 乙酸(AcOH)10 體積份 溴(Br ₂)1.5 當量 60°C	84 2-步驟	91.9

表 10 化合物 6 之去保護以得 Int. 7 之摘要

保護基	條件	溫度	時間(小時)	轉化率(%AUC)
乙醯基	三氟乙酸(10 體積份) 水(10 體積份)	90℃	15	21.6
			61	19.9
Bz (苯甲醯基)	三氟乙酸(10 體積份) 水(10 體積份)	90℃	15	40.1
			61	100
Bz	BF ₃ •Et ₂ O(6 當量)	室溫	15	NR
	甲醇(10 體積份)	60℃	4.5	13.0
	加入水(10 當量)	60℃	18	31.1
Bz	6N 氫氧化鉀(10 體積份)	90℃	16	100
Bz	2N 氫氧化鈉(5 體積份)	室溫	5.5	4.7
		60℃	16	31.2
Bz	2N 氫氧化鈉(2.5 體積份) 甲醇(2.5 體積份)	室溫	5.5	6.1
		60℃	16	40.3
Bz	碳酸鈉(10 重量%,5 體積份)	70℃	2	7.0
Bz	氫氧化鉀(10 重量%,5 體積份)	70℃	2	19.6
			23	86.9
			52	97.3

實例 3：(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)亞肼基)乙醯基)胺基甲酸(Z)-乙酯(Int. 8)之製備

在備有頂置式攪拌器、熱電偶、氮入口/出口之 2 升三頸式圓底燒瓶內裝入 Int. 7 (75.0 克, 0.239 莫耳, 1 重量份)、乙酸 (600 毫升, 8 體積份)、水 (150 毫升, 2 體積份)、及濃氫氯酸 (71.3 毫升, 0.95 體積份)。將所得薄漿液冷卻至 6℃, 再將亞硝酸鈉 (16.8 克, 0.243 莫耳, 1.02 當量) 之水 (37.5 毫升, 0.5 體積份) 溶液於 10 分鐘期間加入, 同時保持批次溫度低於 10℃。於 5-10℃ 間攪動另 10 分鐘後, HPLC 分析顯示 Int. 7 完全轉化成重氮鹽中間體。將乙酸鈉 (54.5 克, 0.664 莫耳, 2.78 當

量) 之水 (225 毫升, 3 體積份) 於 6 分鐘期間加入, 同時保持批次溫度低於 10°C。將 N-氰乙醯基胺基甲酸乙酯 (37.9 克, 0.243 莫耳, 1.02 當量) 立即加入, 將冷卻移除, 此批次於 35 分鐘期間自然加溫至 8°C。HPLC 分析顯示重氮鹽中間體完全耗盡且反應被視為完全。此批次自然加溫至 21°C, 再通過 Sharkskin 濾紙中過濾。將反應器及濾塊連續以水 (375 毫升, 5 體積份) 清洗。將所收集之橙色固狀物於 35°C 真空烘箱中乾燥 64 小時以得粗製 **Int. 8** (104.8 克, 91%)。

在備有頂置式攪拌器、熱電偶、及氮入口/出口之 1 升三頸式圓底燒瓶內裝入粗製 **Int. 8** (104.4 克, 1 重量份) 及乙酸 (522 毫升, 5 體積份)。將所得漿液加熱至 50°C 且保持於彼溫 1.5 小時。此批次於 2 小時期間自然冷卻至 25°C, 再通過 Sharkskin 濾紙中過濾。將反應器及濾塊連續以水 (522 毫升, 5 體積份) 清洗, 再將濾塊於真空下調理 1.75 小時。將此淡橙色固狀物於 40°C 真空烘箱中乾燥至恆重, 即得 89.9 克 (由 **Int. 7** 中得 78% 產率) 期望產物。¹H NMR 分析 (二甲亞砜) 顯示與所派定之結構一致。

實例 4: 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈 (化合物 A) 之製備

在備有頂置式攪拌器、熱電偶、氮入口/出口、及迴

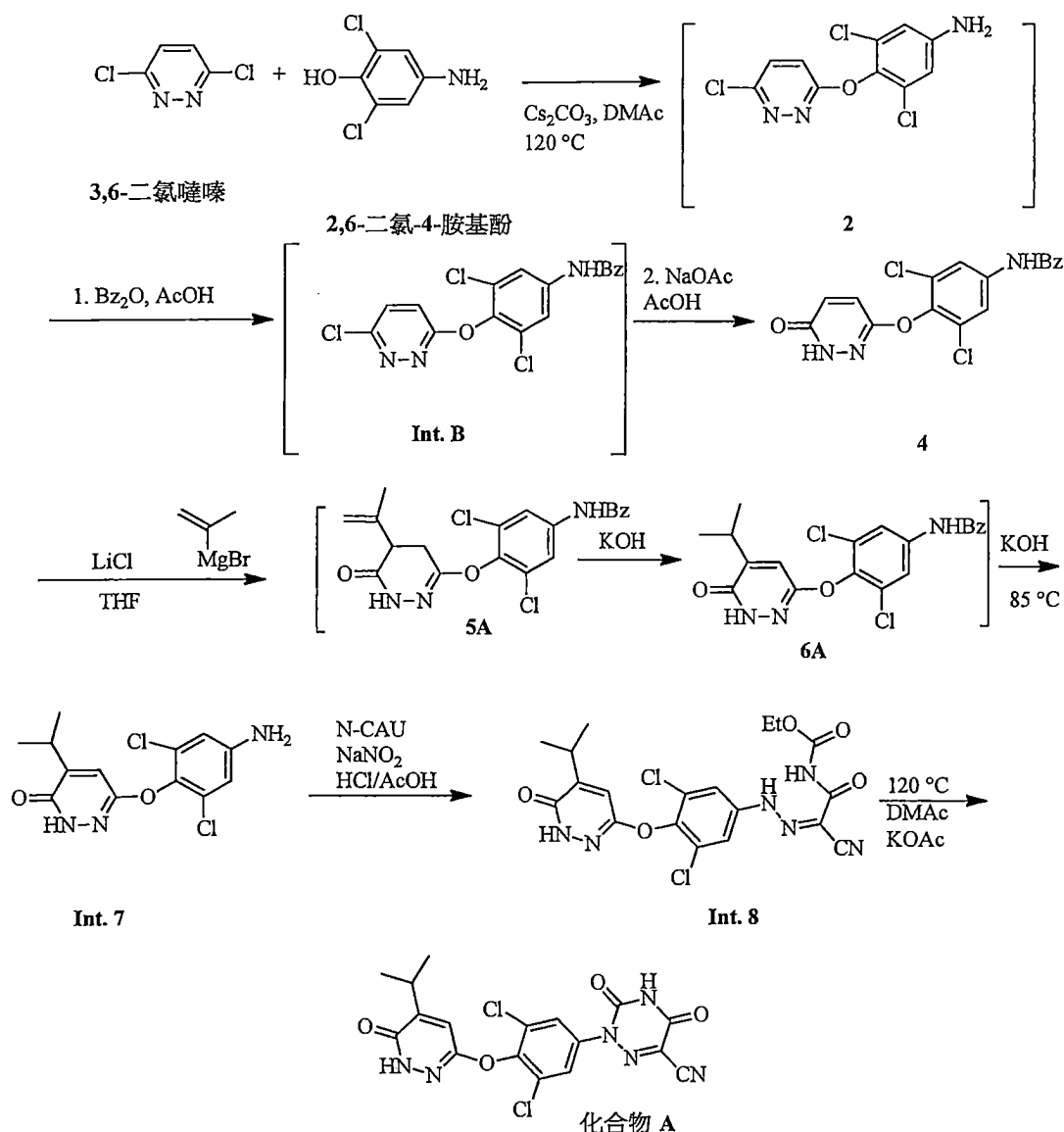
流冷凝器之 2 升三頸式圓底燒瓶內裝入 **Int. 8** (89.3 克, 0.185 莫耳, 1 重量份)、二甲基乙醯胺 (446 毫升, 5 體積份) 及乙酸鉀 (20.0 克, 0.204 莫耳, 1.1 當量)。將混合物加熱至 120°C 且保持於彼溫 2 小時。HPLC 分析顯示完全轉化成化合物 **A**。將批次溫度於 1 小時期間調整至 18°C, 再將乙酸 (22.3 毫升, 0.25 體積份) 加入。將批次溫度調整至 8°C, 再將水 (714 毫升, 8 體積份) 於 1 小時期間加入; 有橙色漿液形成。將此批次通過 Sharkskin 濾紙中過濾, 再令濾塊於氮下 (為求便利起見無真空) 調理過夜。將預混之 1:1 丙酮/水 (445 毫升, 5 體積份) 溶液裝入燒瓶內, 再以潤洗方式隨著真空之施入加至濾塊中。將濾塊於真空下調理 2 小時後, 將其轉移至備有頂置式攪拌器、熱電偶及氮入口/出口之乾淨 1 升三頸式圓底燒瓶內。將乙醇 (357 毫升, 4 體積份) 及丙酮 (357 毫升, 4 體積份) 裝入, 再將所得漿液加熱至 60°C, 有溶解現象發生。將水 (890 毫升, 10 體積份) 於 90 分鐘期間加入, 同時保持批次溫度介於 55-60°C 間。令所得漿液冷卻至 25°C, 再通過 Sharkskin 濾紙中過濾。將反應器及濾塊連續以 1:1 乙醇/水 (446 毫升, 5 體積份) 清洗。將濾塊於氮下 (為求便利起見無真空) 調理過夜。將濾塊中之裂縫撫平, 再施予真空。將濾塊以水 (179 毫升, 2 體積份) 清洗, 再於 45°C 真空烘箱中乾燥至 70.5 克之恆重 (87%, 粗製化合物 **A**)。HPLC 分析顯示純度為 94.8%。

在備有頂置式攪拌器、熱電偶、氮入口/出口、及迴

流冷凝器之 500 毫升三頸式圓底燒瓶內裝入粗製化合物 A (70.0 克) 及甲基異丁基酮 (MIBK, 350 毫升, 5 體積分)。將橙色漿液加熱至 50°C 且保持於彼溫 2 小時。此批次乃自然冷卻至 23°C, 再通過 Sharkskin 濾紙中過濾。將反應器及濾塊連續以甲基異丁基酮 (MIBK, 35 毫升, 0.5 體積分) 清洗兩次。將所收集之固狀於 45°C 真空烘箱中乾燥至 58.5 克 (84%) 之恆重。將此固狀物裝入備有頂置式攪拌器、熱電偶、氮入口/出口、及迴流冷凝器之 500 毫升三頸式圓底燒瓶內。將乙醇 (290 毫升, 5 體積分) 加入, 再將漿液加熱至迴流。於迴流 3.5 小時後, XRPD 顯示該固狀物與形式 I 一致, 再將加熱移除。達到 25°C 後, 將此批次通過濾紙中過濾, 再將反應器及濾塊連續以乙醇 (174 毫升, 3 體積分) 清洗。將此棕褐色固狀化合物 A 於 40°C 真空烘箱中乾燥至 50.4 克 (87%, 得自 Int. 8 之產率為 64%) 之恆重。HPLC 分析顯示純度為 99.1%。¹H NMR 分析 (二甲亞砜) 顯示與所派定之結構一致。

實例 5: 按比例擴大 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈 (化合物 A) 之製備

較大規模批次之化合物 A 係根據下列反應圖合成。下列反應圖中之條件類似於上示實例 1-4 中所述者。



4 之合成：於 50 升夾套式玻璃容器（以氮吹洗）內裝入 3,6-二氯噻嗪（2.00 公斤）、4-胺基-2,6-二氯基酚（2.44 公斤）及 *N,N*-二甲基乙醯胺（10.0 升）。將此批次以真空（26 英吋汞柱）/氮（1 PSIG）吹洗 3 次。將碳酸鉀（5.03 公斤）加入，再將批次溫度於 3.5 小時期間由 22.3℃ 調整至 65.0℃。將此批次保持於 65.0℃ 20 小時。於此時點之 ^1H NMR 分析顯示相對於 **2** 而言有 3.34% 之 3,6-二氯噻嗪。將批次溫度調整至 21.5℃，再將乙酸乙酯

(4.00 升) 加至此批次中。將此批次攪動 10 分鐘，然後通過備有聚丙烯濾布之 18" Nutsche 濾器中過濾。過濾費時 15 分鐘。將乙酸乙酯 (5.34 升) 裝入該容器中，再以潤洗方式轉移至濾器中。然後將此批次手動地再懸浮於濾器中，其後再施予真空。此過程乃再重覆進行 2 次，再將濾塊調理 10 分鐘。將濾液裝至含有事先製備之 15% 氯化鈉之水液 (16.0 升) 的 100 升容器中。將此批次攪動 5 分鐘，然後令其分離 35 分鐘。介面並不可見，故將經計算之 23 升下方水性相移出。將 16.0 升 15% 氯化鈉之水液加至此批次中。將此批次攪動 6 分鐘，然後令其分離 7 分鐘。介面於約 19 升時可見，再將下方水性相移出。將 17.0 升 15% 氯化鈉之水液加至此批次中。將批次攪動 7 分鐘，然後令其分離 11 分鐘。將下方水性相移出。將該容器設置好以供真空蒸餾，再將此批次邊保持批次溫度約 21°C 邊於 2 小時 20 分鐘期間由 17.0 升濃縮至 8.0 升。將苯甲酸酐 (3.19 公斤) 及乙酸 (18.0 升) 裝入該容器中。將該容器設置好以供真空蒸餾，再將此批次邊保持批次溫度介於 20 至 55°C 間邊於 2 天期間 (保持於 20°C 過夜) 由 28.0 升濃縮至 12.0 升。於此時點之 ^1H NMR 分析顯示乙酸與乙酸乙酯之莫耳比為 1.0 : 0.015。將乙酸 (4.0 升) 裝入此批次中，再將此批次蒸餾至 12 升。 ^1H NMR 分析顯示乙酸與乙酸乙酯之莫耳比為 1.0 : 0.0036。將乙酸 (20.0 升) 裝入此批次中，再將此批次溫度調整至 70.0°C。將此批次採樣以供 HPLC 分析，且 2 為 0.16%。將乙酸鈉

(2.20 公斤) 加至此批次中，再將批次溫度由 72.4℃ 調整至 110.0℃。18.5 小時後，HPLC 分析顯示無 Int. B 被檢出。將批次溫度由 111.3 調整至 74.7 °C，再將去離子水 (30.0 升) 於 2 小時期間加至此批次中。將批次溫度調整至 20.5 °C，然後使用備有聚丙烯濾布之 24" Haselloy Nutsche 濾器過濾。將先前製備之 1:1 乙酸之去離子水溶液 (10.0 升) 裝入該容器中，再攪動 5 分鐘。將此清洗液轉移至濾器，然後將此批次手動地再懸浮於濾器中，其後再施予真空。將去離子水 (10.0 升) 裝至該容器中，然後轉移至濾器。將此批次手動地再懸浮於濾器中，其後再施予真空。將去離子水 (10.0 升) 直接裝入濾器中，然後將此批次手動地再懸浮於濾器中，其後再施予真空。令濾塊調理 18 小時以得 14.4 公斤之 **4**。HPLC 顯示純度為 93.7%。將此濕濾塊進一步地進行純化。於 100 升夾套式玻璃容器 (以氮吹洗) 內裝入粗製 **4** (濕塊 14.42 公斤)、乙酸 (48.8 升)，再令攪動器起動。將去離子水 (1.74 升) 裝入。將批次 (漿液) 溫度於 4.25 小時期間由 18.1 調整至 100.1℃。將此批次保持於 100.1 至 106.1 °C 1 小時，然後調整至 73.1℃。保持批次溫度介於 73.1 至 70.3℃ 之間邊將去離子水 (28.0 升) 於 1 小時期間加至此批次中。將批次溫度進一步由 70.3℃ 調整至 25.0℃ 過夜。將此批次使用備有聚丙烯濾布之 24" Haselloy Nutsche 濾器過濾。過濾費時 13 分鐘。製備去離子水 (9.00 升) 與乙酸 (11.0 升) 之溶液，再加至 100 升該容

器中。將混合物攪動 5 分鐘，然後轉移至濾塊中。將去離子水（20.0 升）裝入該容器中，攪動 6 分鐘，然後轉移至濾塊中。將去離子水（20.0 升）裝入該容器中，攪動 9 分鐘，然後轉移至濾塊中。令此批次調理 3 天，然後轉移至乾燥托盤中以供真空烘箱乾燥。於 50℃ 及 28 英吋汞柱 3 天後，此批次可得 74% 產率（3.7 公斤）有白色固狀之 4。¹H NMR 光譜顯示與所派定之結構一致，HPLC 分析顯示純度為 98.87% 且 KF 分析顯示有 0.14% 水。

Int. 7 之合成：於 100 升夾套式玻璃容器（以氮吹洗）內裝入四氫呋喃（44.4 升）。令攪動器起動（125RPM），再將 4（3.67 公斤）其後氯化鋰（1.26 公斤）裝入。該批次溫度經觀察為 26.7℃ 且為琥珀色溶液。邊保持批次溫度介於 24.3 與 33.6℃ 之間邊將異丙烯基溴化鎂 1.64 莫耳之 2-甲基四氫呋喃溶液（21.29 公斤）於 2 ½ 小時期間加入。將此批次於 24.5℃ 攪動 17 小時，於此時點之 HPLC 分析顯示為 9% 之 4。於第 2 個 100 升夾套式玻璃容器（以氮吹洗）內裝入 3N 氯化氫（18.3 升）。邊保持批次溫度介於 20 與 46℃ 之間邊將批次於 25 分鐘期間轉移至含有 3N 氫氯酸之該容器中。觀察到雙相溶液。將反應中止之該批次倒轉移回第 1 個 100 升容器內以使小量留下之殘留物的反應中止。四氫呋喃係（2.00 升）係用作為潤洗液。批次溫度經觀察為 40.9℃，再以 318 RPM 攪動 45 分鐘。將批次溫度調整至 21.8℃，再令各層分離。分離費時 10 分鐘。將下方之水性相（約 26.0 升）移

出。製備氯化鈉（1.56 公斤）之去離子水（14.0 升）溶液，再加至此批次中。將其以 318 RPM 攪動 10 分鐘，再令攪動器停止。分離費時 3 分鐘。將下方之水性相移出（約 16.0 升）。將此批次使用約 24 英吋汞柱及 50 至 55 °C 之夾套溫度由 58.0 升真空蒸餾至 18.4 升。於 72 升圓底燒瓶內製備氫氧化鉀（2.30 公斤）之去離子水（20.7 升）溶液。將容器設置好以供使用 2 蒸餾頭進行常壓蒸餾，再將該批次轉移至 72 升容器中。四氫呋喃（0.75 升）係用作為潤洗液。批次體積約 41.0 升，將溫度調整至 64.1 °C，且蒸餾作用係以氮氣吹掃之協助而開始。令加熱持續以將批次溫度帶至 85.4 °C，而當於此時點蒸餾時，將 72 升容器設置好以供迴流（批次體積於蒸餾終了之時為約 28.0 升）。將此批次保持於 85 °C 13 小時，於此時點之 HPLC 顯示有 0.3% 化合物 **6A**。令加熱停止，再將此批次轉移至 100 升夾套式玻璃容器中。觀察到有固狀物。將批次溫度由 70.6 °C 調整至 56.7 °C。邊保持批次溫度介於 56.7 至 46.7 °C 之間邊將先前製備之碳酸氫鈉（2.82 公斤）之去離子水（35.0 升）溶液於 80 分鐘期間加入。添加結束之時的批次 pH 為 9.8。將此批次保持於 46.7 至 49.0 °C 40 分鐘，然後冷卻至 25.0 °C。使用 18" 不鏽鋼 Nutsche 濾器將此批次過濾。將去離子水（18.4 升）裝入該容器中，再轉移至濾器。將濾塊手動地再懸浮於濾器中，然後將液體移除。此過程乃再重覆一次，且濾塊為 3" 厚。將濾塊於濾器上調理 3 天，轉移至乾燥托盤上，再於真空烘箱中、於

45°C 乾燥，即得 2.93 公斤 **Int. 7**（95%產率），且 HPLC 純度為 87.6%。

Int. 8 之合成：於 100 升夾套式玻璃容器（以氮吹洗且鉛垂至鹼洗滌器中）內裝入酸性酸（13.0 升）。將 **Int. 7**（2.85 公斤）裝入該容器中，再令攪動器起動。將 N-氟乙醯基胺基甲酸乙酯（1.56 公斤）及去離子水（5.70 升）裝入該容器中。將批次溫度由 17.0°C 調整至 5.5°C，由此可觀察到薄漿液。於此時點邊保持批次溫度介於 4.8°C 至 8.8°C 之間邊將 37%氯化氫（2.70 升）於 10 分鐘期間加入。邊保持批次溫度介於 5.8°C 至 8.7°C 之間邊將先前已製備之亞硝酸鈉（638 克）之去離子水（1.42 升）溶液於 26 分鐘期間加入。在添加期間可於容器頂部空間觀察到棕色氣體。HPLC 顯示無 **Int. 7** 被檢出。於此時點邊保持批次溫度介於 5.5°C 至 9.5°C 之間邊將先前已製備之乙酸鈉（2.07 公斤）之去離子水（8.50 升）溶液於 47 分鐘期間加入。添加後，於恰高於此批次高度之上的容器壁可觀察到薄層之橙色殘留物。將批次溫度由 9.4°C 調整至 24.5°C 且保持於 25°C（±5°C）12 小時。將此批次使用備有密編聚丙烯濾布之 24" Hastelloy Nutsche 濾器過濾。過濾費時 30 分鐘。將該容器以 14.3 升 1：1 酸性酸/去離子水潤洗。將反應器上之橙色殘留物隨著此潤洗液洗掉。再將潤洗液轉移至濾器中，並於此處將批次手動地再懸浮。再度施予真空以移除清洗液。將第二份 1：1 酸性酸/去離子水清洗液如上地進行，再將此批次於濾器上調理 26 小時。

濕濾塊之 HPLC 分析顯示純度為 90.4%。將此批次於真空烘箱中、於 45°C 及 28 英吋汞柱下乾燥至 3.97 公斤（91% 產率）之恆重。

化合物 A *N,N*-二甲基乙醯胺溶劑化物之製備

於 100 升夾套式玻璃容器（以氮吹洗）內裝入 **Int. 8**（3.90 公斤）及乙酸鉀（875 克）。將 *N,N*-二甲基乙醯胺（DMAC，18.3 升）裝入該容器中，再令攪動器起動。將批次溫度於 2 小時期間調整至 115°C。於 115°C 2 小時後，將此批次採樣且 HPLC 分析顯示有 0.27% **Int. 8** 餘留。將批之溫度調整至 25.0°C 過夜。將乙酸（975 毫升）加至此批次中，再將此批次攪動另 3 小時。將此批次轉移至用藤罩保護的大玻璃瓶內，再將容器以 800 毫升 *N,N*-二甲基乙醯胺潤洗乾淨。將此批次使用真空經由 10 微米管線濾器轉移回 100 毫升容器中，且使用 *N,N*-二甲基乙醯胺（DMAC，1.15 升）潤洗。過濾在初期快速，但最後變得緩慢，堵塞了濾器。將批次溫度調整至 11.1°C，再邊保持批次溫度介於 5-15°C 之間邊將去離子水（35.1 升）於 2 小時 20 分鐘期間加入。將此批次保持 1 小時，再使用備有密編聚丙烯濾布之 18" Nutsche 濾器過濾。過濾費時 15 小時。將 1:1 乙醇/去離子水清洗液（19.5 升）裝入該容器中，冷卻至 10°C，再轉移至濾塊。令濾塊於氮及真空下調理 8 小時，再轉移至乾燥托盤上。將此批次於真空烘箱中、於 45°C 及 28 英吋汞柱下乾燥，以得 89% 產率（3.77

公斤) 橙色/棕褐色固狀之化合物 A *N,N*-二甲基乙醯胺溶劑化物。¹H NMR 光譜與所派定之結構一致, 且卡爾費雪 (Karl Fischer) 分析顯示有 0.49% 水。XRPD 顯示預期之形式, 亦即化合物 A *N,N*-二甲基乙醯胺溶劑化物。熱重量分析 (TGA) 顯示有 16% 重量喪失。HPLC 分析顯示純度為 93.67%。

粗製化合物 A 之製備

於 100 升夾套式玻璃容器 (以氮吹洗) 內裝入化合物 A *N,N*-二甲基乙醯胺溶劑化物 (3.75 公斤) 及乙醇 (15.0 升)。令攪動器起動, 再將丙酮 (15.0 升) 加入。將批次溫度於 1 小時期間由 10.6°C 調整至 60.0°C。於此時點之此批次為溶液形式。邊保持溫度於 60±5°C 邊將去離子水於 1.5 小時期間加至此批次中。將批次保持於 60±5°C 1 小時, 再冷卻至 23.5°C。將備有密編 (0.67CFM) 聚丙烯布之 18" Nutsche 濾器設置好, 再將批次過濾。過濾費時 15 小時。將 1:1 乙醇/去離子水清洗液 (19.5 升) 裝入容器中, 再轉移至濾塊。令濾塊於氮及真空下調理 8 小時, 再轉移至乾燥托盤上。將此批次於真空烘箱中、於 45°C 及 28 英吋汞柱下乾燥五天, 即得 94% 產率 (2.90 公斤) 粉末棕褐色固狀之化合物 A。¹H NMR 光譜與所派定之結構一致, 且卡爾費雪 (Karl Fischer) 分析顯示有 6.6% 水。XRPD 顯示預期之二水合物形式。熱重量分析 (TGA) 顯示有 6.7% 重量喪失。HPLC 分析顯示純度為 96.4%

(AUC)。

粗製化合物 A 之純化

於 50 升夾套式玻璃容器（以氮吹洗）內裝入粗製化合物 A（2.90 公斤）及甲基異丁基酮（14.5 升）。令攪動器起動，再將批次溫度於 1.5 小時期間由 20.2℃ 調整至 50.4℃。將批次保持於 50℃（±5℃）1 小時，再冷卻至 20-25℃。將此批次保持於 20-25℃ 2.5 小時。將備有密編（0.67CFM）聚丙烯布之 18" Nutsche 濾器設置好，再將批次過濾。過濾費時 20 分鐘。將甲基異丁基酮（MIBK，1.45 升）裝入容器中，再轉移至濾塊。將濾塊手動地再懸浮，再將液體以真空抽離。將甲基異丁基酮（2.90 升）裝至濾塊中，再將濾塊手動地再懸浮。將液體以真空抽離，再將濾塊以真空及氮調理 15 小時。將濾塊乾燥成棕褐色、硬 18"×1 ½"圓盤狀物。手動地將其碎裂，再經由咖啡研磨機研磨，即得 76%產率（2.72 公斤）棕褐色、粉末固狀之 MGL-3196 MIBK 溶劑化物。無需烘箱乾燥。¹H NMR 光譜與所派定之結構一致，且卡爾費雪（Karl Fischer）分析顯示<0.1%水。XRPD 顯示預期形式之甲基異丁基酮溶劑化物。熱重量分析（TGA）顯示有 17.3%重量喪失。HPLC 分析顯示純度為 98.5%。

實例 6：化合物 A 轉化成形式 I

將純化之化合物 A（4802 克，1：1 甲基異丁基酮溶

劑化物形式，依上示實例 5 中所述地由 **Int. 8** 中獲得）連同 24 升乙醇一起加至 100 升夾套式反應器中。將所得漿液於 1 小時 25 分鐘期間加熱至 $80\pm 5^{\circ}\text{C}$ （迴流），將混合物於彼溫攪拌 4 小時 25 分鐘。於 2 小時 55 分時之過濾固狀物分析顯示形式之轉化已完全，且 XRPD 光譜與形式 I 符合。將混合物於 45 分鐘期間冷卻至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，再於彼溫攪拌 15 分鐘。將漿液過濾，再將濾塊以預過濾之乙醇（ 2×4.8 升）清洗兩次。將濕塊（4.28 公斤）於真空下、於 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 乾燥 118 小時，即得 3390 克化合物 A 形式 I。

X 光粉末繞射研究係對不同批號之藉上述方法製得之化合物 A 形體形式 I 進行。微粉化後之 XRPD 證實為形式 I。

形式 I 之數據係提供於下表 11 中，而形式 I 之繞射圖提供於圖 1。

表 11

2 θ (角度)	d 值 (Å)	強度 (計數)	強度 % (%)
3.0288	29.17117	1925.62	15.89
3.4596	25.5397	832.08	4.58
3.6702	24.07429	707.65	3.89
4.0027	22.07529	410.45	6.78
4.4466	19.87232	432.4	2.38
4.5794	19.29632	429.89	4.73
5.2533	16.82257	320.41	5.29
5.8566	15.09082	335.71	1.85
6.05	14.60887	224.56	9.89
6.8068	12.98624	287.97	3.17
7.2152	12.25213	293.93	4.04
7.6426	11.56781	239.85	2.64
8.2256	10.74918	1637.27	13.51
8.8542	9.98745	309.91	3.41
9.115	9.70221	244.6	2.02

2 θ (角度)	d 値 (Å)	強度 (計數)	強度 % (%)
9.576	9.23622	255.43	2.11
10.5373	8.39569	9763.54	100
11.1868	7.9096	2398.13	24.56
13.0814	6.76802	164.19	3.36
13.9013	6.37063	197.28	1.52
14.3022	6.19296	290.11	2.23
14.7284	6.01469	94.1	0.96
15.7399	5.63037	1305.28	16.71
16.4002	5.40513	804.24	10.3
16.732	5.2987	173.26	2.22
17.3055	5.12435	145.15	2.97
17.6872	5.01461	1400.39	17.93
18.3399	4.83761	1233.01	9.47
18.6986	4.7456	9825.6	100
18.9598	4.6808	572.69	3.5
19.3018	4.59864	278.53	1.7
19.6643	4.51468	97.55	0.4
20.0939	4.41912	64.71	2.63
21.0604	4.21845	333.65	2.72
22.2097	4.00268	833.43	8.48
22.6128	3.93224	1304.95	10.62
22.8964	3.88417	3375.42	34.35
23.066	3.856	976.63	5.96
23.5742	3.77401	3115.33	38.05
23.8662	3.72849	571.62	4.65
24.1	3.69284	572.34	6.99
24.5243	3.62991	1097.27	6.7
24.6502	3.61166	1580.95	16.09
25.4993	3.49329	225.6	2.76
26.4933	3.36443	506.03	5.15
26.7528	3.33239	244.51	1.99
27.1244	3.28756	130.69	1.06
27.4354	3.251	546.35	4.45
27.8382	3.20487	213.44	2.17
28.5208	3.12971	158.82	1.29
28.9064	3.08883	436.59	2.67
29.1352	3.06509	710.53	5.79
29.5077	3.02724	416.16	4.24
30.0267	2.97608	1470.29	17.96

2 θ (角度)	d 值 (Å)	強度 (計數)	強度 % (%)
30.3658	2.94361	260.89	1.59
30.6326	2.91858	132.13	0.54
31.316	2.85644	177.78	1.45
31.6013	2.83129	397.61	5.67
31.9237	2.80343	514.26	4.19
32.2125	2.77895	1293.04	18.42
32.8721	2.72469	434.37	2.65
33.3755	2.68474	295.36	2.4
33.8232	2.65022	358.99	3.65
34.8364	2.57542	140.57	1.72
35.1838	2.55079	739.55	7.53
35.7301	2.51303	98.13	1.2
36.0084	2.49424	110.57	1.35
36.4676	2.46389	316.07	2.57
37.2747	2.41237	199.99	4.07
38.3543	2.34691	34.08	0.42
39.1941	2.29854	63.88	1.3
39.9663	2.25589	211.73	1.29
40.6489	2.21957	96.61	0.59
41.194	2.19145	167.45	1.36
42.0276	2.14989	47.01	0.57
42.4477	2.12958	290.42	1.77
42.8091	2.11244	200.71	1.63
43.6289	2.07463	171.28	2.09

形式 I 藉 DSC 發現熔化起始點約為 321°C，接著於熔化後分解（圖 2）。

實例 7：化合物 A 形式 I 之製備：化合物 A 溶劑化物轉化成形式 I

於 50 升夾套式玻璃容器（以氮吹洗）內裝入得自上述實例 5 之化合物 A 甲基異丁基酮溶劑化物（2.72 公斤）及乙醇（13.6 升）。將攪動器起動，再將批次溫度於 1.3 小時期間由 16.8°C 調整至 79.4°C。將批次保持於 79.5°C 2 小時，再採樣以供 XRPD 分析。XRPD 顯示為形式 I，再將此批次於 1 小時 10 分鐘期間冷卻至 24.9°C。將備

有密編 (0.67CFM) 聚丙烯布之 18" Nutsche 濾器設置好，再將批次過濾。過濾費時 4 分鐘。乙醇 (2.8 升) 裝入容器中，再轉移至濾塊。將濾塊手動地再懸浮，再將液體以真空抽離。將乙醇 (2.80 升) 裝至濾塊中，再將濾塊手動地再懸浮。將液體以真空抽離，再將濾塊以氮及真空下調理 1 小時。將濾塊轉移至乾燥平底鍋上，再於 45°C 及 28 英吋汞柱乾燥一天，即得 89% 產率 (1.96 公斤) 淡黃色固狀之化合物 A。HPLC 分析顯示純度為 99.6%。XRPD 分析與形式 I 一致。將 300 克此材料於 2" 氣流粉碎機上微粉化可得 284 克 (95% 產率) 微粉化之化合物 A。XRPD 分析證實微粉化化合物 A 仍為形式 I。

化合物 A *N,N*-二甲基乙醯胺溶劑化物可如同實例 7 所述地經由二水合物及甲基異丁基酮 (MIBK) 溶劑化物而轉化成形式 I。另外，*N,N*-二甲基乙醯胺 (DMAC) 溶劑化物可藉將其以 8 體積份之乙醇加熱至 80°C 2 小時，其後冷卻至室溫再過濾而直接轉化成形式 I (產率為 75%，產率係由中間體 8 中計算出)。另一反應中，化合物 A 樣品 (其為 *N,N*-二甲基乙醯胺 (DMAC) 溶劑化物與二水合物之混合物) 係藉將其以 8 體積份之甲基異丁基酮 (MIBK) 加熱至 80°C，其後冷卻至室溫而轉化成 69% 產率之形式 I。

化合物 A 與甲狀腺激素受體間之交互作用的模型建構

結晶結構得自 RCSB 蛋白質資料庫 (ID 號: 1N46、

1NQ0、1NQ1、1NQ2 及 1NUO)。將蛋白質共結晶使用用於 Mac OS X 之 MacPymol (Copyright 2006 DeLano Scientific LLC; 現為 Schrodinger 公司之產品) 來排列。MacPymol 亦用於配位體-蛋白質交互作用的所有分析且因而提供圖 3-9。這些圖整體地顯示**化合物 A**可較佳地適應 THR β 突變體之結構變化。例如，突變體 Arg316His 中，Arg316 突變成 His 且 Arg320 略微位移地離間配位體。結果，Arg320 與 T3 間之特定交互作用於 Arg316His 突變體中較不最理想化。比較之下，**化合物 A**中之大的可負極化雜環形成有利的交互作用，其不被 Arg316His 突變所干擾。換言之，**化合物 A**(具有較大、較可極化之雜環)維持與 Arg320 及突變 His316 之有利交互作用。例如參見圖 8 及 9。結果在其他突變方面亦類似。

下表列出某些 TR β 突變體之生化性質。其他突變體及其性質可見於(例如) M. Adams et al., J Clin Invest. 1994; 94 (2): 506-515, B. R. Huber et al., Mol Endocrinol, 2003, 17(4):643-652;及 B. R. Huber et al., Mol Endocrinol, 2003, 17 (1): 107-116, 每一者之內容均整體併入本文中以供參考。

TR β	% T3 結合力	反式活化作用	臨床
WT	100	1X	正常
Ala234Thr	於溶液中之結合力高,於 甲狀腺反應元件 DNA 存在下之結合力低	.1X(於高 T3 時為正 常)	
Arg243Gln	於溶液中之結合力高,於 甲狀腺反應元件 DNA 存在下之結合力嚴重降 低	<.1X(於極高 T3 時 為正常)	
Ala317Thr	13	於 10XT3 時為正常	通常對甲狀腺 激素具抗性
Arg316His	.9	於高 T3 時為正常	通常對甲狀腺 激素具抗性

同等物

只要不脫離精髓或主要特徵，本發明可包含其他具體形式。因此前述之實施例在各方面均視為闡述而非對本案所述之本發明有所限制。故本發明範圍係藉由附加之申請專例範圍而非前述說明來指引，且所有在申請專利範圍之定義及等義範圍內之所有變化均欲包含在本案中。

序 列 表

<110> 美商瑪德瑞高製藥公司 (Madrigal Pharmaceuticals, Inc.)
瑞士商赫夫曼羅氏股份有限公司 (F. Hoffmann-La Roche Ltd)

<120> 用以合成甲狀腺激素類似物及其多形體之方法

<140>

<141> 2013-09-17

<150> US 61/702,137

<151> 2012-09-17

<150> US 61/790,432

<151> 2013-03-15

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 259

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Glu Leu Gln Lys Ser Ile Gly His Lys Pro Glu Pro Thr Asp Glu Glu
1 5 10 15
Trp Glu Leu Ile Lys Thr Val Thr Glu Ala His Val Ala Thr Asn Ala
20 25 30
Gln Gly Ser His Trp Lys Gln Lys Arg Lys Phe Leu Pro Glu Asp Ile
35 40 45
Gly Gln Ala Pro Ile Val Asn Ala Pro Glu Gly Gly Lys Val Asp Leu
50 55 60
Glu Ala Phe Ser His Phe Thr Lys Ile Ile Thr Pro Ala Ile Thr Arg
65 70 75 80
Val Val Asp Phe Ala Lys Lys Leu Pro Met Phe Cys Glu Leu Pro Cys
85 90 95
Glu Asp Gln Ile Ile Leu Leu Lys Gly Cys Cys Met Glu Ile Met Ser
100 105 110
Leu Arg Ala Ala Val Arg Tyr Asp Pro Glu Ser Glu Thr Leu Thr Leu
115 120 125
Asn Gly Glu Met Ala Val Thr Arg Gly Gln Leu Lys Asn Gly Gly Leu
130 135 140
Gly Val Val Ser Asp Ala Ile Phe Asp Leu Gly Met Ser Leu Ser Ser
145 150 155 160
Phe Asn Leu Asp Asp Thr Glu Val Ala Leu Leu Gln Ala Val Leu Leu
165 170 175
Met Ser Ser Asp Arg Pro Gly Leu Ala Cys Val Glu Arg Ile Glu Lys
180 185 190

Tyr Gln Asp Ser Phe Leu Leu Ala Phe Glu His Tyr Ile Asn Tyr Arg
195 200 205

Lys His His Val Thr His Phe Trp Pro Lys Leu Leu Met Lys Val Thr
210 215 220

Asp Leu Arg Met Ile Gly Ala Cys His Ala Ser Arg Phe Leu His Met
225 230 235 240

Lys Val Glu Cys Pro Thr Glu Leu Phe Pro Pro Leu Phe Leu Glu Val
245 250 255

Phe Glu Asp

<210> 2
<211> 780
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2
gagctgcaga agtccatcgg gcacaagcca gagccacag acgaggaaatg ggagctcatc 60
aaaactgtca ccgaagccca tgtggcgacc aacgccaag gcagccactg gaagcaaaaa 120
cggaaattcc tgccagaaga cattggacaa gcaccaatag tcaatgcccc agaagggtga 180
aagggtgact tggaagcctt cagccatttt acaaaaatca tcacaccagc aattaccaga 240
gtggtggatt ttgcaaaaaa gttgcctatg tttgtgagc tgccatgtga agaccagatc 300
atcctctca aaggctgctg catggagatc atgtcccttc gcgctgctgt gcgctatgac 360
ccagaaagt agactttaac cttgaatggg gaaatggcag tgacacgggg ccagctgaaa 420
aatgggggtc ttgggggtgt gtcagacgcc atctttgacc tgggcatgtc tctgtcttct 480
ttcaacctgg atgacactga agtagccctc cttcaggccg tcctgctgat gtcttcagat 540
cgcccggggc ttgcctgtgt tgagagaata gaaaagtacc aagatagttt cctgctggcc 600
tttgaacct atatcaatta ccgaaaacac cacgtgacac acttttggcc aaaactcctg 660
atgaaggatga cagatctgcg gatgatagga gcctgccatg ccagccgctt cctgcacatg 720
aagggtggaat gccccacaga actcttcccc cctttgttct tggaagtgtt cgaggattag 780

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

用以合成甲狀腺激素類似物及其多形體之方法

METHOD OF SYNTHESIZING THYROID HORMONE ANALOGS
AND POLYMORPHS THEREOF

【中文】

本說明書說明合成作為甲狀腺激素類似物及其前藥之噻嗪酮化合物之方法。根據本說明書之較佳方法得以大規模地製備具有高純度的噻嗪酮化合物。一些實施例中，根據本說明書之較佳方法亦得以製備比先前使用於製備此化合物之方法具有更佳產率之噻嗪酮化合物。亦揭示噻嗪酮化合物之形體形式。進一步揭示用於治療具有至少一種 TR β 突變之病患的甲狀腺激素抗性之方法。

【英文】

The disclosure describes methods of synthesis of pyridazinone compounds as thyroid hormone analogs and their prodrugs. Preferred methods according to the disclosure allow for large-scale preparation of pyridazinone compounds having high purity. In some embodiments, preferred methods according to the disclosure also allow for the preparation of pyridazinone compounds in better yield than previously used methods for preparing such compounds. Also disclosed are morphic forms of a pyridazinone compound. Further disclosed is a method for treating resistance to thyroid hormone in a subject having at least one TR β mutation.



【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

公 告 本**申請專利範圍**

1. 一種 2- (3,5-二氯-4- ((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基) 氧基) 苯基) -3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈 (“化合物 A”) 之形體形式 (形式 I) , 其特徵為 X 光粉末繞射圖案包括於約 10.5、18.7、22.9、23.6、及 24.7 度 2θ 之峰。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之形體形式, 其中, X 光粉末繞射圖案進一步包括於約 8.2、11.2、15.7、16.4、17.7、30.0、及 32.2 度 2θ 之峰。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之形體形式, 其中, X 光粉末繞射圖案實質地類似於圖 1 所示者:

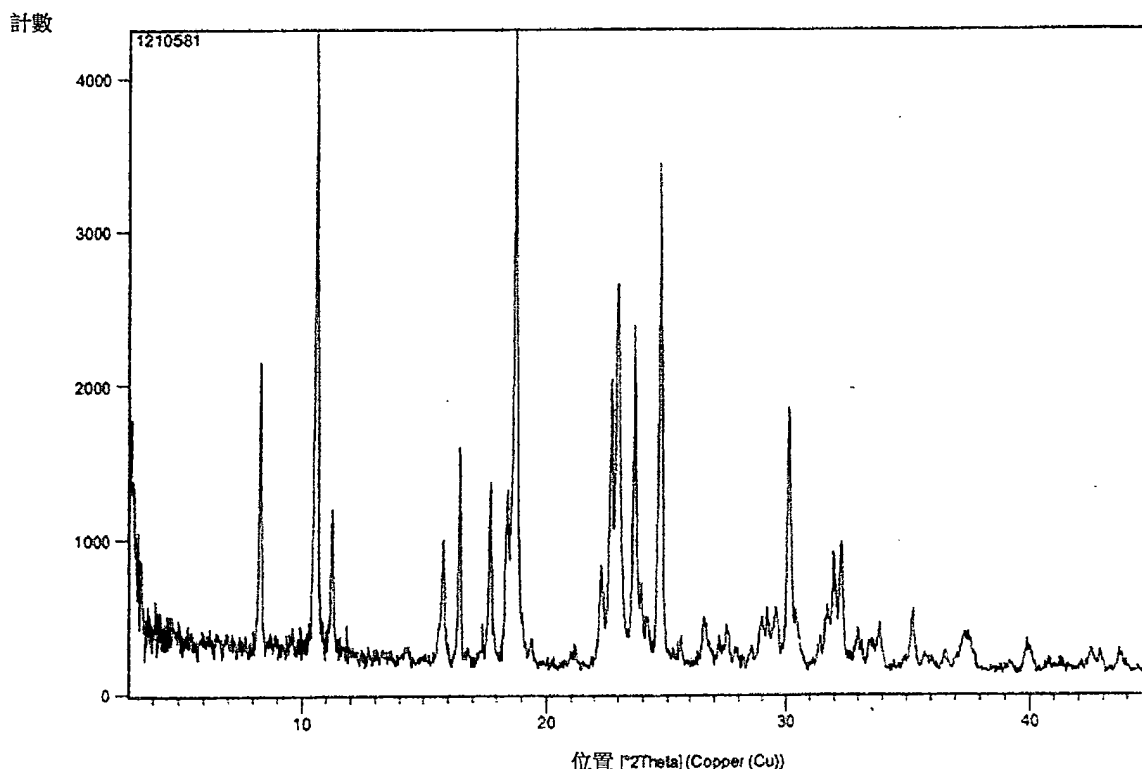


圖 1。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之形體形式, 其具有大於 91% 之純度。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之形體形式，其具有大於 92.5%之純度。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之形體形式，其具有大於 95%之純度。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之形體形式，其具有大於 96%之純度。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之形體形式，其具有大於 97%之純度。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之形體形式，其具有大於 98%之純度。

10. 根據申請專利範圍第 1 項之形體形式，其具有大於 99%之純度。

11. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之形體形式及藥學上可接受之載體。

12. 一種如申請專利範圍第 1 項之形體形式用於製備治療病患的非酒精性脂肪肝炎之藥物的用途。

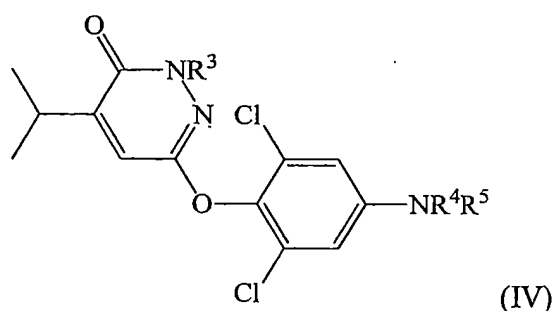
13. 一種如申請專利範圍第 1 項之形體形式用於製備治療病患的脂肪肝疾病之藥物的用途。

14. 一種如申請專利範圍第 1 項之形體形式用於製備治療病患的高膽固醇血症之藥物的用途。

15. 一種如申請專利範圍第 1 項之形體形式用於製備治療具有至少一 $TR\beta$ 突變之病患的甲狀腺激素抗性 (resistance to thyroid hormone) (RTH) 症候群之藥物的用途。

16. 一種式 (IV) 化合物用於製備治療具有至少一

TR β 突變之病患的甲狀腺激素抗性 (resistance to thyroid hormone) (RTH) 症候群之藥物的用途：



其中

R^3 為 H 或 CH_2R_a ，其中 R_a 為羥基、O-連結胺基酸、 $-OP(O)(OH)_2$ 或 $-OC(O)-R_b$ ， R_b 為低級烷基、烷氧基、烷基酸 (alkyl acid)、或環烷基；且

R^4 及 R^5 一起為 $-N=C(R_c)-C(O)-NH-C(O)-$ ；其中 R_c 為 H 或氰基。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之用途，其中，該化合物為 2-（3,5-二氯-4-（（5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基）氧基）苯基）-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈（“化合物 A”）。

18. 根據申請專利範圍第 16 項之用途，其中，該病患具有脂肪肝疾病、甲狀腺軸改變、心搏過速、多動行為 (hyperkinetic behavior)、甲狀腺功能低下、甲狀腺腫大、注意力不足過動症、學習障礙、聽力喪失、骨齡延遲、或甲狀腺癌。

19. 根據申請專利範圍第 16 項之用途，其中，該

TR β 突變選自由以下所組成之群組：以蘇胺酸（T）取代野生型 SEQ ID NO：1 之胺基酸位置 234 的殘基丙胺酸（A）（A234T）；以麩醯胺酸（Q）取代野生型 SEQ ID NO：1 之胺基酸位置 243 的殘基精胺酸（R）（R243Q）；以組胺酸（H）取代野生型 SEQ ID NO：1 之胺基酸位置 316 的殘基精胺酸（R）（R316H）；及以蘇胺酸（T）取代野生型 SEQ ID NO：1 之胺基酸位置 317 的殘基丙胺酸（A）（A317T）。

20. 一種製備申請專利範圍第 1 項之形體形式之方法，該方法包含：

將包含溶劑及含化合物 A 樣品的混合物於第一溫度加熱，及

將混合物冷卻至低於第一溫度的第二溫度以得申請專利範圍第 1 項之形體形式，其中該溶劑為乙醇、異丙醇或其組合。

21. 根據申請專利範圍第 20 項之方法，其中，第一溫度介於約 60°C 至約 80°C 之間。

22. 根據申請專利範圍第 20 項之方法，其中，第二溫度介於約 0°C 至約 60°C 之間。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之方法，其中，第二溫度介於約 40°C 至約 60°C 之間。

24. 根據申請專利範圍第 20 項之方法，其中，含化合物 A 樣品包含化合物 A 之溶劑化物。

25. 根據申請專利範圍第 24 項之方法，其中，化合

物 A 之溶劑化物(solvate)爲乙醇溶劑化物(ethanol solvate)、甲基異丁基酮溶劑化物、*N,N*-二甲基乙醯胺溶劑化物、四氫呋喃溶劑化物、或水合物。

26. 根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中，該水合物爲二水合物。

27. 一種製備申請專利範圍第 1 項之形體形式之方法，該方法包含：

將包含乙醇及含化合物 A 樣品的混合物於第一溫度加熱；

將混合物冷卻至低於第一溫度但大於 40℃ 的第二溫度；

將混合物於不低於 40℃ 的溫度過濾以得濾塊；

將濾塊於不低於 40℃ 的溫度以乙醇潤洗以得潤洗之濾塊；及

將潤洗之濾塊於不低於 40℃ 的溫度乾燥以得申請專利範圍第 1 項之形體形式。