



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년07월29일

(11) 등록번호 10-2138750

(24) 등록일자 2020년07월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 237/14 (2006.01) **A61K 31/50** (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) **C07D 237/16** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 237/14 (2013.01)
A61K 31/50 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7034908(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2013년09월17일
 심사청구일자 2018년12월10일
- (85) 번역문제출일자 2018년11월30일
- (65) 공개번호 10-2018-0131647
- (43) 공개일자 2018년12월10일
- (62) 원출원 특허 10-2015-7009807
 원출원일자(국제) 2013년09월17일
 심사청구일자 2018년08월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/060177
- (87) 국제공개번호 WO 2014/043706
 국제공개일자 2014년03월20일
- (30) 우선권주장
 61/702,137 2012년09월17일 미국(US)
 61/790,432 2013년03월15일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2007009913 A1
 WO2009037172 A1
 US7807617 A

- (73) 특허권자
 마드리갈 파마슈티칼스, 인크.
 미국 19428 펜실베이니아주 웨스트 콘쇼호켄 스위트 400 바 하버 드라이브 200
 에프. 호프만-라 로슈 리미티드
 스위스 체하-4070 바젤 그렌자체스트라쎄 124
- (72) 발명자
 헤스터 디. 케이트
 미국 12054 뉴욕주 텔마르 텔라웨어 애비뉴 433
 두구이드 로버트 제이.
 미국 12077 뉴욕주 글렌몽 패터슨 드라이브 68
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 성선영

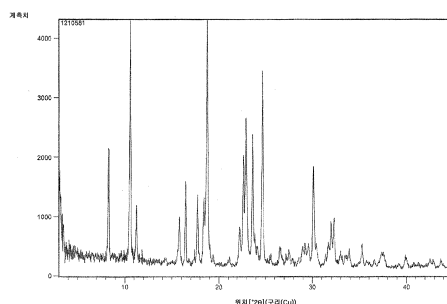
(54) 발명의 명칭 **갑상선 호르몬 유사체 및 이의 다형의 합성 방법**

(57) 요약

본원은 갑상선 호르몬 유사체 및 그들의 프로드러그로서 피리다지는 화합물을 합성하는 방법을 기술한다. 본원에 따른 바람직한 방법은 순도가 높은 피리다지는 화합물을 대규모로 제조할 수 있게 한다. 일부 실시양태에서, 본원에 따른 바람직한 방법은 또한 이러한 화합물을 제조하기 위해 이전에 사용된 방법 보다 양호한 수율로 피리다

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



지는 화합물을 제조할 수 있게 한다. 본원은 또한 피리다지는 화합물의 형태를 개시한다. 본원은 또한 1 이상의 TR β 돌연변이를 갖는 피험체에서 갑상선 호르몬 저항을 치료하는 방법을 개시한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/53 (2013.01)

C07D 237/16 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

(72) 발명자

켈리 마르타

미국 19426 펜실베이니아주 콜리지빌 리틀 크릭 레인 1475

채스노프 안나

미국 12009 뉴욕주 알타몽 레난 드라이브 6

동 강

미국 12303 뉴욕주 웨넥타디 보시 레인 8

크로우 에드윈 엘.

미국 87506 뉴멕시코주 산타 페 아로요 페쿠에노 11

타우브 레베카

미국 19085 펜실베이니아주 빌라노바 벨리 로드 1218

레이놀즈 찰스 에이치.

미국 19446 펜실베이니아주 랜즈데일 포레스트 트레일 드라이브 171

최 덕 순

미국 07836 뉴저지주 플랜더즈 플랜더즈-드레이크타운 로드 5

슈 리안혜

미국 07039 뉴저지주 리빙스턴 찰스 스트리트 23

왕 평

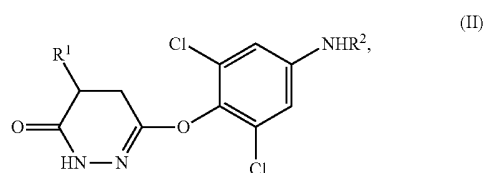
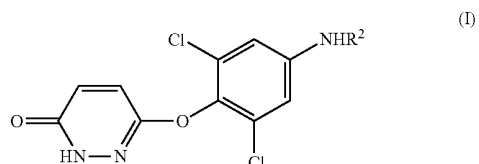
미국 07110 뉴저지주 너틀리 몽클레어 애비뉴 55

명세서

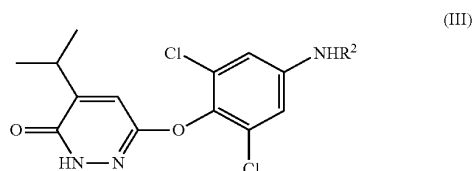
청구범위

청구항 1

(a) R^1MgX 또는 R^1Li 를 하기 화학식 I의 화합물과 접촉시켜 하기 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계로서, R^1 은 이소프로필 또는 이소프로페닐이고, X는 할로이며, R^2 는 H 또는 아민 보호기인 단계:



(b) R^1 이 이소프로페닐인 경우 염기의 존재하에서 또는 R^1 이 이소프로필인 경우 산화제의 존재하에서 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물로 전환하는 단계:



를 포함하는 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, (c) 존재하는 경우, 화학식 III의 화합물의 아민 보호기 R^2 를 제거하여 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 형성하는 단계를 더 포함하는 제조 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 단계 (a)는 R^1 이 이소프로페닐이고 X가 Br인 R^1MgX 를 화학식 I의 화합물과 접촉시켜 수행되거나; 또는 단계 (a)는 R^1 이 이소프로필이고 X가 Cl인 R^1MgX 를 화학식 I의 화합물과 접촉시켜 수행되는 것인 제조 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 단계 (b)의 산화제는 브롬이고 단계 (b)는 산의 존재하에서 수행되는 것인 제조 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, R^2 는 아세틸 또는 벤조일인 제조 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, (d) 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 에틸 (2-시아노아세틸)카바메이트 및 금속 아질산염과 접촉시킨 후 DMAC 중에서 아세트산칼륨으로 처리함으로써 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴("화합물 A")로 전환하는 단계를 더 포함하는 제조 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2012년 9월 17일 출원된 미국 가출원 제61/702,137호 및 2013년 3월 15일 출원된 미국 가출원 제 61/790,432호의 우선권 및 혜택을 청구하며, 이들 각각의 전체 내용을 그 전체로 참조하여 본원에 편입시킨다.

[0003] 서열 목록의 참조를 위한 편입

[0004] 2013년 9월 16일 생성하고 크기가 4 KB인, 텍스트 파일명 "41245-522001WO_ST25.txt"의 내용을 그 전체로 참조하여 본원에 편입시킨다.

배경 기술

[0005] 갑상선 호르몬은 정상적인 성장 및 발달 그리고 대사작용 항상성 유지에 핵심적이다(Paul M. Yen, Physiological reviews, Vol.81(3): pp.1097-1126(2001)). 갑상선 호르몬의 순환 농도는 시상하부/뇌하수체/갑상선(HPT) 축에서 피드백 기전을 통해 단단하게 조절된다. 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선 기능 항진증을 초래하는 갑상선 기능 이상은 갑상선 호르몬이 심장 기능, 체중, 물질대사, 물질대사율, 체온, 콜레스테롤, 뼈, 근육 및 행동에 엄청난 영향을 미치고 있음을 분명하게 보여주는 것이다.

[0006] 갑상선 호르몬의 생물학적 활성은 갑상선 호르몬 수용체(TR 또는 THR)에 의해 매개된다(M. A. Lazar, Endocrine Reviews, Vol.14: pp.348-399(1993)). TR은 핵 수용체로 알려진 수퍼패밀리에 속한다. TR은 리간드-유도성 전사 인자로 작용하는 레티노이드 수용체와 이종이량체를 형성한다. TR은 리간드 결합 도메인, DNA 결합 도메인, 및 아미노 말단 도메인을 가지며, DNA 반응 성분 및 다양한 핵 공동-활성인자 및 공동-억제인자와의 상호작용을 통해 유전자 발현을 조절한다. 갑상선 호르몬 수용체는 2개의 개별 유전자, α 및 β 로부터 유도된다. 이들 개별 유전자 산물은 상이한 RNA 프로세싱을 통해서 그들 개별 수용체의 복수형을 생성한다. 주요 갑상선 수용체

이소폼은 $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ 및 $\beta 2$ 이다. 갑상선 호르몬 수용체 $\alpha 1$, $\beta 1$ 및 $\beta 2$ 는 갑상선 호르몬이 결합된다. 갑상선 호르몬 수용체 서브타입은 특정 생물학적 반응에 대한 그들의 기여도가 상이할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 최근의 연구들은 TR $\beta 1$ 이 TRH(타이로트로핀 방출 호르몬) 조절에서 중요한 역할을 하고 간에서의 갑상선 호르몬 작용을 조절하는데서 역할을 수행함을 제안하고 있다. TR $\beta 2$ 는 TSH(갑상선 자극 호르몬)의 조절에서 중요한 역할을 수행한다(Abel et. al., J. Clin. Invest., Vol 104: pp. 291-300(1999)). TR $\beta 1$ 은 심박수를 조절하는데서 중요한 역할을 한다(B. Gloss et. al. Endocrinology, Vol. 142: pp. 544-550(2001); C. Johansson et. al., Am. J. Physiol., Vol. 275: pp. R640-R646(1998)).

[0007] 높은 갑상선 호르몬 수용체 베타 선택성 및/또는 조직 선택적 작용을 나타내는 갑상선 호르몬 유사체를 합성하고자 하는 노력이 있어왔다. 이러한 갑상선 호르몬 모방체는 심혈관 기능 또는 시상하부/뇌하수체/갑상선 축의 정상적인 기능에 대한 영향 감소와 더불어, 체중, 지질, 콜레스테롤, 및 지단백질에서의 바람직하지 않은 영향을 피하면서 갑상선 호르몬의 유리한 혜택은 유지하는 갑상선 호르몬 유사체의 개발은 대사 장애 예컨대 비만, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병 및 다른 질병 및 질환 예컨대 간 지방증 및 NASH, 아테롬성 동맥경화증, 심혈관 질환, 갑상선 기능저하증, 갑상선암, 갑상선 질환, 갑상선 호르몬 저장 및 관련 질병 및 질환이 있는 환자의 치료에 대한 새로운 방안을 열어줄 수 있다.

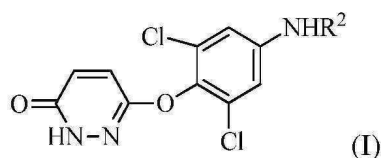
[0008] 본 발명은 부분적으로, 갑상선 호르몬 유사체 예컨대 피리다지는 화합물 및 이의 프로드러그를 합성하는 방법을 제공한다. 갑상선 호르몬 유사체 및 그들의 프로드러그를 합성하는 이상적인 방법은 예를 들면, 고순도 및 고수율의 생성 화합물을 제공할 수 있다. 본 발명은 이러한 바람직한 특징들 중 1 이상을 제공하고자 한다.

발명의 내용

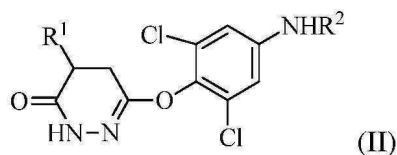
[0009] 본 발명은 다음과 같이, 갑상선 호르몬 유사체로서 피리다지는 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 유용한 화합물인, 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온("Int. 7")을 제조하는데 사용될 수 있는, 합성 방법을 기술한다:

[0010] (a) R^1MgX 또는 R^1Li (R^1 은 이소프로필 또는 이소프로페닐이고, X는 할로임)을 하기 화학식 I의 화합물과 접촉시켜 하기 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계;

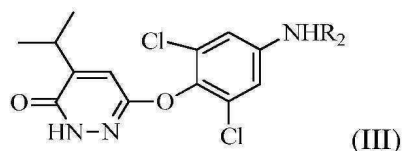
[0011] (b) R^1 이 이소프로페닐인 경우 염기 존재하에서 또는 R^1 이 이소프로필인 경우 산화제의 존재 하에서 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물로 전환하는 단계.



[0012]



[0013]



[0014]

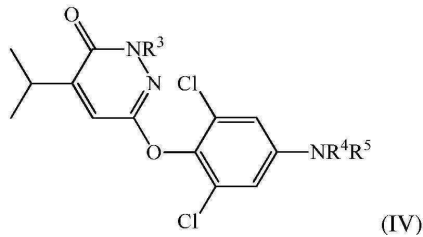
[0015] 상기 식에서, R^1 은 이소프로필 또는 이소프로페닐이고, R^2 는 H 또는 아민 보호기이다.

[0016] 단계 (a)에서, 용매는 비양자성 유기 용매, 예컨대 THF, 디에틸 에테르, 톨루엔, 또는 디옥산일 수 있고, 반응 온도는 0~60°C, 20~50°C, 30~45°C, 또는 35~45°C일 수 있으며, 반응 시간은 10분 내지 10시간, 1~8시간, 또는 3~5시간일 수 있고, 그리냐드 시약(R^1MgX)의 양은 화학식 I의 화합물의 3~10등분량 또는 3~6등분량일 수

있다.

- [0017] 단계 (b)에서, 염기는 화학식 II의 화합물을 이성질체화하는데 사용된다. 이는 유기 염기 또는 무기 염기일 수 있다. 염기의 예에는 제한없이, 트리에틸아민, 피리딘, KOH, NaOH, 및 탄산염이 포함된다. 이성질체화는 또한 다른 조건, 예를 들면 산 처리 또는 비양자성 용매 중에서 가열 하에 수행될 수 있다.
- [0018] 또한, 단계 (b)에서, 산화제는 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 아세트산 또는 프로피온산 중 브롬을 이용할 수 있다.
- [0019] 아민 보호기의 예에는 제한없이, 치환된 알킬, 아실(예를 들면, 벤조일 또는 아세틸) 및 실릴이 포함된다. 히드록시 및 아민 보호기가 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley 및 Sons(1991)]에 언급되어 있다.
- [0020] 일 실시양태에서, 단계 (a)는 R^1MgX 를 화학식 I의 화합물과 접촉시켜 수행되며, 이때 R^1 은 이소프로페닐이고 X는 Br이다. 이 반응에서 사용되는 용매는 THF일 수 있고 THF 대 화학식 I의 화합물의 부피 대 중량 비율은 7~30 (또는 7~15) 범위이다. 이 단계는 루이스산(예를 들면, 리튬 할라이드) 존재 하에서 수행될 수 있다.
- [0021] 일 실시양태에서, 단계 (a)는 R^1MgX 를 화학식 I의 화합물과 접촉시켜 수행되며, 이때 R^1 은 이소프로필이고 X는 Cl이다. 이 반응에서 사용되는 용매는 THF일 수 있고 THF 대 화학식 I의 화합물의 부피 대 중량 비율은 7~30 (또는 7~15) 범위이다. 이 단계는 루이스산(예를 들면, 리튬 할라이드) 존재 하에서 수행될 수 있다.
- [0022] 일 실시양태에서, 단계 (b)의 염기는 금속 수산화물(예를 들면, 수산화칼륨)이다.
- [0023] 일 실시양태에서, 단계 (b)의 산화제는 브롬이고 단계 (b)는 산 존재 하에서 수행된다.
- [0024] 일 실시양태에서, 화학식 I 및 화학식 II에서 R^2 기는 아세틸 또는 벤조일이다. 추가 실시양태에서, R^2 는 벤조일이다.
- [0025] 일 실시양태에서, 이러한 방법은 3,6-디클로로피리다진을 2,6-디클로로-4-아미노페놀과 접촉시켜 3,5-디클로로-4-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)아닐린을 형성시키고, 3,5-디클로로-4-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)아닐린을 가수분해하고, 가수분해 전 또는 후에 3,5-디클로로-4-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)아닐린의 아민 기를 보호 화시켜 화학식 I의 화합물을 형성하는 것에 의해 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 더 포함한다. 3,6-디클로로피리다진을 2,6-디클로로-4-아미노페놀과 접촉시키는 것은 극성 비양자성 용매(예를 들면, 디메틸아세트아미드(DMAC)) 중에 염기(예를 들면, Cs_2CO_3) 존재 하에 60~120℃(예를 들면, 약 65℃)의 반응 온도에서 수행된다. 또한, 정제 단계가 포함될 수 있다. 즉, 단계 (a) 전에, 화학식 I의 화합물은 산성 용액 중에서 80~100℃의 온도에서 정제된다.
- [0026] 일 실시양태에서, 이 방법은 존재하는 경우, 화학식 III의 아민 보호기 R^2 를 제거하여 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 형성하는 단계를 더 포함한다.
- [0027] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 방법으로 제조된 화합물, 예를 들면 **Int. 7**은 순도가 85% 보다 높으며, 예를 들면, 86% 보다 높거나, 90% 보다 높거나, 92.5% 보다 높거나, 95% 보다 높거나, 96% 보다 높거나, 97% 보다 높거나, 97.5% 보다 높거나, 98% 보다 높거나, 98.5% 보다 높거나, 99% 보다 높거나, 99.2% 보다 높거나, 99.5% 보다 높거나, 또는 99.8% 보다 높다.
- [0028] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 방법으로 제조된 화합물, 즉, 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온은 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-5-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 1.5% 보다 적게, 예를 들면, 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-5-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 1.0% 보다 적거나, 또는 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-5-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 0.5% 보다 적게 갖는다.
- [0029] 다른 실시양태에서, 상기 기술된 방법으로 제조된 화합물은 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-5-이소프로필피리다진-3(2H)-온이 없다.
- [0030] 본 발명의 합성 방법은 갑상선 호르몬 유사체 및 그들의 프로드러그로서 피리다진은 화합물을 합성하기 위해 다음의 단계를 더 포함할 수 있다:
- [0031] (d) 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 하기 화학식 IV의 화합물로 전환하는

단계:



상기 식에서,

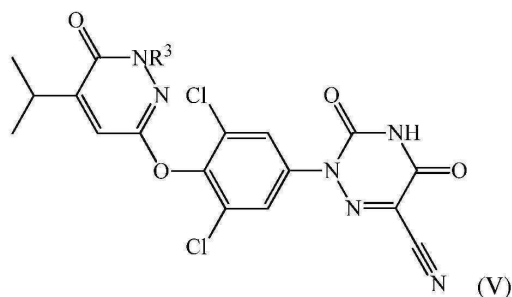
R^3 은 H 또는 CH_2R_a 이고, 이때 R_a 는 히드록실, O-연결된 아미노산, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)-R_b$ 이며, R_b 는 저급 알킬, 알콕시, 알킬산, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴이고, n 은 0 또는 1이고;

R^4 는 H이고, R^5 는 CH_2COOH , $C(O)CO_2H$, 또는 이의 에스테르 또는 아마이드이거나, 또는 R^4 및 R^5 는 함께 $-N=C(R_c)-C(O)-NH-C(O)-$ 이고, 이때 R_c 는 H 또는 시아노이다.

일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴("화합물 A")이고, 상기 단계는 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 에틸(2-시아노아세틸)카바메이트 및 금속 아질산염과 접촉시킨 후 DMAC 중 아세트산칼륨을 처리하여 수행된다.

일 실시양태에서, 이 방법은 약 10.5, 18.7, 22.9, 23.6, 및 24.7 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로하는 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴("화합물 A")의 결정형(제I형)을 형성하는 단계를 더 포함한다.

일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 V의 화합물이다:



상기 식에서, R^3 은 CH_2R_a 이고, 단계 (d)는 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 에틸(2-시아노아세틸)카바메이트와 접촉시킨 후 DMAC 중 아세트산칼륨을 처리하여 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴("화합물 A")을 형성하고, 적합한 방식으로, 예를 들면 미국 특허 제8,076,334호에 기술된 기술 중 하나를 이용해 화합물 A를 화학식 V의 화합물로 전환하는 것에 의해 수행된다.

일 실시양태에서, 본원에 기술된 방법으로 제조된 화학식 IV의 화합물, 예를 들면, 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴("화합물 A")은 순도가 85% 보다 높으며, 예를 들면 86% 보다 높거나, 90% 보다 높거나, 92.5% 보다 높거나, 95% 보다 높거나, 96% 보다 높거나, 97% 보다 높거나, 97.5% 보다 높거나, 98% 보다 높거나, 98.5% 보다 높거나, 99% 보다 높거나, 99.2% 보다 높거나, 99.5% 보다 높거나, 또는 99.8% 보다 높다. 예를 들면, 불순물(즉, 화학식 IV의 화합물 이외에, 본원에 기술된 방법으로 생성되는 조성물의 임의 성분들, 예컨대 부산물, 출발 물질, 용매 잔류물, 중금속 등)의 함량은 15% 미만, 14% 미만, 10% 미만, 8% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1.5% 미만, 1% 미만, 0.8% 미만, 0.5% 미만, 또는 0.2% 미만이다.

일 실시양태에서, 본원에 기술된 방법으로 제조된 화학식 IV의 화합물은 제I형의 화합물 A이고, 순도는 85% 보

다 높고, 예를 들면, 86% 보다 높거나, 90% 보다 높거나, 92.5% 보다 높거나, 95% 보다 높거나, 96% 보다 높거나, 97% 보다 높거나, 97.5% 보다 높거나, 98% 보다 높거나, 98.5% 보다 높거나, 99% 보다 높거나, 99.2% 보다 높거나, 99.5% 보다 높거나, 또는 99.8% 보다 높다. 예를 들면, 불순물(즉, 화합물 A의 이외에, 본원에 기술된 방법으로 생성된 조성물의 임의 성분들, 예컨대 부산물, 출발 물질, 용매 잔류물, 중금속 등)의 함량은 15% 미만, 14% 미만, 10% 미만, 8% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1.5% 미만, 1% 미만, 0.8% 미만, 0.5% 미만, 또는 0.2% 미만이다.

[0043] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 방법으로 제조된 화학식 IV의 화합물은 제I형의 **화합물 A**이고, 순도는 85% 보다 높으며, 예를 들면 86% 보다 높거나, 90% 보다 높거나, 92.5% 보다 높거나, 95% 보다 높거나, 96% 보다 높거나, 97% 보다 높거나, 97.5% 보다 높거나, 98% 보다 높거나, 98.5% 보다 높거나, 99% 보다 높거나, 99.2% 보다 높거나, 99.5% 보다 높거나, 또는 99.8% 보다 높다. 예를 들면, 불순물(즉, 제I형 이외에, 본원에서 기술된 방법으로 생성된 조성물의 임의의 성분들, 예컨대 화합물 A의 다른 결정형, 부산물, 출발 물질, 용매 잔류물, 중금속 등)의 함량은 15% 미만, 14% 미만, 10% 미만, 8% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1.5% 미만, 1% 미만, 0.8% 미만, 0.5% 미만, 또는 0.2% 미만이다.

[0044] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 방법으로 제조된, 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**를 포함하는 조성물은 상응하는 β -이소프로필피리다진-3(2H)-온 위치이성질체(예를 들면, **화합물 A**의 β -이소프로필피리다진-3(2H)-온 위치이성질체인, 2-(3,5-디클로로-4-((4-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴)가 1.5% 미만(예를 들면, 1.0% 미만, 예를 들면, 0.5% 미만)이다.

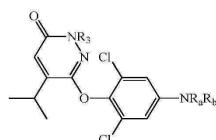
[0045] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 방법으로 제조된, 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**를 포함하는 조성물은 상응하는 β -이소프로필피리다진-3(2H)-온 위치이성질체(예를 들면, **화합물 A**의 β -이소프로필피리다진-3(2H)-온 위치이성질체인, 2-(3,5-디클로로-4-((4-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴)가 없다.

[0046] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 방법으로 제조된 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**를 포함하는 조성물은 중금속, 예를 들면 은이 1.5% 미만(예를 들면, 0.1% 미만)이다.

[0047] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 방법으로 제조된 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**를 포함하는 조성물은 중금속, 예를 들면, 은, 금 또는 백금이 없다.

[0048] 본원에 기술된 합성 방법은 이전에 기술된 방법, 예컨대 미국 특허 제7,452,882호에 개시된 방법과 비교하여 장점을 포함한다. 예를 들면, 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴(**화합물 A**)의 총 수율이 상당히 증가된다(예를 들면, 미국 특허 제7,452,882호에 개시된 방법에 따라 제조되는 경우는 ~9%인데 비하여 > 40%). 또한, 합성의 위치선택성이 상당히 탁월하다. 또한, 신규 방법은 보다 용이한 취급성, 예를 들면 보다 용이한 여과를 제공한다. 마지막으로, **화합물 A**에 대해 본원에 기술한 방법에서는 중금속을 사용하지 않는다. 비교하여, 수지를 이용한 복원 처리가 필수적인, 미국 특허 제7,452,882호에 기술된 경로에서는 은을 사용하였다.

[0049] 또 다른 측면에서, 본 발명은 85% 보다 많은 화학식 IV의 화합물, 1.5% 미만의 상응하는 β -이소프로필피리다진



-3(2H)-온 위치이성질체(즉,)를 포함하고/하거나 1.5% 미만의 중금속을 갖는 조성물을 특징으로 한다.

[0050] 일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물, 예를 들면 **화합물 A**는 순도가 85% 보다 높으며, 예를 들면 86% 보다 높거나, 90% 보다 높거나, 92.5% 보다 높거나, 95% 보다 높거나, 96% 보다 높거나, 97% 보다 높거나, 97.5% 보다 높거나, 98% 보다 높거나, 98.5% 보다 높거나, 99% 보다 높거나, 99.2% 보다 높거나, 99.5% 보다 높거나, 또는 99.8% 보다 높다. 예를 들면, 불순물(즉, 화학식 IV의 화합물 이외에, 화학식 IV의 화합물을 포함하는 조성물의 임의 성분들, 예컨대 부산물, 출발 물질, 용매 잔류물, 중금속 등)의 함량은 15% 미만, 14% 미만, 10% 미만, 8% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1.5% 미만, 1% 미만, 0.8% 미만, 0.5% 미만, 또는 0.2% 미만이다.

[0051] 일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 제I형의 **화합물 A**이고, 순도는 85% 보다 높으며, 예를 들면 86% 보다

높거나, 90% 보다 높거나, 92.5% 보다 높거나, 95% 보다 높거나, 96% 보다 높거나, 97% 보다 높거나, 97.5% 보다 높거나, 98% 보다 높거나, 98.5% 보다 높거나, 99% 보다 높거나, 99.2% 보다 높거나, 99.5% 보다 높거나, 또는 99.8% 보다 높다. 예를 들면, 불순물(즉, **화합물 A** 이외에, **화합물 A**를 포함하는 조성물의 임의의 성분들, 예컨대 부산물, 출발 물질, 용매 잔류물, 중금속 등)의 함량은 15% 미만, 14% 미만, 10% 미만, 8% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1.5% 미만, 1% 미만, 0.8% 미만, 0.5% 미만, 또는 0.2% 미만이다.

[0052] 일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 제I형의 **화합물 A**이고, 제I형은 순도가 85% 보다 높고, 예를 들면 86% 보다 높거나, 90% 보다 높거나, 92.5% 보다 높거나, 95% 보다 높거나, 96% 보다 높거나, 97% 보다 높거나, 97.5% 보다 높거나, 98% 보다 높거나, 98.5% 보다 높거나, 99% 보다 높거나, 99.2% 보다 높거나, 99.5% 보다 높거나, 또는 99.8% 보다 높다. 예를 들면, 불순물(즉, 제I형 이외에, 제I형을 포함하는 조성물의 임의의 성분들, 예컨대 화합물 A의 다른 결정형, 부산물, 출발 물질, 용매 잔류물, 중금속 등)의 함량은 15% 미만, 14% 미만, 10% 미만, 8% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1.5% 미만, 1% 미만, 0.8% 미만, 0.5% 미만, 또는 0.2% 미만이다.

[0053] 일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**는 상응하는 β -이소프로필피리다진-3(2H)-온 위치이성질체(예를 들면, 화합물 A의 β -이소프로필피리다진-3(2H)-온의 위치이성질체인 2-(3,5-디클로로-4-((4-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴)를 1.5% 미만(예를 들면, 1.0% 미만, 예를 들면 0.5% 미만)으로 갖는다.

[0054] 일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**는 상응하는 β -이소프로필피리다진-3(2H)-온 위치이성질체(예를 들면, **화합물 A**의 β -이소프로필피리다진-3(2H)-온 위치이성질체인, 2-(3,5-디클로로-4-((4-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴)가 없다.

[0055] 일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**는 중금속, 예를 들면 은, 금 또는 백금이 1.5% 미만(예를 들면, 1.0% 미만, 예를 들면 0.5% 미만)이다.

[0056] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 방법으로 제조된 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**는 중금속, 예를 들면 은이 없다.

[0057] 또한, 본 발명은 약 10.5, 18.7, 22.9, 23.6, 및 24.7 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절("XRPD") 패턴을 특징으로 하는 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴(**화합물 A**)의 결정형(제I형)을 특징으로 한다.

[0058] 일 실시양태에서, 제I형은 약 8.2, 11.2, 15.7 16.4, 17.7, 30.0, 및 32.2 ° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0059] 일 실시양태에서, 제I형은 약 8.2, 10.5, 18.7, 22.9, 23.6, 및 24.7 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0060] 일 실시양태에서, 제I형은 약 8.2, 10.5, 11.2, 15.7 16.4, 17.7, 18.7, 22.9, 23.6, 및 24.7 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0061] 일 실시양태에서, 제I형은 약 8.2, 10.5, 11.2, 15.7 16.4, 17.7, 18.7, 22.9, 23.6, 24.7, 30.0, 및 32.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0062] 다른 실시양태에서, 제I형은 도 1에 도시된 바와 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0063] 다른 측면에서, 본 발명은 제I형을 제조하는 방법을 기술한다. 이 방법은 화합물 A(예를 들면, 화합물 A의 미정제 또는 정제된 조제물)를 함유하는 샘플을 유기 용매, 예컨대 알콜(예를 들면, 에탄올), 케톤(예를 들면, 메틸 이소부틸 케톤, 즉, MIBK), 또는 알콜 또는 케톤을 포함하는 수용액과 혼합하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 출발 화합물 A 및 용매를 함유하는 얻어진 혼합물(예를 들면, 슬러리 또는 현탁액)은 제1 온도에서 가열되고, 이어서 제1 온도보다 낮은 제2 온도로 냉각된다. 바람직하게, 유기 용매는 에탄올이다. 형태 전환을 시작하게 되는 출발 화합물 A는 용매화물, 예컨대 수화물(예를 들면 1수화물 또는 2수화물), 또는 유기 용매(예를 들면, 디메틸 아세타미드, 에탄올 또는 MIBK)의 용매화물일 수 있다. 다르게, 출발 화합물 A는 무용매화물(예를 들면, 무수화물)일 수 있다.

[0064] 일 실시양태에서, 이 방법은 유기 용매와 화합물 A를 고온(예를 들면, 약 60~110°C 또는 약 80°C)으로 가열시

켜서 슬러리 또는 현탁액을 형성시킨 후, 냉각(예를 들면, 약 0~60℃, 약 40~60℃, 약 45~55℃, 또는 대략 실온)하여 화합물 A의 제I형을 얻는 것에 의해 수행된다. 예를 들면, 유기 용매는 에탄올이고 화합물 A를 함유하는 슬러리는 약 40℃ 보다 높은 온도로 냉각하여 제I형을 얻을 수 있다. 예를 들면, 유기 용매는 MIBK이고, 화합물 A를 함유하는 슬러리는 실온으로 냉각시켜 제I형을 얻을 수 있다.

[0065] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 에탄올 현탁액은 고온(예를 들면, 약 80℃)으로 가열시킨 후 약 40℃ 보다 낮지 않은 온도(예를 들면, 약 45~55℃)로 냉각시키고, 여과(예를 들면, 약 45~55℃)하고, 따뜻한(예를 들면, 45~55℃) 에탄올로 세척하고, 예를 들면 45~55℃에서 건조하여 화합물 A의 임의의 용매화물 예컨대 에탄올 용매화물이 실질적으로 없는 화합물 A의 제I형을 얻는다. 예를 들면, 제조된 바와 같은 화합물 A의 제I형은 에탄올 용매화물 함량이 < 5%(예를 들면, < 2%, < 1%, < 0.5%, 또는 < 0.1%)이다.

[0066] 일 실시양태에서, 이 방법은 혼합물을 냉각한 후, 혼합물을 여과하는 단계를 더 포함한다. 여과 단계는 필터 케이크를 얻기 위해서 약 0℃~약 60℃(예를 들면, 약 40~60℃, 약 45~55℃, 또는 대략 실온)의 온도에서 수행될 수 있다.

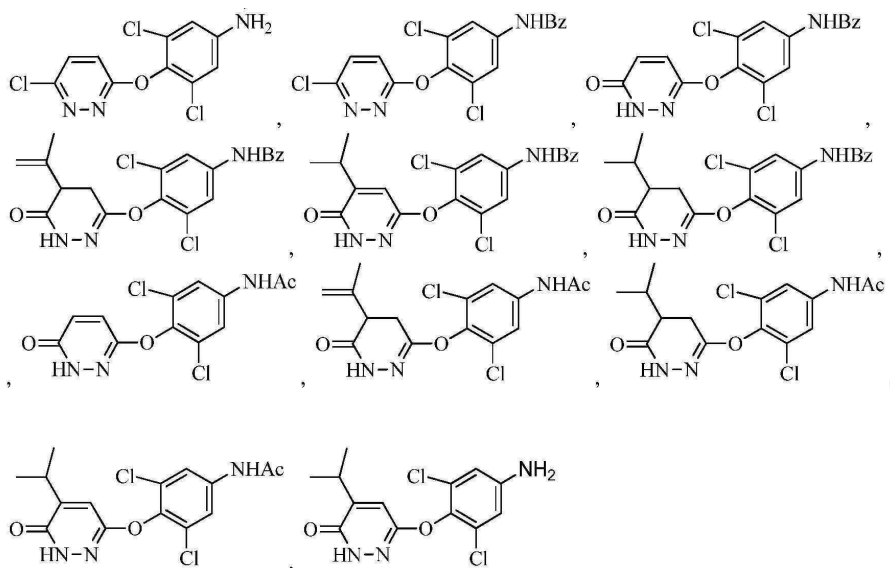
[0067] 일 실시양태에서, 이 방법은 혼합물을 여과한 후, 필터 케이크를 세정하는 단계를 더 포함한다. 세정 단계는 세정된 여과 케이크를 얻기 위해서, 약 0℃~약 60℃(예를 들면, 약 40~60℃, 약 45~55℃, 또는 대략 실온)의 온도에서 유기 용매(예를 들면, 알콜 예컨대 에탄올)를 이용해 수행될 수 있다.

[0068] 일 실시양태에서, 이 방법은 필터 케이크를 세정한 후, 세정된 여과 케이크를 건조시키는 단계를 더 포함한다. 건조 단계는 화합물 A의 제I형을 얻기 위해 약 0℃~약 60℃(예를 들면, 약 40~60℃, 약 45~55℃, 또는 대략 실온)의 온도에서 수행될 수 있다.

[0069] 일 실시양태에서, 제I형은 순도가 91% 보다 높으며, 예를 들면 92.5% 보다 높거나, 95% 보다 높거나, 96% 보다 높거나, 97% 보다 높거나, 또는 97.5% 보다 높다.

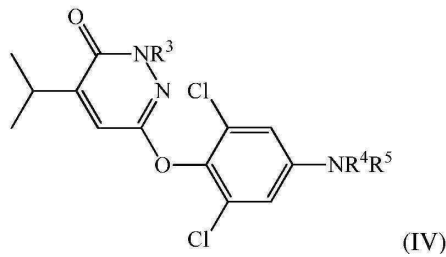
[0070] 일 실시양태에서, 제I형은 순도가 98% 보다 높고, 예를 들면 98.5% 보다 높거나, 99% 보다 높거나, 99.2% 보다 높거나, 99.5% 보다 높거나, 또는 99.8% 보다 높다.

[0071] 다른 측면에서, 본원은 예를 들면 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온("Int. 7")을 합성하는데 유용한, 화합물 예컨대 하기 화학식의 화합물, 및 이의 염을 제공한다:



[0072]

[0073] 본원은 또한 갑상선 호르몬 저항(resistance to thyroid hormone; RTH) 치료를 필요로 하는 피험체에서 RTH를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 1 이상의 TR β 돌연변이를 갖는 피험체에게 하기 화학식 IV의 화합물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다:



[0074]

[0075]

상기 식에서,

[0076]

R^3 은 H 또는 CH_2R_a 이고, 이때 R_a 는 히드록실, O-연결된 아미노산, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)-R_b$ 이며, R_b 는 저급 알킬, 알콕시, 알킬산, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴이고 n 은 0 또는 1이고,

[0077]

R^4 는 H이고, R^5 는 CH_2COOH , $C(O)CO_2H$, 또는 이의 에스테르 또는 아마이드이거나, 또는 R^4 및 R^5 는 함께 $-N=C(R_c)-C(O)-NH-C(O)-$ 이고, 이때 R_c 는 H 또는 시아노이다.

[0078]

갑상선 호르몬 저항(RTH)은 갑상선 호르몬에 대한 다양한 조직 저감수성을 특징으로 하는 증후군이고 주로 THR β 에 대한 상염색체 우성 돌연변이에 의한다. 예를 들면, 문헌 [Shi et al., *Biochemistry* **2005**, *44*, 4612-4626]을 참조한다.

[0079]

일 실시양태에서, 상기 방법에서 사용되는 화합물은 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴("화합물 A"), 예를 들면, 제I형의 **화합물 A**이다.

[0080]

일 실시양태에서, 상기 방법으로 치료되는 피험체는 비만, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 비알콜성 지방간염, 지방간, 골질환, 갑상선 축 변경증(thyroid axis alteration), 아테롬성 동맥경화증, 심혈관 장애, 빈맥, 운동과다 행동, 갑상선 기능저하증, 갑상선종, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 학습 장애, 정신 지체, 청력 손실, 지연된 골연령(delayed bone age), 신경학적 또는 정신학적 질환 또는 갑상선암을 갖는다.

[0081]

일 실시양태에서, THR β 돌연변이는 서열번호 1의 아미노산 위치 234에서 야생형 잔기 알라닌(A)의 트레오닌(T)으로의 치환(A234T); 서열번호 1의 아미노산 위치 243에서 야생형 잔기 아르기닌(R)의 글루타민(Q)으로의 치환(R243Q); 서열번호 1의 아미노산 위치 316에서 야생형 잔기 아르기닌(R)의 히스티딘(H)으로의 치환(R316H); 및 서열번호 1의 아미노산 위치 317에서 야생형 잔기 알라닌(A)의 트레오닌(T)으로의 치환(A317T)으로 이루어진 군로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 이 방법에서 사용되는 화합물은 돌연변이체 THR β 의 활성을 복원시킨다.

[0082]

일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**의 순도는 본원에 기술된 적합한 용매로부터 미정제 화합물을 재슬러리화시켜 얻는다. 다른 실시양태에서, 화합물은 용매화물(예를 들면, 수화물)이 아니다.

[0083]

일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물, 예를 들면 **화합물 A**는 순도가 85% 보다 높고, 예를 들면 86% 보다 높거나, 90% 보다 높거나, 92.5% 보다 높거나, 95% 보다 높거나, 96% 보다 높거나, 97% 보다 높거나, 97.5% 보다 높거나, 98% 보다 높거나, 98.5% 보다 높거나, 99% 보다 높거나, 99.2% 보다 높거나, 99.5% 보다 높거나, 또는 99.8% 보다 높다.

[0084]

일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 제I형인 **화합물 A**이고, 순도는 85% 보다 높고, 예를 들면 86% 보다 높거나, 90% 보다 높거나, 92.5% 보다 높거나, 95% 보다 높거나, 96% 보다 높거나, 97% 보다 높거나, 97.5% 보다 높거나, 98% 보다 높거나, 98.5% 보다 높거나, 99% 보다 높거나, 99.2% 보다 높거나, 99.5% 보다 높거나, 또는 99.8% 보다 높다.

[0085]

일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 제I형의 **화합물 A**이고, 순도는 85% 보다 높고, 예를 들면 86% 보다 높거나, 90% 보다 높거나, 92.5% 보다 높거나, 95% 보다 높거나, 96% 보다 높거나, 97% 보다 높거나, 97.5% 보다 높거나, 98% 보다 높거나, 98.5% 보다 높거나, 99% 보다 높거나, 99.2% 보다 높거나, 99.5% 보다 높거나, 또는 99.8% 보다 높다.

[0086]

일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**는 상응하는 β -이소프로필피리다진-3(2H)-온 위치이성질체(예를 들면, 화합물 A의 β -이소프로필피리다진-3(2H)-온 위치이성질체인, 2-(3,5-디클로로-4-((4-이소프로

필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴)가 1.5% 미만(예를 들면, 1.0% 미만, 예를 들면 0.5% 미만)이다.

- [0087] 일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**는 상응하는 β -이소프로필피리다진-3(2H)-온 위치이성질체(예를 들면, 화합물 A의 β -이소프로필피리다진-3(2H)-온 위치이성질체인, 2-(3,5-디클로로-4-((4-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴)이 없다.
- [0088] 일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**는 중금속, 예를 들면 은, 금, 또는 백금이 1.5% 미만(예를 들면, 1.0% 미만, 예를 들면 0.5% 미만)이다.
- [0089] 일 실시양태에서, 피험체는 포유동물이다. 다른 실시양태에서, 피험체는 인간이다.
- [0090] 본원은 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 대한 피험체의 반응도를 결정하는 방법을 더욱 제공하며, 이 방법은
- [0091] (a) 피험체로부터 샘플을 제공하는 단계; 및
- [0092] (b) 갑상선 호르몬 수용체("TR")에서 돌연변이를 검출하는 단계로서, 돌연변이의 존재는 피험체가 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 반응하는 것을 의미하는 것인 단계를 포함한다.
- [0093] 일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴(**"화합물 A"**)이다.
- [0094] 일 실시양태에서, TR은 TR β 이다.
- [0095] 일 실시양태에서, 본 발명의 방법으로 치료되는 피험체는 비만, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 비알콜성 지방간염, 지방간, 골질환, 갑상선 축 변경증, 아테롬성 동맥경화증, 심혈관 질환, 빈맥, 운동과다 행동, 갑상선 기능저하증, 갑상선종, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 학습 장애, 정신 지체, 청력 손실, 지연된 골연령, 신경학적 또는 정신학적 질환 또는 갑상선암을 갖는다.
- [0096] 일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물에 대한 반응도를 결정하는 방법은 갑상선 호르몬 저항을 치료하는 방법과 함께 사용될 수 있다. 즉, 치료 전에, 피험체는 화합물에 대한 반응도를 결정하기 위해 검사된다.
- [0097] 본 발명의 다른 특징 및 장점은 구체적인 설명, 실시예, 및 청구항을 통해 분명하다.

도면의 간단한 설명

- [0098] 도 1은 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴(**"화합물 A"**) 제I형의 X-선 분말 회절분석도(XRPD)이다.
- 도 2는 **화합물 A** 제I형의 시차 주사 열량측정(DSC) 모식도이다.
- 도 3A 및 3B는 각각 THR β 에서 T3 및 **화합물 A**를 도기한 MacPymol 모델링 이미지이다.
- 도 4는 THR β 에서 겹쳐진 T3 및 화합물 A를 도기한 MacPymol 모델링 이미지이다.
- 도 5A는 T3과 야생형 THR β 간의 극성 상호작용을 도기한 MacPymol 모델링 이미지이며, 여기서 T3은 Arg320과 매우 특이적으로 상호작용한다.
- 도 5B는 **화합물 A**와 야생형 THR β 간 극성 상호작용을 도기한 MacPymol 모델링 이미지이고, 여기서 **화합물 A**는 Arg320 및 Arg316과 상호작용한다.
- 도 6은 돌연변이가 리간드 결합 도메인("LBD")의 극성 영역에서 많은 변화를 초래함을 도기한 MacPymol 모델링 이미지이다.
- 도 7A는 T3과 THR β 돌연변이체: Ala234Thr, Arg243Gln, Arg316His, Ala317Thr 간 상호작용을 도기한 MacPymol 모델링 이미지이다.
- 도 7B는 **화합물 A**와 THR β 돌연변이체: Ala234Thr, Arg243Gln, Arg316His, Ala317Thr 간 상호작용을 도기한 MacPymol 모델링 이미지이며, T3과 비교하여 **화합물 A**의 음으로 하전된 복소환이 돌연변이를 보다 잘 수용함을 시사한다.

도 8A 및 8B는 Arg316His 돌연변이체에서 각각 T3 및 **화합물 A**의 MacPymol 모델링 이미지이다. T3-Arg320 상호작용은 돌연변이체 내 리간드로부터 떨어진 Arg320의 회전에 기인하여 보다 약한 듯하며, 그에 반해 **화합물 A**는 Arg320과 순조로운 상호작용을 유지하고 CN 기에 대해 적절히 위치되어 돌연변이된 His316과 pi-양이온 상호작용을 형성한다.

도 9A 및 9B는 각각 WT THR β 및 돌연변이체 Arg316His에서 **화합물 A**의 MacPymol 모델링 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0099] 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 단수형은 달리 명확하게 본문에서 언급하지 않으면 복수형을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "반응물"에 대한 언급은 단일 반응물뿐만 아니라 2 이상의 상이한 반응물의 조합 또는 혼합물을 포함하며, "치환기"에 대한 언급은 단일 치환기를 비롯하여 2 또는 그 이상의 치환기도 포함한다.

[0100] 본원에서 사용되는 어구 "예를 들어", "예를 들면", "예컨대" 또는 "포함하는"은 보다 일반적인 대상체를 더욱 명확하게 하는 예를 제시함을 의미한다. 이들 예는 본원의 이해를 돕고자 제공하는 것이며, 임의의 방식으로 한정하려는 의미는 아니다. 또한 본원에서 사용되는 용어 "해도 된다", "선택적", "경우에 따라", "경우에 따라 해도 된다"는 후속하여 기술되는 상황이 발생되도 되거나 또는 발생되지 않아도 되어서, 그러한 기술이 그 상황이 일어나는 예 및 일어나지 않는 예를 포함함을 의미한다. 예를 들면, "경우에 따라 존재한다"라는 어구는 대상이 존재해도 되거나 또는 존재하지 않아도 됨을 의미하며, 따라서 그러한 기술은 대상이 존재하는 예 및 대상이 존재하지 않는 예를 포함한다.

[0101] 본원의 발명을 기술하고 청구하는 경우, 다음의 용어는 이하에 기술된 정의에 따라서 사용된다.

[0102] 본원에서 사용되는 약어 "TR" 또는 "THR"은 갑상선 호르몬 수용체를 의미한다. 다양한 종(예를 들면, 인간, 래트, 닭 등)에서 유래된 TR 핵산 및 폴리펩티드가 이전에 기술된 바 있다. 예를 들면, 문헌 [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]; 및 [C.C.Tompson et al.(1986), *Science* 237:1610-1614]를 참조하며, 이들 각각은 그 전체로 참조하여 본원에 편입시킨다. 인간 TR β 의 아미노산 서열은 예를 들면, 유전자은행 수탁번호 P10828.2로 제공되며, 이를 참조하여 본원에 편입시킨다.

[0103]

인간 TR β 의 리간드 결합 도메인(203-461 잔기)의 아미노산 서열(서열번호 1)
 ELQESIGHEPEPTDEEWELIKTYTEAHVATNAQGGSHWYQERFLEPEDIGQAPIVNAPEGGEVDLEAFSHFTKIIIT
 PAITHVYVDFAKELPMFCFCEQIILLGGCCMEIMSLBAVRYDPESETLTLNGEMAVTRGQLENGGLGVVS
 DAIFDLGMSLSSFNLDTEVALLQAVLLMSSDRPGLACVERIEKYQDSFLLAFEHYINRYKHHVTHFWPK
 LLMVETDLRMIGACHASRFLHMEVCEPTELFPPLEFVEFD

[0104] 인간 TR β 의 234, 243, 316, 및 317 위치 잔기는 서열번호 1에서 밑줄 표시하였다. 상기 아미노산 서열을 코딩하는 인간 TR β 뉴클레오티드 서열 부분은 서열번호 2이다. 인간 TR β 의 뉴클레오티드 서열은 예를 들면, 유전자은행 수탁번호 NM_000461.4로 제공되며, 참조하여 본원에 편입시킨다.

인간 TR β 의 리간드 결합 도메인을 코딩하는 핵산 서열(서열번호 2)
 GAGCTGCAGAAATCCATCGGGCACAGCCAGAGCCAGACGAGGAAATGGGAGCTCATCAAACTGTCAACCGAA
 GCCCATGTGCGGACCAACGCCCAAGGCAGCCACTGGAAAGCAAAAACGGAAATTCCTGCCAGAAAGCATTTGGACAA
 GCACCAATAGTCAATGCCCCAGAAAGGTGGAGTTGACTTGGAGCCTTCAGCCATTTACAAAAATCATCACA
 CCAGCAATTACAGAGTGGTGGATTTTGCAAAAGTTGCTATGTTTGTGAGCTGCCATGTGAAGACCAGATC
 ATCCTCCTCAAAAGGCTGTGTCATGGAGATCATGCTCCTTGGCGCTGTGTGCGCTATGACCCAGAAAGTGAGACT
 TTAACCTTGAATGGGAAATGGCAGTGACACGGGGCCAGCTGAAAAATGGGGTCTTGGGGTGGTGTACAGACGCC
 ATCTTTGACCTGGGCATGCTCTGTCTTCTTTCAACCTGGATGACACTGAAGTAGCCCTCCTCAGGCCGTCCTG
 CTGATGCTTTCAGATCGCCCGGGGCTGTGCTGTGTGAGAGAATAGAAAAGTACCAAGATAGTTTCTGCTGGCC
 TTTGAACACATATACAAATACGAAAAACACCGTGACACACTTTTGGCCAAAACCTCCTGATGAAGGTGACAGAT
 CTGCGGATGATAGAGCTGCGCATGCCAGCGCTTCTGCACATGAAGGTGGAAATGCCCCACAGAAGCTCTTCCCG
 CTTTGTCTTGGAGGTGTCAGGGATTAG

[0105]

[0106] 본원에서 사용되는 "화합식을 갖는" 또는 "구조를 갖는"이라는 어구는 제한하려는 의도가 아니고 용어 "포함하는"이 통용되는 방식으로 사용된다. 용어 "에서 독립적으로 선택되는"은 본원에서 언급된 성분들, 예를 들면 R 기 등이 동일하거나 또는 상이할 수 있음을 의미하기 위해 사용된다.

[0107] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 약 24개의 탄소 원자를 필수적으로 함유하지 않더라도 전형적으로 분지형 또는 미분지형 포화된 탄화수소 기, 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *t*-부틸, 옥틸, 데실 등을 비롯하여 시클로알킬 기 예컨대 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 의미한다. 일반적으로,

필수적이지는 않지만, 본원에서 알킬 기는 1 내지 약 18개의 탄소 원자를 함유해도 되고, 이러한 기는 1 내지 약 12개 탄소 원자를 함유해도 된다. 용어 "저급 알킬"은 탄소 원자가 1 내지 6개, 예를 들면 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 탄소 원자의 알킬 기를 의미한다. "치환된 알킬"은 1 또는 그 이상의 치환기로 치환된 알킬 기를 의미하고, 용어 "이종원자-함유 알킬" 및 "헤테로알킬"은 1 이상의 탄소 원자가 이하 추가로 기술하는 바와 같이, 이종원자로 치환된 알킬 치환기를 의미한다.

[0108] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 1 이상의 이중 결합을 함유하는 2 내지 약 24개 탄소 원자의 선형, 분지형 또는 환형 탄화수소 기, 예컨대 에테닐, *n*-프로페닐, 이소프로페닐, *n*-부테닐, 이소부테닐, 옥테닐, 데세닐, 테트라데세닐, 헥사데세닐, 아이코세닐, 테트라코세닐 등을 의미한다. 일반적으로, 역시 필수적이지 않지만, 본원에서 알케닐 기는 2 내지 약 18개 탄소 원자를 함유해도 되며, 예를 들면 2 내지 12개 탄소 원자를 함유해도 된다. 용어 "저급 알케닐"은 2 내지 6개 탄소 원자의 알케닐 기를 의미한다. 용어 "치환된 알케닐"은 1 이상의 치환기로 치환된 알케닐을 의미하고, "이종원자-함유 알케닐" 및 "헤테로알케닐"은 1 이상의 탄소 원자가 이종원자, 예를 들면 N, P, O, 또는 S로 치환된 알케닐을 의미한다.

[0109] 본원에서 사용하는 용어 "알킬닐"은 1 이상의 삼중 결합을 함유하는 2 내지 24개 탄소 원자의 선형 또는 분지형 탄화수소 기 예컨대 에티닐, *n*-프로피닐 등을 의미한다. 일반적으로, 역시 필수적이지는 않지만, 본원에서 알킬닐 2 내지 약 18개 탄소 원자를 함유해도 되며, 이러한 기는 2 내지 12개의 탄소 원자를 더 함유해도 된다. 용어 "저급 알킬닐"은 2 내지 6개 탄소 원자의 알킬닐 기를 의미한다. 용어 "치환된 알킬닐"은 1 이상의 치환기로 치환된 알킬닐을 의미하고, 용어 "이종원자-함유 알킬닐" 및 헤테로알킬닐"은 1 이상의 탄소 원자가 이종원자로 치환된 알킬닐을 의미한다.

[0110] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시"는 단일한, 말단 에테르 연결을 통해 결합된 알킬 기를 의미하며, 다시 말해서, "알콕시" 기는 -O-알킬로 나타낼 수 있고 여기서 알킬은 상기에 정의된 바와 같다. "저급 알콕시" 기는 1 내지 6개 탄소 원자를 함유하는 알콕시 기를 의미하며, 예를 들면 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 이소프로폭시, *t*-부틸옥시 등을 포함된다. 본원에서 "C₁-C₆ 알콕시" 또는 "저급 알콕시"로 식별되는 치환기는 예를 들면 1 내지 3개 탄소 원자를 함유해도 되며, 추가 예로서, 이러한 치환기는 1개 또는 2개 탄소 원자를 함유해도 된다(즉, 메톡시 및 에톡시).

[0111] 용어 "알킬산"은 알킬 기 상에 존재하는 산 치환기, 예컨대 -(CH₂)_oCOOH를 의미하고, 여기서 o는 1~6의 정수이다. 알킬 기는 선형이거나 또는 분지형일 수 있다.

[0112] 본원에서 사용하는 용어 "아릴"은 달리 특정하지 않는 한, 대체로 필수적이지는 않지만, 5 내지 30개 탄소 원자를 함유하고, 함께 융합되거나, 직접적으로 연결되거나 또는 간접적으로 연결된(그 결과 상이한 방향족 고리가 공통 기 예컨대 메틸렌 또는 에틸렌 모이어티에 결합됨) 단일 방향족 고리 또는 복수 방향족 고리를 함유하는 방향족 치환기를 의미한다. 아릴 기는 예를 들면 5 내지 20개 탄소 원자를 함유해도 되며, 추가 예로서, 아릴 기는 5 내지 12개 탄소 원자를 함유해도 된다. 예를 들면, 아릴 기는 하나의 방향족 고리 또는 2개의 융합 또는 연결된 방향족 고리 예를 들면, 페닐, 나프틸, 비페닐, 디페닐에테르, 디페닐아민, 벤조페논 등을 함유해도 된다. "치환된 아릴"은 1 이상의 치환기로 치환된 아릴 모이어티를 의미하고, 용어 "이종원자-함유 아릴" 및 "헤테로아릴"은 하기에서 추가로 상세하기 기술되는 바와 같이, 1 이상의 탄소 원자가 이종원자로 치환된, 아릴 치환기를 의미한다. 달리 언급하지 않으면, 용어 "아릴"은 미치환, 치환, 및/또는 이종원자-함유 방향족 치환기를 갖는 고리를 포함한다.

[0113] 용어 "아르알킬"은 아릴 치환기를 갖는 알킬 기를 의미하고, 용어 "알카릴"은 알킬 치환기를 갖는 아릴 기를 의미하며, 여기서 "알킬" 및 "아릴"은 상기 정의된 바와 같다. 일반적으로, 본원에서 아르알킬 및 알카릴 기는 6 내지 30개 탄소 원자를 함유한다. 아르알킬 및 알카릴 기는 예를 들면, 6 내지 20개 탄소 원자를 함유해도 되고, 추가 예로서, 이러한 기는 6 내지 12개 탄소 원자를 함유해도 된다.

[0114] 용어 "아미노"는 -NZ¹Z² 기를 의미하고, 여기서 Z¹ 및 Z²는 수소 또는 수소이외의 치환기이고, 수소이외의 치환기는 예를 들면, 알킬, 아릴, 알케닐, 아르알킬, 및 이의 치환 및/또는 이종원자-함유 변이체를 포함한다.

[0115] 용어 "할로" 및 "할로젠"은 클로로, 브롬, 플루오로, 또는 요오드 치환기를 의미하는 통상의 의미로 사용된다.

[0116] "이종원자-함유 알킬 기"("헤테로알킬" 기라고도 함) 또는 "이종원자-함유 아릴 기"("헤테로아릴" 기라고도 함)에서 처럼 용어 "이종원자-함유"는 1 이상의 탄소 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들면 질소, 산소, 황, 인 또는 규소, 전형적으로는 질소, 산소 또는 황으로 치환된 분자, 연결부 또는 치환기를 의미한다. 유사하게, 용

어 "헤테로알킬"은 이종원-함유 알킬 치환기를 의미하고, 용어 "복소환" 또는 "복소환형"은 이종원자-함유 환형 모이어티를 의미하며, 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로방향족"은 각각 이종원자-함유 "아릴" 및 "방향족"을 의미한다. 헤테로알킬 기의 예에는 알콕시아릴, 알킬설페닐-치환된 알킬, N-알킬화 아미노 알킬 등이 포함된다. 헤테로아릴 치환기의 예에는 피롤릴, 피롤리디닐, 피리디닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 퓨릴, 피리미디닐, 이미다졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 테트라졸릴 등이 포함되고, 이종원자-함유 치환식 기의 예에는 피롤리디노, 모르폴리노, 피페라지노, 피페리디노, 테트라히드로푸라닐 등이 있다.

[0117] "히드로카르빌"은 선형, 분지형, 환형의, 포화 및 불포화 중, 예컨대 알킬 기, 알케닐 기, 아릴 기 등을 포함하는, 1 내지 약 30개 탄소 원자를 함유, 1 내지 약 24개 탄소 원자 함유, 또한 1 내지 약 18개 탄소 원자 함유, 및 또한 약 1 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 1가 히드로카르빌 라디칼을 의미한다. "치환된 히드로카르빌"은 1 이상의 치환 기로 치환된 히드로카르빌을 의미하며, 용어 "이종원자-함유 히드로카르빌"은 1 이상의 탄소 원자가 이종원자로 치환된 히드로카르빌을 의미한다.

[0118] 용어 "0-연결된 아미노산"은 아미노산의 카르복실 기의 산호를 통해서, 바람직하게는 아미노산의 카르복시 말단의 카르복실 기를 통해서 분자에 연결된, 천연 발생되거나 또는 합성된, 임의의 아미노산을 의미한다.

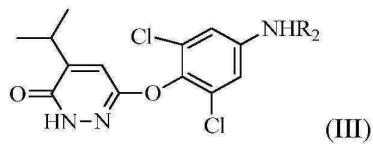
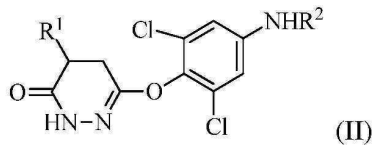
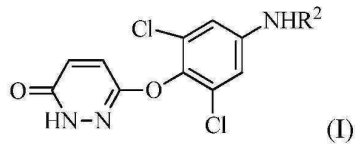
[0119] 본원에서 사용되는 용어 "보호기"는 특정 작용 모이어티, 예를 들면 O, S 또는 N이 일시적으로 차단되어서 반응이 복수기능성 화합물 중 다른 반응성 잔기에서 선택적으로 수행될 수 있게하는 것을 의미한다. 바람직한 실시양태에서, 보호기는 양호한 수율로 선택적으로 반응하여 예상되는 반응에 안정한 보호된 기질을 제공한다. 보호기는 쉽게 이용할 수 있는, 바람직하게는 다른 작용기를 공격하지 않는 무독성 시약에 의해 양호한 수율로 선택적으로 제거되어야 한다. 보호기는 쉽게 분리될 수 있는 유도체(보다 바람직하게는 새로운 입체생성 중심없이)를 형성한다. 그리고 보호기는 추가적인 반응 부위를 피하도록 추가 작용성을 최소로 갖는다. 본원에 기술한 바와 같이, 산호, 황, 질소 및 탄소 보호기를 이용해도 된다. 예를 들면, 일정 실시양태에서, 일정 예시적인 산소 보호기를 이용해도 된다. 이들 산소 보호기는 제한없이, 메틸 에테르, 치환된 메틸 에테르(예를 들면, MOM(메톡시메틸 에테르), MTM(메틸티오메틸 에테르), BOM(벤질옥시메틸 에테르), 및 PMBM(p-메톡시벤질옥시메틸 에테르)), 치환된 에틸 에테르, 치환된 벤질 에테르, 실릴 에테르(예를 들면, TMS(트리메틸실릴 에테르), TES(트리에틸실릴에테르), TIPS(트리아이소프로필실릴 에테르), TBDMS(t-부틸디메틸실릴 에테르), 트리벤질 실릴 에테르, 및 TBDPS(t-부틸디페닐 실릴 에테르), 에스테르(예를 들면, 포르메이트, 아세테이트, 벤조에이트(Bz), 트리플루오로아세테이트, 및 디클로로아세테이트), 탄산염, 환형 아세탈 및 케탈을 포함한다. 일정 다른 예시적인 실시양태에서, 질소 보호기가 이용된다. 보호 및 탈보호 방법을 비롯하여, 질소 보호기는 당 분야에서 공지이다. 질소 보호기는 제한없이, 카바메이트(메틸, 에틸 및 치환된 에틸 카바메이트(예를 들면, Troc), 아미드, 환형 이미드 유도체, N-알킬 및 N-아릴 아민, 이민 유도체, 및 엔아민 유도체를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 일정한 예시적인 황 보호기를 이용해도 된다. 황 보호기는 제한없이, 상기 기술된 산소 보호기를 비롯하여 지방족 카르복실산(예를 들면, 아크릴산), 말레이미드, 비닐 설폰, 및 임의 치환된 말레산을 포함한다. 일정한 다른 예시적인 보호기를 본원에 기술하였지만, 본 발명은 이들 보호기에 국한하려는 의도는 없으며, 대신, 다양한 추가적인 균등한 보호기가 상기 기준을 이용해 쉽게 식별될 수 있고 본 발명에서 이용될 수 있다. 부가적으로, 다양한 보호기가 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis" Third Ed. Greene, T.W. 및 Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999]에 기술되어 있으며, 이의 전체 내용을 참조하여 본원에 포함시킨다.

[0120] 상기 언급된 정의 중 일부에서 암시한 바와 같이, "치환된 히드로카르빌," "치환된 알킬," "치환된 아릴" 등에서 "치환된"은 히드로카르빌, 알킬, 아릴, 또는 다른 모이어티에서, 탄소(또는 다른) 원자에 결합된 1 이상의 원소 원자가 1 이상의 수소이외의 치환기로 치환되는 것을 의미한다. 이러한 치환기의 예에는 제한없이, 작용기 및 히드로카르빌 모이어티 C₁-C₂₄ 알킬(C₁-C₁₈ 알킬을 포함, C₁-C₁₂ 알킬을 더 포함, 및 C₁-C₆ 알킬을 더 포함), C₂-C₂₄ 알케닐(C₂-C₁₈ 알케닐을 포함, C₂-C₁₂ 알케닐을 더 포함, 및 C₂-C₆ 알케닐을 더 포함), C₂-C₂₄ 알키닐(C₂-C₁₈ 알키닐을 포함, C₂-C₁₂ 알키닐을 더 포함, 및 C₂-C₆ 알키닐을 더 포함), C₅-C₃₀ 아릴(C₅-C₂₀ 아릴을 포함, 및 C₅-C₁₂ 아릴을 더 포함), 및 C₆-C₃₀ 아르알킬(C₆-C₂₀ 아르알킬을 더 포함, 및 C₆-C₁₂ 아르알킬을 더 포함)을 포함한다.

[0121] 상기 언급된 정의 중 일부에서 암시된 바와 같이, "작용기"는 1 또는 그 이상의 탄화수소 이외의 작용성을 포함하는 수소 이외의 기를 의미한다. 작용기의 예에는 제한없이, 할로, 히드록실, 설프히드릴, C₁-C₂₄ 알콕시, C₂-C₂₄ 알케닐옥시, C₂-C₂₄ 알키닐옥시, C₅-C₂₀ 아릴옥시, 아실(C₂-C₂₄ 알킬카르보닐(-CO-알킬) 및 C₆-C₂₀ 아릴카르보닐(-CO-아릴)을 포함), 아실옥시(-O-아실), C₂-C₂₄ 알콕시카르보닐(-(CO)-O-알킬), C₆-C₂₀ 아릴옥시카르보닐(-(CO)-

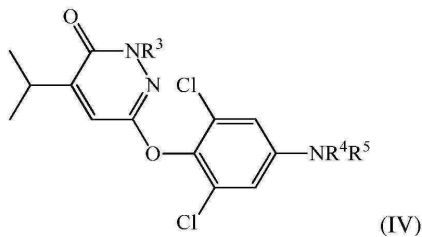
O-아릴), 할로카르보닐(-CO)-X(여기서, X는 할로임), C₂-C₂₄ 알킬카르보네이트(-O-(CO)-O-알킬), C₆-C₂₀ 아릴카르보네이트(-O-(CO)-O-아릴), 카르복시(-COOH), 카르복실레이트(-COO⁻), 카르바모일(-CO)-NH₂), 단일치환된 C₁-C₂₄ 알킬카르바모일(-CO)-NH(C₁-C₂₄ 알킬), 이중치환된 알킬카르바모일(-CO)-N(C₁-C₂₄ 알킬)₂), 단치환된 아릴카르바모일(-CO)-NH-아릴), 티오카르바모일(-CS)-NH₂), 카르바미도(-NH-(CO)-NH₂), 시아노(-C≡N), 이소시아노(-N⁺=C⁻), 시아네이트(-O-C≡N), 이소시아네이트(-O-N⁺=C⁻), 이소티오시아네이트(-S-C≡N), 아지도(-N=N⁺=N⁻), 포르밀(-CO)-H), 티오포르밀(-CS)-H), 아미노(-NH₂), 단일- 및 이중-(C₁-C₂₄ 알킬)-치환된 아미노, 단일- 및 이중-(C₅-C₂₀ 아릴)-치환된 아미노, C₂-C₂₄ 알킬아미도(-NH-(CO)-알킬), C₅-C₂₀ 아릴아미도(-NH-(CO)-아릴), 이미노(-CR=NH, 여기서, R = 수소, C₁-C₂₄ 알킬, C₅-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 알카릴, C₆-C₂₀ 아르알킬 등임), 알킬이미노(-CR=N(알킬), 여기서 R = 수소, 알킬, 아릴, 알카릴 등임), 아릴이미노(-CR=N(아릴), 여기서 R = 수소, 알킬, 아릴, 알카릴 등임), 니트로(-NO₂), 니트로소(-NO), 설퍼(-SO₂-OH), 설퍼네이트(-SO₂-O⁻), C₁-C₂₄ 알킬설퍼닐(-S-알킬; "알킬티오"라고도 함), 아릴설퍼닐(-S-아릴; "아릴티오"라고도 함), C₁-C₂₄ 알킬설퍼닐(-SO-알킬), C₅-C₂₀ 아릴설퍼닐(-SO-아릴), C₁-C₂₄ 알킬설퍼닐(-SO₂-알킬), C₅-C₂₀ 아릴설퍼닐(-SO₂-아릴), 포스포노(-P(O)(OH)₂), 포스포네이트(-P(O)(O⁻)₂), 포스피네이트(-P(O)(O⁻)), 포스포(-PO₂), 및 포스피노(-PH₂), 단일- 및 이중-(C₁-C₂₄ 알킬)-치환된 포스피노, 단일- 및 이중-(C₅-C₂₀ 아릴)-치환된 포스피노; 및 히드로카르빌 모이어티 C₁-C₂₄ 알킬(C₁-C₁₈ 알킬을 포함, C₁-C₁₂ 알킬을 더 포함, 및 C₁-C₆ 알킬을 더 포함), C₂-C₂₄ 알케닐(C₂-C₁₈ 알케닐을 포함, C₂-C₁₂ 알케닐을 더 포함, 및 C₂-C₆ 알케닐을 더 포함), C₂-C₂₄ 알키닐(C₂-C₁₈ 알키닐을 포함, C₂-C₁₂ 알키닐을 더 포함, 및 C₂-C₆ 알키닐을 더 포함), C₅-C₃₀ 아릴(C₅-C₂₀ 아릴을 포함, 및 C₅-C₁₂ 아릴을 더 포함), 및 C₆-C₃₀ 아르알킬(C₆-C₂₀ 아르알킬을 포함, 및 C₆-C₁₂ 아르알킬을 더 포함)이 포함된다. 또한, 상기 언급한 작용기는, 특정 기가 허용된다면, 1 이상의 추가 작용기 또는 1 이상의 히드로카르빌 모이어티 예컨대 상기에 특정하게 언급된 바와 같은 것으로 더 치환되어도 된다. 유사하게, 상기 언급된 히드로카르빌 모이어티는 1 이상의 작용기 또는 추가의 히드로카르빌 모이어티 예컨대 특정하게 언급된 것들로 더 치환되어도 된다.

- [0122] 용어 "공정 단축(telescoping a process)"은 복수단계의 공정을 보다 적은 수의 단계 또는 단위 조작으로 붕괴시키는 것을 의미한다. 단위 조작은 변환을 포함할 뿐만 아니라, 또한 취급 및 단리 단계를 포함한다. 원심분리, 여과, 증류, 디캔팅, 침전/결정화, 및 포장에 단위 조작의 예이다. 단축 및 다른 공정 개선에 대한 많은 예들이 문헌에 존재한다(예를 들어, [J. Org. Chem., 2007, 72, 9757-9760] 참조).
- [0123] 상기 언급한 정의 중 일부는 중복되어서, 일부 화학 모이어티는 1 이상의 정의에 들어갈 수 있음을 이해할 것이다.
- [0124] 용어 "치환된"이 가능한 치환된 기 목록 전에 나타나는 경우, 이 용어는 그러한 군의 모든 구성원에 적용하고한다. 예를 들면, 어구 "치환된 알킬 및 아릴"은 "치환된 알킬 및 치환된 아릴"로서 해석되어야 한다.
- [0125] 본원은 화합물, 예를 들면 갑상선 호르몬 유사체로서 피리다지논 화합물을 합성하기 위한 중간체로서 유용한 것을 합성하는 방법을 제공한다. 갑상선 호르몬 유사체로서 피리다지논 화합물과 그들의 프로드러그는 예를 들면, 미국 특허 제7,452,882호, 제7,807,674호, 및 제8,076,334호에 개시되어 있다.
- [0126] 구체적으로, 본 발명은 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온("Int. 7") 또는 이의 염을 제조하는 방법을 특징으로 하며, 이 방법은
- [0127] (a) R¹MgX 또는 R¹Li를 하기 화학식 I의 화합물과 접촉시켜 하기 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계; 및
- [0128] (b) R¹이 이소프로페닐인 경우 염기의 존재 하에서 또는 R¹이 이소프로필인 경우 산화제의 존재 하에서 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물로 전환하는 단계를 포함한다:



상기 식에서, R¹은 이소프로필 또는 이소프로페닐이고, X는 할로이며 R²는 H 또는 아민 보호기이다.

본 발명은 또한 갑상선 호르몬 유사체로서 피리다지는 화합물 및 그들의 프로드러그를 합성하는 방법을 제공한다. 이러한 화합물은 미국 특허 제7,452,882호, 제7,807,674호, 및 제8,076,334호에 개시된 것들을 포함한다. 구체적으로, 본원은 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다:



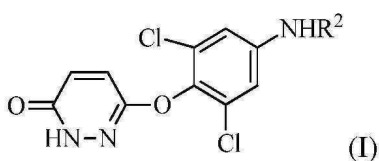
상기 식에서, R³은 H 또는 CH₂R_a이고, 이때 R_a는 히드록실, O-연결된 아미노산, -OP(O)(OH)₂ 또는 -OC(O)-R_b이며, R_b는 저급 알킬, 알콕시, 알킬산, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 -(CH₂)_n-헤테로아릴이고, n은 0 또는 1이고;

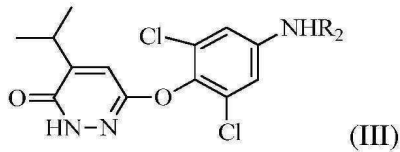
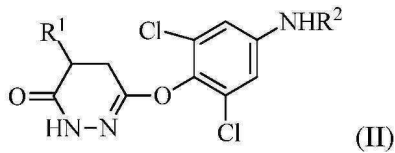
R⁴는 H이고, R⁵는 CH₂COOH, C(O)CO₂H, 또는 이의 에스테르 또는 아마이드이거나, 또는 R⁴ 및 R⁵는 함께 -N=C(R_c)-C(O)-NH-C(O)-이고, 이때 R_c는 H 또는 시아노이다. 이 방법은 (a) R¹MgX 또는 R¹Li을 하기 화학식 I의 화합물과 접촉시켜서, 하기 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계;

(b) R¹이 이소프로페닐인 경우 염기의 존재 하에서 또는 R¹이 이소프로필인 경우 브롬 및 산 존재 하에서 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물로 전환하는 단계;

(c) 존재하는 경우, 화학식 III의 화합물의 아민 보호기 R²를 제거하여 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 형성하는 단계; 및 경우에 따라,

(d) 적합한 조건 하에서 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 화학식 IV의 화합물로 전환하는 단계를 포함한다:





상기 식에서, R^1 은 이소프로필 또는 이소프로페닐이고, X 는 할로이며 R^2 는 H 또는 아민 보호기이다.

본 발명은 또한 다음의 반응식에 따르고 실시예에 도시한 바와 같이 본 발명의 다양한 개시된 화합물을 합성하기 위한 구체적인 방법을 제공한다.

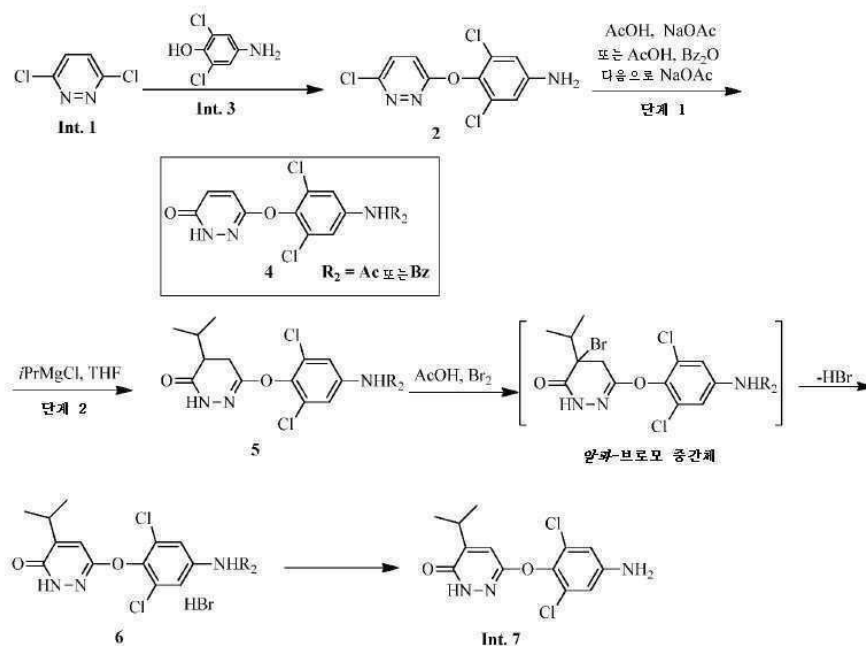
설명 전반에서, 조성물이 특정 성분을 갖거나, 함유하거나 또는 포함하는 것으로 기술된 경우, 조성물은 또한 언급된 성분들로 실질적으로 이루어지거나, 또는 이루어지는 것으로 이해한다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정한 공정 단계를 갖거나, 함유하거나, 또는 포함하는 경우, 그 공정은 또한 언급된 공정 단계들로 실질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진다. 또한, 단계의 순서 또는 일정 작용을 수행하기 위한 순서는 본 발명이 작동가능하게 유지되는 한 중요하지 않다. 또한, 2 이상의 단계 또는 작용은 동시에 수행될 수 있다.

본 발명의 합성 공정은 광범위한 작용기를 받아들이므로, 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있다. 공정은 대체로 일정 예에서 화합물이 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 프로드러그로 더욱 전환되는 것이 바람직할 수 있지만, 전체 공정의 종료시 또는 그 가까이에서 목적하는 최종 화합물을 제공한다.

실시양태에서, 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온("Int. 7")은 하기 반응식 1 또는 2에 따라서 제조된다.

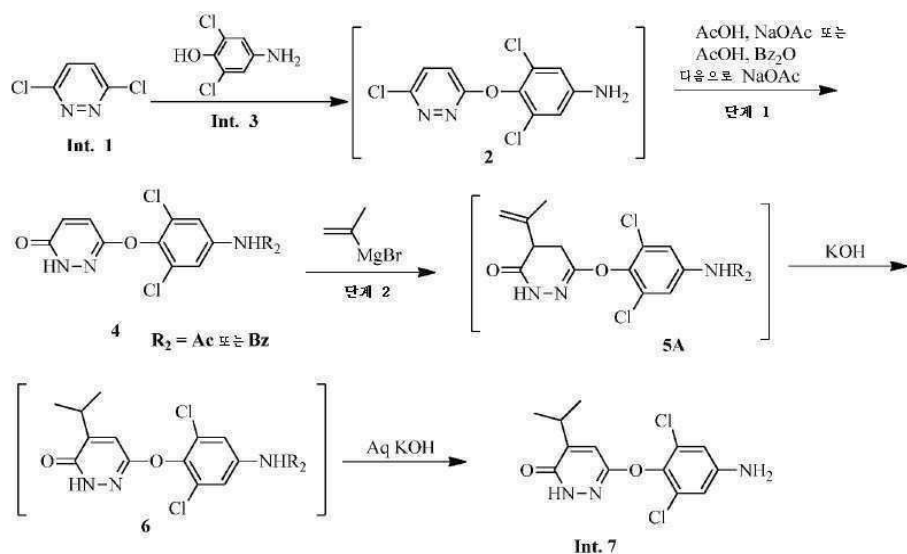
반응식 1: 이소프로필 그리냐드 시약($iPrMgX$)을 사용한 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온(Int. 7)의 합성.

반응식 1



반응식 2: 이소프로페닐 그리냐드 시약을 사용한 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온(Int. 7)의 합성

[0152] 반응식 2



[0153]

[0154] 단계 1: 3,5-디클로로-4-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)아닐린(화합물 2) 및 N-(3,5-디클로로-4-((6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)벤즈아미드 또는 N-(3,5-디클로로-4-((6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)아세트아미드(화합물 4)의 합성

[0155] 화합물 2는 반응 완료까지, 전형적으로 약 3 내지 30시간, 예를 들면 약 3 내지 15시간 동안 적절한 반응 온도(예를 들면, 60~120℃)에서 적합한 유기 용매(예를 들면, DMSO 또는 DMAC) 중 소량의 적합한 염기 예컨대 금속 탄산염(예를 들면 탄산세슘 또는 탄산칼륨) 또는 금속 알콕사이드(예를 들면, 칼륨 t-부톡사이드) 존재 하에서 3,6-디클로로피리다진을 2,6-디클로로-4-아미노페놀과 접촉시켜 제조하였다.

[0156] 화합물 4는 2를 적합한 아민 반응 시약(예컨대 벤조산 무수물 또는 염화 벤조산)으로 보호한 후 반응 완료까지, 전형적으로 약 2 내지 20시간, 예를 들면 약 5 내지 15시간 동안 적절한 반응 온도(예를 들면, 100~120℃)에서 적합한 유기 용매(예컨대 아세트산) 중 아세트산나트륨으로 보호된 중간체를 처리하여 제조하였다. 미정제 산물은 적절한 온도(예를 들면, 88~100℃)에서 적합한 용매(예를 들면, 물 및 아세트산의 혼합물)로 정제한다. 아세트산 보호된 화합물 4는 화합물 2에 대해 가수분해 조건을 가하여 제조할 수 있다.

[0157] 단계 2: N-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)벤즈아미드 또는 N-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)아세트아미드(화합물 6) 및 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온(Int. 7)의 합성

[0158] 화합물 6은 적합한 유기 용매(예컨대 테트라히드로퓨란 또는 디옥산) 중 이소프로필 그리냐드와 화합물 4를 접촉시킨 후 산화 단계에 의해 제조하였다. 산화 단계는 반응 완료까지, 전형적으로 약 2 내지 10시간, 예를 들면 약 2 내지 5시간 동안 적절한 반응 온도(예를 들면, 60~90℃)에서 적합한 유기 용매 예컨대 아세트산 중 산화 시약, 예컨대 브롬 존재 하에서 수행할 수 있다.

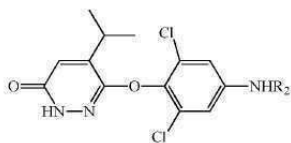
[0159] 탈보호 반응은 화합물 6에서 Int.7로의 변환을 완료하기 위해 필요하다. 구체적으로, N-보호기(즉, 아세틸 또는 벤조일)는 Int. 7에 존재하는 자유 아미노를 얻기 위해 제거되어야 한다. 따라서, 일 실시양태에서, Int. 7은 화합물 6(이때, R²은 Bz임)을 염기 예컨대 금속 수산화물(예를 들면, KOH 또는 NaOH) 또는 금속 탄산염(예를 들면, 탄산나트륨)으로 탈보호화하여 얻는다. 다른 실시양태에서, Int. 7은 화합물 6(여기서, R²는 Ac임)을 산 예컨대 트리플루오로아세트산으로 탈보호화하여 얻는다.

[0160] 다르게, 화합물 7은 적절한 유기 용매(예컨대 테트라히드로퓨란 또는 2-메틸 THF) 중 이소프로페닐 그리냐드와 화합물 4를 접촉시킨 후 이성질체화(예를 들면, 5A를 6으로) 및 염기 예컨대 금속 수산화물(예를 들면, KOH) 처리하의 탈보호를 통해 제조하였다. 이성질체화/탈보호 단계는 반응 완료까지, 전형적으로 약 10 내지 60시간, 예를 들면 90℃에서 약 16시간 동안 적절한 반응 온도(예를 들면, 60~90℃)에서 수행한다.

[0161] 그리냐드 반응은 반응의 완료까지, 전형적으로 약 2 내지 10시간, 예를 들면 약 2 내지 5시간 동안 적절한 반응 온도(예를 들면, 실온 내지 40℃)에서 루이스산 예컨대 LiCl 또는 LiBr 존재 하에서 수행될 수 있다.

[0162] 실시양태에서, 화합물 5 또는 5A의 합성 결과 당분야에 공지된 다른 방법에 비하여 Int. 7의 수율이 향상된다. 예를 들면, 5 또는 5A의 합성 결과 수율이 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 보다 높거나 또는 90% 보다 높아졌다.

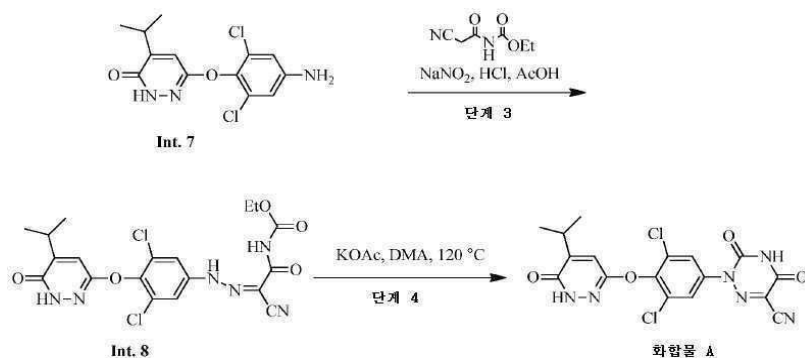
[0163] 실시양태에서, 그리냐드 반응은 위치선택성을 개선시키고, 그 결과 화합물 6의 β-이소프로필 위치이성질체, 즉



가 유의하게 적고, 따라서 보다 순수한 Int. 7이 얻어진다.

[0164] 일 실시양태에서, 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온("Int. 7")에서 화합물 A로의 전환은 하기 반응식 3에 따라 수행된다.

[0165] 반응식 3



[0166]

[0167] 단계 3: 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온(Int. 8)의 합성

[0168] Int. 8은 반응 완료까지 적절한 반응 온도(예를 들면, 10℃ 이하)에서 적절한 용매(예를 들면, 아세트산 및 물의 혼합물) 중 산(예컨대, HCl) 존재 하에서 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온을 에틸(2-시아노아세틸)카바메이트 및 금속 아질산염 예컨대 아질산나트륨과 접촉시켜 제조한다.

[0169] 단계 4: 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴(화합물 A)의 합성

[0170] 화합물 A는 반응이 완료될 때까지 적절한 반응 온도(예를 들면, 약 120℃)에서 적절한 용매(예를 들면, DMAC) 중에서 아세트산나트륨 또는 아세트산칼륨 등과 같은 염기 및 Int. 8를 접촉시켜 제조한다.

[0171] 실시양태에서, 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온("Int. 7")을 MGL-3916(예컨대 이의 프로드러그) 이외의 화학식 IV의 화합물로의 전환은 예를 들면 미국 특허 제7,452,882호, 제7,807,674호, 및 제8,076,334호에 기술된 조건 하에서 수행되며, 이들을 전체로 참조하여 본원에 편입시킨다.

[0172] 본원에 기술된 합성 방법은 위치선택성이 불충분한, 예를 들면 미국 특허 제7,452,882호에 이전에 개시된 합성 경로에서의 비아릴 에테르 형성과 비교하여 이소프로페닐 또는 이소프로필 기의 그리냐드 이용으로, 우수한 위치선택성을 야기한다. 또한, 비아릴 에테르 형성을 벤즈아미드 보호로 단축함으로써, 본원에 개시된 방법은 그 생성물이 킬로그램 양으로 합성될 경우 여과 시간이 배치 당 1주일을 넘기때문에 실제로는 거의 불가능한, 비아릴 에테르 생성물의 단리를 피할 수 있다.

[0173] 본 발명은 고순도 및/또는 특정 결정형(예를 들면, 제I형)의 화합물, 본원에 기술된 조성물 및 비만, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 비알콜성 지방간염, 지방간, 골질환, 갑상선 축 변경증, 아테롬성 동맥경화증, 심혈관 질환, 빈맥, 운동과다 행동, 갑상선 기능저하증, 갑상선종, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 학습 장애, 정신 지체, 청력 손실, 지연된 골연령, 신경학적 또는 정신학적 질환 또는 갑상선암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0174] 본원에 개시된 방법은 바람직한 화합물의 대규모 및 소규모 조제 둘 모두에 적합하다. 본원에 기술된 방법의 바람직한 실시양태에서, 갑상선 호르몬 유사체는 대규모, 예를 들면 실험/실험실 규모 보다는 산업적 생산 규모로 제조될 수 있다. 예를 들면, 개시된 방법에 따른 배치형 공정은 적어도 1 g, 또는 적어도 5 g, 또는 적어도 10

g, 또는 적어도 100 g, 또는 적어도 1 kg, 또는 적어도 100 kg의 갑상선 호르몬 유사체의 배치 제조를 가능하게 한다. 또한, 이 방법은 HPLC로 측정된 순도가 적어도 98%, 또는 적어도 98.5%인 갑상선 호르몬 유사체의 제조를 가능하게 한다.

- [0175] 약학 조성물
- [0176] 본 발명은 또한 1 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체와 조합하여 화학식 IV의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0177] "약학 조성물"은 피험체에게 투여하기 적합한 형태인 본 발명의 화합물을 함유하는 제제이다. 일 실시양태에서, 약학 조성물은 벌크 또는 단위 용량 형태이다. 단위 용량 형태는 예를 들면, 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프 또는 바이알을 포함한, 임의의 다양한 형태이다. 조성물의 단위 용량 중 활성 성분(예를 들면, 개시된 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제제)의 양은 관련된 특정 치료에 따라 다양하다. 당분야의 숙련가는 환자의 연령 및 상태에 따라서 용량에 통상적인 변형을 가하는 것이 때때로 필요함을 이해할 것이다. 용량은 또한 투여 경로에 따라 좌우된다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥, 근육내, 복강내, 흡입, 구강, 설하, 흉막내, 척추강내, 비내 등을 포함하는 다양한 경로를 고려한다. 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 제형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 팻치 및 흡입제를 포함한다. 일 실시양태에서, 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 약학적으로 허용가능한 담체, 및 필요한 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다.
- [0178] 본원에서 사용되는 어구 "약학적으로 허용가능한"은 건전한 의학적 판단 범위 내에서, 타당한 이익/위험 비율에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기 적합한 화합물, 물질, 조성물, 담체, 및/또는 제형을 의미한다.
- [0179] "약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체"는 일반적으로 안정하고, 무독성이며, 생물학적으로 활성이 아니거나 또는 아니면 비바람직하지 않은 약학 조성물을 제조하는데 유용한 부형제 또는 담체를 의미하고, 인간 약학 용도뿐만 아니라 수의학에서도 허용되는 부형제를 포함한다. 명세서 및 청구항에서 사용되는 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 1 이상의 이러한 부형제를 포함한다.
- [0180] 본 발명의 약학 조성물은 목적하는 투여 경로에 상응하도록 제제화된다. 투여 경로의 예에는 비경구, 예를 들면 정맥, 피내, 피하, 경구(예를 들면, 흡입), 경피(국소), 및 경정맥 투여가 포함된다. 비경구, 피내, 또는 피하 용도에 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음의 성분들을 포함할 수 있다: 멸균 희석제 예컨대 주사용 물, 염수 용액, 고장유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제 예컨대 벤질알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트화제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제 예컨대 아세트이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 등장성 조정제 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로시. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨을 이용해 조절할 수 있다. 비경구 조제물은 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 1회용 시린지 또는 복수 용량 바이알에 포함될 수 있다.
- [0181] 본원에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 확인된 질환 또는 병태를 치료, 경감, 또는 예방하거나, 또는 검출가능한 치료적 또는 억제 효과를 나타내는 약학제의 양을 의미한다. 효과는 당분야에 공지된 임의의 어셈블리 방법으로 검출할 수 있다. 피험체에 대해 상세한 유효량은 피험체의 체중, 크기, 및 건강; 병태의 성질 및 정도, 그리고 투여에 선택된 치료제의 조합에 따라 좌우된다. 소정 상황에 대한 치료적 유효량은 임상치의 기술 및 판단 하에서 일상적인 실험을 통해 결정할 수 있다. 바람직한 측면에서, 치료하려는 질환 또는 병태는 대사 장애이다.
- [0182] 본 발명의 방법을 실시하는데 있어서, 본 발명의 화합물 중 임의의 하나 또는 본 발명의 임의의 화합물의 조합 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 유효량은 단독으로 또는 조합하여, 당분야에서 공지된 일반적인이고 허용되는 임의의 방법을 통해 투여된다. 따라서 화합물 또는 조성물은 경구(예를 들면, 구강), 설하, 비경구(예를 들면, 근육내, 정맥내, 또는 피하), 직장(예를 들면, 좌제 또는 세정제), 경피(예를 들면, 피부 전기천공) 또는 흡입(예를 들면, 에어로졸)으로 투여될 수 있고, 정제 및 좌제를 포함한 고체, 액체 또는 기체 용량 형태이다. 투여는 임의로 단일 용량 요법 또는 연속 요법으로 단일 단위 제형으로 수행될 수 있다. 치료 조성물은 또한 친지성 염 예컨대 팍산과 함께인 오일 에멀션 또는 분산액 형태이거나, 또는 피하 또는 근육내 투여를 위한 생분해성 서방형 조성물 형태일 수 있다.
- [0183] 조성물의 제조에 유용한 약학 담체는 고체이거나, 액체이거나, 또는 기체일 수 있으며, 따라서 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 좌제, 분말, 장용 코팅 또는 다른 보호된 제제(예를 들면, 이온 교환 수지 상에 결합 또는 지질-단

백질 소포체에 포장), 서방형 제제, 용액, 현탁액, 엘릭시르, 에어로졸의 형태를 취할 수 있다. 담체는 페트롤류, 동물성, 식물성 또는 합성 유래, 예를 들면 땅콩유, 대두유, 미네랄유, 깨유 등을 포함한 다양한 오일에서 선택될 수 있다. 특히(혈액과 등장성인 경우) 주사 용액으로 물, 염수, 수성 텍스트로스 및 글리콜이 바람직하다. 예를 들면, 정맥 투여용 제제는 수용액을 생성하도록 물에 고체 활성 성분(들)을 용해시키고, 용액을 멸균시켜 제조된 활성 성분(들)의 멸균 수용액을 포함한다. 적합한 약학 부형제는 전분, 셀룰로스, 탈크, 포도당, 락토스, 탈크, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 축, 실리카, 스테아르산마그네슘, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 조성물은 통상의 약학 첨가제 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 삼투압 조정용 염, 완충제 등이 가해져도 된다. 적합한 약학 담체 및 그들의 제제는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin]에 기술되어 있다. 이러한 조성물은 임의의 사건에서, 수용체에게 적절하게 투여되도록 적절한 제형을 제조하기 위해 적합한 담체와 함께 활성 화합물의 유효량을 함유하게 된다.

[0184] 약학 조성물은 또한 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 풍미제, 삼투압 다양화를 위한 염, 완충제, 코팅제 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 화학식 I의 화합물 이외에 추가의 활성 성분을 포함하는, 다른 치료적으로 가치있는 물질을 함유할 수도 있다.

[0185] 본 발명의 화합물은 1 이상의 TR β 돌연변이를 갖는 피험체에서 갑상선 호르몬 저항(RTH)을 치료하기 위한 약물로 유용하다. 피험체는 질환, 예컨대 비만, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 비알콜성 지방간염, 지방간, 골질환, 갑상선 축 변경증, 아테롬성 동맥경화증, 심혈관 질환, 빈맥, 운동과다 행동, 갑상선 기능저하증, 갑상선종, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 학습 장애, 정신 지체, 청력 손실, 지연된 골연령, 신경학적 또는 정신학적 질환 또는 갑상선암을 가질 수 있다.

[0186] 본 발명에 따른 화합물의 치료 유효량 또는 용량은 광범위한 한계치 내에서 다양할 수 있고 당분야에 공지된 방식으로 결정해도 된다. 예를 들면, 약물은 체중에 따라 용량화될 수 있다. 이러한 용량은 투여되는 특정 화합물(들), 투여 경로, 치료되는 병태와 치료되는 환자를 포함한 각 특정 사례에서의 개별 요건에 대해 조정된다. 다른 실시양태에서, 약물은 고정된 용량, 예를 들면, 체중에 따라 조정되지 않은 용량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 성인 인간에 대한 경구 또는 비경구 투여 경우, 상한치가 지시된 경우 초과될 수도 있지만, 약 0.5 mg ~ 약 1000 mg의 1일 용량이 적합하다. 용량은 바람직하게는 1 일 당 약 5 mg ~ 약 400 mg이다. 바람직한 용량은 1 일당 약 20 mg ~ 약 100 mg이다. 1일 용량은 단일 용량으로 또는 분배 용량으로 투여되거나, 또는 비경구 투여인 경우 연속 주입으로 제공되어도 된다.

[0187] 약제의 유효량은 임상의 또는 다른 자격있는 관찰자가 언급한 대로 객관적으로 식별할 수 있는 개선을 제공하는 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "용량 유효 방식(dosage effective manner)"은 피험체 또는 세포에서 바람직한 생물학적 효과를 생성하는 활성 화합물의 양이다.

[0188] 약학 조성물은 투여 지시서와 함께 용기, 팩, 또는 분배기에 포함될 수 있다.

[0189] 본 발명의 화합물은 염을 더욱 형성할 수 있다. 이러한 모든 형태들 역시 본 발명의 청구 범위로 고려된다.

[0190] 본원에서 사용하는 "약학적으로 허용가능한 염"은 모화합물이 이의 산 또는 염기 염을 만들어 개질된 본 발명의 화합물의 유도체를 의미한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예에는 제한없이, 염기성 잔기 예컨대 아민의 미네랄 또는 유기산 염, 산성 잔기 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기염이 포함된다. 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들면 무독성 무기 또는 유기 산으로부터, 형성된 모화합물의 통상적인 무독성 염 또는 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들면, 이러한 통상적인 무독성 염은 제한없이, 2-아세톡시벤조산, 2-히드록시에탄 설폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 설폰산, 벤조산, 비카본산, 카본산, 시트르산, 에데트산, 에탄 디설폰산, 1,2-에탄 설폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 헥실레소르신산, 히드라밤산, 브롬산, 염산, 요오드산, 히드록시말레산, 히드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 설폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 설폰산, 납실산, 니트르산, 옥살산, 팜산, 판토텐산, 페닐아세트산, 포스포르산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 수바세트산, 숙신산, 설폰산, 설파닐산, 황산, 탄산, 타르타르산, 톨루엔 설폰산, 및 통상적으로 발생하는 아민산, 예를 들면, 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등에서 선택된 무기 및 유기산으로부터 유래된 것들을 포함한다.

[0191] 약학적으로 허용가능한 염의 다른 예에는 헥산산, 시클로펜탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 무콘산 등이 포함된다.

다. 본 발명은 또한, 모 화합물에 존재하는 산성 양자가 금속 이온, 예를 들면 알칼리 금속 이온, 알칼리토 이온, 또는 암모늄 이온으로 치환되거나, 또는 유기 염기 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민, 디에틸아민, 디에틸아미노에탄올, 에틸렌디아민, 이미다졸, 리신, 아르기닌, 모르폴린, 2-히드록시에틸모르폴린, 디벤질에틸렌디아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 피롤리딘, 벤질아민, 수산화테트라메틸암모늄 등과 배위결합된 경우 형성되는 염을 포함한다.

[0192] 약학적으로 허용가능한 염에 대한 모든 참조는 동일 염의 본원에 정의된 바와 같은 용매 부가 형태(용매화물) 또는 결정형(다형)을 포함한다.

[0193] 본 발명의 화합물은 또한 에스테르, 예를 들면, 약학적으로 허용가능한 에스테르로서 제조될 수 있다. 예를 들면, 화합물 중 카르복실산 작용기는 그의 상응하는 에스테르, 예를 들면 메틸, 에틸 또는 다른 에스테르로 전환될 수 있다. 또한, 화합물 내 알콜 기는 상응하는 에스테르, 예를 들면, 아세테이트, 프로피오네이트 또는 다른 에스테르로 전환될 수 있다.

[0194] 본 발명의 화합물은 또한 프로드러그, 예를 들면 약학적으로 허용가능한 프로드러그로서 제조될 수 있다. 용어 "프로-드러그" 및 "프로드러그"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 생체내에서 활성 모 약물을 방출하는 임의의 화합물을 의미한다. 프로드러그는 수많은 바람직한 약학 품질(예를 들면, 가용성, 생체이용성, 제조성 등)을 향상시키는 것으로 알려져 있기 때문에, 본 발명의 화합물은 프로드러그 형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에 청구된 화합물의 프로드러그, 이의 전달 방법, 이를 함유하는 조성물을 포함하고자 한다. "프로드러그"는 이러한 프로드러그가 시험체에 투여될 때 생체내에서 본 발명의 활성 모약물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하고자 한다. 본 발명의 프로드러그는 개질이 통상의 조작으로 또는 생체 내에서 모화합물로 절단되는 방식으로 화합물에 존재하는 작용기를 개질시켜 제조된다. 프로드러그는 히드록시, 아미노, 설프히드릴, 카르복시 또는 카르보닐 기가 각각 자유 히드록실, 자유 아미노, 자유 설프히드릴, 자유 카르복시 또는 자유 카르보닐 기를 형성하도록 생체내에서 절단될 수 있는 임의의 기에 결합된 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0195] 프로드러그의 예에는 제한없이, 본 발명의 화합물 중 히드록시 작용기의 에스테르(예를 들면, 아세테이트, 디알킬아미노아세테이트, 포르메이트, 포스페이트, 설페이트 및 벤조에이트 유도체) 및 카바메이트(예를 들면, N,N-디메틸아미노카르보닐), 카르복실 작용기의 에스테르(예를 들면, 에틸 에스테르, 모르폴리노에탄올 에스테르), 아미노 작용기의 N-아실 유도체(예를 들면, N-아세틸) N-만니히 염기, 쉬프 염기, 및 엔아미논, 케톤 및 알데히드 작용기의 옥심, 아세탈, 케탈 및 에놀 에스테르가 포함된다. 문헌 [Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, p1-92, Elsevier, New York-Oxford(1985)]을 참조한다.

[0196] 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 프로드러그는 경구, 비내, 경피, 폐, 흡입, 구강, 설하, 복강내, 피하, 근육내, 정맥내, 직장, 흉막내, 척추강내, 및 비경구 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 경구 투여된다. 당분야의 숙련가는 일정 투여 경로의 장점을 인식할 것이다.

[0197] 화합물을 활용하는 투약 계획은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료하려는 병태의 중증도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능; 및 적용되는 특정 화합물 또는 이의 염을 포함한 다양한 요인에 따라서 선택된다. 통상의 숙련된 의사 또는 수의사가 병태의 진행을 예방, 대항 또는 정지시키는데 요구되는 약물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다.

[0198] 본 발명의 개시된 화합물의 제제화 및 투여를 위한 기술은 문헌 [*Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA(1995)]에서 확인할 수 있다. 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하여 약학 조제에 사용된다. 적합한 약학적으로 허용가능한 담체는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균된 수성 또는 유기 용액을 포함한다. 화합물은 본원에 기술된 범위의 바람직한 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 약학 조성물에 존재하게 된다.

[0199] 본 발명은 리간드 결합 도메인에 돌연변이를 포함하는 돌연변이체 TR β 를 발현하는 시험체에게 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**, 예를 들면 이의 제I형의 치료 유효량을 투여하여 시험체에서 갑상선 호르몬 저항 증후군을 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 한다.

[0200] 본원은 또한 시험체 유래의 샘플을 제공하고; 1 이상의 TR β 돌연변이(예를 들면, TR β 폴리펩티드, 예를 들어, 서열번호 1로 정의된 바와 같은 폴리펩티드의 리간드 결합 도메인 내 돌연변이)를 검출하여, 상기 돌연변이의 존재는 시험체가 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**, 예를 들면 이의 제I형에 반응성임을 의미하는 것에 의해 본원에 개시된 화학식 IV의 화합물에 대한 갑상선 호르몬 저항(RTH)을 갖는 시험체의 반응도를 결정하는 방

법을 제공한다. 이 방법은 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**, 예를 들면 이의 제I형의 치료 유효량을 투여하여 돌연변이를 갖는 피험체를 치료하는 것을 더 포함할 수 있다.

[0201] 일 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물 예컨대 **화합물 A**에 대한 반응성을 보이거나 또는 반응성을 보이게되는 피험체는 비만, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 비알콜성 지방간염, 지방간, 골질환, 갑상선 축 변경증, 아테롬성 동맥경화증, 심혈관 질환, 빈맥, 운동과다 행동, 갑상선 기능저하증, 갑상선종, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 학습 장애, 정신 지체, 청력 손실, 지연된 골연령, 신경학적 또는 정신학적 질환 또는 갑상선암을 갖는다.

[0202] 또한, 본 발명은 피험체 유래 샘플에서 TRβ 유전자 돌연변이의 존재를 결정하는 단계; 및 TRβ 유전자 돌연변이의 존재를 기반으로, 화학식 IV의 화합물, 예컨대 **화합물 A**, 예를 들면 제I형의 치료 유효량의 투여를 선택하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0203] 본원은 또한 서열번호 2로 정의되는 핵산 서열 중에 TRβ 유전자 돌연변이를 포함하는 돌연변이체 TRβ 핵산 서열에 상보적인 프라이머를 이용해 피험체 유래 샘플 중 핵산을 증폭시키는 단계; 증폭된 핵산의 존재를 확인하는 단계; 및 증폭된 핵산의 존재를 기반으로, 화학식 IV의 화합물의 치료 유효량의 투여를 포함하는 요법을 선택하거나, 또는 증폭된 핵산의 존재를 기반으로 화학식 IV의 화합물의 치료 유효량을 투여하여 피험체를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0204] 본원에 기술된 돌연변이체 TRβ는 돌연변이체 TRβ 폴리펩티드 또는 돌연변이체 TRβ 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열이다.

[0205] 일 실시양태에서, 돌연변이체 TRβ는 서열번호 1의 아미노산 위치 234, 243, 316, 및 317에 1 이상의 돌연변이를 포함한다. 보다 바람직하게, 돌연변이는 서열번호 1의 아미노산 위치 234에서 야생형 잔기 알라닌(A)의 트레오닌(T)으로의 치환(A234T); 서열번호 1의 아미노산 위치 243에서 야생형 잔기 아르기닌(R)의 글루타민(Q)으로의 치환(R243Q); 서열번호 1의 아미노산 위치 316에서 야생형 잔기 아르기닌(R)의 히스티딘(H)으로의 치환(R316H); 및 서열번호 1의 아미노산 위치 317에서 야생형 잔기 알라닌(A)의 트레오닌(T)으로의 치환(A317T)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0206] 일 실시양태에서, 돌연변이체 TRβ는 서열번호 1의 아미노산 위치 234, 243, 316, 및 317에 1 이상의 돌연변이를 갖는 돌연변이체 TRβ 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 돌연변이체 TRβ 폴리펩티드 또는 TRβ 폴리펩티드를 특징으로 하는 펩티드 단편을 코딩하는 핵산 서열은 임의의 적합한 방법을 이용해 검출할 수 있다. 예를 들면, 돌연변이체 TRβ 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열은 당분야에 공지된 방법에 따라서 적합하게 선택된 DNA 공급원 및 증합효소 연쇄 반응(PCR) 프라이머를 이용해 전체 게놈 재서열분석 또는 표적 영역 재서열분석(후자는 또한 표적화 재서열분석이라고도 함)을 이용해 검출할 수 있다. 예를 들면, 문헌 [Bentley(2006) *Curr Opin Genet Dev.* 16:545-52] 및 [Li et al.(2009) *Genome Res* 19:1124-32]을 참조한다. 이 방법은 전형적으로 그리고 일반적으로 게놈 DNA 정제, 목적 영역 증폭을 위한 PCR 증폭, 사이클 서열분석, 서열분석 반응 클린업, 모세관 전기영동, 및 데이터 분석의 단계를 포함한다. 관심 영역을 포함하는 고순도 PCR 프라이머는 인 실리코 프라이머 디자인 도구를 이용해 디자인된다. 사이클 서열분석은 열 사이클러에서 변성, 어닐링 및 확장의 연속 라운드가 확장 산물의 선형 증폭을 일으키는 단순한 방법이다. 산물은 전형적으로 G, A, T, 또는 C와 같은 말단 뉴클레오티드 염기를 식별하는 형광 태그로 종결된다. 모세관 전기영동 주입에 경쟁적일 수 있는 미도입 염료 종결인자 및 염은 세척을 통해 제거한다. 모세관 전기영동 동안, 사이클 서열분석 반응의 산물은 증합체로 채워진 모세관을 통해 이동한다. 음으로 하전된 DNA 단편은 양극쪽으로 모세관을 통해 이동하면서 크기에 따라 분리된다. 전기영동 후, 데이터 수집 소프트웨어는 원데이터 샘플 파일을 만든다. 하류 소프트웨어 어플리케이션을 이용해, 추가적인 데이터 분석을 수행하여 수집된 색상 데이터 이미지를 상응하는 뉴클레오티드 염기로 번역한다. 다르게 또는 부가적으로, 이 방법은 마이크로어레이-기반 표적화 영역 게놈 DNA 포획 및/또는 서열분석의 이용을 포함해도 된다. 적절한 PCR 프라이머를 선택하고 재서열분석을 수행하기 위한 키트, 시약 및 방법은 예를 들면, Applied Biosystems, Agilent, 및 NimbleGen(Roche Diagnostics GmbH)에서 상업적으로 입수할 수 있다. 본 발명에서 사용하기 위해서, PCR 프라이머는 예를 들면, 서열번호 1의 아미노산 위치 234, 243, 316, 및 317에 1 이상의 돌연변이를 갖는 돌연변이체 TRβ 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열의 적어도 관련 부분을 증폭하도록 선택될 수 있다.

[0207] 다르게 또는 부가적으로 돌연변이체 TRβ 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열은 당분야에 공지된 방법에 따라서 서던 블랏을 이용해 검출해도 된다.

- [0208] 일정 실시양태에서, 본 발명의 방법은 피험체 유래 샘플 중에서 TR β 의 돌연변이체를 검출하기 위한 어세이를 수행하는 단계를 포함한다. 본원에서 "피험체 유래 샘플"은 피험체로부터 유래되거나 또는 그로부터 얻은 세포 또는 세포의 성분을 함유하는 임의의 적합한 샘플을 의미한다. 일 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일 실시양태에서, 샘플은 예를 들면, 갑상선샘으로부터 얻은 생검 샘플이다.
- [0209] 본원은 또한 돌연변이체 TR β 폴리펩티드 및 화학식 IV의 화합물을 포함하는 리간드-돌연변이체 TR β 복합체를 제공한다. 예를 들면, 이 복합체를 형성하는 돌연변이체 TR β 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 위치 234, 243, 316, 및 317에 1 이상의 돌연변이를 포함한다. 예를 들면, 복합체를 형성하는 화합물은 **화합물 A**이다.
- [0210] 또한, 본원은 돌연변이체 TR β 핵산 서열, 및 돌연변이체 TR β 핵산 서열에 상보적인 PCR 프라이머를 포함하는 프라이머-핵산 복합체를 제공하며, 여기서 돌연변이체 핵산 서열은 서열번호 2에 정의된 바와 같은 핵산 서열 중 EZH2 유전자 돌연변이를 포함한다.
- [0211] 본원에 언급된 모든 특허, 특허 출원, 및 출판물은 그들 전체로 참조하여 본원에 편입시킨다. 그러나, 표현 정의를 포함하는 특허, 특허 출원, 또는 출판물이 참조되어 편입된 경우, 이들 표현 정의는 그들이 발견된 편입된 특허, 특허 출원, 또는 출판물에 적용되는 것이고, 본 출원 내용의 나머지, 특히 이 출원의 청구항에 적용되는 것은 아님을 이해해야 한다.
- [0212] 본 발명을 이의 바람직한 특정 실시양태, 기술한 설명과 이하의 실시예를 통해 기술하였으나, 이는 예시를 위한 것이고 본 발명의 범주를 한정하려는 것이 아님을 이해해야 한다. 본 발명의 범주를 벗어나지 않고 다양한 변화가 가해질 수 있고, 균등물로 치환될 수 있음을 당분야의 숙련가는 이해할 것이고, 또한, 다른 측면, 장점 및 변화는 본 발명이 속하는 분야의 숙련가에게는 자명하다.
- [0213] 달리 지시하지 않으면, 본원에 사용된 모든 백분율 및 비율은 중량 기준이다. 본 발명의 다른 특징 및 장점은 상이한 실시예로부터 분명하다. 제공된 실시예는 본 발명을 실시하는데 유용한 상이한 성분들 및 방법론을 예시한다. 실시예는 청구된 발명을 한정하지 않는다. 본원을 기초로, 당분야의 숙련가는 본 발명을 실시하는데 유용한 다른 성분들 및 방법론을 식별하고 적용할 수 있다.
- [0214] 실시예
- [0215] 달리 특정하지 않으면, 실시예에서 기술된 화합물에 대해 사용된 분석 장비 및 파라미터는 다음과 같다:
- [0216] XRPD 데이터는 0.12° /분의 스캔 속도 및 0.020 °의 스텝 크기에서 3~45° 2-세타(θ)의 Cu K α 방사선(45 kV, 40 mA)을 사용한 X-선 분말 회절분석기(CubiX-Pro XRD) 상에서 수집하였다.
- [0217] 샘플을 Si 제로-리턴 초미세 샘플 홀더 상에 위치시켰다. 분석은 10 mm 조사 너비를 이용하여 수행하였고 다음의 매개변수를 하드웨어/소프트웨어 내에 설정하였다.
- [0218] X-선관: Cu KV, 45 kV, 40 mA
- [0219] 검출기: X' 셀러레이터
- [0220] ASS 1차 슬릿: 고정 1°
- [0221] 발산슬릿(Prog): 자동화 - 5 mm 조사 길이
- [0222] 평행 슬릿; 0.02 라디안
- [0223] 분산 슬릿(PASS): 자동화 - 5 mm 관찰된 길이
- [0224] 스캔 범위: 3.0-45.0°
- [0225] 스캔 모드: 연속
- [0226] 스텝 크기: 0.02°
- [0227] 스텝 당 시간: 10 s
- [0228] 활성 길이: 2.54°
- [0229] 분석후 데이터는 다음의 매개변수로 X'Pert HighScore Plus 소프트웨어를 이용해 조정가능 슬릿에서 고정 슬릿으로 전환시켰다.

[0230] 고정 발산 슬릿 크기: 1.00° , 1.59 mm

[0231] 교차점: 44.3° 오메가

[0232] 하기에 기술된 실시예에서, 달리 특정하지 않으면, 화합물 4는 벤조일 보호된 화합물이다.

[0233] **실시예 1:** N-(3,5-디클로로-4-((6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)벤즈아미드(**화합물 4** 여기서 R²는 벤조일임)의 제조

[0234] 오버헤드 교반기, 열전대, 환류 냉각기, 및 N₂ 입구/출구가 구비된, 1 L의 3구, 둥근 바닥 플라스크에 3,6-디클로로피리다진(100 g, 0.672 mol, 1 wt), 4-아미노-2,6-디클로로페놀(122 g, 0.686 mol, 1.02 equiv), 및 DMAC(500 mL, 5 vol)를 충전시켰다. 얻어진 용액에 탄산세슘(251 g, 0.771 mol, 1.15 equiv)을 충전하고 현탁액을 110°C로 가열하였다. 그러한 온도에서 3시간 후, 배치 온도를 70°C로 낮추고 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. ¹H NMR 분석(DMSO)은 거의 모든 디클로로피리다진이 소비되었고 반응이 완료되었음을 보여주었다. 배치를 실온으로 냉각하고 EtOAc(2 L, 20 vol)가 보조된 3 L의 둥근 바닥 플라스크로 옮겼다. 실리카 겔(100 g, 1 wt)을 부가하고 현탁액을 30분간 교반하고 여과하였다. 반응기 및 케이크를 여과물이 무색으로 용리될 때까지 EtOAc(500 mL, 5 vol)로 세정하였다. 얻어진 여과물을 10% 수성 NaCl(2 L, 20 vol)로 처리하고, 이중층 혼합물을 30분간 교반하고, 아래 수층을 버렸다. 상층 유기층을 감압 하에 건조 농축시켰다. EtOAc(100 mL, 1 vol)을 잔류물에 부가하고 감압 하에 건조 농축시켜 오일로서 미정제 화합물 2(251 g, 128% 수율)을 얻었다. HPLC 분석은 93.4%의 순도를 보여주었다. ¹H NMR 분석(DMSO)은 지정된 구조와 일관되었고, ~25% DMAC 및 2% EtOAc가 존재함을 보여주었다.

[0235] 화합물 2를 합성하는 다른 조건은 하기 표 1-3에 기술하였다.

표 1

표 1. 화합물 2에 대한 반응 매개변수의 요약

규모 (g)	조건	수율%	¹ H NMR 또는 HPLC
5.0	Int. 1 1 equiv DMSO 5 vol KOtBu 1.1 equiv Int. 3 1 equiv 85 °C	80	≈90% 순수
15	Int. 1 1 equiv DMSO 5 vol KOtBu 1.1 equiv Int. 3 1 equiv 85 °C	84	≈90% 순수
15	Int. 1 1 equiv DMAC 5 vol KOtBu 1.1 equiv Int. 3 1 equiv 85 °C	70	≈90% 순수
50.0	Int. 1 0.98 equiv DMAC 5 vol KOtBu 1.1 equiv Int. 3 1 equiv 85 °C	---	단축됨
17.45	Int. 1 0.98 equiv DMSO 5 vol KOtBu 1.1 equiv Int. 3 1 equiv 85 °C	85	≈95%

[0236]

표 2

표 2. 화합물 2에 대한 반응 매개변수의 요약

용매	조건	시간 (h)	수율%	HPLC AUC (220 nm)	NMR 순도
DMSO	1.15 + 0.26 equiv K ₂ CO ₃ 1 equiv Int. 1 1.02 equiv Int. 3 85 °C	26	98	72.2	DMSO 함유
DMAC	1.15 equiv Cs ₂ CO ₃ 1 equiv Int. 1 1.02 equiv Int. 3 120 °C	2	130	88.8	33% DMAC 함유
NMP	1.15 equiv Cs ₂ CO ₃ 1 equiv Int. 1 1.02 equiv Int. 3 120 °C	2	172	86.8	46% NMP 함유
DMAC	1.0 equiv Cs ₂ CO ₃ 1 equiv Int. 1 1.02 equiv Int. 3 120 °C	4	120	66.0	42% DMAC 함유
DMAC	1.02 equiv 2 1.15 equiv Cs ₂ CO ₃ 5 vol DMAC 110 °C~70 °C	1 2.25 3.25 19	128	93.4%	26% DMAC 2% EtOAc 함유

[0237]

표 3

표 3. 화합물 2에 대한 반응 매개변수의 요약 (모든 반응은 DMAC 중에서)

염기	시간 (h)	온도 °C	HPLC IPC (220 nm)
Cs ₂ CO ₃	3	110	94.8%
	15	90	94.4%
Li ₂ CO ₃	3	110	12.7%
K ₂ CO ₃	3	110	91.6%
	15	90	91.4%
Na ₂ CO ₃	3	110	84.5%
	15	90	84.9%
NaOAc	3	110	25.2%
KF	3	110	54.1%
DIPEA	3	110	22.8%
DBU	3	110	80.8%
	15	90	--
DABCO	3	110	6.2%
KOH (바닥)	3	110	85.1%

[0238]

[0239]

상기 미정제 2는 아세트산(1.48 L, 7.5 vol)에 용해시키고 벤조산 무수물(168 g, 0.741 mol, 1.1 equiv)을 부가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃로 가열하고 이 온도에서 35분 후, 2의 양은 0.8%였다. 아세트산나트륨(110 g, 2 equiv)을 부가하고 온도를 110℃로 승온시켰다. 이 온도에서 14.5시간 후, 반응 혼합물의 HPLC 분석은 중간체가 잔존하지 않고, 반응이 완료됨을 보여주었다. 배치를 75℃로 냉각시키고, 배치 온도를 72~75℃로 유지하면서 1시간 기간 동안 물(1.5 L, 7.7 vol)을 부가하였다. 배치를 21℃로 냉각하고 샤크스킨(Sharkskin) 필터지를 통해 여과하였다. 반응기 및 케이크를 순차적으로 물(1 L, 5 vol)로 세척하였다. 16시간 동안 50℃ 진공 오븐에서 회수된 고체를 건조시킨 후, 미정제 4의 수율은 195 g(77%)이었다. HPLC 분석(방법 B, 220 nm)은 순도가 91.6%로 확인되었다.

- [0240] HPLC 방법 B:
- [0241] 컬럼: 워터스 썬파이어(Waters Sunfire) C18, 3.5 μ M, 4.6 $\times$ 150 mm
- [0242] 유속: 1.0 mL/분
- [0243] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA
- [0244] 이동상 B: H₂O 중 0.05% TFA
- [0245] 희석제: 50:50 MeCN/H₂O

시간 (분)	%A	%B
0.0	98	2
5.0	98	2
20	5	95
25	5	95
25.1	98	2
30	98	2

- [0246]
- [0247] ¹H NMR 분석(DMSO)은 지정된 구조와 일관되었고 아세트산 함량이 1%임을 시사한다. 염화벤조일이 벤조산 무수물 대신 보호를 위해 사용되었다. 염화벤조일이 사용되는 경우, 염기 예컨대 탄산세슘 또는 탄산칼륨이 사용되었고 반응은 실온에서 수행하였다.
- [0248] 화합물 4를 합성하기 위한 다른 조건은 하기 표 4 및 5에 기술하였다.

표 4

표 4. 화합물 2의 보호/가수분해(Int.1로부터 보고된 수율)(벤조일 보호기)

용매	조건	시간(h)	IPC % Pdt	수율%	HPLC 순도 (% AUC)
아세트산	1. 1.03 equiv 2 1.15 equiv Cs ₂ CO ₃ 3 vol DMSO 2. Bz ₂ O 3. 아세트산, 115 °C	1. 2h 2. 19h 3. 20.5h	1. 70 2. 70.7 3. 68.8	71	78.2
아세트산	1.1 equiv Bz ₂ O 2 equiv NaOAc 110 °C	16.5	79.0	66	91.6
아세트산	1.1 equiv Bz ₂ O 2 equiv NaOAc 100-110 °C	14.25	76.6	77	91.6

[0249]

표 5

표 5. 화합물 4에 대한 반응 매개변수의 요약(아세테이트 보호기)

규모 (g)	조건	수율%	¹ H NMR 또는 HPLC
5.0	NaOAc 2 equiv 아세트산 4 vol 115 °C	76	≈95%
15.0	NaOAc 2 equiv 아세트산 4 vol 115 °C	60	>99%
50.0 g (Int. 1)	NaOAc 2 equiv 아세트산 4 vol 115 °C	51 2-단계	≈95%

[0250]

- [0251] 화합물 4의 정제: 오버헤드 교반기, 열전대, 환류 냉각기, 및 N₂ 입구/출구가 장착된 5 L의, 3구, 둥근 바닥 플

라스크에 미정제 **4**(100 g, 1 wt) 및 아세트산(2 L, 20 vol)으로 충전하였다. 슬러리를 교반하고 95℃로 가열하고, 용해가 일어나게 하였다. 뱃치 온도를 $\sim 95^{\circ}\text{C}$ 로 유지하면서 물(2 L, 20 vol)을 2.75시간 기간 동안 부가하였으며, 침전이 일어났다. 얻어진 슬러리는 가열을 그만두기 전 추가 30분 동안 95℃로 가열하였다. 뱃치를 대기 온도에 도달시킨 후, 이 온도에서 편이상 밤새 교반시키고 샤크스킨 필터지를 통해 여과하였다. 반응기 및 케이크를 순차적으로 물(1 L, 10 vol)로 세정하였다. 수집된 백색 고체를 40℃ 진공 오븐에서 91 g(91%)의 함량으로 건조시켰다. 건조된 고체의 HPLC 분석은 순도가 98.0%였다. ^1H NMR 분석(DMSO)은 지정된 구조와 일관되었으며 아세트산 함량은 0.3%였다. 하기 표 6에는 화합물 **4**를 정제하기 위한 다른 조건을 열거하였다.

표 6

표 6. 화합물 **4**의 정제 ($\text{R}^2=\text{Bz}$)

용매	조건	시간 (h)	수율%	HPLC 순도 (% AUC)
아세트산/ H_2O	1 equiv 4 20 vol AcOH 20 vol 물 88–100 °C	1	90	96.8
아세트산/ H_2O	1 equiv 4 20 vol AcOH 20 vol 물 95 °C	3	91	98.0
아세트산/ H_2O	1 equiv 4 20 vol AcOH 20 vol 물 95 °C	4	92	98.0
아세트산/ H_2O	1 equiv 4 12 vol AcOH 10 vol 물 100–110 °C	1	90	98.9

실시예 2: 6-(4-아미노-2,6-디클로로페녹시)-4-이소프로필피리다진-3(2H)-온(Int. **7**)의 제조

오버헤드 교반기, 열전대, N_2 입구/출구, 및 환류 냉각기가 장착된, 4 L의, 4구 둥근 바닥 플라스크에 **4**(95 g, 0.253 mol, 1 wt), THF(665 mL, 7 vol), 및 LiCl(32.3 g, 0.759 mol, 3 equiv)을 충전하였다. 얻어진 현탁액을 35℃로 가열하였고, 이소프로페닐마그네슘 브로마이드 용액(THF 중 0.5 M, 1.72 L, 0.859 mol, 3.4 equiv)을 뱃치 온도를 35–45℃로 유지하면서 80분의 기간 동안 부가하였다. 3시간 동안 40℃에서 얻어진 슬러리를 가열한 후, HPLC 분석은 87%의 전환을 보여주었다. 부가적인 이소프로페닐마그네슘 브로마이드 용액(THF 중 0.5 M, 51 mL, 0.026 mol, 0.1 equiv)을 부가하고 슬러리를 추가 90분 동안 40~43℃에서 교반하였다. HPLC 분석은 92.9%의 전환, 및 반응이 완료됨을 보여주었다. 가열을 멈추고, 반응 혼합물을 14℃로 냉각하고, 뱃치 온도를 26℃ 이하로 유지하면서 15분간 3 N 수성 HCl(380 mL, 4 vol)을 서서히 부가하였으며, 이후 모든 고체가 용해되었다. 아래 수층을 제거하고 THF(350 mL, 3.7 vol)로 추출하였다. 아래 수층을 제거한 후, 배합된 유기층을 감압 하에 **4**에 대해 대략 5 vol으로 농축하였다. 얻어진 용액을 10%(w/w) 수성 KOH(532 mL, 5.6 vol)로 충전하고, 단거리 증류 장기를 이용해 THF를 증류하면서 혼합물을 85℃로 가열하였다. 뱃치는 11시간 동안 85℃에서 유지시키고 가열을 멈추었다. 뱃치를 편이상 밤새 대기 온도로 냉각시켰다. 얻어진 슬러리의 HPLC 분석(하기 방법 A)은 Int. **7**으로의 99% 전환 및 반응 종료를 보여주었다.

HPLC 방법 A

컬럼: 워터스 썬파이어 C18, 3.5 μM , 4.6 $\times$ 150 mm

유속: 1.0 mL/분

이동상 A: 물 중 0.05% TFA

이동상 B: H_2O 중 0.05% TFA

[0260] 희석제: 50:50 MeCN/H₂O

시간 (분)	%A	%B
0.0	98	2
15.0	5	95
25	5	95
25.1	98	2
30	98	2

[0261]

[0262]

배치 온도는 48℃로 조정하였고 배치 온도를 46~48℃로 유지하면서 3 N 수성 HCl(152 mL, 1.6 vol)을 35분간 부가하여 pH를 7.5~8.0으로 조정하였다. 가열을 멈추고 슬러리를 30℃로 냉각하였다. ¹H NMR 분석(DMSO)은 **Int. 7**/THF 물비율이 1.0:0.22(첨부 14)임을 보여주었다. 배치를 30℃에서 샤크스킨 필터지를 통해 여과하였고 반응기 및 케이크를 순차적으로 물(475 mL, 5 vol)로 세척하였다. 베이지색 고체 **Int. 7**을 40℃ 진공 오븐에서 81.6 g(102% 수율)의 함량으로 건조하였다. 칼 피셔 분석은 물 함량이 0.8%인 것을 보여주었다. ¹H NMR(DMSO)은 지정된 구조와 일관되었고, THF 함량이 0.4%인 것을 보여주었다. HPLC 분석은 92.6%의 분석을 보여주었다. 하기 표 7-10은 **Int. 7**를 생성하기 위한 반응 매개변수의 요약을 제공한다.

표 7

표 7. 그리나드 이소프로페닐화 회차의 요약

규모 (g)	조건	수율%	¹ H NMR 또는 HPLC
5.0	1 equiv 4 7 vol THF 3.4 equiv 그리나드 3 equiv LiCl 40 °C	97	94.1
25.0	1 equiv 4 7 vol THF 3.4 equiv 그리나드 3 equiv LiCl 40 °C	102	93.1
95.5	1 equiv 4 7 vol THF 3.5 equiv 그리나드 3 equiv LiCl 40 °C	101	92.6
5.0	1 eq 4 3 eq LiCl 8 vol THF 3.4 eq 그리나드 MeTHF 중 1.5M 40 °C	97	90.7
5.0	1 eq 4 3 eq LiCl 15 vol THF 2 eq t-BuMgCl 2Min THF 1.7 eq 그리나드 MeTHF 중 1.5M 40 °C	100	87.5
5.0	1 eq 4 3 eq LiCl 15 vol THF 3.6 eq 그리나드 THF 중 0.5M 40 °C	90	86.9
10.0	1 eq 4 3 eq LiCl 13 vol THF 3.7 eq 그리나드 MeTHF 중 1.5M 40 °C	114	85.4
10.0	1 eq 4 3 eq LiBr 13 vol THF 3.7 eq 그리나드 MeTHF 중 1.5M 40 °C	67	89.3
10.0	1 eq 4 5 eq LiCl 13 vol THF 3.7 eq 그리나드 THF 중 0.5M 40 °C	88	91.2

[0263]

표 8

표 8. 그리나드 이소프로필화 회차의 요약

규모 (g)	조건	수율%	¹ H NMR 또는 HPLC
1.0	1 equiv 4 (R ² =Ac) 20 vol THF 3.3 equiv <i>i</i> PrMgCl 30 °C	35	>95
5.0	1 equiv 4 (R ² =Ac) 20 vol THF 6 equiv <i>i</i> PrMgCl 40 °C	94	≈90
2.0	1 equiv 4 20 vol THF 4 equiv <i>i</i> PrMgCl 20 °C	51	>95
1.21	1 equiv 4 20 vol 디옥산 4.1 equiv <i>i</i> PrMgCl 40 °C	---	---
2.0	1 equiv 4 (R ² =Ac) 8 equiv <i>i</i> PrMgCl 30 vol THF 25-42 °C	---	---
1.1	1 equiv 4 2 equiv LiCl 4 equiv <i>i</i> PrMgCl 27 vol THF	---	산화로 단축
1.0	1 equiv 4 (R ² =Ac) 3 equiv LiCl 5 equiv <i>i</i> PrMgCl 25 vol THF	---	---
2.0	1 equiv 4 3 equiv LiCl 4 equiv <i>i</i> PrMgCl 10 vol THF	46	>95
4.0	1 equiv 4 3 equiv LiCl 4.1 equiv <i>i</i> PrMgCl 7 vol THF	95	88
5.0	1 equiv 4 3 equiv LiCl 3.5 equiv <i>i</i> PrMgCl 7 vol THF	---	산화로 단축
10.0	1 equiv 4 3 equiv LiCl 3.2 equiv <i>i</i> PrMgCl 7 vol THF	---	산화로 단축
5.0	1 equiv 4 3 equiv LiCl 3.4 equiv <i>i</i> PrMgCl 10 vol THF	---	산화로 단축
5.0	1 equiv 4 3 equiv LiCl 3.4 equiv <i>i</i> PrMgCl 10 vol THF	---	산화로 단축

[0264]

표 9

표 9. 피리다지는 화합물 5 의 브롬 산화의 요약

규모 (g)	조건	수율%	¹ H NMR 또는 HPLC
0.13	5 (R ² = Ac) 1 equiv Br ₂ 2 equiv AcOH 10 vol 90 °C	82	≈95%
3.09	5 (R ² = Ac) 1 equiv Br ₂ 1.5 equiv AcOH 7 vol 90 °C	84	≈80%
0.82	5 (R ² = Bz) 1 equiv Br ₂ 1.5 equiv AcOH 7 vol 90 °C	84	>95%
1.1	5 (R ² = Bz) 1 equiv AcOH 10 vol Br ₂ 5 equiv 90 °C	86 2-단계	≈90 2-step
1.02	5 (R ² = Bz) 1 equiv AcOH 10 vol Br ₂ 1.5 equiv 90 °C	100	≈95
1.55	5 (R ² = Bz) 1 equiv AcOH 10 vol Br ₂ 1.5 equiv 60 °C	103 2-단계	89.6 2-step
1.71	5 (R ² = Bz) 1 equiv AcOH 10 vol Br ₂ 1.5 equiv 60 °C	84 2-단계	91.9

[0265]

표 10

표 10. Int. 7 을 얻기 위한 화합물 6 의 탈보호 요약

보호기	조건	온도	시간 (h)	전환 (%AUC)
아세틸	TFA (10 vol) 물 (10 vol)	90 °C	15	21.6
			61	19.9
Bz (벤조일)	TFA (10 vol) 물 (10 vol)	90 °C	15	40.1
			61	100
Bz	BF ₃ •Et ₂ O (6 equiv) MeOH (10 vol) 물 부가 (10 equiv)	RT	15	NR
		60 °C	4.5	13.0
		60 °C	18	31.1
Bz	6 N KOH (10 vol)	90 °C	16	100
Bz	2 N NaOH (5 vol)	RT	5.5	4.7
		60 °C	16	31.2
Bz	2 N NaOH (2.5 vol) MeOH (2.5 vol)	RT	5.5	6.1
		60 °C	16	40.3
Bz	Na ₂ CO ₃ (10 wt %, 5 vol)	70 °C	2	7.0
Bz	KOH (10 wt %, 5 vol)	70 °C	2	19.6
			23	86.9
			52	97.3

[0266]

[0267]

실시예 3: (Z)-에틸(2-시아노-2-(2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)히드라조노)아세틸)카바메이트(Int. 8)의 제조

[0268]

오버헤드 교반기, 열전대, N₂ 입구/출구가 장착된, 2 L의 3구, 둥근 바닥 플라스크에 Int. 7(75.0 g, 0.239 mol, 1 wt), 아세트산(600 mL, 8 vol), 물(150 mL, 2 vol), 및 농축된 HCl(71.3 mL, 0.95 vol)을 충전시켰다. 얻어진 얇은 슬러리를 6°C로 냉각하였고, 물(37.5 mL, 0.5 vol) 중 NaNO₂(16.8 g, 0.243 mol, 1.02 equiv)의

용액을 배치 온도를 10℃ 이하로 유지하면서 10분 기간 동안 부가하였다. 5~10℃에서 추가 10분간 교반한 후, HPLC 분석은 **Int. 7**이 디아조늄 중간체로 완전하게 전환됨을 보여주었다. 물(225 mL, 3 vol) 중 NaOAc(54.5 g, 0.664 mol, 2.78 equiv)의 용액을 배치 온도를 10℃ 이하로 유지하면서 6분의 기간 동안 부가하였다. *N*-시아노아세틸우레탄(37.9 g, 0.243 mol, 1.02 equiv)을 즉시 부가하고, 냉각을 멈추고, 배치를 자연적으로 35분 동안 8℃로 승온시켰다. HPLC 분석은 디아조늄 중간체가 완전하게 소비되었고 반응이 완료되었음을 보여주었다. 배치를 자연적으로 21℃로 승온시키고 샤크스킨 필터지를 통해 여과하였다. 반응기 및 케이크를 순차적으로 2회 물(375 mL, 5 vol)로 세척하였다. 회수된 오렌지색 고체를 64시간 동안 35℃ 진공 오븐에서 건조시켜 미정제 **Int. 8**(104.8 g, 91%)을 얻었다.

[0269] 오버헤드 교반기, 열전대, 및 N₂ 입구/출구를 장착한, 1 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 미정제 **Int. 8**(104.4 g, 1 wt) 및 아세트산(522 mL, 5 vol)을 충전하였다. 얻어진 슬러리를 50℃로 가열하고 1.5시간 동안 온도를 유지하였다. 배치를 자연적으로 2시간 동안 25℃로 냉각시키고 샤크스킨 필터지를 통해 여과하였다. 반응기 및 케이크를 순차적으로 물(522 mL, 5 vol)로 세척하고 1.75시간 동안 진공 하에서 케이크를 조건화하였다. 연오렌지색 고체를 40℃ 진공 오븐에서 항량으로 건조하여 목적하는 생성물 89.9 g(**Int. 7**로부터 78%)을 얻었다. ¹H NMR(DMSO)은 지정된 구조와 일관되었다.

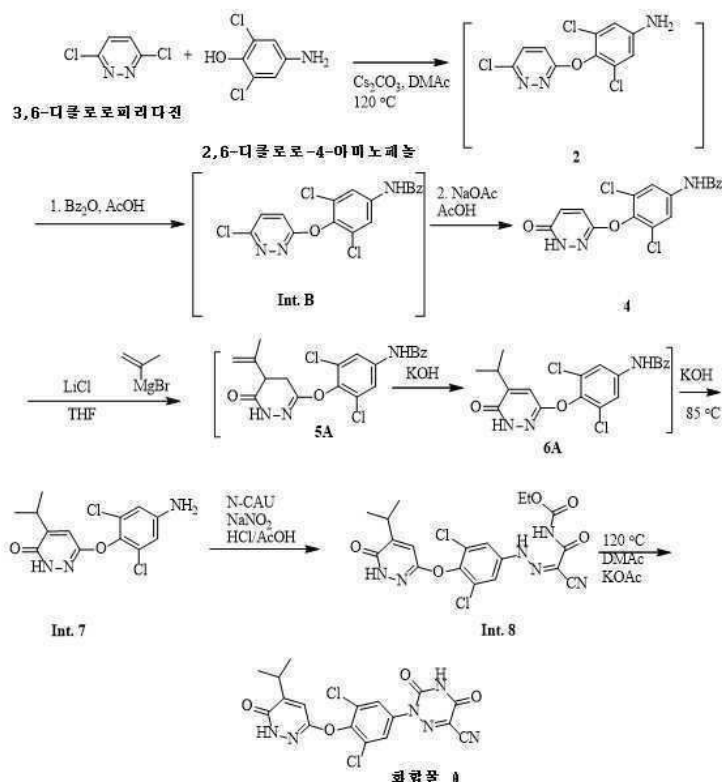
[0270] **실시예 4:** 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴(화합물 **A**)의 제조

[0271] 오버헤드 교반기, 열전대, N₂ 입구/출구, 및 환류 냉각기가 장착된 2 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 **Int. 8**(89.3 g, 0.185 mol, 1 wt), DMAC(446 mL, 5 vol), 및 KOAc(20.0 g, 0.204 mol, 1.1 equiv)를 충전하였다. 혼합물을 120℃로 가열하고 이 온도에서 2시간 동안 유지하였다. HPLC 분석은 화합물 **A**로의 완전한 전환을 보여주었다. 배치 온도를 1시간 동안 18℃로 조정하였고, 아세트산(22.3 mL, 0.25 vol)을 부가하였다. 배치 온도를 8℃로 조정하고, 물(714 mL, 8 vol)을 1시간 동안 부가하였고, 오렌지색 슬러리가 형성되었다. 배치를 샤크스킨 필터지를 통해 여과하였고 케이크는 편의의 진공없이 N₂ 하에서 조건화되도록 하였다. 1:1 아세톤/물(445 mL, 5 vol)의 사전혼합 용액을 플라스크에 충전하고 진공을 가하면서 세정물로서 케이크에 부가하였다. 진공 하에 케이크를 2시간 조건화한 후, 오버헤드 교반기, 열전대, N₂ 입구/출구가 장착된 깨끗한 1 L의 3구 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 에탄올(357 mL, 4 vol) 및 아세톤(357 mL, 4 vol)을 충전하고 슬러리를 60℃로 가열시켜, 용해가 일어났다. 배치 온도를 55-60℃로 유지하면서 물(890 mL, 10 vol)을 90분의 기간 동안 부가하였다. 얻어진 슬러리를 25℃로 냉각되게 하고 샤크스킨 필터지를 통해 여과하였다. 반응기 및 케이크를 순차적으로 1:1 EtOH/물(446 mL, 5 vol)의 용액으로 세척하였다. 케이크는 편의상 진공없이 N₂ 하에서 밤새 조건화하였다. 케이크 내 균열을 진정시키고 진공을 가하였다. 케이크를 물(179 mL, 2 vol)로 세척하고 45℃ 진공 오븐에서 70.5 g(87%, 미정제 **화합물 A**)의 항량으로 건조시켰다. HPLC 분석은 94.8%의 순도를 보여주었다.

[0272] 오버헤드 교반기, 열전대, N₂ 입구/출구, 및 환류 냉각기가 장착된, 500 mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 미정제 화합물 **A**(70.0 g) 및 MIBK(350 mL, 5 vol)를 충전하였다. 오렌지색 슬러리를 50℃로 가열하고 이 온도에서 2시간 동안 유지시켰다. 배치를 자연적으로 23℃로 냉각시키고 샤크스킨 여과지를 통해 여과하였다. 반응기 및 케이크를 순차적으로 2회 MIBK(35 mL, 0.5 vol)로 세척하였다. 회수된 고체를 45℃ 진공 오븐에서 58.5 g(84%)의 항량으로 건조시켰다. 이 고체를 오버헤드 교반기, 열전대, N₂ 입구/출구, 및 환류 냉각기가 장착된 500 mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 충전시켰다. 에탄올(290 mL, 5 vol)을 부가하고 슬러리를 환류 온도로 가열하였다. 3.5시간 환류 후, XRPD는 고체가 제I형과 일관됨을 보여주었고, 가열을 멈추었다. 25℃에 도달시, 배치는 여과지를 통해 여과하였고, 반응기 및 케이크는 순차적으로 EtOH(174 mL, 3 vol)로 세척하였다. 황갈색 고체 **화합물 A**를 40℃ 진공 오븐에서 50.4 g(87%, **Int. 8**로부터 64%)의 항량으로 건조시켰다. HPLC 분석은 99.1%의 순도를 보여주었다. ¹H NMR(DMSO)은 지정된 구조와 일관되었다.

[0273] **실시예 5:** 2-(3,5-디클로로-4-((5-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카보니트릴(**화합물 A**)의 규모 확대 제조

[0274] 화합물 **A**의 대규모 배치를 이하의 반응식에 따라 합성하였다. 하기 반응식의 조건은 상기 실시예 1-4에 기술된 바와 유사하다.



[0275]

[0276]

4의 합성: 50 L 자켓 유리 용기(N_2 로 퍼지됨)를 3,6-디클로로피리다진(2.00 kg), 4-아미노-2,6-디클로로페놀(2.44 kg) 및 *N,N*-디메틸아세트아미드(10.0 L)로 충전시켰다. 배치는 진공(26 inHg)/질소(1 PSIG)로 3회 퍼지하였다. 탄산세슘(5.03 kg)을 부가하고 배치 온도는 3.5시간 동안 22.3℃에서 65.0℃로 조정하였다. 배치를 20시간 동안 65.0℃로 유지시켰다. 이 시점에서, ^1H NMR 분석은 2에 대해 3.34%의 3,6-디클로로피리다진을 보여주었다. 배치 온도를 21.5℃로 조정하고 에틸 아세테이트(4.00 L)를 배치에 부가하였다. 배치를 10분간 교반한 후 폴리프로필렌 필터포가 구비된 18" 누체 필터로 여과하였다. 여과는 15분이 걸렸다. 에틸 아세테이트(5.34 L)를 용기에 충전하였고 세정물로서 필터로 옮겼다. 이어서 진공을 다시 가하기 전에 배치를 수동으로 필터에 재현탁시켰다. 이 과정을 2회 이상 반복하고 필터 케이크를 10분간 조건화하였다. 이전에 준비한 H_2O 중 15% 염화나트륨을 함유하는(16.0 L) 100-L 용기에 여과물을 충전하였다. 계면이 보이지 않아서, 아래 수층의 계산된 23 L을 제거하였다. 16.0 L의 H_2O 중 15% 염화나트륨을 배치에 부가하였다. 배치를 6분간 교반시킨 후 7분간 분리되게 하였다. 계면이 ~19 L에서 육안으로 확인되어 아래 수층을 제거하였다. 17.0 L의 H_2O 중 15% 염화나트륨을 배치에 부가하였다. 배치를 7분 동안 교반한 후 11분 간 분리되게 두었다. 아래 수층을 제거하였다. 용기를 진공 증류를 위해 설정하고 배치 온도를 대략 21℃로 유지하면서 2시간 20분 간 배치를 17.0 L에서 8.0 L로 농축하였다. 벤조산 무수물(3.19 kg) 및 아세트산(18.0 L)을 용기에 충전시켰다. 용기를 진공 증류를 위해 설정하고 배치 온도를 20~55℃로 유지하면서 2일(20℃에서 밤새 유지) 동안 28.0 L에서 12.0 L로 농축하였다. 이 시점에서, ^1H NMR 분석은 아세트산 대 에틸 아세테이트의 몰 비율이 1.0:0.015임을 보여주었다. 아세트산(4.0 L)을 배치에 충전시키고 배치를 12 L로 증류하였다. ^1H NMR 분석은 아세트산 대 에틸 아세테이트의 몰 비율이 1.0:0.0036인 것으로 확인해 주었다. 아세트산(20.0 L)을 배치에 충전시키고 배치 온도를 70.0℃로 조정하였다. 배치를 HPLC 분석을 위해 시료 채취하였고 2는 0.16%였다. 아세트산나트륨(2,20 kg)을 배치에 부가하였고 배치 온도를 72.4℃에서 110.0℃로 조정하였다. 18.5시간 후, HPLC 분석은 검출된 Int. B가 없는 것으로 나타났다. 배치 온도를 111.3에서 74.7℃로 조정하였고 DI수(30.0 L)를 2시간 동안 배치에 부가하였다. 배치 온도를 20.5℃로 조정한 후 폴리프로필렌 필터포가 구비된 24" 누체 필터를 이용해 여과하였다. 이전에 준비된 DI H_2O (10.0 L) 중 1:1 아세트산 용액을 용기에 충전하고 5분간 교반하였다. 세척물을 필터로 옮기고 이어서 배치를 진공을 다시 가하기 전에 필터에서 수동으로 재현탁하였다. DI H_2O (10.0 L)를 용기에 충전한 후 필터로 옮겼다. 배치를 진공을 다시 가하기 전에 필터에서 수동으로 재현탁하였다. DI H_2O (10.0 L)를 직접 필터에 충전한 후 배치를 진공을 다시 가하기 전에 필터에서 수동으로 재현탁하였다. 필터 케이크를 18시간 동안 조건화하여 14.4 kg

의 **4**를 얻었다. HPLC 분석은 93.7%의 순도를 나타내었다. 이러한 습윤 케이크를 정제를 위해 옮겼다. 100 L 자켓 유리 용기(N_2 로 퍼지함)를 미정제 **4**(습윤 케이크 14.42 kg), 아세트산(48.8 L)으로 충전하고 교반기를 시작하였다. DI H_2O (1.74 L)를 충전하였다. 배치 온도를 4.25시간 동안 18.1에서 100.1°C로 조정하였다. 배치를 1시간 동안 100.1에서 106.1°C로 유지한 후 73.1°C로 조정하였다. DI H_2O (28.0 L)를 배치 온도를 73.1~70.3°C로 유지하면서 1시간 동안 배치에 추가하였다. 배치 온도를 밤새 추가로 70.3°C에서 25.0°C로 조정하였다. 배치는 폴리프로필렌 필터포가 구비된 24" 하스텔로이 누체(Hastelloy Nutsche) 필터로 여과하였다. 여과는 13분이 걸렸다. DI H_2O (9.00 L) 및 아세트산(11.0 L)의 용액을 준비하고 100 L 용기에 추가하였다. 혼합물을 5분간 교반한 후 필터 케이크로 옮겼다. DI H_2O (20.0 L)를 용기에 충전하고 6분간 교반한 후 필터 케이크로 옮겼다. DI H_2O (20.0 L)를 용기에 충전하고 9분간 교반한 후 여과 케이크로 옮겼다. 배치를 3일 간 조건화시킨 후 진공 오븐 건조용 건조 트레이로 옮겼다. 50°C 및 28"/Hg에서 3일 후, 배치는 회백색 고체로서 74% 수율(3.7 kg)의 **4**를 제공하였다. 1H NMR 스펙트럼은 지정된 구조와 일관되었다. HPLC 분석은 98.87%의 순도를 나타내었고 KF 분석은 0.14% H_2O 를 나타내었다.

[0277]

Int. 7의 합성: 100-L 자켓 유리 용기(N_2 로 퍼지함)를 테트라히드로퓨란(44.4 L)으로 충전시켰다. 교반기를 시작하고(125 RPM) **4**(3.67 kg)를 충전시킨 후 염화리튬(1.26 kg)을 충전시켰다. 배치 온도가 26.7°C로 관찰되었고 호박색이었다. 2-메틸 THF(21.29 kg) 중 이소프로페닐마그네슘 브로마이드 1.64몰 용액을 24.3 내지 33.6°C에서 배치를 유지시키면서 2 1/2시간 동안 추가하였다. 배치를 24.5°C에서 17 시간 동안 교반하였고 이 시점에 HPLC 분석은 9%의 **4**를 나타내었다. 2차 100-L 자켓 유리 용기(N_2 로 퍼지함)를 3N 염화수소(18.3 L)로 충전하였다. 배치 온도를 20~46°C로 유지하면서 25분간 3 N HCl을 함유하는 용기로 배치를 옮겼다. 이중층 용액이 관찰되었다. 급랭한 배치를 다시 1차 100-L 용기로 옮겨서 낮은 소량의 잔류물을 급랭하였다. THF(2.00 L)를 세정제로서 사용하였다. 배치 온도는 40.9°C로 관찰되었고 45분간 318 RPM에서 교반하였다. 배치 온도를 21.8°C로 조정하였고 층들이 분리되게 하였다. 분리는 10분이 걸렸다. 아래 수층을 제거하였다(~26.0 L). DI수(14.0 L) 중 염화나트륨(1.56 kg) 용액을 준비하고 배치에 추가하였다. 이를 10분간 318 RPM에서 교반하고 교반기를 중지시켰다. 분리는 3분이 걸렸다. 아래 수층을 제거하였다(~16.0 L). 배치를 ~24"/Hg 및 50~55°C의 자켓 온도를 이용해 58.0 L에서 18.4 L로 증류하였다. DI수(20.7 L) 중 수산화칼륨(2.30 kg)의 용액을 72-L 둥근 바닥 플라스크에 준비하였다. 용기를 2 증류 헤드를 이용해 대기 증류를 위해 설정하였고 배치를 72-L 용기로 옮겼다. THF(0.75 L)를 세정제로서 사용하였다. 배치 부피는 ~41.0 L였고, 온도를 64.1°C로 조정하였고 증류는 N_2 스위프 도움으로 시작하였다. 72-L 용기를 환류를 위해 설정하고 증류하면서 가열을 계속하여 배치 온도가 85.4°C가 되게 하였다(배치 부피는 증류 종료시 약 28.0 L였다). 배치를 13시간 동안 85°C로 유지하였고 이 시점에서 HPLC 분석은 0.3%의 화합물 **6A**를 나타내었다. 가열을 종료하고 배치를 100-L 자켓 유리 용기로 옮겼다. 고체를 관찰하였다. 배치 온도를 70.6°C에서 56.7°C로 조정하였다. 이전에 준비한 DI수(35.0 L) 중 탄산수소나트륨(2.82 kg)의 용액을 배치 온도를 56.7 내지 46.7°C로 유지하면서 80분간 추가하였다. 부가 종료시 배치의 pH는 9.8이었다. 배치를 40분간 46.7 내지 49.0°C에서 유지시킨 후 25.0°C로 냉각시켰다. 배치를 18" 스테인레스강 누체 필터를 이용해 여과하였다. DI 수(18.4 L)를 용기에 충전하고 필터로 옮겼다. 필터 케이크를 수동으로 필터에서 재현탁하였고 이어서 액체를 제거하였다. 이 과정을 1회 이상 반복하였고 필터 케이크는 3" 두께였다. 필터 케이크를 3일간 필터 상에서 조건화시키고 건조 트레이로 옮겨서 진공 오븐에서 45°C에서 건조하여 2.93 kg의 **Int. 7**(95% 수율)을 얻었고 HPLC 순도가 87.6%였다.

[0278]

Int. 8의 합성: 100 L 자켓 유리 용기(N_2 로 퍼지하고 가성 스크러버에 맞춤)를 산성 산(13.0 L)으로 충전하였다. **Int. 7**(2.85 kg)을 용기에 충전하고 교반기를 시작하였다. *N*-시아노아세틸우레탄(1.56 kg) 및 DI수(5.70 L)를 용기에 충전하였다. 배치 온도를 17.0°C에서 5.5°C로 조정하고 얇은 슬러리를 관찰하였다. 이 시점에 배치 온도를 4.8°C 내지 8.8°C로 유지하면서 37% 염화수소(2.70 L)를 10분간 추가하였다. 이전에 준비한 DI수(1.42 L) 중 아질산나트륨(638 g)의 용액을 배치 온도를 5.8°C 내지 8.7°C로 유지하면서 26분간 추가하였다. 부가 동안 용기 헤드 공간에서 갈색 가스가 관찰되었다. HPLC 분석은 검출된 **Int. 7**이 없음을 보여주었다. 이 시점에서 DI수(8.50 L) 중 아세트산나트륨(2.07 kg)의 용액을 배치 온도를 5.5°C 내지 9.5°C로 유지하면서 47분간 추가하였다. 부가 후, 오렌지색 잔류물의 얇은 층이 배치 수준 바로 위 용기 벽 상에서 관찰되었다. 배치 온도를 9.4°C에서 24.5°C로 조정하고 12시간 동안 25°C($\pm 5^\circ C$)에서 유지하였다. 배치를 촘촘 직물 폴리프로필렌 필터포가 구비된 24" 하스텔로이 누체 필터를 이용해 여과하였다. 여과는 30분이 걸렸다. 용기를 14.3 L의 1:1 산성 산/DI수로 세정하였다. 반응기 상의 오렌지색 잔류물을 세정제로 세척해 내었다. 세정물을 필터로 옮기고 여기서

배치를 수동으로 재현탁시켰다. 진공을 다시 가하여 세척물을 제거하였다. 2차 1:1 산성 산/DI수 세척을 상기와 같이 수행하였고 배치를 26시간 동안 필터 상에서 조건화하였다. 습윤 필터 케이크의 HPLC 분석은 순도가 90.4% 인 것으로 확인시켜주었다. 배치를 45℃ 및 28"/Hg의 오븐에서 3.97 kg(91% 수율)의 함량으로 건조시켰다.

[0279] **화합물 A DMAC 용매화물의 제조**

[0280] N₂로 퍼지된 100 L의 자켓 유리 용기에 **Int. 8**(3.90 kg) 및 아세트산칼륨(875 g)을 부가하였다. N,N-디메틸아세트아미드(DMAC, 18.3 L)를 용기에 충전하고 교반기를 시작하였다. 배치 온도를 2시간 동안 115℃로 조정하였다. 115℃에서 2시간 후, 배치를 샘플링하고 HPLC 분석은 0.27%의 **Int. 8**이 잔존함을 보여주었다. 배치 온도를 밤새 25.0℃로 조정하였다. 아세트산(975 mL)을 배치에 부가하였고 배치는 3시간 추가로 교반하였다. 배치를 카보이로 옮기고 용기를 800 mL의 DMAC로 깨끗하게 세정하였다. 배치를 다시 10 μm 인라인 필터를 통해 진공을 이용해 100 L 용기로 다시 옮기고 DMAC 세정물(1.15 L)을 사용하였다. 여과는 시작시에는 빨랐지만 종료시에는 느렸고 필터를 막았다. 배치 온도를 11.1℃로 조정하였고 배치 온도를 5-15℃로 유지하면서 DI수(35.1 L)를 2시간 20분간 부가하였다. 배치를 1시간 동안 유지시키고 촘촘 직물 폴리프로필렌 필터포가 장착된 18" 누체 필터를 이용해 여과하였다. 여과는 15시간이 걸렸다. 1:1 에탄올/DI수 세척물(19.5 L)을 용기에 충전시키고, 10℃로 냉각시키고, 필터 케이크로 옮겼다. 케이크를 8시간 동안 N₂ 하에서 조건화시키고, 건조 트레이로 옮겼다. 배치를 45℃ 및 28"/Hg의 진공 오븐에서 건조하여 오렌지색/그을린 고체로서 89% 수율(3.77 kg)의 **화합물 A** DMAC 용매화물을 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼은 지정된 구조와 일관되었고 칼 피서 분석은 0.49%의 H₂O를 나타내었다. XRPD는 예상되는 형태, 즉 **화합물 A** DMAC 용매화물을 나타내었다. 열중량분석(TGA)은 16%의 중량 손실을 나타내었다. HPLC 분석 결과 순도가 93.67%였다.

[0281] **미정제 화합물 A의 제조**

[0282] N₂로 퍼지된 100 L의 자켓 유리 용기를 **화합물 A** DMAC 용매화물(3.75 kg) 및 에탄올(15.0 L)로 충전하였다. 교반기를 시작하고 아세트온(15.0 L)을 부가하였다. 배치 온도를 1시간 동안 10.6℃에서 60.0℃로 조정하였다. 이 시점에서, 배치는 용액으로 존재하였다. 배치 온도를 60±5℃로 유지하면서, 1.5시간 동안 DI수를 부가하였다. 배치를 1시간 동안 60±5℃로 유지시키고 23.5℃로 냉각하였다. 촘촘 직물(0.67 CFM) 폴리프로필렌 필터포가 구비된 18" 누체 필터를 장착하고 배치를 여과하였다. 여과는 15시간 걸렸다. 1:1 에탄올/DI수 세척물(19.5 L)을 용기에 충전하고 필터 케이크로 옮겼다. 케이크를 8시간 동안 N₂ 하에서 조건화되도록 하고 건조 트레이로 옮겼다. 배치를 5일 동안 45℃ 및 28"/Hg의 진공 오븐에서 건조하여 분말의 황갈색 고체로서 94% 수율(2.90 kg)의 **화합물 A**를 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼은 지정된 구조와 일관되었고 칼 피서 분석은 6.6%의 H₂O를 나타내었다. XRPD는 예상되는 2수화물 형태를 나타내었다. TGA는 6.7% 중량 손실을 나타내었다. HPLC 분석은 96.4%(AUC)의 순도를 나타내었다.

[0283] **미정제 화합물 A의 정제**

[0284] N₂로 퍼지된 50 L의 자켓 유리 용기를 미정제 화합물 A(2.90 kg) 및 메틸 이소부틸 케톤(14.5 L)으로 충전시켰다. 교반기를 시작하고 배치 온도를 1.5시간 동안 20.2℃에서 50.4℃로 조정하였다. 배치를 1시간 동안 50℃(±5℃)에서 유지시키고 20~25℃로 냉각시켰다. 배치를 2.5시간 동안 20~25℃에서 유지시켰다. 조밀하게 짜여진 (0.67 CFM) 폴리프로필렌 여과포가 구비된 18" 누체 필터를 설정하고 배치를 여과하였다. 여과는 20분이 걸렸다. 메틸 이소부틸 케톤(MIBK, 1.45 L)을 용기에 충전시키고 필터 케이크로 옮겼다. 케이크를 수동으로 재현탁하고 액체는 진공을 통해서 뽑아내었다. 메틸 이소부틸 케톤(2.90 L)을 필터 케이크에 충전시키고 케이크를 수동으로 재현탁하였다. 액체를 진공을 통해 빼내고 케이크를 진공 및 질소를 이용해 15시간 동안 조건화하였다. 필터 케이크를 황갈색, 중질 18" ×1 1/2" 디스크로 건조시켰다. 이를 손으로 파쇄하고 커피 분쇄기를 통과시켜서 황갈색, 분말성 고체로서 76% 수율(2.72 kg)의 MGL-3196 MIBK 용매화물을 얻었다. 오븐 건조는 필요하지 않았다. ¹H NMR 스펙트럼은 지정된 구조와 일관되었고 칼 피서는 < 0.1% H₂O를 나타내었다. XRPD는 예상되는 MIBK 용매화물 형태를 나타내었다. TGA는 17.3% 중량 손실을 나타내었다. HPLC 분석은 98.5%의 순도를 나타내었다.

[0285] **실시예 6: 화합물 A에서 제I형으로의 전환**

[0286] 상기 실시예5에 기술된 바와 같이 **Int. 8**로부터 얻은 1:1 MIBK 용매화물로서 정제된 **화합물 A**(4802 g)를 24리터

의 에탄올과 함께 자켓구비된 100 L 반응기에 부가하였다. 얻어진 슬러리를 1시간 25분 동안 $80 \pm 5^\circ\text{C}$ (환류)로 가열하였고, 혼합물을 이 온도에서 4시간 25분간 교반하였다. 2시간 55분에 여과된 고체의 분석은 형태 전환이 완료되었음을 시사하였고, XRPD 스펙트럼은 제I형을 검증해주었다. 혼합물을 45분간 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰고 이 온도에서 15분간 교반하였다. 슬러리를 여과하고 필터 케이크를 2회 사전 여과시킨 에탄올로 2회 세척하였다(2×4.8 L). 습윤 케이크(4.28 kg)를 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 의 진공 하에서 118시간 동안 건조시켜서 3390 g의 화합물 A 제I형을 얻었다.

[0287] X-선 분말 회절 연구를 상기 기술된 방법으로 생성시킨 화합물 A 제I 결정형의 상이한 로트에 대해 수행하였다. 미세화 후 XRPD는 제I형을 확인시켜주었다.

[0288] 제I형에 대한 데이터는 하기 표 11에 제공하였고, 제I형의 회절분석 그래프는 도 1에 제공하였다.

표 11

2 θ (각)	d 값 (Å)	강도(계측)	강도%(%)
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
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

[0289]

2θ (각)	d 값 (Å)	강도(계측)	강도%(%)
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
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

[0290]

[0291] 제I형은 DSC에 의해 약 321℃에서 용융이 개시되고, 이어서 용융시 분해되는 것으로 확인되었다(도 2).

[0292] **실시예 7:** 화합물 A 제I형의 제조: 화합물 A 용매화물의 제I형으로의 전환

[0293] N₂로 퍼지된 50 L의 자켓 유리 용기를 상기 실시예 5의 화합물 A MIBK 용매화물(2.72 kg) 및 에탄올(13.6 L)로 충전시켰다. 교반기를 시작하고 배치 온도를 13시간 동안 16.8℃에서 79.4℃로 조정하였다. 배치를 2시간 동안 79.5℃에서 유지시키고 XRPD 분석을 위한 시료를 채취하였다. XRPD는 제I형을 나타내었고, 배치를 1시간 10분간 24.9℃로 냉각시켰다. 촘촘 직물(0.67 CFM) 폴리프로필렌 필터포가 구비된 18" 누체 필터를 설정하고 배치를 여과하였다. 여과는 4분이 걸렸다. 에탄올(2.8 L)을 용기에 충전시키고 필터 케이크로 옮겼다. 케이크를 수동으로 재현탁하고 액체는 진공을 통해 빼내었다. 에탄올(2.80 L)을 필터 케이크에 충전하고 케이크를 수동으로 재현탁하였다. 액체를 진공을 통해 빼내고 케이크를 진공 및 질소 하에서 1시간 동안 조건화하였다. 필터 케이크를 건조 팬으로 옮기고 45℃ 및 28"/Hg에서 1일 동안 건조하여 연노란색 고체로서 89% 수율(1.96 kg)의 화합물 A를 얻었다. HPLC 분석은 99.6%의 순도를 나타내었다. XRPD 분석은 제I형과 일관되었다. 2" 제트 밀 상에서 이 물질 300 g을 미세화하여 284 g(95% 수율)의 미세화된 화합물 A를 얻었다. XRPD 분석은 미세화된 화합물 A가 제I형으로 남아있음을 확인시켜 주었다.

[0294] 화합물 A DMAC 용매화물은 2수화물 및 MIBK 용매화물을 통해서 전환되어 실시예 7에 기술된 바와 같은 제I형을 형성시켰다. 다르게, DMAC 용매화물은 2시간 동안 8 부피의 에탄올과 함께 80℃로 가열시킨 후 실온으로 냉각시키고 여과하여 75% 수율(수율은 중간체 8로부터 계산함)의 제I형으로 직접 전환시켰다. 다른 반응에서, DMAC 용매화물 및 2수화물의 혼합물인 화합물 A의 샘플은 8부피의 MIBK와 함께 80℃로 가열한 후 실온으로 냉각시켜 69% 수율의 제I형으로 전환되었다.

[0295] 화합물 A와 갑상선 호르몬 수용체 간 상호작용의 모델링

[0296] 결정 구조는 RCSB 단백질 데이터 은행(ID 번호: 1N46, 1NQ0, 1NQ1, 1NQ2 및 1NU0)에서 얻었다. 단백질 공결정 구조는 Mac OS X용 MacPymol(Copyright 2006 DeLano Scientific LLC.; 이체는 Schrodinger Inc.의 제품)을 이용해 정렬시켰다. MacPymol을 또한 리간드-단백질 상호작용의 모든 분석에 사용하였고 도 3-9를 얻었다. 이들 도면은 전체적으로, **화합물 A**가 THR β 돌연변이체에서 구조적 변이를 보다 잘 수용할 수 있음을 보여준다. 예를 들면, 돌연변이체 Arg316His, Arg316는 His로 돌연변이되었고 Arg320는 리간드로부터 약간 이동한다. 그 결과, Arg320과 T3 간의 특이적 상호작용은 Arg316His 돌연변이체에서는 덜 최적화된다. 비교하여서, **화합물 A**의 거대한 음성 편광성 복소환은 Arg316His 돌연변이에 의해 파괴되지 않는 호의적은 상호작용을 형성한다. 달리 말해서, 보다 크고, 보다 편광성인 복소환을 갖는 **화합물 A**는 Arg320 및 돌연변이된 His316과 호의적인 상호작용을 유지한다. 도 8 및 9를 참조한다. 결과는 다른 돌연변이에 대해 유사하였다.

[0297] 하기 표는 TR β 돌연변이체의 생화학적 특성을 열거한 것이다. 다른 돌연변이체 및 그들의 특성은 예를 들면, [M. Adams et al., J Clin Invest. 1994; 94(2): 506-515], [B. R. Huber et al., Mol Endocrinol, 2003, 17(4):643-652]; 및 [B. R. Huber et al., Mol Endocrinol, 2003, 17(1):107-116]를 참조하며, 이들 각 내용을 전체로 참조하여 본원에 편입시킨다.

TR β	% T3 결합	전사활성화	임상
WT	100	1X	정상
Ala234Thr	용액중에서 높음, 갑상선 반응 성분 DNA 존재 하에서 낮음	1X (고 T3에서 정상)	
Arg243Gln	용액중에서 높음, 갑상선 반응 성분 DNA 존재 하에서 상당히 감소	<1X (초고 T3에서 정상)	
Ala317Thr	13	10XT3에서 정상	갑상선 호르몬에 전신 저항
Arg316His	.9	고 T3에서 정상	갑상선 호르몬에 전신 저항

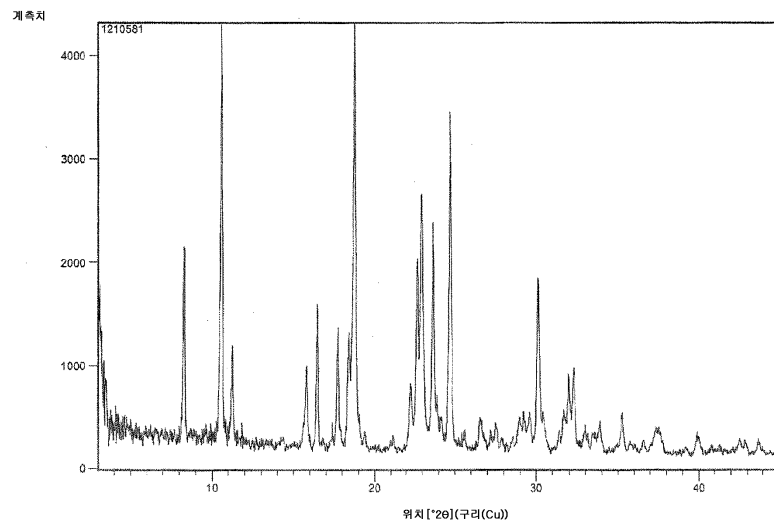
[0298]

[0299] 등가물

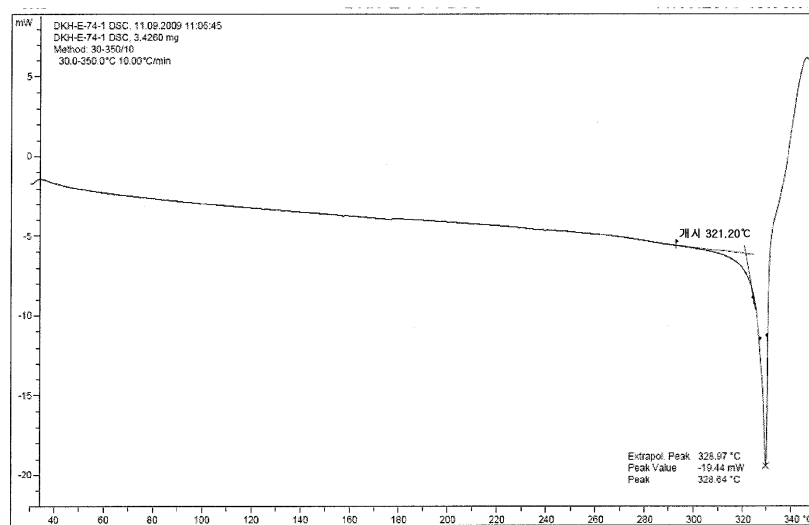
[0300] 본 발명은 그 사조 또는 이의 필수적인 특징을 벗어나지 않고 다른 특정 형태를 포함할 수 있다. 전술한 실시양태는 따라서 본원에 기술된 발명을 제한하기 보다는 모든 예시적인 측면을 고려하려는 것이다. 따라서, 본 발명의 범주는 전술한 기술보다는 첨부된 청구항으로 기재되며, 청구항의 등가물의 의미 및 범위에 속하는 모든 변화를 본원에 포함시키고자 한다.

도면

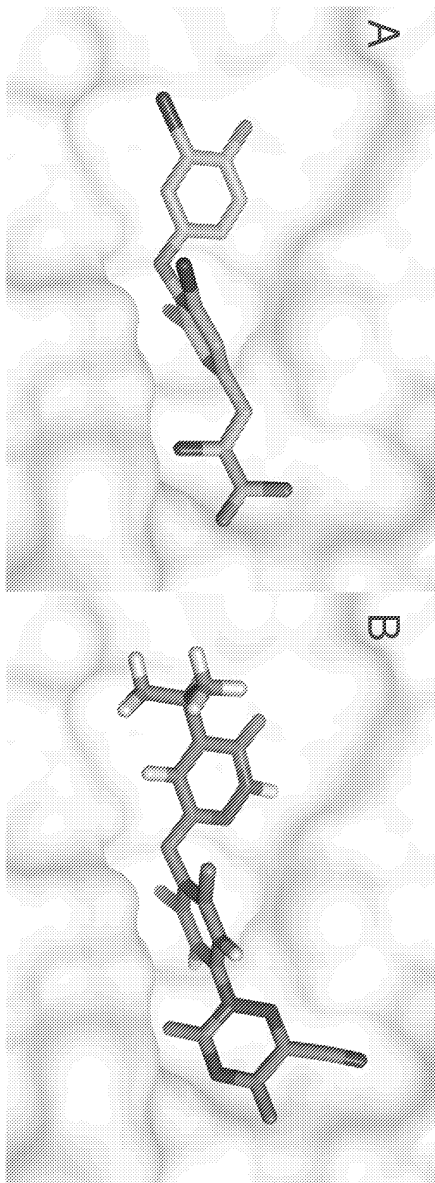
도면1



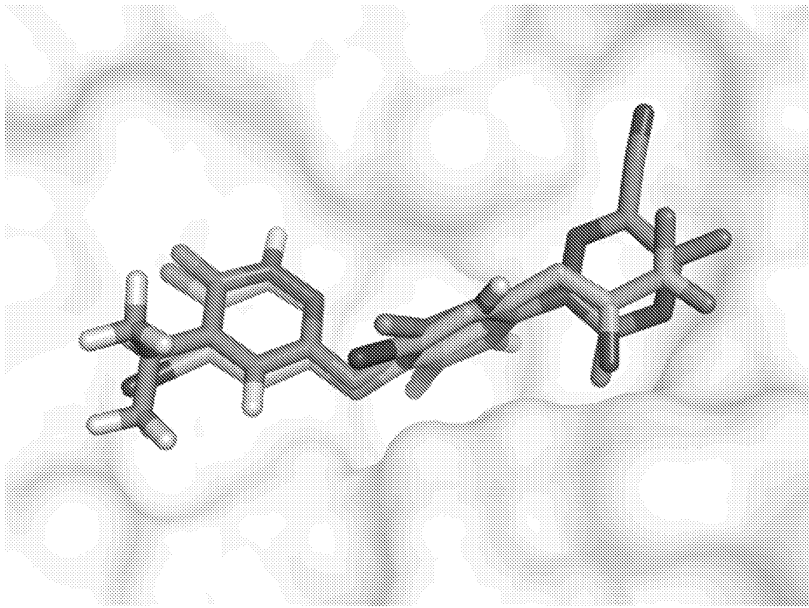
도면2



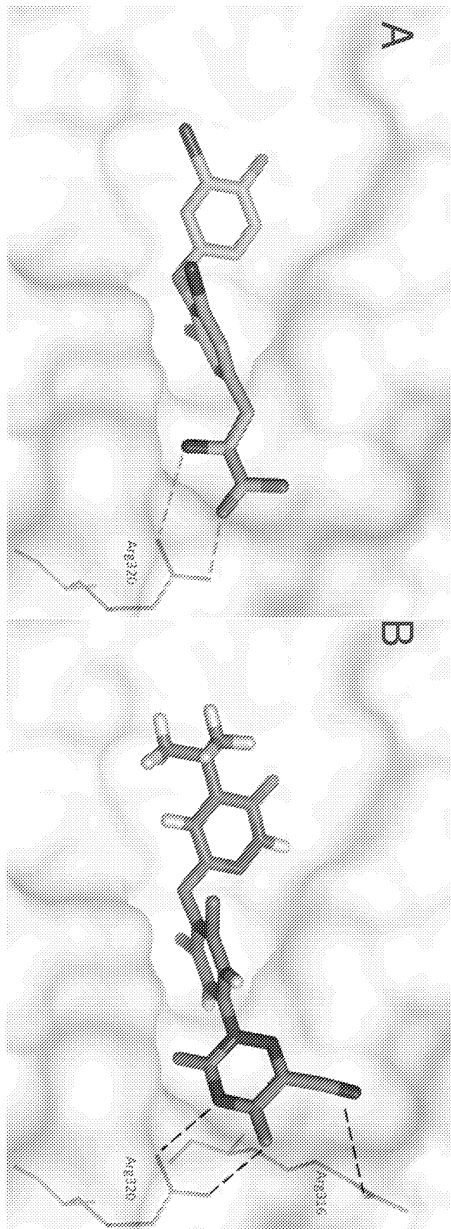
도면3



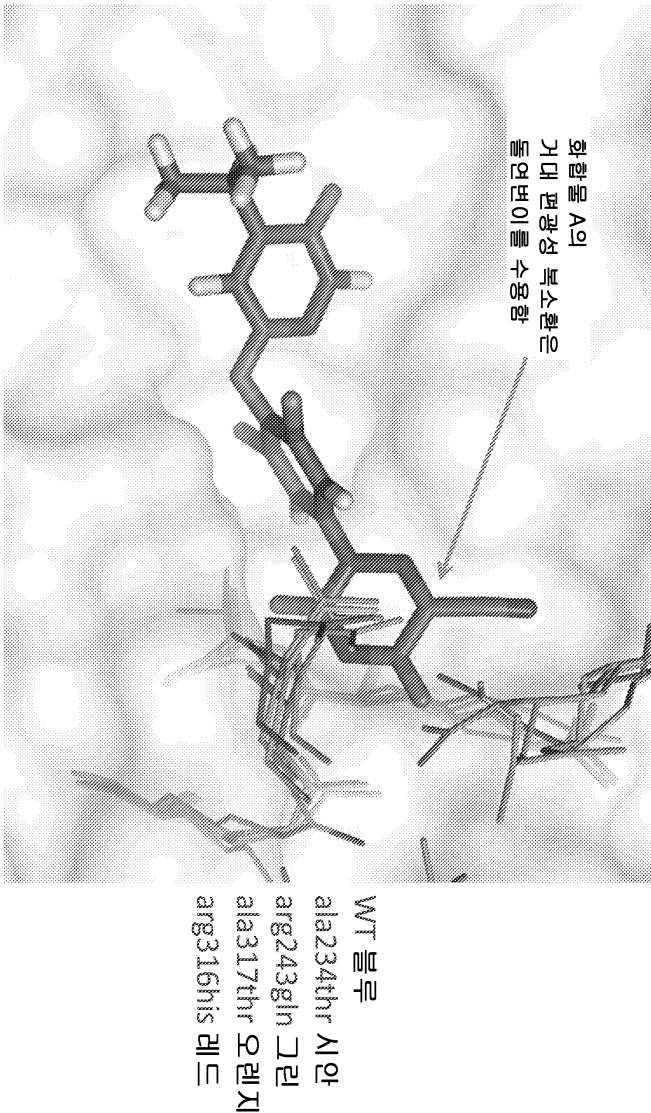
도면4



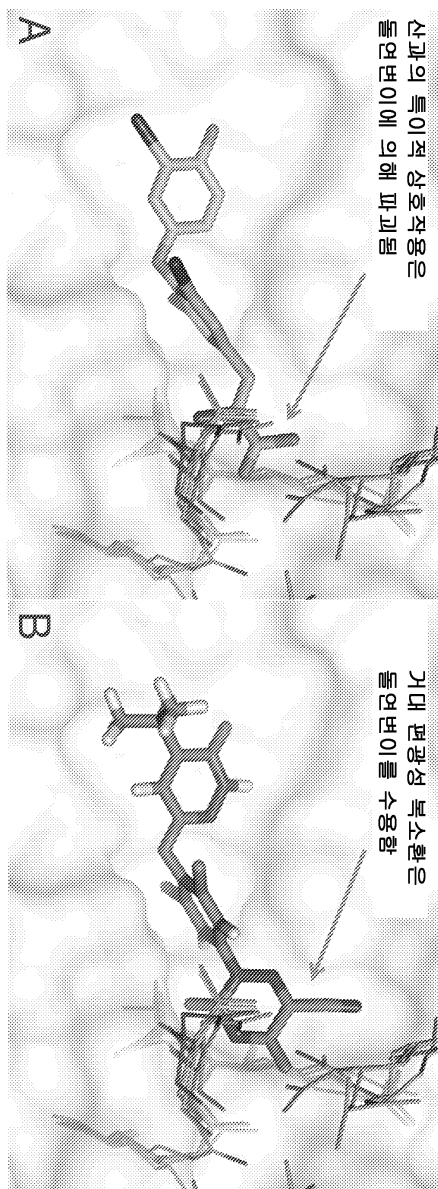
도면5



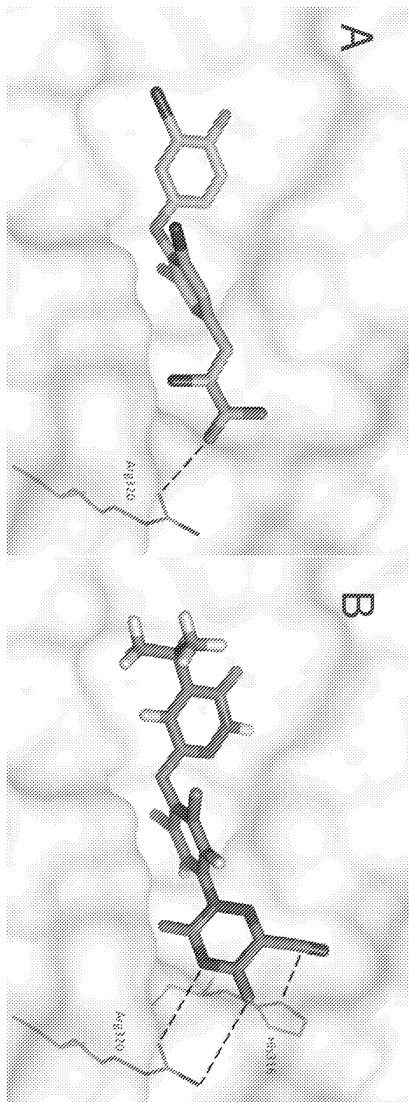
도면6



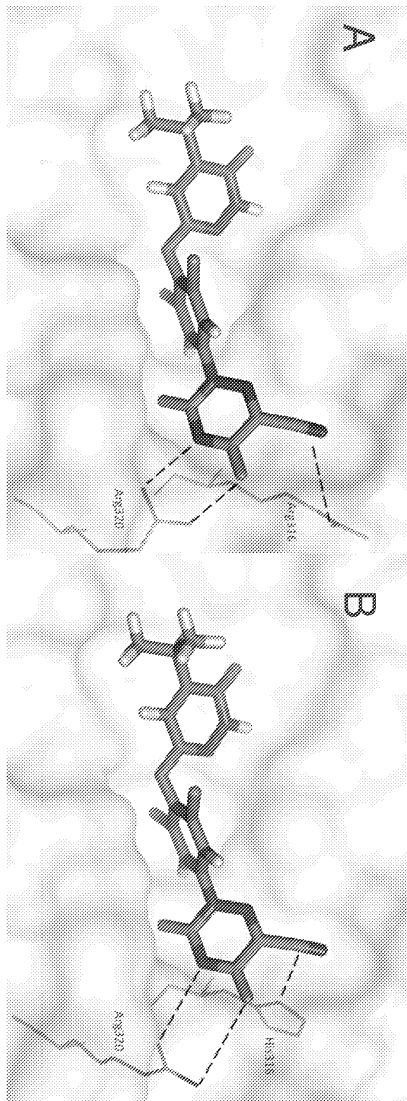
도면7



도면8



도면9



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Hoffmann-La Roche, Inc.

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Madrigal Pharmaceuticals, Inc.

<120> METHOD OF SYNTHESIZING THYROID HORMONE ANALOGS AND POLYMORPHS
THEREOF

<130> 41245-522001W0

<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 acgaggaatg ggagctcatc	60
aaaactgtca ccgaagccca tgtggcgacc aacgccaag gcagccactg gaagcaaaaa	120
cggaaattcc tgccagaaga cattggacaa gcaccaatag tcaatgcccc agaaggtgga	180
aaggttgact tggaagcctt cagccatttt acaaaaatca tcacaccagc aattaccaga	240
gtggtggatt ttgcaaaaaa gttgcctatg ttttgtgagc tgccatgtga agaccagatc	300
atcctcctca aaggctgctg catggagatc atgtcccttc gcgctgctgt gcgctatgac	360
ccagaaagtg agactttaac cttgaatggg gaaatggcag tgacacgggg ccagctgaaa	420
aatgggggtc ttggggtggt gtcagacgcc atctttgacc tgggcatgtc tctgtcttct	480
ttcaacctgg atgacactga agtagccctc cttcaggccg tctgtctgat gtcttcagat	540
cgcccggggc ttgcctgtgt tgagagaata gaaaagtacc aagatagttt cctgctggcc	600
tttgaacct atatcaatta ccgaaaacac cacgtgacac acttttgcc aaaactcctg	660
atgaagtgta cagatctgcg gatgatagga gcctgccatg ccagccgctt cctgcacatg	720
aaggtggaat gcccacaga actcttcccc cctttgttct tggaagtgtt cgaggattag	780