

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年11月4日(2016.11.4)

【公表番号】特表2015-535817(P2015-535817A)

【公表日】平成27年12月17日(2015.12.17)

【年通号数】公開・登録公報2015-079

【出願番号】特願2015-532148(P2015-532148)

【国際特許分類】

C 07 D	237/16	(2006.01)
A 61 K	31/53	(2006.01)
A 61 P	5/14	(2006.01)
A 61 P	3/04	(2006.01)
A 61 P	3/06	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 P	1/16	(2006.01)
A 61 P	19/08	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	9/00	(2006.01)
A 61 P	25/14	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	25/28	(2006.01)
A 61 P	27/16	(2006.01)
A 61 P	25/18	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
C 07 D	403/12	(2006.01)
C 07 B	61/00	(2006.01)
C 07 B	51/00	(2006.01)
C 07 K	14/72	(2006.01)

【F I】

C 07 D	237/16	C S P
A 61 K	31/53	Z N A
A 61 P	5/14	
A 61 P	3/04	
A 61 P	3/06	
A 61 P	3/10	
A 61 P	1/16	
A 61 P	19/08	
A 61 P	9/10	1 0 1
A 61 P	9/00	
A 61 P	25/14	
A 61 P	35/00	
A 61 P	25/28	
A 61 P	27/16	
A 61 P	25/18	
A 61 P	25/00	
C 07 D	403/12	
C 07 B	61/00	3 0 0
C 07 B	51/00	D
C 07 K	14/72	

【手続補正書】

【提出日】平成28年9月9日(2016.9.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

$\theta =$ 約 10.5°、18.7°、22.9°、23.6° 及び 24.7° にピークを含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする。

好ましくは、更に $\theta =$ 約 8.2°、11.2°、15.7°、16.4°、17.7°、30.0° 及び 32.2° にピークを含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする。

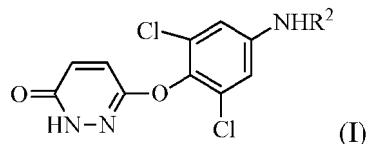
及び、より好ましくは、図 1 に示すものと実質的に同様の粉末 X 線回折パターンを特徴とする。

$2 - (3, 5 - \text{ジクロロ}-4 - ((5 - \text{イソプロピル}-6 - \text{オキソ}-1, 6 - \text{ジヒドロ}\text{ピリダジン}-3 - \text{イル})\text{オキシ})\text{フェニル}) - 3, 5 - \text{ジオキソ}-2, 3, 4, 5 - \text{テトラヒドロ}-1, 2, 4 - \text{トリアジン}-6 - \text{カルボニトリル}$ (「化合物 A」) の形態 (形態 I)。

【請求項2】

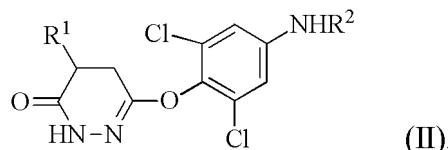
(a) $R^1 M g X$ 又は $R^1 Li$ を式 (I) :

【化1】



の化合物と接触させ、式 (II) :

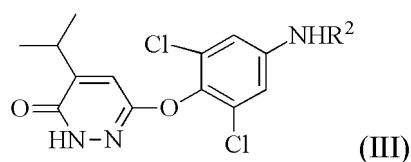
【化2】



の化合物を形成する工程 (上記各式中、 R^1 はイソプロピル又はイソプロペニルであり、 X はハロであり、 R^2 は H 又はアミン保護基である。) と;

(b) R^1 がイソプロペニルである場合には塩基の存在下、又は R^1 がイソプロピルである場合には酸化剤の存在下で式 (II) の化合物を式 (III) の化合物を式 (III) :

【化3】



の化合物に変換する工程を含む合成方法。

【請求項3】

(c) 式 (III) の化合物のアミン保護基 R^2 が、存在する場合にはこれを除去し、 $6 - (4 - \text{アミノ}-2, 6 - \text{ジクロロフェノキシ}) - 4 - \text{イソプロピルピリダジン}-3 -$

2H^- -オンを形成する工程を更に含む、請求項²に記載の方法。

【請求項4】

R^1 をイソプロペニルとし、及び X を Br として R^1MgX を式(I)の化合物と接触させることにより工程(a)を実施する、請求項²に記載の方法であって、

好ましくは、THFと式(I)の化合物の体積対重量比が、7~15となるTHF中で工程(a)を実施し、

及び/又は、ルイス酸の存在下で工程(a)を実施し、

及び、好ましくは、前記ルイス酸が、ハロゲン化リチウムであるか；

又は、 R^1 をイソプロピルとし、及び X を Cl として R^1MgX を式(I)の化合物と接触させることにより工程(a)を実施し、

好ましくは、THFと式(I)の化合物の体積対重量比が、7~30となるTHF中で工程(a)を実施する、前記方法。

【請求項5】

工程(b)における前記塩基が、金属水酸化物である、請求項²に記載の方法であって、

好ましくは、前記金属水酸化物が、水酸化カリウムであり、

及び/又は、工程(b)における前記酸化剤が臭素であり、酸の存在下で工程(b)を実施する、前記方法。

【請求項6】

R^2 が、アセチル又はベンゾイルである、請求項²に記載の方法であって、

好ましくは、 R^2 が、ベンゾイルである、前記方法。

【請求項7】

3,6-ジクロロピリダジンを2,6-ジクロロ-4-アミノフェノールと接触させて3,5-ジクロロ-4-((6-クロロピリダジン-3-イル)オキシ)アニリンを形成し、3,5-ジクロロ-4-((6-クロロピリダジン-3-イル)オキシ)アニリンを加水分解し、加水分解の前又は後に3,5-ジクロロ-4-((6-クロロピリダジン-3-イル)オキシ)アニリンのアミン基を保護して式(I)の化合物を形成することにより、式(I)の化合物を提供する工程を更に含む、請求項²に記載の方法であって、

及び、場合によって、工程(a)の前に式(I)の化合物を80~100の温度の酸性溶液中で精製する工程を更に含み、

好ましくは、3,6-ジクロロピリダジンを2,6-ジクロロ-4-アミノフェノールと接触させる工程を極性非プロトン性溶媒中で塩基の存在下に60~120の反応温度にて実施する、前記方法。

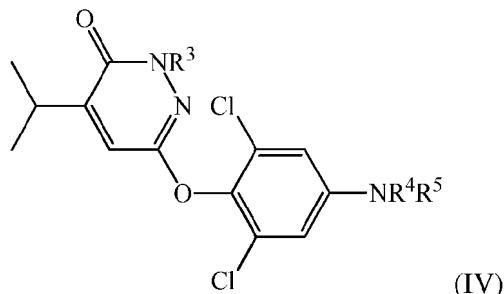
【請求項8】

前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルアセトアミド(DMAC)であり、前記塩基が Cs_2CO_3 であり、前記反応温度が約65である、請求項⁷に記載の方法。

【請求項9】

更に、(d)6-(4-アミノ-2,6-ジクロロフェノキシ)-4-イソプロピルピリダジン-3(2H)-オンを式(IV)：

【化4】



[式中、

R^3 は H 又は CH_2R_a であり、前記式中、 R_a はヒドロキシリル基、O 結合型アミノ酸、 $-OP(O)(OH)_2$ 又は $-OC(O)-R_b$ であり、 R_b は低級アルキル基、アルコキシ基、アルキル酸、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基又は $-(CH_2)_n-$ ヘテロアリール基であり、及び n は 0 又は 1 であり；

R^4 は H であり；並びに

R^5 は CH_2COOH 、 $C(O)CO_2H$ 、又はそのエステルもしくはアミドであり、あるいは R^4 と R^5 は一緒にになって $-N=C(R_c)-C(O)-NH-C(O)-$ であり、前記式中、 R_c は H 又はシアノ基である。] の化合物に変換する工程を更に含む、請求項 3 に記載の方法であって、

好ましくは、式 (IV) の化合物が、 $2-(3,5-\text{ジクロロ}-4-((5-\text{イソプロピル}-6-\text{オキソ}-1,6-\text{ジヒドロピリダジン}-3-\text{イル})\text{オキシ})\text{フェニル})-3,5-\text{ジオキソ}-2,3,4,5-\text{テトラヒドロ}-1,2,4-\text{トリアジン}-6-\text{カルボニトリル}$ (「化合物 A」) であり、 $6-(4-\text{アミノ}-2,6-\text{ジクロロフェノキシ})-4-\text{イソプロピルピリダジン}-3(2H)-\text{オン}$ を ($2-\text{シアノアセチル}$) カルバミン酸エチル及び金属亜硝酸塩と接触させた後、DMAC 中にて酢酸カリウムで処理することにより工程 (d) を実施し；

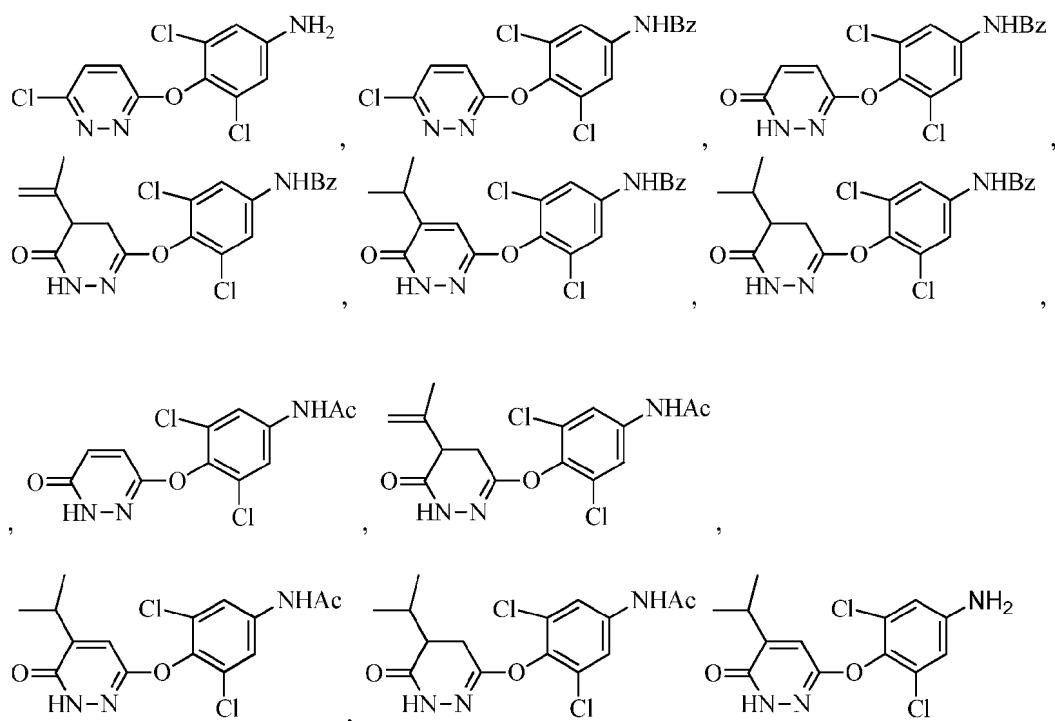
及び、より好ましくは、更に、 $2 = \text{約 } 10.5^\circ, 18.7^\circ, 22.9^\circ, 23.6^\circ$ 及び 24.7° にピークを含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする、 $2-(3,5-\text{ジクロロ}-4-((5-\text{イソプロピル}-6-\text{オキソ}-1,6-\text{ジヒドロピリダジン}-3-\text{イル})\text{オキシ})\text{フェニル})-3,5-\text{ジオキソ}-2,3,4,5-\text{テトラヒドロ}-1,2,4-\text{トリアジン}-6-\text{カルボニトリル}$ (「化合物 A」) の 1 形態 (形態 I) を形成する工程を含む、前記方法。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の形態と医薬として許容可能な担体を含有する医薬組成物。

【請求項 11】

【化 6】

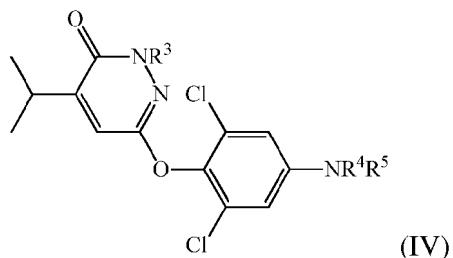


及びその塩から選択される化合物。

【請求項 12】

その治療を必要とする対象における甲状腺ホルモン不応症 (RTI) の治療に使用するための医薬組成物であって、治療有効量の式 (IV) :

【化7】



[式中、

R^3 は H 又は $C H_2 R_a$ であり、前記式中、 R_a はヒドロキシル基、O 結合型アミノ酸、-OP(O)(OH)₂ 又は -OC(O)-R_b であり、 R_b は低級アルキル基、アルコキシ基、アルキル酸、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基又は $(CH_2)_n$ -ヘテロアリール基であり、及び n は 0 又は 1 であり；

R^4 は H であり；並びに

R^5 は $C H_2 COOH$ 、 $C(O)CO_2H$ 、又はそのエステルもしくはアミドであり、あるいは R^4 と R^5 は一緒になり、-N=C(R_c)-C(O)-NH-C(O)- であり、前記式中、 R_c は H 又はシアノ基である。] の化合物を含有しており；

前記対象が少なくとも 1 力所の TR 突然変異をもち、

好みしくは、前記化合物が、2-(3,5-ジクロロ-4-((5-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル(「化合物 A」)であり、

及び／または、好みしくは、前記対象が、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪肝、骨疾患、甲状腺系変性、アテローム性動脈硬化症、心血管障害、頻脈、多動行動、甲状腺機能低下症、甲状腺腫、注意欠陥多動性障害、学習障害、精神遅滞、難聴、骨年齢遅延、神経もしくは精神疾患又は甲状腺癌をもち、

及び／または、好みしくは、前記 TR 突然変異が、配列番号 1 のアミノ酸位置 234 位における野生型残基アラニン(A)からスレオニン(T)への置換(A234T)；配列番号 1 のアミノ酸位置 243 位における野生型残基アルギニン(R)からグルタミン(Q)への置換(R243Q)；配列番号 1 のアミノ酸位置 316 位における野生型残基アルギニン(R)からヒスチジン(H)への置換(R316H)；及び配列番号 1 のアミノ酸位置 317 位における野生型残基アラニン(A)からスレオニン(T)への置換(A317T)から構成される群から選択される、前記 RTH 治療のための医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の形態の製造方法であって、溶媒と、化合物 A を含有する試料を含む混合物を第 1 の温度に加熱する工程と；前記混合物を前記第 1 の温度よりも低い第 2 の温度まで冷却し、請求項 1 に記載の形態を得る工程を含み、前記溶媒がエタノール、イソプロパノール、メチルイソブチルケトン及びその組合せから選択され；

好みしくは、(i) 前記第 1 の温度が、約 60 ~ 約 80 であり、

及び／又は、(ii) 前記第 2 の温度が、約 0 ~ 約 60 であり、

好みしくは、前記第 2 の温度が、約 40 ~ 約 60 であり；

及び／又は、(iii) 前記溶媒が、エタノール又はメチルイソブチルケトンである、前記方法。

【請求項 14】

化合物 A を含有する試料が、化合物 A の溶媒和物を含む、請求項 1 に記載の方法であって、

好みしくは、化合物 A の前記溶媒和物が、エタノール溶媒和物、メチルイソブチルケト

ン溶媒和物、N,N-ジメチルアセトアミド溶媒和物又は水和物である、前記方法。

【請求項 15】

請求項1に記載の形態の形態の製造方法であって、
エタノールと、化合物Aを含有する試料を含む混合物を第1の温度に加熱する工程と；
前記混合物を前記第1の温度よりも低く且つ約40℃よりも高い第2の温度まで冷却する
工程と；
前記混合物を40℃以上の温度で濾過し、フィルターケーキを得る工程と；
前記フィルターケーキを約40℃以上の温度にてエタノールでリヌスし、リヌスしたフィ
ルターケーキを得る工程と；
前記リヌスしたフィルターケーキを約40℃以上の温度で乾燥し、請求項1に記載の形態
を得る工程
を含む、前記方法。