

【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 0 7 D 237/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 27/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

C 0 7 B 51/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/72 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 237/16 C S P

A 6 1 K 31/53 Z N A

A 6 1 P 5/14

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/00

C 0 7 D 403/12

C 0 7 B 61/00 3 0 0

C 0 7 B 51/00 D

C 0 7 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】

2 = 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 2 = 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、

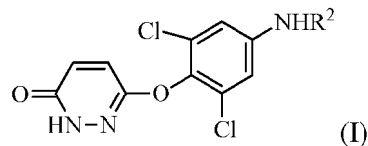
及び、より好ましくは、図 1 に示すものと実質的に同様の粉末 X 線回折パターンを特徴とする、

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((5 - イソプロピル - 6 - オキシ - 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」) の形態 (形態 I)。

【請求項 2】

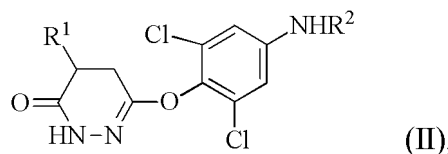
(a) $R^1 MgX$ 又は $R^1 Li$ を式 (I) :

【化 1】



の化合物と接触させ、式 (II) :

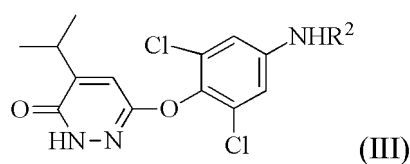
【化 2】



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 はハロゲンであり、 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) :

【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 - 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 (

2 H) - 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 $R^1 Mg X$ 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 $R^1 Mg X$ 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。

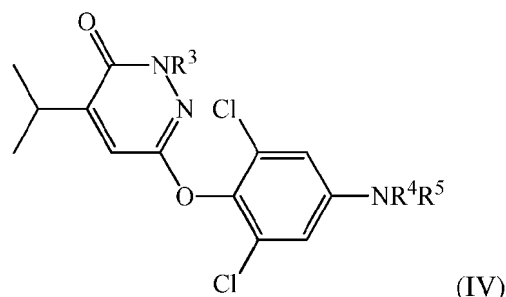
【請求項 8】

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 (2 H) - 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 - 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、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 (2 - 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；

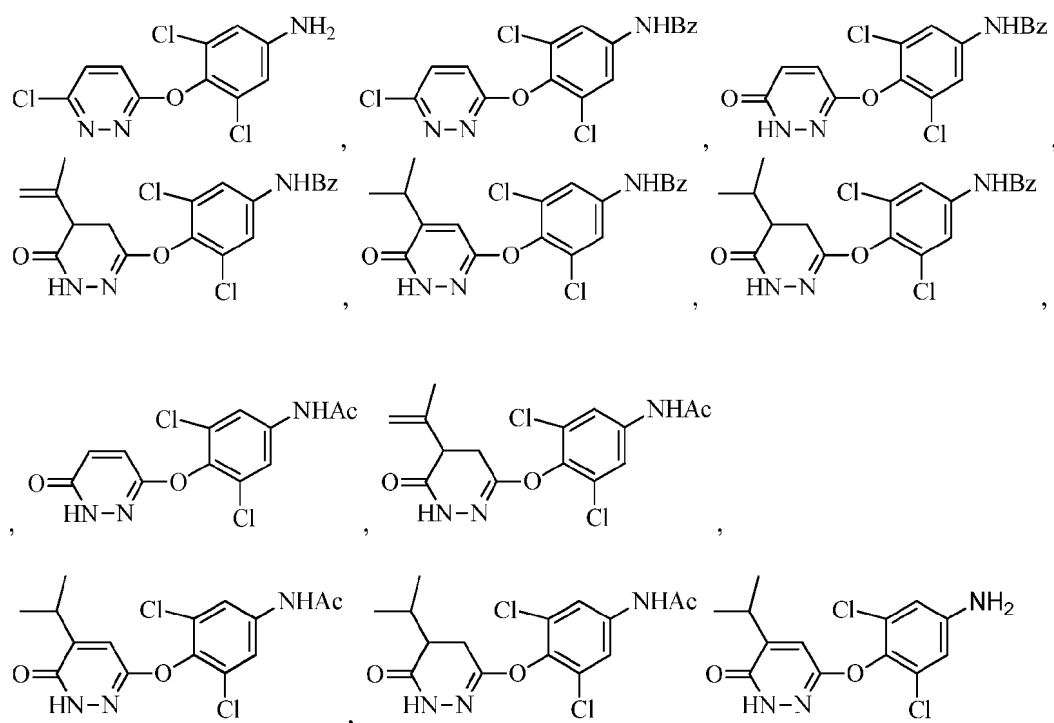
及び、より好ましくは、更に、2 = 約 10.5° 、 18.7° 、 22.9° 、 23.6° 及び 24.7° にピークを含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする、2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ((5 - イソプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボニトリル (「化合物 A」) の 1 形態 (形態 I) を形成する工程を含む、前記方法。

【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む医薬組成物。

【請求項 11】

【化 6】

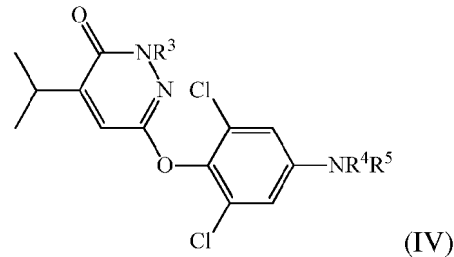


及びその塩から選択される化合物。

【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 (RTH) 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 CH_2R_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 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 カ所の TR 突然変異をもち、

好ましくは、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、好ましくは、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、好ましくは、前記 TR 突然変異が、配列番号 1 のアミノ酸位置 2 3 4 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 (A 2 3 4 T) ；配列番号 1 のアミノ酸位置 2 4 3 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 (R 2 4 3 Q) ；配列番号 1 のアミノ酸位置 3 1 6 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 (R 3 1 6 H) ；及び配列番号 1 のアミノ酸位置 3 1 7 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 (A 3 1 7 T) から構成される群から選択される、前記 R T H 治療のための医薬組成物。

【請求項 1 3】

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；

好ましくは、(i) 前記第 1 の温度が、約 60 ～ 約 80 であり、

及び / または、(i i) 前記第 2 の温度が、約 0 ～ 約 60 であり、

好ましくは、前記第 2 の温度が、約 40 ～ 約 60 であり；

及び / または、(i i i) 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 1 4】

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 3 に記載の方法であって、

好ましくは、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

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ンスし、リンスしたフィルターケーキを得る工程と；
前記リン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。