



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2895466 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 237/16 (2006.01)**  
**A61K 31/50 (2006.01)**  
**A61P 3/00 (2006.01)**  
**A61P 9/00 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

- (45) Translation Published 2020.08.24
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.03.25
- (86) European Application Nr. 13837402.0
- (86) European Filing Date 2013.09.17
- (87) The European Application's Publication Date 2015.07.22
- (30) Priority 2012.09.17, US, 201261702137 P  
2013.03.15, US, 201361790432 P
- (84) Designated Contracting States: AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
- (73) Proprietor Madrigal Pharmaceuticals, Inc., 200 Barr Harbor Drive Suite 200, West Conshohocken, PA 19428, USA  
F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
- (72) Inventor HESTER, D., Keith, 433 Delaware Avenue, Delmar, NY 12054, USA  
DUGUID, Robert, J., 68 Patterson Drive, Glenmont, NY 12077, USA  
KELLY, Martha, 1475 Little Creek Lane, Collegeville, PA 19426, USA  
CHASNOFF, Anna, 1 Tree Frog Lane, Altamont, NY 12009, USA  
DONG, Gang, 8 Bossi Lane, Schenectady, NY 12303, USA  
CROW, Edwin, L., 11 Arroyo Pequeno, Santa Fe, NM 87506, USA  
TAUB, Rebecca, 1218 Valley Road, Villanova, PA 19085, USA  
REYNOLDS, Charles, H., 171 Forest Trail Drive, Lansdale, PA 19446, USA  
CHOI, Duk, Soon, 5 Flanders-drakestown Road, Flanders, NJ 07836, USA  
SHU, Lianhe, 23 Charles Street, Livingston, NJ 07039, USA  
WANG, Ping, 55 Montclair Avenue, Nutley, NJ 07110, USA
- (74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge
- 
- (54) Title **METHOD OF SYNTHESIZING THYROID HORMONE ANALOGS AND POLYMORPHS THEREOF**
- (56) References Cited: WO-A1-2007/009913  
WO-A1-2009/037172

US-B2- 7 807 647

CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2\_5

HICKEY, DEIRDRE M. B. ET AL.: 'Synthesis of Thyroid Hormone Analogues. Part 3. Iodonium Salt Approaches to SK&F L-94901' J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I 1988, pages 3103 - 3111, XP001084408

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

## PATENTKRAV:

1. Morfisk form av 2-(3,5-diklor-4-((5-isopropyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)oksy)fenyl)-3,5-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karbonitril («forbindelse A») (form I) karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som inkluderer topper ved  
5 ca. 10,5, 18,7, 22,9, 23,6, og 24,7 grader 2 $\theta$ .
2. Den morfiske formen ifølge krav 1, hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret videre inkluderer topper ved omtrent 8,2, 11,2, 15,7, 16,4, 17,7, 30,0 og 32,2 grader 2 $\theta$ .
- 10 3. Den morfiske formen ifølge krav 1 eller 2, hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret er i det vesentlige likt det som er angitt i FIG. 1.
4. Den morfiske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori den morfiske formen har en renhet på mer enn 91 %, mer enn 92,5 %, mer enn 95 %, mer enn 96 %, mer enn  
15 97 %, mer enn 97,5 %, mer enn 98 % eller mer enn 99 %.
5. Farmasøytisk sammensetning omfattende en morfisk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 20 6. Den morfiske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en resistens mot skjoldbruskhormon (RTH) hos et individ som har behov derav, hvori individet har minst én TR $\beta$ -mutasjon.
7. Fremgangsmåte for å fremstille den morfiske formen ifølge et hvilket som helst av  
25 kravene 1–4, fremgangsmåten omfattende:
  - oppvarming av en blanding omfattende et løsningsmiddel og en prøve som inneholder forbindelse A ved en første temperatur, og
  - avkjøling av blandingen til en andre temperatur som er lavere enn den første temperaturen for å oppnå den morfiske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori  
30 løsningsmidlet er etanol, isopropanol eller en kombinasjon derav.
8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori den første temperaturen er mellom ca. 60 °C og ca. 80 °C.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 7 eller 8, hvori den andre temperaturen er mellom ca. 0 °C og ca. 60 °C.
10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori den andre temperaturen er mellom ca. 40 °C og ca. 60 °C.
11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 7–10, hvori løsningsmidlet er etanol.
12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 7–10, hvori løsningsmidlet er isopropanol.
13. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 7–12, hvori prøven som inneholder forbindelse A omfatter et solvat av forbindelse A.
14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori solvatet av forbindelse A er et etanolsolvat, et metylisobutylketonsolvat, et A,A-dimetylacetamidsolvat eller et hydrat.
15. Fremgangsmåte for å fremstille en morfisk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, fremgangsmåten omfattende:
- oppvarming av en blanding omfattende etanol og en prøve som inneholder forbindelse A ved en første temperatur;
  - avkjøling av blandingen til en andre temperatur som er lavere enn den første temperaturen, men høyere enn ca. 40 °C;
  - filtrering av blandingen ved en temperatur ikke lavere enn ca. 40 °C for å oppnå en filterkake;
  - skylning av filterkaken ved en temperatur ikke lavere enn 40 °C med etanol for å oppnå en skyllet filterkake; og
  - tørking av filterkaken ved en temperatur ikke lavere enn 40 °C for å oppnå den morfiske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4.