

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 907 926**

(51) Int. Cl.:

C07D 237/16 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2013 E 20157696 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.11.2021 EP 3689853**

(54) Título: **Procedimiento para sintetizar análogos de hormonas tiroideas y polimorfos de los mismos**

(30) Prioridad:

17.09.2012 US 201261702137 P
15.03.2013 US 201361790432 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.04.2022

(73) Titular/es:

MADRIGAL PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
200 Barr Harbor Drive, Suite 200
West Conshohocken, PA 19428, US y
F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. (50.0%)

(72) Inventor/es:

HESTER, D. KEITH;
DUGUID, ROBERT J.;
KELLY, MARTHA;
CHASNOFF, ANNA;
DONG, GANG;
CROW, EDWIN L.;
TAUB, REBECCA;
REYNOLDS, CHARLES H.;
CHOI, DUK SOON;
SHU, LIANHE y
WANG, PING

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 907 926 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para sintetizar análogos de hormonas tiroideas y polimorfos de los mismos

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud provisional estadounidense No. 61/702 137, presentada el 17 de septiembre de 2012 y la solicitud provisional estadounidense No. 61/790 432, presentada el 15 de marzo de 2013.

Listado de secuencias

Archivo de texto "41245-522001WO_ST25.txt", creado el 16 de septiembre de 2013, 4 KB.

Antecedentes

10 Las hormonas tiroideas son críticas para el crecimiento y desarrollo normales y para mantener la homeostasis metabólica (Paul M. Yen, *Physiological reviews*, Vol. 81 (3): pp. 1097-1126 (2001)). Los niveles circulantes de hormonas tiroideas están estrechamente regulados por mecanismos de retroalimentación en el eje hipotálamo/hipófisis/tiroídes (HPT). La disfunción tiroidea que conduce al hipotiroidismo o hipertiroidismo demuestra claramente que las hormonas tiroideas ejercen profundos efectos sobre la función cardíaca, el peso corporal, el 15 metabolismo, la tasa metabólica, la temperatura corporal, el colesterol, los huesos, los músculos y el comportamiento.

20 La actividad biológica de las hormonas tiroideas está mediada por receptores de hormonas tiroideas (TR o THR) (M. A. Lazar, *Endocrine Reviews*, Vol. 14: pp. 348-399 (1993)). Los TR pertenecen a la superfamilia conocida como receptores nucleares. Los TRs forman heterodímeros con el receptor de retinoides que actúan como factores de transcripción inducibles por ligando. Los TR tienen un dominio de unión a ligando, un dominio de unión a ADN y un dominio amino terminal, y regulan la expresión génica a través de interacciones con elementos de respuesta de ADN y con diversos co-represores y co-activadores nucleares. Los receptores de la hormona tiroidea se derivan de dos genes separados, α y β . Estos productos génicos distintos producen múltiples formas de sus respectivos receptores a través del tratamiento diferencial de ARN. Las principales isoformas del receptor de tiroídes son $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$. Los 25 receptores de la hormona tiroidea $\alpha 1$, $\beta 1$ y $\beta 2$ se unen a la hormona tiroidea. Se ha demostrado que los subtipos de receptores de hormona tiroidea pueden diferir en su contribución a respuestas biológicas particulares. Estudios recientes sugieren que $TR\beta 1$ desempeña un papel importante en la regulación de TRH (hormona liberadora de tirotropina) y en la regulación de las acciones de la hormona tiroidea en el hígado. $TR\beta 2$ desempeña un papel importante en la regulación de la TSH (hormona estimulante de la tiroídes) (Abel et al., *J. Clin. Invest.*, Vol. 104: págs. 291-300 (1999)). $TR\beta 1$ desempeña un papel importante en la regulación de la frecuencia cardíaca (B. Gloss et. Al. 30 *Endocrinología*, vol. 142: pp. 544-550 (2001); C. Johansson et. al., *Am. J. Physiol.*, Vol. 275: pp. R640-R646 (1998)).

35 Se han realizado esfuerzos para sintetizar análogos de la hormona tiroidea que exhiben una mayor selectividad beta del receptor de la hormona tiroidea y/o acción selectiva del tejido. Tales miméticos de la hormona tiroidea pueden producir reducciones deseables en el peso corporal, lípidos, colesterol y lipoproteínas, con un impacto reducido sobre la función cardiovascular o la función normal del eje hipotálamo/hipófisis/tiroídes (véase, por ejemplo, Joharapurkar et al., *J. Med. Chem.*, 2012, 55 (12), pp 5649-5675). El desarrollo de análogos de la hormona tiroidea que evitan los efectos indeseables del hipertiroidismo y el hipotiroidismo mientras mantienen los efectos beneficiosos de las 40 hormonas tiroideas abriría nuevas vías de tratamiento para pacientes con enfermedades metabólicas como la obesidad, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la diabetes y otros trastornos y enfermedades como esteatosis hepática y NASH, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, hipotiroidismo, cáncer de tiroídes, enfermedades de la tiroídes, resistencia a la hormona tiroidea y trastornos y enfermedades relacionados.

45 La presente invención, en parte, proporciona procedimientos para sintetizar análogos de hormona tiroidea tales como compuestos de piridazinona. Un procedimiento ideal para sintetizar los análogos de la hormona tiroidea, por ejemplo, proporcionaría compuestos del producto con alta pureza y alto rendimiento. La presente invención está dirigida a proporcionar una o más de estas características deseables.

45 Resumen de la divulgación

La presente invención proporciona una forma mórifica de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A") para su uso en un procedimiento de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesita, en donde la forma mórifica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 10,5, 18,7, 22,9, 23,6 y 24,7 grados 20.

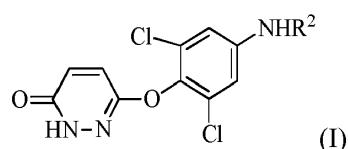
50 La presente invención también proporciona una forma mórifica de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A") para su uso en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad del hígado graso en un sujeto que lo necesita, en donde la forma mórifica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 10,5, 18,7, 22,9, 23,6 y 24,7 grados 20.

La presente invención proporciona además una forma mórfica de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A") para su uso en un procedimiento de tratamiento de hipercolesterolemia en un sujeto que lo necesita, en donde la forma mórfica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 10,5, 18,7, 22,9, 23,6 y 24,7 grados 2θ.

La presente divulgación describe un procedimiento sintético, que puede usarse para preparar 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxy)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona ("Int. 7"), un compuesto que es útil como intermediario para elaborar compuestos de piridazinona como análogos de la hormona tiroidea, como sigue:

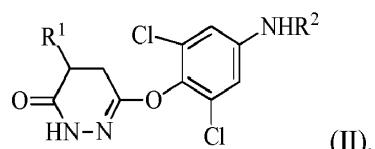
(a) poner en contacto R^1MgX o R^1Li con un compuesto de Fórmula (I):

10



para formar un compuesto de Fórmula (II):

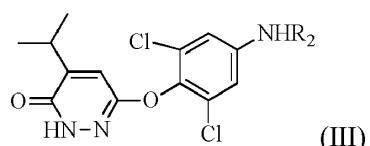
15



en la que R^1 es isopropilo o isopropenilo, X es halo y R^2 es H o un grupo protector de amina; y

(b) convertir el compuesto de Fórmula (II) en un compuesto de Fórmula (III):

20



en presencia de una base cuando R^1 es isopropenilo o en presencia de un agente oxidante cuando R^1 es isopropilo.

En la etapa (a), el disolvente puede ser un disolvente orgánico aprótico, como THF, éter dietílico, tolueno o dioxano, la temperatura de reacción puede ser 0-60 °C, 20-50 °C, 30-45 °C, o 35-45 °C; el tiempo de reacción puede ser de 10 min a 10 horas, 1-8 horas o 3-5 horas, y la cantidad del reactivo de Grignard (R^1MgX) puede ser de 3-10 equivalentes o 3-6 equivalentes del compuesto de Fórmula (I).

En la etapa (b), la base se usa para isomerizar el compuesto de Fórmula (II). Puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, piridina, KOH, NaOH y carbonatos. La isomerización también se puede lograr en otras condiciones, por ejemplo, tratamiento con un ácido o calentamiento en un disolvente aprótico.

Además, en la etapa (b), el agente oxidante no está particularmente limitado. Por ejemplo, uno puede usar bromo en ácido acético o ácido propiónico.

Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero no se limitan a, alquilo sustituido, acilo (por ejemplo, benzoilo o acetilo) y sililo. Los grupos protectores de hidroxi y amina se han discutido en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* [Grupos protectores en síntesis orgánica], 2^a. Ed., John Wiley and Sons (1991).

La etapa (a) puede realizarse poniendo en contacto R^1MgX con el compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 es isopropenilo y X es Br. El disolvente usado en esta reacción puede ser THF con una relación de volumen a peso de THF con respecto al compuesto de Fórmula (I) que varía entre 7 y 30 (o entre 7 y 15). Esta etapa puede realizarse en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, un haluro de litio).

- 5 La etapa (a) puede realizarse poniendo en contacto R^1MgX con el compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 es isopropilo y X es Cl. El disolvente usado en esta reacción puede ser THF con una relación de volumen a peso de THF con respecto al compuesto de Fórmula (I) que varía entre 7 y 30 (o entre 7 y 15). Esta etapa se puede realizar en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, un haluro de litio).

La base en la etapa (b) puede ser un hidróxido metálico (por ejemplo, hidróxido de potasio).

- 10 El agente oxidante en la etapa (b) puede ser bromo y la etapa (b) puede realizarse en presencia de un ácido.

El grupo R^2 en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) puede ser acetilo o benzoilo. R^2 puede ser benzoilo.

- 15 El procedimiento puede comprender además proporcionar el compuesto de Fórmula (I) poniendo en contacto 3,6-dicloropiridazina con 2,6-dicloro-4-aminofenol para formar 3,5-dicloro-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)anilina, hidrolizando 3,5-dicloro-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)anilina y protegiendo el grupo amina de 3,5-dicloro-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)anilina antes o después de la hidrólisis para formar el compuesto de Fórmula (I). El contacto de 3,6-dicloropiridazina con 2,6-dicloro-4-aminofenol se realiza en un disolvente aprotólico polar (por ejemplo, dimetilacetamida (DMAC)) en presencia de una base (por ejemplo, CS_2CO_3) a una temperatura de reacción entre 60 y 120 °C (por ejemplo, aproximadamente 65 °C). Además, se puede incluir una etapa de purificación. Es decir, antes de la etapa (a), el compuesto de la Fórmula (I) puede ser purificado en una solución ácida a una temperatura entre 80 y 100 °C.

- 20 El procedimiento puede comprender además la etapa (c) cuando está presente, eliminando el grupo protector de amina R^2 del compuesto de Fórmula (III) para formar 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona.

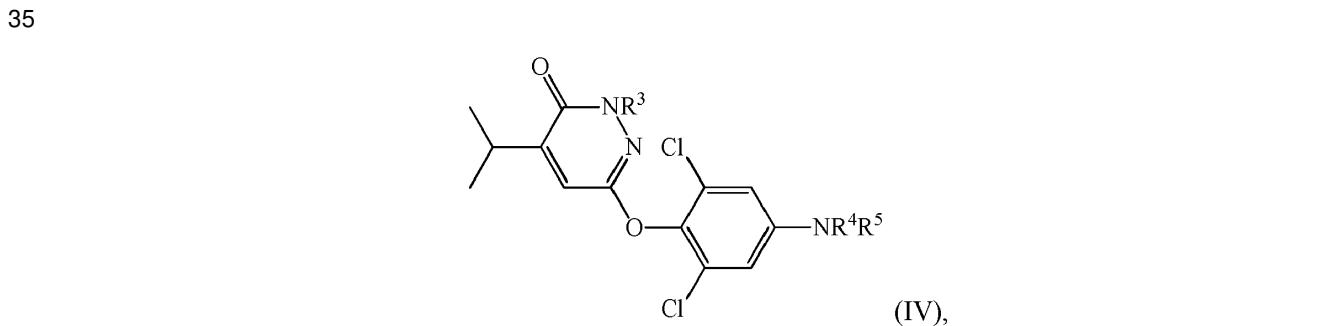
- 25 El compuesto, por ejemplo, Int. 7, realizado por el procedimiento descrito en este documento, puede tener una pureza de más de 85%; por ejemplo, de más de 86%, de más de 90%, de más de 92,5%, de más de 95%, de más de 96%, de más de 97%, de más de 97,5%, de más de 98%, de más de 98,5%, de más de 99%, de más de 99,2%, de más de 99,5% o de más de 99,8%.

- 30 El compuesto, es decir, 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona, preparado por el procedimiento descrito en este documento puede tener menos del 1,5% de 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-5-isopropilpiridazin-3(2H)-ona; por ejemplo, menos del 1,0% de 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-5-isopropilpiridazin-3(2H)-ona, o menos del 0,5% de 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-5-isopropilpiridazin-3(2H)-ona.

- 35 El compuesto preparado mediante el procedimiento descrito anteriormente puede estar libre de 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-5-isopropilpiridazin-3(2H)-ona.

El procedimiento sintético descrito en este documento puede comprender además la siguiente etapa para sintetizar compuestos de piridazinona como análogos de la hormona tiroidea:

(d) convertir 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona en el compuesto de Fórmula (IV):



en donde

- 40 R^3 es H o CH_2R_a , en donde R_a es hidroxilo, aminoácido unido a O, $-OP(O)(OH)_2$ u $-OC(O)-R_b$, donde R_b es alquilo inferior, alcoxi, ácido de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o $-(CH_2)_n$ -heteroarilo y n es 0 o 1;

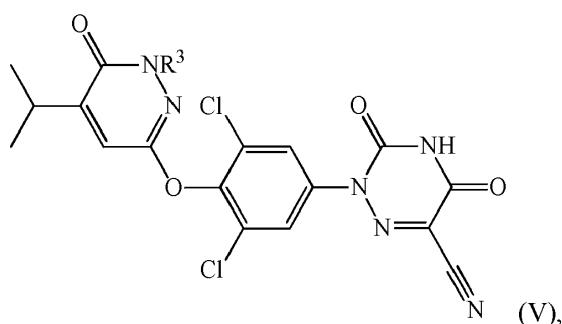
R^4 es H y R^5 es CH_2COOH , $C(O)CO_2H$, o un éster o amida del mismo, o R^4 y R^5 juntos son $-N=C(R_c)-C(O)-NHC(O)-$; en donde R_c es H o ciano.

El compuesto de Fórmula (IV) puede ser 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A") y la etapa anterior puede realizarse contactando 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxy)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona con (2-cianoacetil)carbamato de etilo y un nitrito metálico seguido de tratamiento con acetato de potasio en DMAc.

- 5 El procedimiento puede comprender además formar una forma mórfica de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A") (Forma I) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 10,5, 18,7, 22,9, 23,6 y 24,7 grados θ .

El compuesto de Fórmula (IV) puede ser de Fórmula (V)

10



- 15 en donde R^3 es CH_2R_a , y la etapa (d) se realiza contactando 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxy)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona con (2-cianoacetil)carbamato de etilo seguido de tratamiento con acetato de potasio en DMAc para formar 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A") y convertir el Compuesto A en el compuesto de Fórmula (V) de una manera adecuada, por ejemplo, usando una de las técnicas descritas en la Patente de Estados Unidos 8 076 334.

- 20 El compuesto de Fórmula (IV), por ejemplo, 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A"), fabricado por el procedimiento descrito en el presente documento, puede tener una pureza de más de 85%; por ejemplo, de más de 86%, de más de 90%, de más de 92,5%, de más de 95%, de más de 96%, de más de 97%, de más de 97,5%, de más de 98%, de más de 98,5%, de más de 99%, de más de 99,2%, de más de 99,5% o de más de 99,8%. Por ejemplo, el contenido de impurezas (es decir, cualquier componente de la composición producida por el procedimiento descrito en el presente documento, que no sea el compuesto de Fórmula (IV), como subproductos, material de partida, residuos de disolventes, metales pesados, etc.) puede ser de menos del 15%, menos del 14%, menos del 10%, menos del 8%, menos del 5%, menos del 4%, menos del 3%, menos del 2%, menos del 1,5%, menos del 1%, menos del 0,8%, de menos de 0,5% o de menos de 0,2%.

- 30 El compuesto de Fórmula (IV) preparado por el procedimiento descrito en el presente documento puede ser el Compuesto A en la Forma I, y puede tener una pureza de más de 85%; por ejemplo, de más de 86%, de más de 90%, de más de 92,5%, de más de 95%, de más de 96%, de más de 97%, de más de 97,5%, de más de 98%, de más de 98,5%, de más de 99%, de más de 99,2%, de más de 99,5% o de más de 99,8%. Por ejemplo, el contenido de impurezas (es decir, cualquier componente de la composición producida por el procedimiento descrito en el presente documento, que no sea el Compuesto A, como subproductos, material de partida, residuos de disolventes, metales pesados, etc.) puede ser de menos de 15%, menos del 14%, menos del 10%, menos del 8%, menos del 5%, menos del 4%, menos del 3%, menos del 2%, menos del 1,5%, menos del 1%, menos del 0,8%, menos del 0,5% o menos del 0,2%.

- 40 El compuesto de Fórmula (IV) preparado por el procedimiento descrito en este documento puede ser el Compuesto A en la Forma I, y la Forma I puede tener una pureza de más de 85%; por ejemplo, de más de 86%, de más de 90%, de más de 92,5%, de más de 95%, de más de 96%, de más de 97%, de más de 97,5%, de más de 98%, de más de 98,5%, de más de 99%, de más de 99,2%, de más de 99,5% o mayor de 99,8%. Por ejemplo, el contenido de impurezas (es decir, cualquier componente de la composición producida por el procedimiento descrito en el presente documento, que no sea la Forma I, como otras formas mórficas del Compuesto A, subproductos, material de partida, residuos de disolventes, metales pesados, etc.) puede ser de menos de 15%, de menos de 14%, de menos de 10%, de menos de 8%, de menos de 5%, de menos de 4%, de menos de 3%, de menos de 2%, de menos de 1,5%, de menos de 1%, de menos del 0,8%, de menos del 0,5% o de menos del 0,2%.

- 45 La composición que comprende un compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, preparado por el procedimiento descrito en el presente documento, tiene menos del 1,5% (por ejemplo, menos del 1,0%, por ejemplo,

menos del 0,5%) del correspondiente regioisómero β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona (por ejemplo, 2-(3,5-dicloro-4-((4-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo, el regioisómero β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona del Compuesto A).

5 La composición que comprende un compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, preparado por el procedimiento descrito en el presente documento, puede estar libre del correspondiente regioisómero β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona (por ejemplo, 2-(3,5-dicloro-4-((4-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo, el regioisómero β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona del Compuesto A).

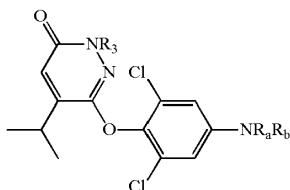
10 La composición que comprende un compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, preparado por el procedimiento descrito en el presente documento, puede tener menos del 1,5% (por ejemplo, menos del 0,1%) de metal pesado, por ejemplo, plata.

15 La composición que comprende un compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, preparado por el procedimiento descrito en este documento, está libre de metales pesados, por ejemplo, plata, oro o platino.

20 Los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento incluyen ventajas en comparación con los procedimientos anteriores, como los divulgados en la Patente de Estados Unidos 7 452 882. Por ejemplo, el rendimiento global de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A") aumenta considerablemente (por ejemplo, >40% frente a ~9%

25 cuando se elabora de acuerdo con el procedimiento divulgado en la Patente de Estados Unidos 7 452 882). Además, la regioselectividad de la síntesis es muy superior. Además, los nuevos procedimientos ofrecen un tratamiento más fácil, por ejemplo, filtraciones más fáciles. Por último, no se usan metales pesados en los procedimientos descritos en el presente documento para el Compuesto A. En comparación, se usó plata en la ruta descrita en la Patente de Estados Unidos 7 452 882, que requirió tratamiento de remediación con una resina.

30 En el presente documento se divulga una composición que comprende más del 85% de un compuesto de Fórmula (IV), menos del 1,5% del correspondiente regioisómero β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona (es decir,



25

), y/o tiene menos del 1,5 % de metales pesados.

30 El compuesto de Fórmula (IV), por ejemplo, el Compuesto A, puede tener una pureza de más de 85%, por ejemplo, de más de 86%, de más de 90%, de más de 92,5%, de más de 95%, de más de 96%, de más de 97%, de más de 97,5%, de más de 98%, de más de 98,5%, de más de 99%, de más de 99,2%, de más de 99,5% o de más de 99,8%. Por ejemplo, el contenido de impurezas (es decir, cualquier componente de una composición que comprende el compuesto de Fórmula (IV), que no sea el compuesto de Fórmula (IV), como subproductos, material de partida, residuos de disolventes, metales pesados, etc.) puede ser de menos de 15%, de menos de 14%, de menos de 10%, de menos de 8%, de menos de 5%, de menos de 4%, de menos de 3%, de menos de 2%, de menos de 1,5%, de menos de 1 %, de menos del 0,8%, de menos del 0,5% o de menos del 0,2%.

40 El compuesto de Fórmula (IV) puede ser el Compuesto A en la Forma I, y puede tener una pureza de más de 85%; por ejemplo, de más de 86%, de más de 90%, de más de 92,5%, de más de 95%, de más de 96%, de más de 97%, de más de 97,5%, de más de 98%, de más de 98,5%, de más de 99%, de más de 99,2%, de más de 99,5% o de más de 99,8%. Por ejemplo, el contenido de impurezas (es decir, cualquier componente de una composición que comprenda el Compuesto A, que no sea el Compuesto A, como subproductos, material de partida, residuos de disolventes, metales pesados, etc.) puede ser de menos de 15%, menos de 14 %, menos del 10%, menos del 8%, menos del 5%, menos del 4%, menos del 3%, menos del 2%, menos del 1,5%, menos del 1%, menos del 0,8%, menos del 0,5 %, o menos del 0,2%.

45 El compuesto de Fórmula (IV) puede ser el Compuesto A en la Forma I, y la Forma I puede tener una pureza de más de 85%; por ejemplo, de más de 86%, de más de 90%, de más de 92,5%, de más de 95 %, de más de 96%, de más de 97%, de más de 97,5%, de más de 98%, de más de 98,5%, de más de 99%, de más de 99,2%, de más de 99,5% o de más de 99,8%. Por ejemplo, el contenido de impurezas (es decir, cualquier componente de una composición que comprenda la Forma I, que no sea la Forma I, como otras formas mórficas del Compuesto A, subproductos, material de partida, residuos de disolventes, metales pesados, etc.) puede ser de menos del 15%, menos del 14%, menos del

10%, menos del 8%, menos del 5%, menos del 4%, menos del 3%, menos del 2%, menos del 1,5%, menos del 1%, menos del 0,8%, menos del 0,5% o menos del 0,2%.

5 El compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, puede tener menos del 1,5% (por ejemplo, menos del 1,0%; por ejemplo, menos del 0,5%) del correspondiente regiosómero β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona (por ejemplo, 2-(3,5-dicloro-4-((4-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrilo, el regiosómero β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona del Compuesto A).

El compuesto de Fórmula (IV), como el Compuesto A, puede estar libre del correspondiente regiosómero β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona (por ejemplo, 2-(3,5-dicloro-4-((4-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrilo, el regiosómero β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona del Compuesto A).

10 El compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, puede tener menos del 1,5% (por ejemplo, menos del 1,0%; por ejemplo, menos del 0,5%) de metal pesado, por ejemplo, plata, oro o platino.

El compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, preparado por el procedimiento descrito en el presente documento está libre de metales pesados, por ejemplo, plata.

15 También se describe en el presente documento una forma mórfica de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrilo ("Compuesto A") (Forma I) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") que incluye picos a aproximadamente 10,5, 18,7, 22,9, 23,6 y 24,7 grados 2 θ .

La Forma I puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye además picos a aproximadamente 8,2, 11,2, 15,7, 16,4, 17,7, 30,0 y 32,2 grados 2 θ .

20 La Forma I puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 8,2, 10,5, 18,7, 22,9, 23,6 y 24,7 grados 2 θ .

La Forma I puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 8,2, 10,5, 11,2, 15,7, 16,4, 17,7, 18,7, 22,9, 23,6 y 24,7 grados 2 θ .

25 La Forma I puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 8,2, 10,5, 11,2, 15,7, 16,4, 17,7, 18,7, 22,9, 23,6, 24,7, 30,0 y 32,2 grados 2 θ .

La Forma I puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1.

30 La presente divulgación también describe un procedimiento de preparación de la Forma I. El procedimiento comprende mezclar una muestra que contiene el Compuesto A (por ejemplo, preparación cruda o purificada del Compuesto A) con un disolvente orgánico, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), cetona (por ejemplo, metil isobutil cetona, es decir, MIBK), o una solución acuosa que incluye alcohol o cetona. Por ejemplo, la mezcla resultante (por ejemplo, una lechada o suspensión) que contiene el Compuesto A de partida y el disolvente puede calentarse a una primera temperatura, y luego enfriarse a una segunda temperatura que es inferior a la primera temperatura. Preferiblemente, el disolvente orgánico es etanol. El compuesto A de partida que pasa a la conversión de forma puede ser un solvato, tal como un hidrato (por ejemplo, un monohidrato o dihidrato), o un solvato de un disolvente orgánico (por ejemplo, dimetil acetamida, etanol o MIBK). Alternativamente, el compuesto A de partida puede ser un anisolato (por ejemplo, un anhidrato).

40 El procedimiento puede realizarse calentando el Compuesto A con el disolvente orgánico a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 60-110 °C o aproximadamente 80 °C) para formar una lechada o suspensión, seguido de enfriamiento (por ejemplo, hasta una temperatura de aproximadamente 0-60 °C, aproximadamente 40-60 °C, aproximadamente 45-55 °C, o aproximadamente a temperatura ambiente) para dar el compuesto A, Forma I. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser etanol y la lechada que contiene el Compuesto A puede enfriarse a una temperatura superior a aproximadamente 40 °C para obtener la Forma I. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser MIBK, y la lechada que contiene el Compuesto A puede enfriarse a temperatura ambiente para obtener la Forma I.

45 Una suspensión en etanol del Compuesto A puede calentarse a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 80 °C) y luego enfriarse a una temperatura no inferior a aproximadamente 40 °C (por ejemplo, aproximadamente 45-55 °C), se filtra (por ejemplo, aproximadamente 45-55 °C), se lava con etanol calentado (por ejemplo, 45-55 °C) y se seca a, por ejemplo, 45-55 °C para obtener la Forma I del Compuesto A que está sustancialmente libre de cualquier solvato del Compuesto A, tal como solvato de etanol. Por ejemplo, la Forma I del Compuesto A tal como está preparada puede tener un contenido de solvato de etanol de < 5% (por ejemplo, < 2%, < 1%, < 0,5% o < 0,1%).

50 El procedimiento puede comprender, además, después de enfriar la mezcla, filtrar la mezcla. La etapa de filtración se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 60 °C (por ejemplo,

aproximadamente 40-60 °C, aproximadamente 45-55 °C, o aproximadamente a temperatura ambiente) para obtener una torta de filtro.

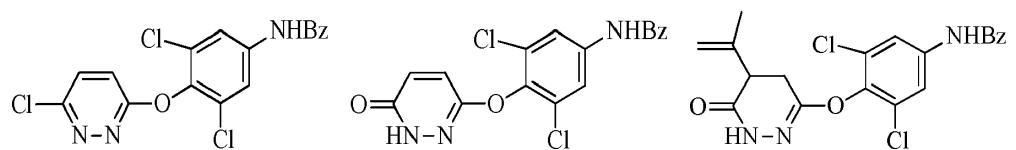
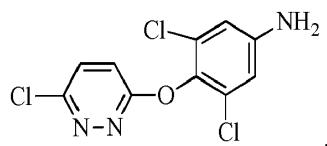
5 El procedimiento puede comprender, además, después de filtrar la mezcla, enjuagar la torta del filtro. La etapa de enjuague se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 60 °C (por ejemplo, aproximadamente 40-60 °C, aproximadamente 45-55 °C, o aproximadamente a temperatura ambiente) con un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol como el etanol) para obtener una torta de filtro enjuagada.

10 El procedimiento puede comprender, además, después de enjuagar la torta de filtro, secar la torta de filtro enjuagada. La etapa de secado se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 60 °C (por ejemplo, aproximadamente 40-60 °C, aproximadamente 45-55 °C o aproximadamente a temperatura ambiente) para obtener la Forma I del Compuesto A.

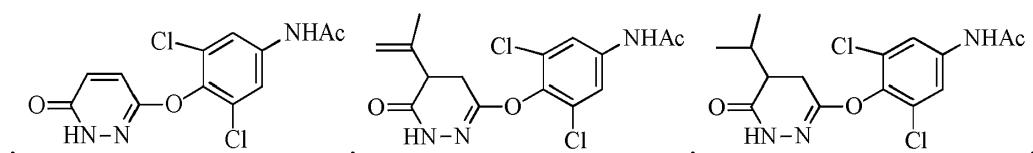
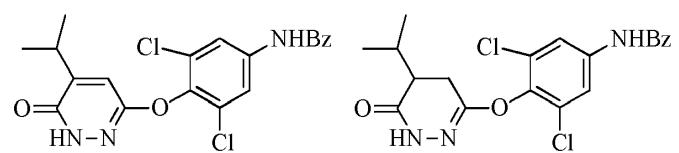
La Forma I puede tener una pureza de más de 91%, por ejemplo, de más de 92,5%, de más de 95%, de más de 96%, de más de 97% o de más de 97,5%.

La Forma I puede tener una pureza de más de 98%, por ejemplo, de más de 98,5%, de más de 99%, de más de 99,2%, de más de 99,5% o de más de 99,8%.

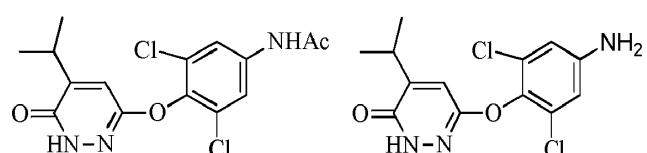
15 También se describen en el presente documento compuestos tales como



20

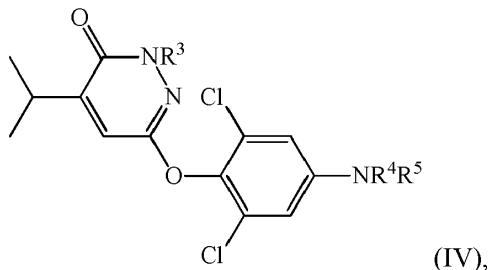


25



y una sal del mismo, por ejemplo, útil para sintetizar 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona ("Int. 7").

También se divulga en el presente documento un procedimiento para tratar una resistencia a la hormona tiroidea (RTH) en un sujeto que lo necesita. El procedimiento comprende administrar a un sujeto que tiene al menos una mutación TR β una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IV):



5

en donde

R³ es H o CH₂R_a, en el que R_a es hidroxilo, aminoácido unido a O, -OP(O)(OH)₂ u -OC(O)-R_b, y R_b es alquilo inferior, alcoxi, ácido de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o -(CH₂)_n-heteroarilo y n es 0 o 1;

10 R⁴ es H y R⁵ es CH₂COOH, C(O)CO₂H, o un éster o amida del mismo, o R⁴ y R⁵ juntos son -N=C(R_c)-C(O)-NHC(O)-; en donde R_c es H o ciano.

15 La resistencia a la hormona tiroidea (RTH) es un síndrome caracterizado por una hiposensibilidad tisular variable a la hormona tiroidea y es causada principalmente por mutaciones autosómicas dominantes de THR β . Véase Shi et al., Biochemistry 2005, 44, 4612-4626.

El compuesto usado en el procedimiento anterior puede ser 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A"); por ejemplo, Compuesto A en la Forma I.

20 El sujeto a tratar con el procedimiento anterior puede tener obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica, hígado graso, enfermedad ósea, alteración del eje tiroideo, aterosclerosis, un trastorno cardiovascular, taquicardia, comportamiento hipercinético, hipotiroidismo, bocio, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, dificultades de aprendizaje, retraso mental, pérdida de audición, retraso de la edad ósea, enfermedad neurológica o psiquiátrica o cáncer de tiroides.

25 La mutación THP β puede seleccionarse del grupo que consiste en una sustitución de treonina (T) en lugar del residuo de tipo silvestre alanina (A) en la posición de aminoácido 234 de SEQ ID NO: 1 (A234T); una sustitución de glutamina (Q) en lugar del residuo de tipo silvestre arginina (R) en la posición de aminoácido 243 de SEQ ID NO: 1 (R243Q); una sustitución de histidina (H) en lugar del residuo de tipo silvestre arginina (R) en la posición de aminoácido 316 de la SEQ ID NO: 1 (R316H); y una sustitución de treonina (T) en lugar del residuo de tipo silvestre alanina (A) en la posición de aminoácido 317 de la SEQ ID NO: 1 (A317T). El compuesto usado en el procedimiento puede restaurar la actividad de THR β mutante.

30 La pureza del compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, se puede obtener volviendo a suspender un compuesto crudo a partir de un disolvente adecuado descrito en el presente documento. El compuesto puede no ser un solvato (por ejemplo, un hidrato).

35 El compuesto de Fórmula (IV), por ejemplo, el Compuesto A, puede tener una pureza de más de 85%, por ejemplo, de más de 86%, de más de 90%, de más de 92,5%, de más de 95%, de más de 96%, de más de 97%, de más de 97,5%, de más de 98%, de más de 98,5%, de más de 99%, de más de 99,2%, de más de 99,5% o de más de 99,8%.

40 El compuesto de Fórmula (IV) puede ser el Compuesto A en la Forma I, y puede tener una pureza de más de 85%, por ejemplo, de más de 86%, de más de 90%, de más de 92,5%, de más de 95%, de más de 96%, de más de 97%, de más de 97,5%, de más de 98%, de más de 98,5%, de más de 99%, de más de 99,2%, de más de 99,5% o de más de 99,8%.

El compuesto de Fórmula (IV) puede ser el Compuesto A en la Forma I, y la Forma I puede tener una pureza de más de 85%, por ejemplo, de más de 86%, de más de 90%, de más de 92,5%, de más de 95%, de más de 96%, de más de 97%, de más de 97,5%, de más de 98%, de más de 98,5%, de más de 99%, de más de 99,2%, de más de 99,5% o de más de 99,8%.

El compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, puede tener menos del 1,5% (por ejemplo, menos del 1,0%, por ejemplo, menos del 0,5%) del correspondiente regiosómero de β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona (por ejemplo, 2-(3,5-dicloro-4-((4-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo, el regiosómero β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona del Compuesto A).

5 El compuesto de Fórmula (IV), como el Compuesto A, puede estar libre del correspondiente regiosómero β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona (por ejemplo, 2-(3,5-dicloro-4-((4-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo, el regiosómero β -isopropilpiridazin-3(2H)-ona del Compuesto A).

El compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, puede tener menos del 1,5% (por ejemplo, menos del 1,0%, por ejemplo, menos del 0,5%) de metal pesado, por ejemplo, plata, oro o platino.

10 El sujeto puede ser un mamífero. El sujeto puede ser un humano.

También se describe en el presente documento un procedimiento para determinar la capacidad de respuesta de un sujeto al compuesto de Fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; el procedimiento comprende:

(a) proporcionar una muestra del sujeto; y

15 (b) detectar una mutación en un receptor de hormona tiroidea ("TR"), en el que la presencia de la mutación indica que el sujeto responde a los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El compuesto de Fórmula (IV) puede ser 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A").

La TR puede ser TR β .

20 El sujeto tratado por el procedimiento descrito anteriormente puede tener obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica, hígado graso, enfermedad ósea, alteración del eje tiroideo, aterosclerosis, un trastorno cardiovascular, taquicardia, comportamiento hipercinético, hipotiroidismo, bocio, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, dificultades de aprendizaje, retraso mental, pérdida de audición, retraso de la edad ósea, enfermedad neurológica o psiquiátrica o cáncer de tiroides.

25 Se puede usar un procedimiento para determinar la capacidad de respuesta al compuesto de Fórmula (IV) junto con el procedimiento para tratar una resistencia a la hormona tiroidea. Es decir, antes del tratamiento, se puede evaluar a un sujeto para determinar la capacidad de respuesta al compuesto.

Otras características y ventajas de la presente invención son evidentes a partir de la descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones.

30 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A") Forma I.

La Figura 2 es un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma I del Compuesto A.

35 Las Figuras 3A y 3B son imágenes de modelado de MacPymol para mostrar T3 y el Compuesto A en THR β , respectivamente.

La Figura 4 es una imagen de modelado de MacPymol para mostrar T3 superpuesto y el Compuesto A en THP β .

40 La Figura 5A es una imagen de modelado de MacPymol para mostrar interacciones polares entre T3 y THR β de tipo silvestre, donde T3 interactúa con Arg320 de manera muy específica.

La Figura 5B es una imagen de modelado de MacPymol para mostrar interacciones polares entre Compuesto A y THR β de tipo silvestre, donde el Compuesto A interactúa con Arg320 y Arg316.

La Figura 6 es una imagen de modelado de MacPymol para mostrar que las mutaciones conducen a muchos cambios en la región polar del dominio de unión al ligando ("LBD").

45 La Figura 7A es una imagen de modelado de MacPymol para mostrar interacciones entre T3 y mutantes THR β : Ala234Thr, Arg243Gln, Arg316His, Ala317Thr.

La Figura 7B es una imagen de modelado de MacPymol para mostrar interacciones entre mutantes del compuesto A y THR β : Ala234Thr, Arg243Gln, Arg316His, Ala317Thr; lo cual indica que, en comparación con T3, el heterociclo cargado negativamente en el Compuesto A acomoda mejor las mutaciones.

5 Las Figuras 8A y 8B son imágenes de modelado MacPymol de T3 y Compuesto A en mutante Arg316His, respectivamente. La interacción T3-Arg320 es probablemente más débil debido a la rotación de Arg320 lejos del ligando en el mutante, mientras que el Compuesto A mantiene una interacción favorable con Arg320 y está bien posicionado para que el grupo CN forme una interacción pi-catiónica con His316 mutado.

Las Figuras 9A y 9B son imágenes de modelado MacPymol del Compuesto A en el WT THR β y Arg316His mutante, respectivamente.

10 Descripción detallada de la invención

Como se usa en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un reactivo" incluye no solo un solo reactivo sino también una combinación o mezcla de dos o más reactivos diferentes; la referencia a "un sustituyente" incluye un único sustituyente, así como dos o más sustituyentes, y similares.

15 Tal como se usa en el presente documento, las frases "por ejemplo", "como" o "incluyendo" están destinadas a introducir ejemplos que aclaran aún más el tema general. Estos ejemplos se proporcionan solo como una ayuda para comprender la divulgación, y no pretenden ser limitantes de ninguna manera. Además, como se usa en el presente documento, los términos "pueden", "opcional", "opcionalmente" o "pueden opcionalmente" significan que la circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir, de modo que la descripción incluye casos en los que ocurre 20 la circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, la frase "opcionalmente presente" significa que un objeto puede o no estar presente y, por lo tanto, la descripción incluye casos en los que el objeto está presente y casos en los que el objeto no está presente.

Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones que se exponen a continuación.

25 Como se usa en este documento, la abreviatura "TR" o "THR" se refiere al receptor de hormona tiroidea. Se han descrito previamente ácidos nucleicos y polipéptidos de TR de diversas especies (por ejemplo, humanos, ratas, pollos, etc.). Véase, por ejemplo, R. L. Wagner y col. (2001), Molecular Endocrinology 15(3): 398-410; J. Sap y col. (1986), Nature 324: 635-640; C. Weinberger y col. (1986), Nature 324: 641-646; y C.C. Tompson et al. (1986), Science 237:1610-1614. Se proporciona la secuencia de aminoácidos del TR β humano, por ejemplo, por Genbank N.^o de 30 acceso P10828.2.

Secuencia de aminoácidos del dominio de unión a ligando (residuos 203-461) de TK β humano (SEQ ID NO: 1)

ELQKSIGHKPEPTDEEWELIKTVTEAHVATNA <u>QGSHWKQKRKFLPEDIQQAPIVNAPEGGKVDLEAFSHFTKIIIT</u> PAITRVVDFAKKLPMFCELPCEDQI <u>ILLKGCMEIMSLRA</u> <u>AVRYDPESETLT</u> LN <u>GEMAVTRGQLKNGGLGVVS</u> DAIFDLGMSLSSFN <u>LDDTEVALLQAVLLMSDRPGLACVERIEKYQDS</u> FLL <u>AFEHYINYRKHHVTHFWPK</u> LLMKVTDLRMIGACHASRF <u>LHMKVECPTELFPP</u> LFLEV <u>FED</u>

35 Los residuos en las posiciones 234, 243, 316 y 317 de TK β humano están subrayados en SEQ ID NO: 1. La porción de la secuencia de nucleótidos TK β humana que codifica la secuencia de aminoácidos anterior es la SEQ ID NO: 2. Se proporciona la secuencia de nucleótidos del TK β humano, por ejemplo, por Genbank N.^o de acceso NM_000461.4.

Secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio de unión a ligando de TK β humano (SEQ ID NO: 2)

GAGCTGCAGAA <u>GTCCATCGGGCACAAGCCAGAGCCCACAGACGAGGAATGGGAGCTCAT</u> AAA <u>ACTGT</u> CACCGAA GCCCATGTGGCACC <u>ACAGCCCAGAAGGCCACTG</u> GAAG <u>CAAAACGGAAATT</u> CC <u>TGCCAGAACAT</u> TTGGACAA GCACCAATAGTC <u>AAATGCCCAGAAGGTTGACTTGGAAAGCCTTCAGCCATT</u> TTACAAAAAT <u>CATCACA</u> CCAGCAATTAC <u>CAGAGTGGGATTTG</u> CCAAA <u>AGTTG</u> CCTAT <u>GTTTG</u> GAG <u>CTGCCATGT</u> GAAG <u>AGCCAGATC</u> AT <u>CCCTCCTCAAAGGCTG</u> TC <u>ATGGAGATCATG</u> T <u>CCCTCGCGCTG</u> C <u>ATGT</u> GA <u>AGGACGAGACT</u> TTAAC <u>CTTGAATGGGAAATGGCAGT</u> AC <u>ACGGGGCAGCTG</u> AAA <u>ATGGGGTCTTGGGGTGGT</u> CAGACGCC AT <u>CTTTGACCTGGG</u> CAT <u>GTC</u> T <u>CTCTTCAACCTGGATGACACTG</u> A <u>AGTAGCCCTCCTTCAGGGCGT</u> CCTG CTGAT <u>GTC</u> T <u>CTTCAGATGCCCGGGG</u> CT <u>GGCTG</u> T <u>GAGAGAATAGAAAAGTACCAAGATAG</u> TT <u>CCCTG</u> C <u>GGCC</u> TT <u>GAACACTATCAATTACCGAAAACCACGTG</u> AC <u>ACACTT</u> GG <u>CCAAA</u> ACT <u>CCTG</u> T <u>GATG</u> A <u>AGGTGACAGAT</u> CT <u>CGGGATGATAGGAGCCTGCCATGCCAGCCG</u> CT <u>CC</u> T <u>GCACATG</u> A <u>AGGTGAATGCC</u> C <u>ACAGAA</u> CT <u>CTTCCCC</u> C <u>CTTGTG</u> T <u>CTTGGAAAGTGT</u> CG <u>GAGGATTAG</u>
--

Como se usa en el presente documento, la frase "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitante y se usa de la misma manera que se usa comúnmente el término "que comprende". El término "seleccionado independientemente de" se usa en el presente documento para indicar que los elementos enunciados, por ejemplo, grupos R o similares, pueden ser idénticos o diferentes.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado, ramificado o no ramificado, típicamente, aunque no necesariamente, que contiene de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, octilo, decilo y similares, así como grupos cicloalquilo tales como ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Generalmente, aunque no necesariamente, los grupos alquilo en el presente documento pueden contener de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono, y dichos grupos pueden contener de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" significa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. "Alquilo sustituido" se refiere a alquilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y los términos "alquilo que contiene heteroátomo" y "heteroalquilo" se refieren a un sustituyente de alquilo en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo, como se describe con más detalle más adelante.

El término "alquenilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, tal como etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, isobutenilo, octenilo, decenilo, tetradecenilo, hexadecenilo, eicosenilo, tetracosenilo y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquenilo en el presente documento pueden contener de 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono y, por ejemplo, pueden contener de 2 a 12 átomos de carbono. El término "alquenilo inferior" significa un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquenilo sustituido" se refiere a alquenilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y los términos "alquenilo que contiene heteroátomo" y "heteroalquenilo" se refieren a alquenilo en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo, por ejemplo, N, P, O o S.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado de 2 a 24 átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, n-propinilo y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquinilo en el presente documento pueden contener de 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono, y dichos grupos pueden contener además de 2 a 12 átomos de carbono. El término "alquinilo inferior" significa un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquinilo sustituido" se refiere a alquinilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y los términos "alquinilo que contiene heteroátomo" y "heteroalquinilo" se refieren a alquinilo en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo.

El término "alcoxi" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo unido a través de un enlace de éter terminal único; es decir, un grupo "alcoxi" puede representarse como -O-alquilo donde alquilo es como se definió anteriormente. Un grupo "alcoxi inferior" significa un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, t-butiloxi, etc. Los sustituyentes identificados como "alcoxi de C₁-C₆" o "alcoxi inferior" en el presente documento pueden contener, por ejemplo, 1 a 3 átomos de carbono y, como otro ejemplo, dichos sustituyentes pueden contener 1 o 2 átomos de carbono (es decir, metoxi y etoxi).

El término "ácido alquílico" se refiere a un sustituyente ácido que está en un grupo alquilo, tal como -(CH₂)_nCOOH, en el que n es un número entero entre 1 y 6. El grupo alquilo puede ser lineal o ramificado.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un sustituyente aromático en general, aunque no necesariamente, que contiene de 5 a 30 átomos de carbono y que contiene un único anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están fusionados, unidos directamente, o unidos indirectamente (de modo que los diferentes anillos aromáticos están unidos a un grupo común tal como un residuo metileno o etíleno). Los grupos arilo pueden contener, por ejemplo, de 5 a 20 átomos de carbono y, como otro ejemplo, los grupos arilo pueden contener de 5 a 12 átomos de carbono. Por ejemplo, los grupos arilo pueden contener un anillo aromático o dos anillos aromáticos fusionados o unidos; por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, éter difenílico, difenilamina, benzofenona y similares. "Arilo sustituido" se refiere a un residuo arilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y los términos "arilo que contiene heteroátomo" y "heteroarilo" se refieren a sustituyente arilo, en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo, como se describirá con más detalle más adelante. Si no se indica lo contrario, el término "arilo" incluye anillos que no están sustituidos, están sustituidos y/o tienen sustituyentes aromáticos que contienen heteroátomo.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo, y el término "alcarilo" se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo, en el que "alquilo" y "arilo" son como se definieron anteriormente. En general, los grupos aralquilo y alcarilo en el presente documento contienen 6 a 30 átomos de carbono. Los grupos aralquilo y alcarilo pueden, por ejemplo, contener de 6 a 20 átomos de carbono, y como otro ejemplo, tales grupos pueden contener de 6 a 12 átomos de carbono.

El término "amino" se usa en el presente documento para referirse al grupo $-NZ^1Z^2$ en el que Z^1 y Z^2 son sustituyentes de hidrógeno o no hidrógeno, con sustituyentes no hidrógeno que incluyen, por ejemplo, alquilo, arilo, alquenilo, aralquilo y variantes sustituidas de los mismos y/o que contienen heteroátomos.

5 Los términos "halo" y "halógeno" se usan en el sentido convencional para referirse a un sustituyente cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "que contiene heteroátomos" como en un "grupo alquilo que contiene heteroátomos" (también denominado un grupo "heteroalquilo") o un "grupo arilo que contiene heteroátomos" (también denominado un grupo "heteroarilo") se refiere a una molécula, enlace o sustituyente en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan con un átomo diferente al carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o silicio, típicamente nitrógeno, oxígeno o azufre.

10 De manera similar, el término "heteroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene heteroátomo; el término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un residuo cíclico que contiene heteroátomo; los términos "heteroarilo" y "heteroaromático" se refieren respectivamente a sustituyentes "arilo" y "aromáticos" que contienen heteroátomos, y similares. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen alcoxiarilo, alquilo sustituido con alquilsulfanilo, aminoalquilo N-alquilado y similares. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolidinilo, píridinilo, quinolinilo, 15 indolilo, furilo, pirimidinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, etc., y ejemplos de grupos alicíclicos que contienen heteroátomos son pirrolidino, morfolino, piperazino, piperino, tetrahidrofuranilo, etc.

20 "Hidrocarbilo" se refiere a radicales hidrocarbilo univalentes que contienen de 1 a aproximadamente 30 átomos de carbono, que incluyen de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, que incluyen además de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono y que incluyen además de aproximadamente 1 a 12 átomos de carbono, que incluyen especies lineales, ramificadas, cíclicas, saturadas e insaturadas, tales como grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos arilo y similares. "Hidrocarbilo sustituido" se refiere a hidrocarbilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y el término "hidrocarbilo que contiene heteroátomo" se refiere a hidrocarbilo en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo.

25 El término "aminoácido unido a O" significa cualquier aminoácido, natural o sintético, unido a una molécula a través de un oxígeno de un grupo carboxilo del aminoácido, preferiblemente a través del grupo carboxilo del extremo carboxilo del aminoácido.

30 Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector" significa que un residuo funcional particular, por ejemplo, O, S o N, se bloquea temporalmente para que una reacción se pueda llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. En formas de realización preferidas, un grupo protector reacciona selectivamente con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable a las reacciones proyectadas; el grupo protector debe eliminarse selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos fácilmente disponibles, preferiblemente no tóxicos que no atacan a los otros grupos funcionales; el grupo protector forma un derivado fácilmente separable (más preferiblemente sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tiene un mínimo de funcionalidad adicional para evitar otros sitios de reacción. Como se detalla en el presente documento, se pueden utilizar grupos protectores de oxígeno, azufre, nitrógeno y carbono. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, se pueden utilizar ciertos grupos protectores de oxígeno ejemplares. Estos grupos protectores de oxígeno incluyen, entre otros, éteres metílicos, éteres metílicos sustituidos (por ejemplo, MOM (éter metoximetílico), MTM (éter metiltiometílico), BOM (éter benciloximetílico) y PMBM (éter p-metoxibenciloximetílico)), éteres etílicos sustituidos, éteres bencílicos sustituidos, éteres de sililo (por ejemplo, TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de t-butildimetilsililo), éter de tribencil-sililo y TBDPS (éter de t-butildifenil-sililo), ésteres (por ejemplo, formato, acetato, benzoato (Bz), trifluoroacetato y dicloroacetato), carbonatos, acetales cíclicos y cetales. En ciertas otras formas de realización ejemplares, se utilizan grupos protectores de nitrógeno. Los grupos protectores de nitrógeno, así como los procedimientos de protección y desprotección son conocidos en la técnica. Los grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, carbamatos (incluidos metil-, etil- y etil-carbamatos sustituidos (por ejemplo, Troc), amidas, derivados de imida cíclica, N-alquil y N-arilaminas, derivados de imina y derivados de enamina. En otras formas de realización adicionales, se pueden utilizar ciertos grupos protectores de azufre ejemplares. Los grupos protectores de azufre incluyen, entre otros, los grupos protectores de oxígeno descritos anteriormente, así como ácido carboxílico alifático (por ejemplo, ácido acrílico), maleimida, vinilsulfonilo y ácido maleico opcionalmente sustituido. Ciertos otros grupos protectores ejemplares se detallan en el presente documento; sin embargo, se apreciará que la presente invención no pretende limitarse a estos grupos protectores; más bien, se puede identificar fácilmente una variedad de grupos protectores equivalentes adicionales usando los criterios anteriores y utilizarlos en la presente invención. Además, se describe una variedad de grupos protectores en "Protective Groups in Organic Synthesis" ["Grupos protectores en síntesis orgánica"], Tercera edición. Greene, T.W. y Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

55 Por "sustituido", como en "hidrocarbilo sustituido", "alquilo sustituido", "arilo sustituido" y similares, tal como se alude en algunas de las definiciones mencionadas anteriormente, se entiende que en el residuo hidrocarbilo, alquilo, arilo u otro residuo, al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono (u otro) se reemplaza con uno o más sustituyentes que no son hidrógeno. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen, sin limitación, grupos funcionales y los residuos hidrocarbilo: alquilo de C₁-C₂₄ (incluyendo alquilo de C₁-C₁₈, que incluye además alquilo de C₁-C₁₂ y que incluye además alquilo de C₁-C₆), alquenilo de C₂-C₂₄ (que incluye alquenilo de C₂-C₁₈, que incluye además alquenilo de C₂-C₁₂, y que incluye además alquenilo de C₂-C₆), alquinilo de C₂-C₂₄ (incluido alquinilo de C₂-C₁₈, que incluye

además alquinilo de C₂-C₁₂, y que incluye además alquinilo de C₂-C₆), arilo de C₅-C₃₀ (que incluye arilo de C₅-C₂₀, y además que incluye arilo de C₅-C₁₂), y aralquilo de C₆-C₃₀ (que incluye aralquilo de C₆-C₂₀ y que incluye además aralquilo de C₆-C₁₂).

Por "grupo funcional", como se alude en algunas de las definiciones mencionadas anteriormente, se entiende un grupo no hidrógeno que comprende una o más funcionalidades que no son de hidrocarburo. Los ejemplos de grupos funcionales incluyen, sin limitación: halo, hidroxilo, sulfohidrilo, alcoxi de C₁-C₂₄, alquiniloxi de C₂-C₂₄, alquiniloxi de C₂-C₂₄, ariloxi de C₅-C₂₀, acilo (incluyendo alquilcarbonilo de C₂-C₂₄ (-CO-alquilo) y arilcarbonilo de C₆-C₂₀ (-CO-arilo), aciloxi (-O-acilo), alcoxicarbonilo de C₂-C₂₄ (-CO-O-alquilo), ariloxicarbonilo de C₆-C₂₀ (-CO-O-arilo), halocarbonilo (-CO-X donde X es halo), alquilcarbonato de C₂-C₂₄ (-O-CO-O-alquilo), arilcarbonato de C₆-C₂₀ (-O-CO-O-arilo), carboxilo (-COOH), carboxilato (-COO-), carbamoilo (-CO-NH₂), alquilcarbamoilo de C₁-C₂₄ mono-sustituido (-CO-NH(alquilo de C₁-C₂₄)), alquilcarbamoilo di-sustituido (-CO-N(alquilo de C₁-C₂₄)₂), arilcarbamoilo monosustituido (-CO-NH-arilo), tiocarbamoilo (-CS-NH₂), carbamido (-NH-CO-NH₂), ciano (-C≡N), isociano (-N+≡C-), cianato (-O-C≡N), isocianato (-O-N+≡C-), isotiocianato (-S-C≡N), azido (-N=N+≡N-), formilo (-CO-H), tioformilo (-CS-H), amino (-NH₂), amino sustituido con mono y di-(alquilo de C₁-C₂₄), amino sustituido con mono- y di- (arilo de C₅-C₂₀), alquilamido de C₂-C₂₄ (-NH-CO-alquilo), arilamido de C₅-C₂₀ (-NH-CO-arilo), imino (-CR=NH donde R = hidrógeno, alquilo de C₁-C₂₄, arilo de C₅-C₂₀, alcarilo de C₆-C₂₀, aralquilo de C₆-C₂₀, etc.), alquilimino (-CR=N (alquilo), donde R = hidrógeno, alquilo, arilo, alcarilo, etc.), arilimino (-CR=N (arilo), donde R = hidrógeno, alquilo, arilo, alcarilo, etc.), nitro (-NO₂), nitroso (-NO), sulfo (-SO₂-OH), sulfonato (-SO₂-O-), alquilsulfanilo de C₁-C₂₄ (-S-alquilo; también denominado "alquiltio"), arilsulfanilo (-S-arilo; también denominado "ariltio"), alquilsulfonilo de C₁-C₂₄ (-SO-alquilo), arilsulfonilo de C₅-C₂₀ (-SO₂-arilo), alquilsulfonilo de C₁-C₂₄ (-SO₂-alquilo), arilsulfonilo de C₅-C₂₀ (-SO₂-arilo), fosfono (-P(O)(OH)₂), fosfonato (-P(O)(O')₂), fosfinato (-P(O)(O-)), fosfo (-PO₂) y fosfino (-PH₂), fosfino sustituido con mono- y di-(alquilo de C₁-C₂₄), fosfino sustituido con mono- y di-(arilo de C₅-C₂₀); y los residuos de hidrocarbilo: alquilo de C₁-C₂₄ (incluido alquilo de C₁-C₁₈, que incluye además alquilo de C₁-C₁₂, y que además incluye alquilo de C₁-C₆), alquenilo de C₂-C₂₄ (que incluye alquenilo de C₂-C₁₈, que incluye además alquenilo de C₂-C₁₂, y además incluye alquenilo de C₂-C₆), alquinilo de C₂-C₂₄ (incluido alquinilo de C₂-C₁₈, además incluye alquinilo de C₂-C₁₂, y además incluye alquinilo de C₂-C₆), arilo de C₅-C₃₀ (incluye arilo de C₅-C₂₀, y además incluye arilo de C₅-C₁₂), y aralquilo de C₆-C₃₀ (incluido aralquilo de C₆-C₂₀, y además incluye aralquilo de C₆-C₁₂). Además, los grupos funcionales mencionados anteriormente pueden, si un grupo particular lo permite, sustituirse adicionalmente con uno o más grupos funcionales adicionales o con uno o más residuos hidrocarbilo tales como los enumerados específicamente antes. Análogamente, los residuos hidrocarbilo mencionados anteriormente pueden sustituirse adicionalmente con uno o más grupos funcionales o residuos hidrocarbilo adicionales tales como los enumerados específicamente.

El término "comprimir un procedimiento" se refiere al colapso de un procedimiento de varias etapas en un número menor de etapas u operaciones unitarias. Una operación unitaria incluye transformaciones, pero también abarca etapas de manejo y aislamiento. La centrifugación, filtración, destilación, decantación, precipitación / cristalización y embalaje son ejemplos de operaciones unitarias. Hay muchos ejemplos de compresión y otros procedimientos de mejoramiento en la literatura (véase, por ejemplo, J. Org. Chem., 2007, 72, 9757-9760).

Se apreciará que algunas de las definiciones mencionadas anteriormente pueden solaparse, de modo que algunos residuos químicos pueden caer dentro de más de una definición.

Cuando el término "sustituido" aparece antes de una lista de posibles grupos sustituidos, se pretende que el término se aplique a todos los miembros de ese grupo. Por ejemplo, la frase "alquilo y arilo sustituido" debe interpretarse como "alquilo sustituido y arilo sustituido".

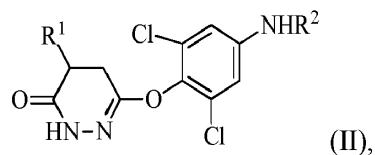
En el presente documento se describen procedimientos para sintetizar un compuesto, por ejemplo, uno que sea útil como intermedio para sintetizar los compuestos de piridazinona como análogos de la hormona tiroidea. Los compuestos de piridazinona como análogos de la hormona tiroidea, así como sus profármacos, se han divulgado, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos 7 452 882, 7 807 674 y 8 076 334.

En particular, se describe un procedimiento para preparar 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona ("Int. 7") o una sal de la misma; el procedimiento comprende:

(a) poner en contacto R¹MgX o R¹Li con un compuesto de Fórmula (I):

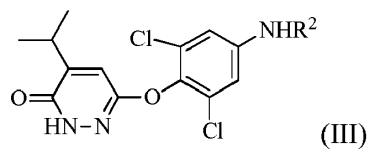


para formar un compuesto de Fórmula (II):



en la que R¹ es isopropilo o isopropenilo, X es halo y R² es H o un grupo protector de amina; y

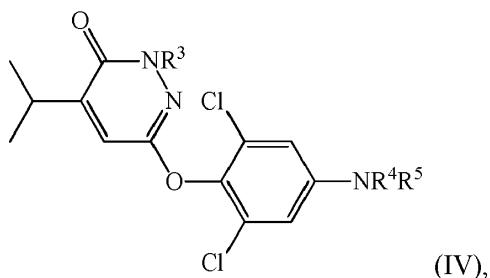
5 (b) convertir el compuesto de Fórmula (II) en un compuesto de Fórmula (III):



10 en presencia de una base cuando R¹ es isopropenilo o en presencia de un agente oxidante cuando R¹ es isopropilo.

La presente divulgación también describe un procedimiento para sintetizar los compuestos de piridazinona como análogos de la hormona tiroidea.

15 Dichos compuestos incluyen los divulgados en las patentes de Estados Unidos 7 452 882, 7 807 674 y 8 076 334. En particular, la divulgación describe un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

20 R³ es H o CH₂R_a, en la que R_a es hidroxilo, aminoácido unido a O, -OP(O)(OH)₂ o -OC(O)-R_b; R_b es alquilo inferior, alcoxi, ácido de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o -(CH₂)_n-heteroarilo y n es 0 o 1;

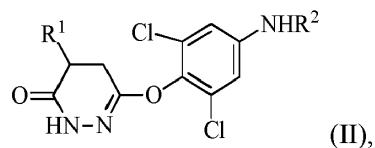
R⁴ es H y R⁵ es CH₂COOH, C(O)CO₂H, o un éster o amida de esto, o R⁴ y R⁵ juntos son -N=C(R_c)-C(O)-NH-C(O)-; en la que R_c es H o ciano. El procedimiento comprende:

(a) poner en contacto R¹MgX o R¹Li con un compuesto de Fórmula (I):

25

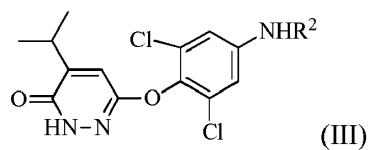


para formar un compuesto de Fórmula (II)



5 en la que R¹ es isopropilo o isopropenilo, X es halo y R² es H o un grupo protector de amina; y

b) convertir el compuesto de fórmula (II) a un compuesto de fórmula (III):



10 en presencia de una base cuando R¹ es isopropenilo o en presencia de bromo y un ácido cuando R¹ es isopropilo,

(c) cuando está presente, eliminar el grupo protector de amina R² del compuesto de Fórmula (III) para formar 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxy)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona; y, opcionalmente

15 (d) convertir 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxy)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona en el compuesto de Fórmula (IV) en una condición adecuada.

También se describen en el presente documento procedimientos detallados para la síntesis de diversos compuestos divulgados de acuerdo con los siguientes esquemas y como se muestra en los Ejemplos.

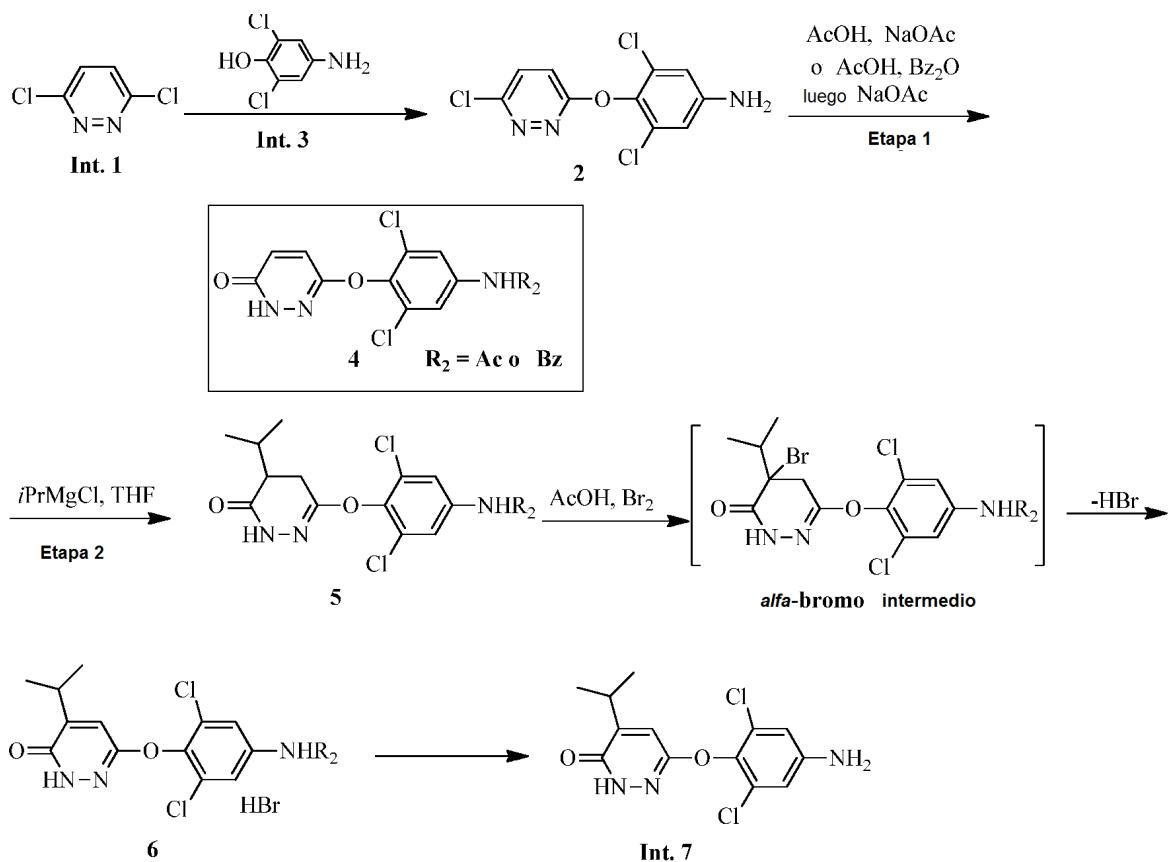
A lo largo de la descripción, donde se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados. De manera similar, cuando se describe que los procedimientos o las operaciones tienen, incluyen o comprenden etapas de procedimiento específicos, los procedimientos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de tratamiento enunciados. Además, debe entenderse que el orden de los etapas u orden para realizar ciertas acciones es irrelevante mientras la invención permanezca operativa. Además, se pueden realizar dos o más etapas o acciones simultáneamente.

25 Los procedimientos sintéticos de la invención pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales; por lo tanto, pueden usarse diversos materiales de partida sustituidos. Los procedimientos generalmente proporcionan el compuesto final deseado en o cerca del final del procedimiento global, aunque puede ser deseable en ciertos casos seguir convirtiendo el compuesto en una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 La 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxy)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona ("Int. 7") puede ser preparada de acuerdo con el Esquema 1 o 2 a continuación.

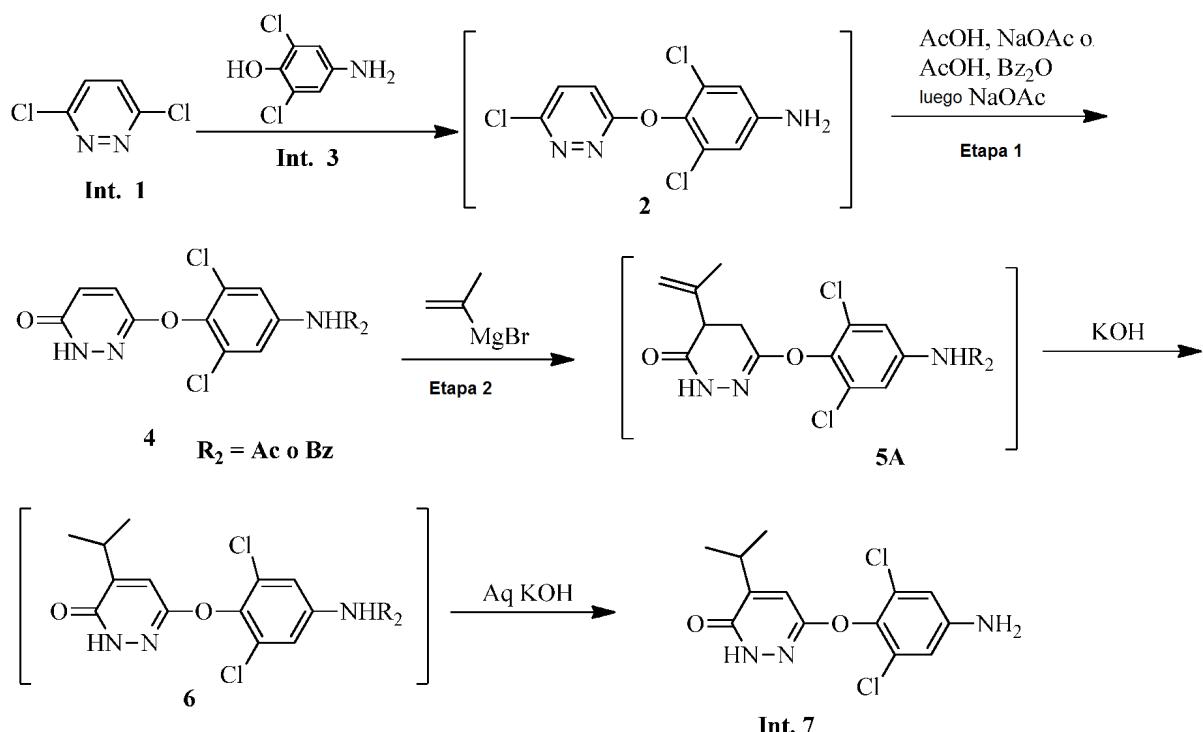
Esquema 1: Síntesis de 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxy)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona (Int. 7) con isopropil reactivo de Grignard (iPrMgX).

Esquema 1



- 5 Esquema 2: Síntesis de 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona (Int. 7) con isopropenilo reactivo de Grignard.

Esquema 2



5 Etapa 1: Síntesis de 3,5-dicloro-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)anilina (Compuesto 2) y N-(3,5-dicloro-4-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)benzamida o N-(3,5-dicloro-4-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 4)

10 El compuesto 2 se prepara poniendo en contacto 3,6-dicloropiridazina con 2,6-dicloro-4-aminofenol en presencia de una pequeña cantidad de una base adecuada tal como un carbonato metálico (por ejemplo, carbonato de cesio o potasio) o un alcóxido metálico (por ejemplo, t-butóxido de potasio) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, DMSO o DMAC) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, 60 a 120 °C) hasta que se complete la reacción, típicamente de 3 a 30 horas, por ejemplo de 3 a 15 horas.

15 El compuesto 4 se prepara protegiendo 2 con un reactivo protector de amina adecuado (como el anhídrido benzoico o el cloruro benzoico) seguido del tratamiento del intermedio protegido con acetato de sodio en presencia de un disolvente orgánico adecuado (como el ácido acético) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, de 100 a 120 °C) hasta que se complete reacción, típicamente de aproximadamente 2 a 20 horas, por ejemplo, de aproximadamente 5 a 15 horas. El producto bruto se purifica con un disolvente adecuado (por ejemplo, una mezcla de agua y ácido acético) a una temperatura adecuada (por ejemplo, 88-100 °C). El Compuesto 4 protegido con acetato se puede preparar sometiendo el Compuesto 2 a las condiciones de hidrólisis.

20 Etapa 2: Síntesis de N-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)benzamida o N-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 6) y 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxy)-4-isopropilpiridazino-3(2H)-ona (Int. 7)

25 El compuesto 6 se prepara poniendo en contacto el compuesto 4 con un isopropil Grignard en un disolvente orgánico adecuado (tal como tetrahidrofurano o dioxano) seguido de una etapa de oxidación. La etapa de oxidación se puede realizar en presencia de un reactivo oxidante, como el bromo, en un disolvente orgánico adecuado, como el ácido acético, a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, 60 a 90 °C) hasta la finalización de la reacción, típicamente de alrededor de 2 a 10 horas, por ejemplo, alrededor de 2 a 5 horas.

30 Se apreciará que se requiere una reacción de desprotección para completar la transformación del Compuesto 6 a Int. 7. En particular, el grupo protector de N (es decir, acetilo o benzoilo) debe eliminarse para obtener el amino libre presente en Int. 7. Por lo tanto, en una forma de realización, Int. 7 se obtiene desprotegiendo el Compuesto 6 (donde R² es Bz) con una base tal como hidróxido metálico (por ejemplo, KOH o NaOH) o carbonato metálico (por ejemplo, carbonato de sodio). En otra forma de realización, Int. 7 se obtiene desprotegiendo el Compuesto 6 (donde R² es Ac) con un ácido tal como ácido trifluoroacético.

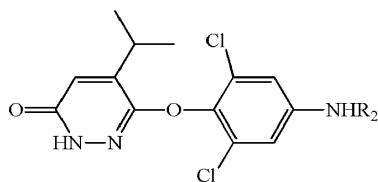
Alternativamente, el Compuesto 7 se prepara poniendo en contacto el Compuesto 4 con un isopropenilo Grignard en un disolvente orgánico adecuado (tal como tetrahidrofurano o 2-metil THF) seguido de isomerización (por ejemplo, de 5A a 6) y desprotección con el tratamiento de una base tal como hidróxido de metal (por ejemplo, KOH). La etapa de isomerización / desprotección se realiza a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, 60 a 90 °C) hasta la finalización de la reacción, típicamente de alrededor de 10 a 60 horas, por ejemplo, aproximadamente 16 horas a 90 °C.

La reacción de Grignard se puede realizar en presencia de un ácido de Lewis como LiCl o LiBr a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, temperatura ambiente a 40 °C) hasta la finalización de la reacción, típicamente de alrededor de 2 a 10 horas, por ejemplo, de aproximadamente 2 a 5 horas.

10 La síntesis del compuesto 5 o 5A puede dar como resultado un rendimiento mejorado de Int. 7 en relación con otros procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la síntesis de 5 o 5A da como resultado un rendimiento superior al 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% o superior al 90%.

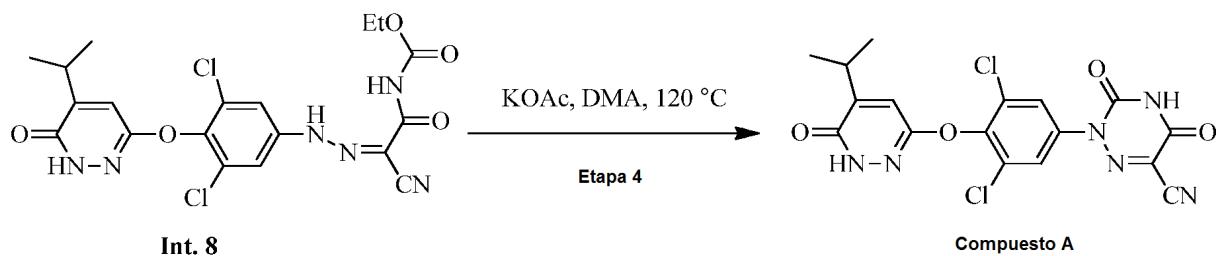
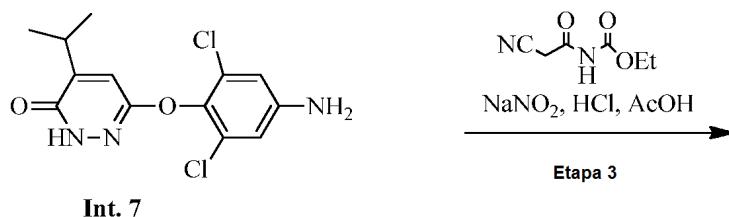
La reacción de Grignard puede mejorar la regioselectividad, lo que da lugar a significativamente menos regioisómero de β -isopropilo del compuesto 6, es decir,

15



y, por lo tanto, Int.7 más puro.

20 La conversión de 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona ("Int. 7") en el Compuesto A puede realizarse de acuerdo con el Esquema 3 a continuación.



Etapa 3: Síntesis de 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona (Int. 8)

25 Int. 8 se prepara poniendo en contacto 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxi)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona con (2-cyanoacetyl)carbamato de etilo y un nitrito de metal como nitrito de sodio en presencia de un ácido (como HCl) en un disolvente adecuado (por ejemplo, una mezcla de ácido acético y agua) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, inferior a 10 °C) hasta que se complete la reacción.

30 Etapa 4: Síntesis de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo (Compuesto A)

El compuesto A se prepara contactando a Int. 8 y una base tal como acetato de sodio o acetato de potasio en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMAC) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, a aproximadamente 120 °C) hasta que se complete la reacción.

5 La conversión de 6-(4-amino-2,6-diclorofenoxy)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona ("Int. 7") en un compuesto de Fórmula (IV) diferente de MGL-3916 (tales como los profármacos del mismo) se puede realizar en las condiciones descritas, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 7 452 882, 7 807 674 y 8 076 334, que se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

10 Los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento dan como resultado una regioselectividad superior, con la instalación de Grignard del grupo isopropenilo o isopropilo frente a la formación de éter biarílico en la ruta sintética previamente divulgada en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 7 452 882, que dio una mala regioselectividad. Además, al comprimir la formación de éter biarílico en la protección de benzamida, los procedimientos divulgados en el presente documento evitan el aislamiento del producto de éter biarílico, que era prácticamente imposible debido a tiempos de filtración de más de 1 semana por lote cuando se sintetiza este producto en cantidades de kilogramos.

15 En el presente documento se divultan compuestos con alta pureza y/o en forma mórifica específica (por ejemplo, Forma I), composiciones descritas en el presente documento y procedimientos para el tratamiento o prevención de obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica, hígado graso, enfermedad ósea, alteración del eje tiroideo, aterosclerosis, un trastorno cardiovascular, taquicardia, comportamiento hipercinético, hipotiroidismo, bocio, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, discapacidades de aprendizaje, retraso mental, 20 pérdida de audición, retraso de la edad ósea, enfermedad neurológica o psiquiátrica o cáncer de tiroides.

25 Se apreciará que los procedimientos divulgados en el presente documento son adecuados tanto para preparaciones a gran escala como a pequeña escala de los compuestos deseados. En los procedimientos descritos en el presente documento, los análogos de la hormona tiroidea pueden prepararse a gran escala, por ejemplo, a escala de producción industrial en lugar de a escala experimental o de laboratorio. Por ejemplo, un procedimiento de tipo de lote de acuerdo con los procedimientos de la divulgación permite la preparación de lotes de al menos 1 g, o al menos 5 g, o al menos 10 g, o al menos 100 g, o al menos 1 kg, o al menos 100 kg de análogos de la hormona tiroidea. Además, los procedimientos permiten la preparación de un análogo de hormona tiroidea que tiene una pureza de al menos 98%, o al menos 98,5% según lo medido por HPLC.

Composiciones Farmacéuticas

30 También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula IV en combinación con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene un compuesto de la presente invención en una forma adecuada para la administración a un sujeto. La composición farmacéutica puede estar a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa intravenosa, una tableta, una sola bomba en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto divulgado o sal, hidrato, solvato o isómero del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad efectiva y varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Un experto en la materia apreciará que a veces es necesario hacer variaciones rutinarias a la dosis dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. 40 Se contemplan una variedad de rutas, que incluyen oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, 45 regulador de pH o propulsor que se requiera.

Como se usa en el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, vehículos y/o formas de dosificación que son adecuados, dentro del alcance del buen juicio médico, para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

50 "Excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente o vehículo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y que no es biológica ni indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la especificación y en las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

55 Una composición farmacéutica de la invención está formulada para ser compatible con su ruta de administración prevista. Los ejemplos de rutas de administración incluyen la administración parenteral; por ejemplo, administración intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica) y transmucosa. Las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los

siguientes componentes: un diluyente estéril como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; reguladores de pH como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, como el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede meterse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para exhibir un efecto terapéutico o inhibitorio detectable. El efecto puede detectarse mediante cualquier procedimiento de ensayo conocido en la técnica. La cantidad efectiva precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y extensión de la afección; y la terapia o combinación de terapias seleccionadas para la administración. Las cantidades terapéuticamente efectivas para una situación dada pueden determinarse mediante experimentación de rutina que está dentro de la habilidad y el criterio del personal clínico. La enfermedad o afección a tratar puede ser un trastorno metabólico.

En la práctica del procedimiento descrito en el presente documento, una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos de esta invención o una combinación de cualquiera de los compuestos de esta invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra a través de cualquiera de los procedimientos habituales y aceptables conocidos en la técnica, solos o en combinación. Los compuestos o composiciones se pueden administrar por vía oral (por ejemplo, cavidad bucal), sublingual, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea), rectal (por ejemplo, por supositorios o lavados), transdérmicamente (por ejemplo, electroporación cutánea) o por inhalación (por ejemplo, en aerosol), y en forma de dosis sólidas, líquidas o gaseosas, incluidas tabletas y suspensiones. La administración se puede realizar en una forma de dosificación unitaria única con terapia continua o en una terapia de dosis única *ad libitum*. La composición terapéutica también puede estar en forma de una emulsión o dispersión de aceite junto con una sal lipofílica tal como ácido pamoico, o en forma de una composición de liberación sostenida biodegradable para administración subcutánea o intramuscular.

Los vehículos farmacéuticos útiles para la preparación de las composiciones de este documento pueden ser sólidos, líquidos o gases; por lo tanto, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones con recubrimiento entérico u otras formulaciones protegidas (por ejemplo, unión a resinas de intercambio iónico o empaquetamiento en vesículas de proteínas de lípidos), formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elíxires, aerosoles y similares. El vehículo puede seleccionarse entre los diversos aceites, incluidos los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético; por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua, la solución salina, la dextrosa acuosa y los glicoles son vehículos líquidos preferidos, particularmente (cuando son isotónicos con la sangre) para soluciones inyectables. Por ejemplo, las formulaciones para administración intravenosa comprenden soluciones acuosas estériles del (de los) ingrediente(s) activo(s) que se preparan disolviendo los ingredientes activos sólidos en agua para producir una solución acuosa y volviendo la solución estéril. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, talco, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las composiciones pueden someterse a aditivos farmacéuticos convencionales tales como conservantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, reguladores de pH y similares. Los vehículos farmacéuticos adecuados y su formulación se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences por E. W. Martin. Dichas composiciones contendrán, en cualquier caso, una cantidad efectiva del compuesto activo junto con un vehículo adecuado para preparar la forma de dosificación adecuada para la administración adecuada al receptor.

Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, reguladores de pH, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas, incluidos ingredientes activos adicionales distintos de los de la fórmula I.

Los compuestos como descritos en el presente documento pueden ser útiles como medicamentos para el tratamiento de una resistencia a la hormona tiroidea (RTH) en un sujeto que tiene al menos una mutación $TK\beta$. El sujeto puede tener una enfermedad, como obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica, hígado graso, enfermedad ósea, alteración del eje tiroideo, aterosclerosis, un trastorno cardiovascular, taquicardia, comportamiento hipercinético, hipotiroidismo, bocio, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, dificultades de aprendizaje, retraso mental, pérdida de audición, retraso de la edad ósea, enfermedad neurológica o psiquiátrica o cáncer de tiroides.

La cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto como descrito en el presente documento puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de una manera conocida en la técnica. Por ejemplo, el medicamento se puede dosificar de acuerdo con el peso corporal. Dicha dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular, incluidos el o los compuestos específicos que se administren, la ruta de administración, la afección que se

trate y el paciente que se trate. El fármaco puede administrarse por dosis fijas, por ejemplo, dosis no ajustada de acuerdo con el peso corporal. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a humanos adultos, debería ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, aunque el límite superior puede excederse cuando se indique. La dosificación es preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg por día. Una dosis preferida puede ser de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg por día. La dosis diaria puede administrarse como una dosis única o en dosis divididas, o para administración parenteral puede darse como infusión continua.

Una cantidad efectiva de un agente farmacéutico es la que proporciona una mejora objetivamente identificable según lo observado por el médico u otro observador calificado. Como se usa en este documento, el término "forma eficaz de dosificación" se refiere a la cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.

Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un recipiente, paquete o dosificador junto con instrucciones para la administración.

Además, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales. Todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la presente divulgación.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en el presente documento en los que el compuesto original se modifica haciendo sales de ácido o base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de ácido 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético (etilendiaminotetraacético), etano-disulfónico, 1,2-etano-sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, hidrobrómico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleíco, mállico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, tolueno sulfónico, y los ácidos de amina que hay comúnmente, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentano-propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicielo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido mucónico y similares. También se divultan sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, dietilamina, dietilaminoetanol, etilendiamina, imidazol, lisina, arginina, morfolina, 2-hidroxietilmorfolina, dibenciletidiamina, trimetilamina, piperidina, pirrolidina, bencilamina, hidróxido de tetrametilamonio y similares.

Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se definen en el presente documento, de la misma sal.

Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden preparar como ésteres; por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo de función de ácido carboxílico en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente; por ejemplo, un éster de metilo, de etilo o de otro. Además, un grupo alcohol en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente; por ejemplo, un acetato, un propionato u otro éster.

Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden preparar como profármacos; por ejemplo, profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a cualquier compuesto que libera un fármaco original activo *in vivo*. Dado que se sabe que los profármacos mejoran numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos divulgados en el presente documento pueden administrarse en forma de profármaco. Por lo tanto, la presente divulgación pretende cubrir profármacos de los compuestos descritos en el presente documento, procedimientos de administración de los mismos y composiciones que contienen los mismos. Se pretende que los "profármacos" incluyan cualquier vehículo unido covalentemente que libere un fármaco original activo de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administre a un sujeto.

Los profármacos en la presente divulgación se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se disocian, ya sea en manipulación rutinaria o *in vivo*, en el compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos de la presente divulgación en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo está unido a cualquier grupo que pueda disociarse *in vivo* para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxilo libre o carbonilo libre, respectivamente.

- Los ejemplos de profármacos incluyen, entre otros, ésteres (por ejemplo, acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxi, ésteres (por ejemplo, ésteres etílicos, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo), bases de N-Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de grupos funcionales de cetona y aldehído en compuestos de la invención, y similares; véase Bundgaard, H., *Design of Prodrugs [Diseño de profármacos]*, pag. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).
- Los compuestos, o sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, inhalatoria, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. El compuesto puede administrarse por vía oral. Un experto en la materia reconocerá las ventajas de ciertas vías de administración.
- El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición a ser tratada; la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo que se emplee. Un médico o veterinario normalmente capacitado puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del medicamento requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.
- Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos divulgados se pueden encontrar en Remington: the Science and Practice of Pharmacy [Ciencia y práctica de la farmacia], 19.^a edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). Los compuestos descritos en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse en preparaciones farmacéuticas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en el presente documento.
- También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar o aliviar un síntoma de resistencia a la hormona tiroidea en un sujeto mediante la administración a un sujeto que expresa un mutante TR β que comprende una mutación en el dominio de unión a ligando de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, por ejemplo, la Forma I del mismo.
- La divulgación también proporciona un procedimiento para determinar la capacidad de respuesta de un sujeto que tiene resistencia a la hormona tiroidea (RTH) a un compuesto de Fórmula (IV) divulgado en este documento proporcionando una muestra del sujeto; y detectando al menos una mutación TR β (por ejemplo, una mutación génica o una mutación en el dominio de unión a ligando del polipéptido TR β ; por ejemplo, un polipéptido como se define en la SEQ ID NO: 1); y la presencia de dicha mutación indica que el sujeto responde a un compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A; por ejemplo, la Forma I del mismo. El procedimiento puede incluir además tratar al sujeto que tiene la mutación administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A; por ejemplo, la Forma I del mismo.
- El sujeto que muestra o mostrará capacidad de respuesta a un compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, puede tener obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica, hígado graso, enfermedad ósea, alteración del eje tiroideo, aterosclerosis, un trastorno cardiovascular, taquicardia, comportamiento hipercinético, hipotiroidismo, bocio, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, discapacidades de aprendizaje, retraso mental, pérdida auditiva, retraso de la edad ósea, enfermedad neurológica o psiquiátrica o cáncer de tiroides.
- Además, la divulgación también proporciona un procedimiento que incluye determinar la presencia de una mutación génica TR β en una muestra de un sujeto; y seleccionar, en base a la presencia de una mutación génica TR β , una terapia que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IV), tal como el Compuesto A, por ejemplo, la Forma I del mismo.
- La divulgación también proporciona un procedimiento que incluye amplificar un ácido nucleico en una muestra de un sujeto con un cebador que es complementario a una secuencia de ácido nucleico TR β mutante que comprende una mutación génica TR β en una secuencia de ácido nucleico como se define en la SEQ ID NO: 2; determinar la presencia del ácido nucleico amplificado y seleccionar, en base a la presencia del ácido nucleico amplificado, una terapia que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IV), o tratar al sujeto mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IV) basada en la presencia del ácido nucleico amplificado.
- El TR β mutante descrito en el presente documento es un polipéptido TR β mutante o una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido TR β mutante.
- El TR β mutante puede comprender una o más mutaciones en las posiciones de aminoácidos 234, 243, 316 y 317 de la SEQ ID NO: 1. Más preferiblemente, la mutación puede seleccionarse del grupo que consiste en una sustitución de treonina (T) en lugar del residuo de tipo silvestre alanina (A) en la posición de aminoácido 234 de SEQ ID NO: 1 (A234T); una sustitución de glutamina (Q) en lugar del residuo de tipo silvestre arginina (R) en la posición de

aminoácido 243 de SEQ ID NO: 1 (R243Q); una sustitución de histidina (H) en lugar del residuo de tipo silvestre arginina (R) en la posición de aminoácido 316 de la SEQ ID NO: 1 (R316H); y una sustitución de treonina (T) en lugar del residuo de tipo silvestre alanina (A) en la posición de aminoácido 317 de la SEQ ID NO: 1 (A317T).

5 El TR β mutante puede comprender una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido TR β mutante que tiene una o más mutaciones en las posiciones de aminoácidos 234, 243, 316 y 317 de la SEQ ID NO: 1. Una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido TR β mutante o un fragmento de péptido que es característico del polipéptido TR β mutante puede detectarse usando cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido TK β mutante puede detectarse usando resecuenciación de genoma completo o resecuenciación de región diana (esta última también conocida como resecuenciación dirigida) usando fuentes adecuadamente seleccionadas de cebadores de ADN y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Bentley (2006) *Curr Opin Genet Dev.* 16: 545-52, y Li et al. (2009) *Genome Res* 19:1124-32. El procedimiento generalmente implica los pasos de purificación de ADN genómico, amplificación por PCR para amplificar la región de interés, secuenciación del ciclo, limpieza de la reacción de secuenciación, electroforesis capilar y análisis de datos. Los cebadores de PCR de alta calidad para cubrir 10 la región de interés se diseñan utilizando herramientas de diseño de cebadores in silico. La secuenciación del ciclo es un procedimiento simple en el que sucesivas rondas de desnaturalización, hibridación y extensión en un termociclador dan como resultado una amplificación lineal de los productos de extensión. Los productos generalmente terminan con una etiqueta fluorescente que identifica la base de nucleótidos terminal como G, A, T o C. Los terminadores de colorante no incorporados y las sales que pueden competir por la inyección electroforética capilar se eliminan mediante 15 lavado. Durante la electroforesis capilar, los productos de la reacción de secuenciación del ciclo migran a través de capilares llenos de polímero. Los fragmentos de ADN cargados negativamente están separados por tamaño a medida que se mueven a través de los capilares hacia el electrodo positivo. Despues de la electroforesis, el software de recopilación de datos crea un archivo de muestra de los datos crudos. Usando aplicaciones de software posteriores, se realiza un análisis de datos adicional para traducir las imágenes de datos de color recopiladas a las bases de 20 nucleótidos correspondientes. Alternativamente, o además, el procedimiento puede incluir el uso de captura y/o secuenciación de ADN genómico de región dirigida basada en microarrays. Los kits, reactivos y procedimientos para seleccionar los cebadores de PCR apropiados y realizar la re-secuenciación están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Applied Biosystems, Agilent y NimbleGen (Roche Diagnostics GmbH). Los cebadores de PCR pueden 25 seleccionarse para amplificar, por ejemplo, al menos una porción relevante de una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido TR β mutante que tiene una o más mutaciones en las posiciones de aminoácidos 234, 243, 316, y 317 de SEQ ID NO: 1.

Alternativamente, o además, se puede detectar una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido TR β mutante usando Southern blot (hibridación Southern) de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

35 Los procedimientos descritos en el presente documento pueden comprender la etapa de realizar un ensayo para detectar un mutante de TR β en una muestra de un sujeto. Como se usa en el presente documento, una "muestra de un sujeto" se refiere a cualquier muestra adecuada que contiene células o componentes de células obtenidas o derivadas de un sujeto. La muestra puede ser una muestra de sangre. La muestra puede ser una muestra de biopsia obtenida, por ejemplo, de la glándula tiroidea.

40 La divulgación también proporciona un complejo TR β ligando-mutante que comprende: un polipéptido TR β mutante y un compuesto de Fórmula (IV). Por ejemplo, el polipéptido TR β mutante que forma el complejo comprende una o más mutaciones en las posiciones de aminoácidos 234, 243, 316 y 317 de la SEQ ID NO: 1. Por ejemplo, el compuesto que forma el complejo es el Compuesto A.

45 Además, la divulgación proporciona un complejo cebador-ácido nucleico que comprende: una secuencia de ácido nucleico TK β mutante y un cebador de PCR que es complementario a la secuencia de ácido nucleico TR β mutante, en donde la secuencia de ácido nucleico mutante comprende una mutación génica EZH2 en una secuencia de ácido nucleico como se define en SEQ ID NO: 2.

50 Debe entenderse que, si bien la invención se ha descrito junto con las formas de realización específicas preferidas de la misma, la descripción anterior, así como los ejemplos que siguen, pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Los expertos en la materia entenderán que se pueden hacer diversos cambios y que se pueden sustituir equivalentes sin apartarse del alcance de la invención y, además, que otros aspectos, ventajas y modificaciones serán evidentes para los expertos en la materia a la que pertenece la invención.

55 Todos los porcentajes y proporciones utilizados en este documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Otras características y ventajas de la presente divulgación son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la práctica de la presente divulgación. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada.

Ejemplos

A menos que se especifique lo contrario, los instrumentos analíticos y los parámetros utilizados para los compuestos descritos en los Ejemplos son los siguientes:

Los datos de XRPD se recogieron en un difractómetro de rayos X en polvo (CubiX-Pro XRD) con radiación Cu Ka (45 kV, 40 mA) de 3 a 45 grados 2-theta (θ) a una velocidad de escaneo de 0,12 grados/min y tamaño de paso de 0,020 grados.

5 La muestra se colocó en soportes de ultra-micro muestra de retorno cero de Si. El análisis se realizó utilizando un ancho irradiado de 10 mm y se establecieron los siguientes parámetros dentro del hardware/software:

Tubo de rayos X: Cu KV, 45 kV, 40 mA

Detector: X'Celerator

ASS Ranura primaria: Fija 1°

Ranura de divergencia (Prog): automática: longitud irradiada de 5 mm

10 Ranuras de Soller: 0,02 radianes

Ranura de dispersión (PASS): automática: longitud observada de 5 mm

Rango de escaneo: 3,0-45,0°

Modo de escaneo: continuo

Tamaño de paso: 0,02°

15 Tiempo por paso: 10 s

Longitud activa: 2,54°

Después del análisis, los datos se convirtieron de rendijas ajustables a fijas utilizando el software X'Pert HighScore Plus con los siguientes parámetros:

Tamaño de hendidura de divergencia fija: 1,00°, 1,59 mm

20 Punto de cruce: 44,3° Omega

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se especifique lo contrario, el Compuesto 4 es el compuesto protegido con benzoilo.

Ejemplo 1: Preparación de N-(3,5-dicloro-4-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)benzamida (Compuesto 4 donde R² es benzoilo)

25 A un matraz de 1 L, de tres bocas y fondo redondo, equipado con agitador de hélice, un termopar, condensador de reflujo y entrada/salida de N₂ se cargaron 3,6-dicloropiridazina (100 g, 0,672 mol, 1 peso), 4-amino-2,6-diclorofenol (122 g, 0,686 mol, 1,02 equiv.) y DMAC (500 ml, 5 vol). La solución resultante se cargó con carbonato de cesio (251 g, 0,771 mol, 1,15 equiv.) y la suspensión se calentó a 110 °C. Después de 3 h a esa temperatura, la temperatura del lote se redujo a 70 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 h. El análisis de ¹H RMN (DMSO) mostró que casi toda

30 la dicloropiridazina se había consumido y la reacción se consideró completa. El lote se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 3 L con la ayuda de EtOAc (2 L, 20 vol). Se añadió gel de sílice (100 g, 1 peso) y la suspensión se agitó durante 30 minutos y se filtró. El reactor y la torta se enjuagaron con EtOAc (500 ml, 5 vol) hasta que el filtrado fue eluido incoloro. El filtrado resultante se trató con NaCl acuoso al 10% (2 L, 20 vol), la mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos y se desecharon la capa acuosa inferior. La capa orgánica superior se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se añadió EtOAc (100 ml, 1 vol) al residuo y se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar el Compuesto 2 crudo (251 g, rendimiento del 128%) como un aceite. El análisis por HPLC mostró una pureza del 93,4%. El análisis de ¹H RMN (DMSO) fue consistente con la estructura asignada y mostró ≈ 25% de DMAC y 2% de EtOAc presente.

Otras condiciones para sintetizar el Compuesto 2 se describen en las Tablas 1-3 a continuación.

Tabla 1. Resumen de los parámetros de reacción para el compuesto 2

Balanza (g)	Condiciones	% de rendimiento	¹ H RMN o HPLC
	Int. 1 1 equiv		
	DMSO 5 vol		
5,0	KOtBu 1.1 equiv	80	≈90% puro
	Int. 3 1 equiv		
	85 °C		
	Int. 1 1 equiv		
	DMSO 5 vol		
15	KOtBu 1.1 equiv		
	Int. 3 1 equiv		
	85 °C	84	≈90% puro
	Int. 1 1 equiv		
	DMAC 5 vol		
15	KOtBu 1.1 equiv		
	Int. 3 1 equiv	70	≈90% puro
	85 °C		
	Int. 1 0.98 equiv		
	DMAC 5 vol		
50,0	KOtBu 1.1 equiv		
	Int. 3 1 equiv	---	Comprimido
	85 °C		
	Int. 1 0.98 equiv	85	≈95%
	DMSO 5 vol		
17,45	KOtBu 1.1 equiv		

Balanza (g)	Condiciones	% de rendimiento	¹ H RMN o HPLC
	Int. 1 1 equiv		
	DMSO 5 vol		
5,0	KOtBu 1.1 equiv	80	≈90% puro
	Int. 3 1 equiv		
	Int. 3 1 equiv		
	85 °C		

Tabla 2. Resumen de los parámetros de reacción para el **compuesto 2**

Disolvente	Condiciones	Tiempo (h)	% de rendimiento	HPLC AUC (220 nm)	RMN Pureza
DMSO	1.15 + 0.26 equiv	26	98	72,2	Contiene DMSO
	KOtBu				
	1 equiv Int. 1				
	1.02 equiv Int. 3				
	85 °C				
DMAC	1.15 equiv	2	130	88,8	Contiene 33% DMAC
	CS ₂ CO ₃				
	1 equiv Int. 1				
	1.02 equiv Int. 3				
	120 °C				
NMP	1.15 equiv	2	172	86,8	Contiene 46% NMP
	CS ₂ CO ₃ 1 equiv				
	Int. 1				
	1.02 equiv Int. 3				
	120 °C				
DMAC	1.0 equiv CS ₂ CO ₃	4	120	66,0	Contiene 42% DMAC
	1 equiv Int. 1				
	1.02 equiv Int. 3				
	120 °C				
DMAC	1.02 equiv 2	1	128	93,4%	Contiene 26% DMAC 2% EtOAc
	1.15 equiv CS ₂ CO ₃	2.25			

Disolvente	Condiciones	Tiempo (h)	% de rendimiento	HPLC AUC (220 nm)	RMN Pureza
	5 vol DMAC	3.25			
	110 °C a 70 °C	19			

Tabla 3. Resumen de los parámetros de reacción para el **compuesto 2** (todas las reacciones están en DMAC)

Base	Tiempo (h)	Temp. °C	HPLC IPC (220 nm)
Cs_2CO_3	3	110	94,8%
	15	90	94,4%
Li_2CO_3	3	110	12,7%
K_2CO_3	3	110	91,6%
	15	90	91,4%
Na_2CO_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 (base)	3	110	85,1%

5 El 2 crudo anterior se recogió en ácido acético (1,48 L, 7,5 vol) y se añadió anhídrido benzoico (168 g, 0,741 mol, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 100 °C y después de 35 minutos a esa temperatura, la cantidad de 2 fue del 0,8%. Se añadió acetato de sodio (110 g, 2 equiv.) y la temperatura aumentó a 110 °C. Después de 14,5 h a esa temperatura, el análisis por HPLC de la mezcla de reacción no mostró restos de intermedios, y la reacción se consideró completa. El lote se enfrió a 75 °C y se añadió agua (1,5 L, 7,7 vol) durante un período de 1 hora mientras se mantenía una temperatura del lote entre 72-75 °C. El lote se enfrió a 21 °C y se filtró a través de papel de filtro Shankskin. El reactor y la torta se lavaron secuencialmente con agua (1 L, 5 vol). Después de secar el sólido recogido en un horno al vacío a 50 °C durante 16 h, el rendimiento del crudo 4 fue de 195 g (77%). El análisis por HPLC (Procedimiento B, 220 nm) mostró una pureza del 91,6%.

10

Procedimiento B de HPLC:

Columna: Waters Sunfire C18, 3,5 μM , 4,6 x 150 mm

15 Velocidad de flujo: 1,0 ml/min.

Fase móvil A: 0,05% TFA en agua

Fase móvil B: 0,05% TFA en H_2O Diluyente: 50:50 MeCN/ H_2O

Tiempo (min.)	%A	%B
0,0	98	2
5,0	98	2
20	5	95
25	5	95
25,1	98	2
30	98	2

El análisis de ¹H RMN (DMSO) fue consistente con la estructura asignada e indicó un contenido de ácido acético del 1%. El cloruro de benzoilo también se usó para la protección en lugar del anhídrido benzoico. Cuando se usó cloruro de benzoilo, se usaron bases tales como carbonato de cesio o carbonato de potasio y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente.

5

Otras condiciones para sintetizar el Compuesto 4 se describen en las Tablas 4 y 5 a continuación.

Tabla 4. Protección / hidrólisis del Compuesto 2 (Rendimientos informados de Int. 1) (grupo protector de benzoilo)

Disolvente	Condiciones	Tiempo (h)	IPC % Pdt	% de rendimiento	HPLC Pureza (% AUC)
	1. 1.03 equiv2				
	1.15 equiv CS ₂ CO ₃	1. 2h	1. 70		
Ácido acético	3 vol DMSO	2. 19h	2. 70.7	71	78,2
	2. Bz ₂ O	3. 20.5h	3. 68.8		
	3. Ácido acético, 115 °C				
	1.1 equiv Bz ₂ O				
Ácido acético	2 equiv NaOAc	16.5	79.0	66	91,6
	110 °C				
	1.1 equiv Bz ₂ O				
Ácido acético	2 equiv NaOAc	14.25	76.6	77	91,6
	100-110 °C				

Tabla 5. Resumen de los parámetros de reacción para el **compuesto 4** (grupo protector de acetato)

Balanza (g)	Condiciones	% de rendimiento	¹ H RMN o HPLC
5,0	NaOAc 2 equiv	76	≈95%
	Ácido acético 4 vol		
	115 °C		
15,0	NaOAc 2 equiv	60	>99%
	Ácido acético 4 vol		
	115 °C		
50,0 g (Int. 1)	NaOAc 2 equiv	51 2-etapa	≈95%
	Ácido acético 4 vol		
	115 °C		

Purificación del Compuesto 4: Un matraz de fondo redondo de tres cuellos y 5 litros, equipado con dispositivo superior de agitación, un termopar, condensador de reflujo y entrada/salida de N₂ se cargó con 4 crudo (100 g, 1 peso) y ácido acético (2 L, 20 vol). La suspensión se agitó y se calentó a 95 °C y se produjo la disolución. Se añadió agua (2 L, 20 vol) durante un período de 2,75 h mientras se mantenía una temperatura del lote de ≈ 95 °C, y se produjo precipitación. La suspensión resultante se calentó a 95 °C durante otros 30 minutos antes de retirar el calentamiento. Después de que el lote alcanzó la temperatura ambiente, se agitó a esa temperatura durante la noche por conveniencia y se filtró a través de papel de filtro Sharkskin. El reactor y la torta se enjuagaron secuencialmente con agua (1 L, 10 vol). El sólido blanco recogido se secó en un horno al vacío a 40 °C hasta un peso constante de 91 g (91%). El análisis por HPLC del sólido seco mostró una pureza del 98,0%. El análisis de ¹H RMN (DMSO) fue consistente con la estructura asignada y mostró un contenido de ácido acético de 0,3%. La Tabla 6 a continuación enumera otras condiciones para purificar el Compuesto 4.

Tabla 6 Purificación del Compuesto 4 (R²=Bz)

Disolvente	Condiciones	Tiempo (h)	% de rendimiento	HPLC Pureza (% AUC)
Ácido acético/H ₂ O	1 equiv 4	1	90	96,8
	20 vol AcOH			
	20 vol agua			
	88-100 °C			
Ácido acético/H ₂ O	1 equiv 4	3,4	91	98,0
	20 vol AcOH			
	20 vol agua			
	95 °C			
Ácido acético/H ₂ O	1 equiv 4	1	92	98,0
	20 vol AcOH			
	20 vol agua			
	95 °C			
Ácido acético/H ₂ O	1 equiv 4	1	90	98,9
	12 vol AcOH			
	10 vol agua			

Disolvente	Condiciones	Tiempo (h)	% de rendimiento	HPLC Pureza (% AUC)
	100-110 °C			

Ejemplo 2: Preparación de 6- (4-amino-2,6-diclorofenoxy)-4-isopropilpiridazin-3(2H)-ona (Int. 7)

Un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos y 4 L, equipado con agitador de hélice, un termopar, entrada/salida de N₂ y un condensador de reflujo se cargó con 4 (95 g, 0,253 mol, 1 peso), THF (665 mL, 7 vol) y LiCl (32,3 g, 0,759 mol, 3 equiv.). La suspensión resultante se calentó a 35 °C y se añadió una solución de bromuro de isopropenilmagnesio (0,5 M en THF, 1,72 L, 0,859 mol, 3,4 equiv.) durante un período de 80 minutos mientras se mantenía una temperatura de lote entre 35-45 °C. Despues de calentar la suspensión resultante a 40 °C durante 3 h, el análisis por HPLC mostró una conversión del 87%). Se añadió solución adicional de bromuro de isopropenilmagnesio (0,5 M en THF, 51 mL, 0,026 mol, 0,1 equiv.) y la suspensión se agitó a 40-43 °C durante otros 90 min. El análisis por HPLC mostró una conversión del 92,9% y la reacción se consideró completa. El calentamiento se retiró, la mezcla de reacción se enfrió a 14 °C y se añadió HCl acuoso de 3 N (380 mL, 4 vol) lentamente durante 15 minutos mientras se mantenía la temperatura del lote por debajo de 26 °C, después de lo cual todos los sólidos se habían disuelto. La capa acuosa inferior se retiró y se extrajo con THF (350 mL, 3,7 vol). Despues de eliminar la capa acuosa inferior, las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida hasta aproximadamente 5 vol con respecto a 4. La solución resultante se cargó con KOH acuoso al 10% (p/p) (532 mL, 5,6 vol), y la mezcla se calentó a 85 °C mientras se destilaba THF usando un aparato de destilación de recorrido corto. El lote se mantuvo a 85 °C durante 11 h, y se eliminó el calentamiento. El lote se enfrió a temperatura ambiente durante la noche por conveniencia. El análisis por HPLC (Procedimiento A más adelante) de la suspensión resultante mostró una conversión del 99% a Int. 7 y la reacción se consideró completa.

20 Procedimiento A de HPLC

Columna: Waters Sunfire C18, 3,5 µM, 4,6 x 150 mm

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min.

Fase móvil A: 0,05% TFA en agua

Fase móvil B: 0,05% TFA en H₂O

25 Diluyente: 50:50 MeCN/H₂O

Tiempo (min.)	%A	%B
0,0	98	2
15,0	5	95
25	5	95
25,1	98	2
30	98	2

30 La temperatura del lote se ajustó a 48 °C y se añadió HCl acuoso de 3 N (152 mL, 1,6 vol) durante 35 minutos para ajustar el pH a 7,5-8,0 mientras se mantenía una temperatura del lote de 46-48 °C. Se retiró el calentamiento y la suspensión se enfrió a 30 °C. El análisis de ¹H RMN (DMSO) mostró una relación molar de Int. 7/THF de 1.0:0.22 (Anexo 14). El lote se filtró a 30 °C a través de papel de filtro Sharkskin y el reactor y la torta se lavaron con agua (475 mL, 5 vol) secuencialmente. El sólido color beige Int. 7 se secó en un horno al vacío a 40 °C hasta un peso constante de 81,6 g (rendimiento del 102%). El análisis de Karl Fischer indicó un contenido de agua del 0,8%. ¹H RMN (DMSO) fue consistente con la estructura asignada e indicó un contenido de THF de 0,4%. El análisis por HPLC mostró una pureza del 92,6%. Las tablas 7-10 a continuación proporcionan resúmenes de los parámetros de reacción para producir Int. 7.

Tabla 7 Resumen de corridas de isopropenilación de Grignard

Balanza (g)	Condiciones	% de rendimiento	¹ H RMN o HPLC
	1 equiv 4		
	7 vol THF		
5,0	3.4 equiv Grignard	97	94.1
	3 equiv LiCl		
	40 °C		
	1 equiv 4		
	7 vol THF		
25,0	3,4 equiv Grignard	102	93.1
	3 equiv LiCl		
	40 °C		
	1 equiv 4		
	7 vol THF		
95,5	3.5 equiv Grignard	101	92.6
	3 equiv LiCl		
	40 °C		
	1 eq 4		
5,0	3 eq LiCl	97	90.7
	8 vol THF		
	3.4 eq Grignard 1.5		
	M in MeTHF		
	40 °C		

Balanza (g)	Condiciones	% de rendimiento	¹ H RMN o HPLC
	1 eq 4		
5,0	3 eq LiCl	100	87.5
	15 vol THF		
	2 eq t-BuMgCl 2M in		
	THF		
	1.7 eq Grignard 1.5		
	M in MeTHF		
	40 °C		
	1 eq 4		
5,0	3 eq LiCl	90	86.9
	15 vol THF		
	3.6 eq Grignard 0.5		
	M in THF		
	40 °C		
	1 eq 4		
10,0	3 eq LiCl	114	85.4
	13 vol THF		
	3.7 eq Grignard 1.5		
	M in MeTHF		
	40 °C		
	1 eq 4		
10,0	3 eq LiBr	67	89.3

Balanza (g)	Condiciones	% de rendimiento	¹ H RMN o HPLC
	13 vol THF		
	3.7 eq Grignard 1.5		
	in MeTHF		
	40 °C		
	1 eq 4		
10,0	5 eq LiCl	88	91.2
	13 vol THF		
	3.7 eq Grignard 0.5		
	M in THF		
	40 °C		

Tabla 8 Resumen de corridas de isopropilación de Grignard

Balanza (g)	Condiciones	% de rendimiento	¹ H RMN o HPLC
1,0	1 equiv 4 (R ² =Ac)	35	>95
	20 vol THF		
	3.3 equiv iPrMgCl		
5,0	30 °C	94	≈90
	1 equiv 4 (R ² =Ac)		
	20 vol THF		
	6 equiv iPrMgCl		
	40 °C		
	1 equiv 4		

Balanza (g)	Condiciones	% de rendimiento	¹ H RMN o HPLC
2,0	20 vol THF	51	>95
	4 equiv iPrMgCl		
	20 °C		
	1 equiv 4		
1,21	20 vol Dioxane	---	---
	4.1 equiv iPrMgCl		
	40 °C		
	1 equiv 4 (R ² =Ac)		
2,0	8 equiv iPrMgCl	---	---
	30 vol THF		
	25-42 °C		
	1 equiv 4		
1,1	2 equiv LiCl	---	Comprimido en oxidación
	4 equiv iPrMgCl		
	27 vol THF		
	1 equiv 4 (R ² =Ac)		
1,0	3 equiv LiCl	---	---
	5 equiv iPrMgCl		
	25 vol THF		
	1 equiv 4		
2,0	3 equiv LiCl	46	>95
	4 equiv iPrMgCl		
	10 vol THF		
	1 equiv 4		
4,0	3 equiv LiCl	95	88
	4.1 equiv iPrMgCl		
	7 vol THF		

Balanza (g)	Condiciones	% de rendimiento	¹ H RMN o HPLC
	1 equiv 4		
5,0	3 equiv LiCl	---	Comprimido en oxidación
	3.5 equiv iPrMgCl		
	7 vol THF		
	1 equiv 4		
10,0	3 equiv LiCl	---	Comprimido en oxidación
	3.2 equiv iPrMgCl		
	7 vol THF		
	1 equiv 4		
5,0	3 equiv LiCl	---	Comprimido en oxidación
	3.4 equiv iPrMgCl		
	10 vol THF		
	1 equiv 4		
5,0	3 equiv LiCl	---	Comprimido en oxidación
	3.4 equiv iPrMgCl		
	10 vol THF		

Tabla 9 Resumen de la oxidación de bromo de piridazinona compuesto 5

Balanza (g)	Condiciones	% de rendimiento	¹ H RMN o HPLC
	5 (R ² = Ac) 1 equiv		
0,13	Br ₂ 2 equiv	82	≈95%
	AcOH 10 vol		
	90 °C		
	5 (R ² = Ac) 1 equiv		
3,09	Br ₂ 1.5 equiv		
	AcOH 7 vol	84	≈80%
	90 °C		
	5 (R ² = Bz) 1 equiv		
0,82	Br ₂ 1.5 equiv	84	>95%

Balanza (g)	Condiciones	% de rendimiento	¹ H RMN o HPLC
	AcOH 7 vol		
	90 °C		
	5 (R ² = Bz) 1 equiv		
1,1	AcOH 10 vol	86 2-etapa	≈90 2-etapa
	Br ₂ 5 equiv		
	90 °C		
	5 (R ² = Bz) 1 equiv		
1,02	AcOH 10 vol	100	≈95
	Br ₂ 1.5 equiv		
	90 °C		
	5 (R ² = Bz) 1 equiv		
1,55	AcOH 10 vol	103 2-etapa	89,6 2-etapa
	Br ₂ 1.5 equiv		
	60 °C		
	5 (R ² = Bz) 1 equiv		
1,71	AcOH 10 vol	84 2-etapa	91,9
	Br ₂ 1.5 equiv		
	60 °C		

Tabla 10 Resumen de desprotección del Compuesto 6 para obtener Int. 7

Grupo protector	Condiciones	Temp	Tiempo (h)	Conversión (%AUC)
Acetilo	TFA (10 vol) Agua (10 vol)	90 °C	15	21,6
			61	19,9
Bz (benzoilo)	TFA (10 vol) Agua (10 vol)	90 °C	15	40,1
			61	100
Bz	BF ₃ •Et ₂ O (6 equiv) MeOH (10 vol)	TA 60 °C	15	NR
			4,5	13,0
	Añadir agua (10 equiv)	60 °C	18	31,1
Bz	6 N KOH (10 vol)	90 °C	16	100
Bz	2 N NaOH (5 vol)	TA 60 °C	5,5	4,7
			16	31,2
Bz	2 N NaOH (2,5 vol) MeOH (2,5 vol)	TA 60 °C	5,5	6,1
			16	40,3
Bz	Na ₂ CO ₃ (10 % en peso, 0,5 vol)	70 °C	2	7,0

Grupo protector	Condiciones	Temp	Tiempo (h)	Conversión (%AUC)
Bz	KOH (10 % en peso, 5 vol)	70 °C	2	19,6
			23	86,9
			52	97,3

Ejemplo 3: Preparación de (Z)-etil(2-ciano-2-(2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)hidrazono)acetil)carbamato (Int. 8)

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos y 2 L, equipado con agitador de hélice, un termopar, entrada/salida de N₂ se cargó con Int.7 (75,0 g, 0,239 mol, 1 peso), ácido acético (600 ml, 8 vol), agua (150 ml, 2 vol) y HCl concentrado (71,3 ml, 0,95 vol). La suspensión delgada resultante se enfrió a 6 °C y se añadió una solución de NaNO₂ (16,8 g, 0,243 mol, 1,02 equiv.) en agua (37,5 ml, 0,5 vol) durante un período de 10 minutos mientras se mantenía la temperatura del lote por debajo de 10 °C. Despues de 10 minutos adicionales de agitación entre 5-10 °C, el análisis por HPLC mostró la conversión completa de Int. 7 al diazonio intermedio. Se añadió una solución de NaOAc (54,5 g, 0,664 mol, 2,78 equiv.) en agua (225 ml, 3 vol) durante un período de 6 minutos mientras se mantenía la temperatura del lote por debajo de 10 °C. Se añadió inmediatamente N-cianoacetiluretano (37,9 g, 0,243 mol, 1,02 equiv.), se retiró el enfriamiento y el lote se calentó naturalmente a 8 °C durante 35 min. El análisis por HPLC mostró el consumo completo del diazonio intermedio y la reacción se consideró completa. El lote se calentó naturalmente a 21 °C y se filtró a través de papel de filtro Sharkskin. El reactor y la torta se lavaron secuencialmente con agua (375 ml, 5 vol) dos veces. El sólido naranja recogido se secó en un horno al vacío a 35°C durante 64 h para proporcionar Int. 8 crudo (104,8 g, 91%).

Un matraz de 1 L, de tres cuellos y fondo redondo, equipado con agitador de hélice, un termopar, y entrada/salida de N₂ se cargó con Int. 8 crudo (104,4 g, 1 peso) y ácido acético (522 ml, 5 vol). La suspensión resultante se calentó a 50 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 1,5 h. El lote se enfrió naturalmente a 25 °C durante 2 h y se filtró a través de papel de filtro Sharkskin. El reactor y la torta se lavaron secuencialmente con agua (522 ml, 5 vol) y la torta se acondicionó al vacío durante 1,75 h. El sólido naranja claro se secó hasta peso constante en un horno al vacío a 40 °C para proporcionar 89,9 g (78% de Int. 7) del producto deseado. La ¹H RMN (DMSO) fue consistente con la estructura asignada.

Ejemplo 4: Preparación de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo (Compuesto A)

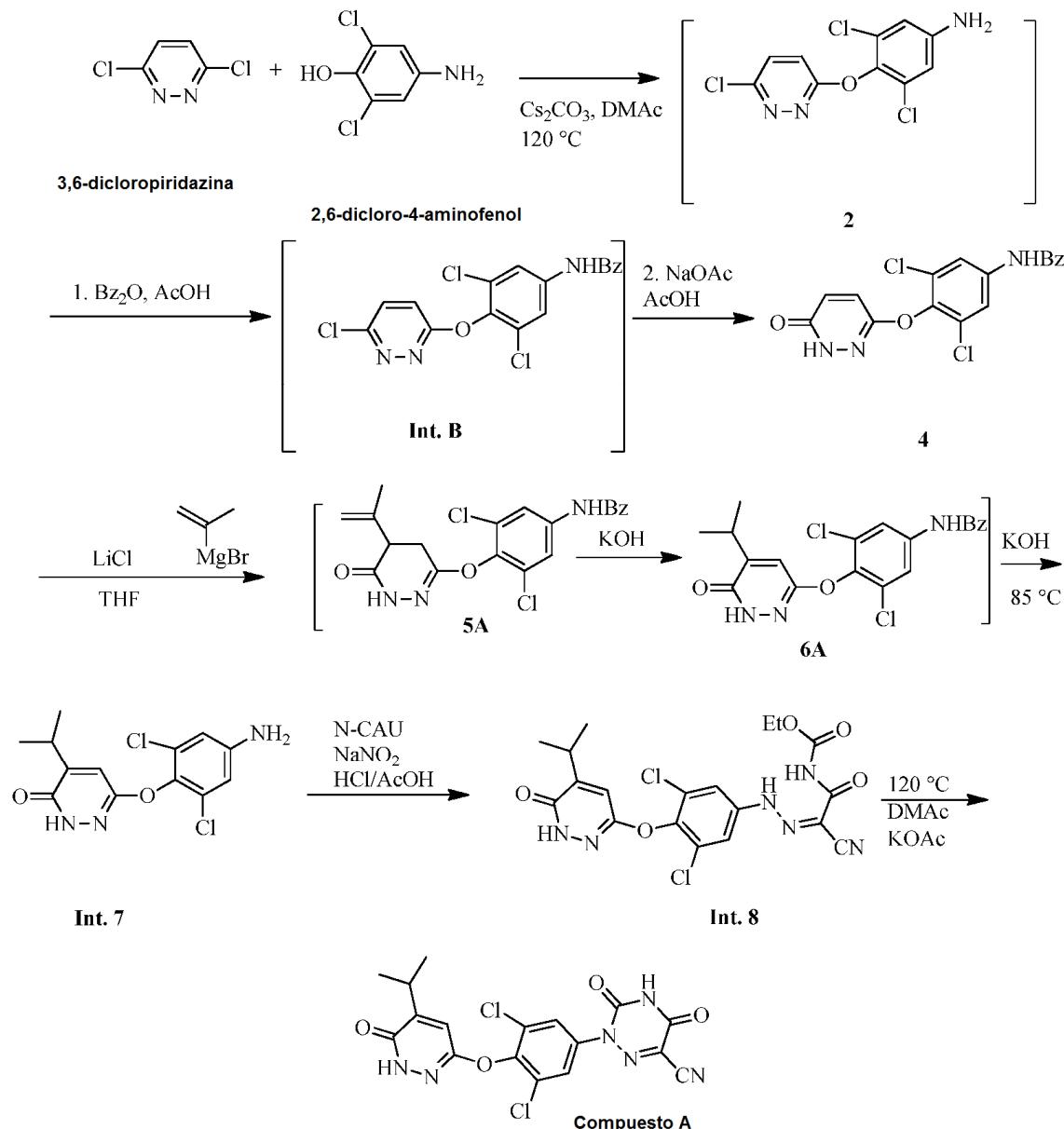
Un matraz de fondo redondo de tres cuellos y 2 L, equipado con agitador de hélice, un termopar, entrada/salida de N₂ y el condensador de reflujo se cargaron con Int. 8 (89,3 g, 0,185 mol, 1 peso), DMAC (446 mL, 5 vol), y KOAc (20,0 g, 0,204 mol, 1,1 equiv.). La mezcla se calentó a 120 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. El análisis por HPLC mostró la conversión completa al Compuesto A. La temperatura del lote se ajustó a 18 °C durante 1 h, y se añadió ácido acético (22,3 ml, 0,25 vol). La temperatura del lote se ajustó a 8 °C y se añadió agua (714 ml, 8 vol) durante 1 h; se formó una suspensión naranja. El lote se filtró a través de papel de filtro Sharkskin y la torta se dejó acondicionar durante la noche bajo N₂ sin vacío por conveniencia. Se cargó en el matraz una solución premezclada de acetona/agua 1:1 (445 ml, 5 vol) y se añadió a la torta como un enjuague con vacío aplicado. Despues de 2 h de acondicionamiento de la torta al vacío, se transfirió a un matraz limpio de fondo redondo de tres cuellos y 1 litro, equipado con agitador de hélice, un termopar y entrada/salida de N₂. Se cargaron etanol (357 ml, 4 vol) y acetona (357 ml, 4 vol) y la suspensión resultante se calentó a 60 °C; se produjo la disolución. Se añadió agua (890 ml, 10 vol) durante un período de 90 minutos mientras se mantenía una temperatura del lote entre 55-60 °C. La suspensión resultante se dejó enfriar a 25 °C y se filtró a través de papel de filtro Sharkskin. El reactor y la torta se lavaron secuencialmente con una solución de EtOH/agua 1:1 (446 ml, 5 vol). La torta se acondicionó durante la noche bajo N₂ sin vacío por conveniencia. Las grietas en la torta se alisaron y se aplicó vacío. La torta se lavó con agua (179 ml, 2 vol) y se secó en un horno al vacío a 45 °C hasta un peso constante de 70,5 g (87%, Compuesto bruto A). El análisis por HPLC mostró una pureza del 94,8%.

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos y 500 mL, equipado con agitador de hélice, un termopar, entrada/salida de N₂ y condensador de reflujo se cargó con Compuesto A crudo (70,0 g) y MIBK (350 ml, 5 vol). La suspensión naranja se calentó a 50 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. El lote se enfrió naturalmente a 23 °C y se filtró a través de papel de filtro Sharkskin. El reactor y la torta se lavaron secuencialmente dos veces con MIBK (35 mL, 0,5 vol). Los sólidos recogidos se secaron en un horno al vacío a 45 °C hasta un peso constante de 58,5 g (84%). Este sólido se cargó en un matraz de fondo redondo, de tres cuellos y 500 mL, equipado con agitador de hélice, un termopar, entrada/salida de N₂ y condensador de reflujo. Se añadió etanol (290 mL, 5 vol) y la suspensión se calentó a reflujo. Despues de 3,5 h a reflujo, XRPD mostró que el sólido era consistente con la Forma I, y se retiró el calentamiento. Al alcanzar 25 °C, el lote se filtró a través de papel de filtro, y el reactor y la torta se lavaron secuencialmente con EtOH (174 ml, 3 vol). El Compuesto A sólido de color tostado se secó en un horno al vacío a 40

°C hasta un peso constante de 50,4 g (87%, 64% de Int.8). El análisis por HPLC mostró una pureza del 99,1%. La ¹H RMN (DMSO) fue consistente con la estructura asignada.

Ejemplo 5: Preparación escalada de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo (Compuesto A)

- 5 Se sintetizó un lote a mayor escala del Compuesto A de acuerdo con el siguiente esquema. Las condiciones en el siguiente esquema son similares a las descritas en los Ejemplos 1-4 anteriores.



- 10 Síntesis de 4: Se cargó un recipiente de vidrio con camisa de 50 L (purgado con N_2) con 3,6-dichloropiridazina (2,00 kg), 4-amino-2,6-diclorofenol (2,44 kg) y N,N-dimetilacetamida (10,0 L). El lote se purgó 3 veces al vacío (26 pulgadas de Hg)/nitrógeno (1 PSIG). Se añadió carbonato de cesio (5,03 kg) y la temperatura del lote se ajustó de 22,3 °C a 65,0 °C durante 3,5 horas. El lote se mantuvo a 65,0 °C durante 20 horas. En este punto, el análisis de ¹H RMN indicó 3,34% de 3,6-dichloropiridazina en relación con 2. La temperatura del lote se ajustó a 21,5 °C y se añadió acetato de etilo (4,00 L) al lote. El lote se agitó durante 10 minutos y luego se filtró a través de un filtro Nutsche de 18" equipado con tela de filtro de polipropileno. La filtración duró 15 minutos. Se cargó acetato de etilo (5,34 L) en el recipiente y se transfirió al filtro como enjuague. El lote se volvió a suspender manualmente en el filtro antes de volver a aplicar vacío. Este procedimiento se repitió 2 veces más y la torta del filtro se acondicionó durante 10 minutos. El filtrado se cargó
- 15

en un recipiente de 100 litros que contenía (16,0 litros) de un cloruro de sodio al 15% en H₂O previamente preparado. El lote se agitó durante 5 minutos y luego se dejó separar durante 35 minutos. La interfaz no era visible, por lo que se eliminaron los 23 L calculados de la fase acuosa inferior. Se añadieron al lote 16,0 L de cloruro de sodio al 15% en H₂O. El lote se agitó durante 6 minutos y luego se dejó separar durante 7 minutos. La interfaz era visible a ~19 L y se eliminó la fase acuosa inferior. Se añadieron al lote 17,0 L de cloruro de sodio de 15% en H₂O. El lote se agitó durante 7 minutos y luego se dejó separar durante 11 minutos. La fase acuosa inferior se eliminó. El recipiente se preparó para destilación al vacío y el lote se concentró de 17,0 L a 8,0 L durante 2 horas 20 minutos con la temperatura del lote mantenida alrededor de 21 °C. El anhídrido benzoico (3,19 kg) y el ácido acético (18,0 L) se cargaron en el recipiente. El recipiente se configuró para destilación al vacío y el lote se concentró de 28,0 L a 12,0 L durante 2 días (se mantuvo durante la noche a 20 °C) con la temperatura del lote mantenida entre 20 y 55 °C. En este punto, el análisis de ¹H RMN indicó una relación molar de ácido acético a acetato de etilo de 1,0:0,015. Se cargó ácido acético (4,0 L) en el lote y el lote se destiló hasta 12 L. El análisis de ¹H RMN indicó una relación molar de ácido acético a acetato de etilo de 1,0:0,0036. Se cargó ácido acético (20,0 L) en el lote y la temperatura del lote se ajustó a 70,0 °C. El lote se muestreó para análisis por HPLC y 2 fue de 0,16%. Se añadió acetato de sodio (2,20 kg) al lote y la temperatura del lote se ajustó de 72,4 °C a 110,0 °C. Después de 18,5 horas, el análisis por HPLC indicó que no había Int. B detectado. La temperatura del lote se ajustó de 111,3 a 74,7 °C y se añadió agua DI (30,0 L) al lote durante 2 horas. La temperatura del lote se ajustó a 20,5 °C y luego se filtró usando un filtro Haselloy Nutsche de 24" equipado con tela de filtro de polipropileno. Se cargó en el recipiente una solución preparada previamente de ácido acético 1:1 en H₂O DI (10,0 L) y se agitó durante 5 minutos. El lavado se transfirió al filtro y el lote se volvió a suspender manualmente en el filtro antes de volver a aplicar vacío. Se cargó H₂O DI (10,0 L) en el recipiente y luego se transfirió al filtro. El lote se resuspendió manualmente en el filtro antes de volver a aplicar vacío. Se cargó H₂O DI (10,0 L) directamente al filtro y el lote se resuspendió manualmente en el filtro antes de volver a aplicar vacío. La torta del filtro se dejó acondicionar durante 18 horas para dar 14,4 kg de 4. El análisis por HPLC indicó una pureza del 93,7%. Esta torta húmeda se llevó a la purificación. Un recipiente de vidrio con camisa de 100 L (purgado con N₂) se cargó con crudo 4 (torta húmeda de 14,42 kg), ácido acético (48,8 L) y se inició el agitador. Se cargó H₂O DI (1,74 L). La temperatura del lote (una suspensión) se ajustó de 18,1 a 100,1 °C durante 4,25 horas. El lote se mantuvo a 100,1 a 106,1 °C durante 1 hora y luego se ajustó a 73,1 °C. Se añadió H₂O DI (28,0 L) al lote durante 1 hora manteniendo la temperatura del lote entre 73,1 y 70,3 °C. La temperatura del lote se ajustó adicionalmente de 70,3 °C a 25,0 °C durante la noche. El lote se filtró utilizando un filtro Hastelloy Nutsche de 24" equipado con tela de filtro de polipropileno. La filtración duró 13 minutos. Se preparó una solución de H₂O DI (9,00 L) y ácido acético (11,0 L) y se añadió al recipiente de 100 L. La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se transfirió a la torta de filtro. Se cargó H₂O DI (20,0 L) en el recipiente, se agitó durante 6 minutos y luego se transfirió a la torta de filtro. Se permitió que el lote se acondicionara durante 3 días y luego se transfirió a bandejas de secado para el secado en el horno al vacío. Después de 3 días a 50 °C y 28"/Hg, el lote dio un rendimiento del 74% (3,7 kg) de 4 como un sólido blanquecino. El espectro de ¹H RMN fue consistente con la estructura asignada, el análisis por HPLC indicó una pureza del 98,87% y el análisis KF indicó 0,14% de H₂O.

Síntesis de int. 7: Un recipiente de vidrio con camisa, de 100 L (purgado con N₂), se cargó con tetrahidrofurano (44,4 L). Se inició el agitador (125 RPM) y se cargó 4 (3,67 kg) seguido de cloruro de litio (1,26 kg). Se observó que la temperatura del lote era de 26,7 °C y era una solución ámbar. Se añadió solución de 1,64 molar de bromuro de isopropenilmagnesio en 2-metil THF (21,29 kg) durante 2 horas y media manteniendo el lote entre 24,3 y 33,6 °C. El lote se agitó a 24,5 °C durante 17 horas, momento en el cual el análisis por HPLC indicó 9% de 4. Un segundo recipiente de vidrio con camisa, de 100 L (purgado con N₂), se cargó con cloruro de hidrógeno de 3 N (18,3 L). El lote se transfirió al recipiente que contenía el HCl de 3N durante 25 minutos, manteniendo la temperatura del lote entre 20 y 46 °C. Se observó una solución bifásica. El lote neutralizado se transfirió nuevamente al primer recipiente de 100 L para neutralizar la pequeña cantidad de residuo que quedaba. Se usó THF (2,00 L) como enjuague. Se observó que la temperatura del lote era de 40,9 °C y se agitó a 318 RPM durante 45 minutos. La temperatura del lote se ajustó a 21,8 °C y las capas se dejaron separar. La separación tomó 10 minutos. Se eliminó la fase acuosa inferior (~26,0 L). Se preparó una solución de cloruro de sodio (1,56 kg) en agua desionizada (DI) (14,0 L) y se añadió al lote. Esto se agitó a 318 RPM durante 10 minutos y se detuvo el agitador. La separación tomó 3 minutos. La fase acuosa inferior se eliminó (~16,0 L). El lote se destiló al vacío de 58,0 L a 18,4 L usando ~ 24"/Hg y una temperatura de la camisa de 50 a 55 °C. Se preparó una solución de hidróxido de potasio (2,30 kg) en agua DI (20,7 L) en un matraz de fondo redondo de 72 L. El recipiente se configuró para destilación atmosférica usando 2 cabezales de destilación y el lote se transfirió al recipiente de 72 L. Se usó THF (0,75 L) como enjuague. El volumen del lote fue de ~41,0 L, la temperatura se ajustó a 64,1 °C y la destilación comenzó con la ayuda de un barrido de N₂. Se continuó calentando para llevar la temperatura del lote a 85,4 °C mientras se destilaba, en cuyo punto el recipiente de 72 L se configuró para reflujo (el volumen del lote era de aproximadamente 28,0 L al final de la destilación). El lote se mantuvo a 85 °C durante 13 horas, momento en el cual el análisis por HPLC indicó 0,3% de compuesto 6A. Se detuvo el calentamiento y el lote se transfirió a un recipiente de vidrio con camisa, de 100 L. Se observaron sólidos. La temperatura del lote se ajustó de 70,6 °C a 56,7 °C. Se añadió una solución preparada previamente de bicarbonato de sodio (2,82 kg) en agua DI (35,0 L) durante 80 minutos manteniendo la temperatura del lote entre 56,7 y 46,7 °C. El pH del lote al final de la adición fue de 9,8. El lote se mantuvo a 46,7 a 49,0 °C durante 40 minutos y luego se enfrió a 25,0 °C. El lote se filtró utilizando un filtro Nutsche de acero inoxidable de 18". Se cargó agua DI (18,4 L) en el recipiente y se transfirió al filtro. La torta del filtro se resuspendió manualmente en el filtro y luego se eliminaron los líquidos. Este procedimiento se repitió una vez más y la torta del filtro tenía 3" de espesor. La torta del filtro se acondicionó en el filtro durante 3 días, se transfirió

a bandejas de secado y se secó en un horno al vacío a 45 °C para proporcionar 2,93 kg de Int. 7 (95% de rendimiento) con una pureza por HPLC del 87,6%.

Síntesis de int. 8: Un recipiente de vidrio con camisa, de 100 L (purgado con N₂ y conectado a un depurador cáustico) se cargó con ácido ácido (13,0 L). Int. 7 (2,85 kg) se cargó en el recipiente y se inició el agitador. En el recipiente se cargó N-cianoacetiluretano (1,56 kg) y agua desionizada (5,70 L). La temperatura del lote se ajustó de 17,0 °C a 5,5 °C y se observó una suspensión delgada. En este punto, se añadió cloruro de hidrógeno al 37% (2,70 L) durante 10 minutos manteniendo la temperatura del lote entre 4,8 °C y 8,8 °C. Se añadió una solución previamente preparada de nitrito de sodio (638 g) en agua DI (1,42 L) durante 26 minutos manteniendo la temperatura del lote entre 5,8 °C y 8,7 °C. Se observó un gas marrón en el espacio de la cabeza del recipiente durante la adición. El análisis por HPLC indicó que no había Int. 7 detectado. En este punto, se añadió una solución preparada previamente de acetato de sodio (2,07 kg) en agua DI (8,50 L) durante 47 minutos manteniendo la temperatura del lote entre 5,5 °C y 9,5 °C. Despues de la adición, se observó una capa delgada de residuo naranja en la pared del recipiente justo por encima del nivel del lote. La temperatura del lote se ajustó de 9,4 °C a 24,5 °C y se mantuvo a 25 °C (± 5 °C) durante 12 horas. El lote se filtró utilizando un filtro Hastelloy Nutsche de 24" equipado con tela filtrante de polipropileno de tejido apretado. La filtración duró 30 minutos. El recipiente se enjuagó con 14,3 L de ácido/agua DI de 1:1. El residuo naranja en el reactor se retiró lavando con el enjuague. El enjuague se transfirió al filtro donde el lote se resuspendió manualmente. Se volvió a aplicar vacío para eliminar el lavado. Se realizó un segundo lavado con ácido/agua DI de 1:1 como anteriormente y el lote se acondicionó en el filtro durante 26 horas. El análisis por HPLC de la torta de filtro húmedo indicó que la pureza era del 90,4%. El lote se secó hasta un peso constante de 3,97 kg (rendimiento del 91%) en un horno al vacío a 45 °C y 28"/Hg.

Preparación de solvato de Compuesto A en DMAC

Un recipiente de vidrio con camisa, de 100 L, purgado con N₂, se cargó con Int.8 (3,90 kg) y acetato de potasio (875 g). Se cargó N,N-dimetilacetamida (DMAC, 18,3 L) en el recipiente y se inició el agitador. La temperatura del lote se ajustó a 115 °C durante 2 h. Despues de 2 h a 115 °C, se muestreó el lote y el análisis por HPLC indicó 0,27% remanente de Int. 8. La temperatura del lote se ajustó a 25,0 °C durante la noche. Se añadió ácido acético (975 ml) al lote y el lote se agitó adicionalmente durante 3 h. El lote se transfirió a una damajuana y el recipiente se enjuagó con 800 ml de DMAC. El lote se transfirió nuevamente al recipiente de 100 L usando vacío a través de un filtro en línea de 10 µm y se usó un enjuague de DMAC (1,15 L). La filtración fue rápida al principio, pero lenta al final, tapando el filtro. La temperatura del lote se ajustó a 11,1 °C y se añadió agua DI (35,1 L) durante 2 h 20 min, manteniendo la temperatura del lote entre 5-15 °C. El lote se mantuvo durante 1 hora y se filtró, utilizando un filtro Nutsche de 18" equipado con tela de polipropileno de tejido apretado. La filtración duró 15 h. Se cargó al recipiente un lavado con agua 1:1 de etanol/DI (19,5 L), se enfrió a 10 °C y se transfirió a la torta del filtro. Se dejó que la torta se acondicionara bajo N₂ y al vacío durante 8 h y se transfirió a bandejas de secado. El lote se secó en un horno al vacío a 45 °C y 28"/Hg para dar un rendimiento del 89% (3,77 kg) de solvato de Compuesto A en DMAC como un sólido naranja/tostado. El espectro de ¹H RMN fue consistente con la estructura asignada y el análisis de Karl Fischer indicó 0,49% de H₂O. XRPD indicó la forma esperada, es decir, el solvato de Compuesto A en DMAC. El análisis termogravimétrico (TGA) indicó una pérdida de peso del 16%. El análisis por HPLC indicó una pureza del 93,67%.

Preparación de Compuesto A crudo

Un recipiente de vidrio con camisa, de 100 L, purgado con N₂, se cargó con el solvato de Compuesto A en DMAC (3,75 kg) y etanol (15,0 L). Se inició el agitador y se añadió acetona (15,0 l). La temperatura del lote se ajustó de 10,6 °C a 60,0 °C durante 1 h. En este punto, el lote estaba en solución. Se añadió agua DI al lote durante 1,5 h, manteniendo la temperatura del lote a 60 ± 5 °C. El lote se mantuvo a 60 ± 5 °C durante 1 hora y se enfrió a 23,5 °C. Se instaló un filtro Nutsche de 18" equipado con tela de polipropileno de tejido apretado (0,67 CFM) y se filtró el lote. La filtración duró 15 h. Se cargó al recipiente un lavado con etanol/ agua DI en proporción 1:1 (19,5 l) y se transfirió a la torta de filtro. Se dejó que la torta se acondicionara bajo N₂ y al vacío durante 8 h y se transfirió a bandejas de secado. El lote se secó en un horno al vacío a 45 °C y 28"/Hg durante cinco días para dar un rendimiento del 94% (2,90 kg) del Compuesto A como un sólido tostado en polvo. El espectro de ¹H RMN es consistente con la estructura asignada y el análisis de Karl Fischer indicó 6,6% de H₂O. XRPD indicó la forma esperada de dihidrato. TGA indicó una pérdida de peso del 6,7%. El análisis por HPLC indicó una pureza del 96,4% (AUC).

50 Purificación de Compuesto A crudo

Un recipiente de vidrio con camisa, de 50 L, purgado con N₂, se cargó con el compuesto A crudo (2,90 kg) y metil isobutil cetona (14,5 L). Se inició el agitador y la temperatura del lote se ajustó de 20,2 °C a 50,4 °C durante 1,5 h. El lote se mantuvo a 50 °C (± 5 °C) durante 1 hora y se enfrió a 20-25 °C. El lote se mantuvo a 20-25 °C durante 2,5 h. Se instaló un filtro Nutsche de 18" equipado con tela de polipropileno de tejido apretado (0,67 CFM) y se filtró el lote. La filtración duró 20 min. La metil isobutil cetona (MIBK, 1,45 L) se cargó en el recipiente y se transfirió a la torta del filtro. La torta se resuspendió manualmente y los líquidos se sacaron con vacío. La metilisobutil cetona (2,90 L) se cargó en la torta del filtro y la torta se resuspendió manualmente. Los licores se trajeron con vacío y la torta se acondicionó con vacío y nitrógeno durante 15 h. La torta del filtro se secó en un disco duro de color tostado de 18" x 1 ½". Esta se separó manualmente y se pasó por molinillos de café para dar un rendimiento del 76% (2,72 kg) de MGL-3196 solvato de MIBK en forma de un sólido tostado en polvo. No fue necesario secar en el horno. El espectro

de ^1H RMN fue consistente con la estructura asignada y el análisis de Karl Fischer indicó <0,1% de H_2O . XRPD indicó la forma esperada de solvato de MIBK. TGA indicó una pérdida de peso del 17,3%. El análisis por HPLC indicó una pureza del 98,5%.

Ejemplo 6: Conversión del Compuesto A a la Forma I

- 5 Se añadió Compuesto A purificado (4802 g) como un solvato MIBK 1:1 que se obtuvo de Int. 8 como se describe en el Ejemplo 5 anterior a un reactor de 100 L, con camisa, junto con 24 litros de etanol. La suspensión resultante se calentó a 80 ± 5 °C (reflujo) durante 1 h 25 min; la mezcla se agitó a esa temperatura durante 4 h 25 min. El análisis de los sólidos filtrados a las 2 h 55 min indicó que la conversión de la forma se había completado, con los espectros XRPD de acuerdo con la Forma I. La mezcla se enfrió a 20 ± 5 °C durante 45 min y se agitó a esa temperatura durante 10 15 min. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó dos veces con etanol prefiltrado (2 x 4,8 L). La torta húmeda (4,28 kg) se secó al vacío a 40 ± 5 °C durante 118 h para proporcionar 3390 g del Compuesto A de la forma I.

El estudio de difracción de rayos X en polvo se realizó en diferentes lotes de la Forma mórfica del Compuesto A generada por el procedimiento descrito anteriormente. La XRPD después de la micronización confirma la Forma 1.

- 15 Los datos para la Forma I se proporcionan en la Tabla 11 a continuación y los difractogramas de la Forma I se proporcionan en la Fig. 1.

Tabla 11

2θ (ángulo)	Valor de d (Å)	Intensidad (conteos)	Intensidad % (%)
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

ES 2 907 926 T3

2θ (ángulo)	Valor de d (Å)	Intensidad (conteos)	Intensidad % (%)
16,4002	5,40513	804,24	10,3
16,732	5,2987	173,26	2,22
17,3055	5,12435	145,15	2,97
17,6872	5,01461	1400,39	17,93
18,3399	4,83761	1233,01	9,47
18,6986	4,7456	9825,6	100
18,9598	4,6808	572,69	3,5
19,3018	4,59864	278,53	1,7
19,6643	4,51468	97,55	0,4
20,0939	4,41912	64,71	2,63
21,0604	4,21845	333,65	2,72
22,2097	4,00268	833,43	8,48
22,6128	3,93224	1304,95	10,62
22,8964	3,88417	3375,42	34,35
23,066	3,856	976,63	5,96
23,5742	3,77401	3115,33	38,05
23,8662	3,72849	571,62	4,65
24,1	3,69284	572,34	6,99
24,5243	3,62991	1097,27	6,7
24,6502	3,61166	1580,95	16,09
25,4993	3,49329	225,6	2,76
26,4933	3,36443	506,03	5,15
26,7528	3,33239	244,51	1,99
27,1244	3,28756	130,69	1,06
27,4354	3,251	546,35	4,45
27,8382	3,20487	213,44	2,17
28,5208	3,12971	158,82	1,29
28,9064	3,08883	436,59	2,67
29,1352	3,06509	710,53	5,79
29,5077	3,02724	416,16	4,24
30,0267	2,97608	1470,29	17,96
30,3658	2,94361	260,89	1,59
30,6326	2,91858	132,13	0,54
31,316	2,85644	177,78	1,45

2θ (ángulo)	Valor de d (Å)	Intensidad (conteos)	Intensidad % (%)
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

Se encontró que la Forma I tenía un inicio de fusión alrededor de 321 °C, seguido de descomposición al fundirse, mediante DSC (Figura 2).

Ejemplo 7: Preparación del compuesto A, forma I: conversión del solvato del compuesto A en la Forma I

- 5 Un recipiente de vidrio con camisa, de 50 L, purgado con N₂, se cargó con Compuesto A MIBK solvato (2,72 kg) del Ejemplo 5 anterior y etanol (13,6 L). Se inició el agitador y la temperatura del lote se ajustó de 16,8 °C a 79,4 °C durante 1,3 h. El lote se mantuvo a 79,5 °C durante 2 h y se muestreó para análisis de XRPD. La XRPD indicó la Forma I, y el lote se enfrió a 24,9 °C durante 1 h y 10 min. Se instaló un filtro Nutsche de 18" equipado con tela de polipropileno de tejido apretado (0,67 CFM) y se filtró el lote. La filtración duró 4 min. Se cargó etanol (2,8 L) en el recipiente y se transfirió a la torta de filtro. La torta se resuspendió manualmente y los licores se sacaron con vacío. Se cargó etanol (2,80 L) en la torta del filtro y la torta se resuspendió manualmente. Los líquidos se extrajeron con vacío y la torta se acondicionó con vacío y nitrógeno durante 1 h. La torta del filtro se transfirió a bandejas de secado y se secó a 45 °C y 28"/Hg durante un día para dar un rendimiento del 89% (1,96 kg) del Compuesto A como un sólido amarillo claro. El análisis por HPLC indicó una pureza del 99,6%. El análisis de XRPD es consistente con la Forma I.
- 10 La micronización de 300 g de este material en un molino de chorro de 2" dio 284 g (95% de rendimiento) del Compuesto A micronizado. El análisis de XRPD confirmó que el Compuesto A micronizado permaneció en la Forma I.
- 15 La micronización de 300 g de este material en un molino de chorro de 2" dio 284 g (95% de rendimiento) del Compuesto A micronizado. El análisis de XRPD confirmó que el Compuesto A micronizado permaneció en la Forma I.

- 20 El solvato de Compuesto A en DMAC puede convertirse, a través del dihidrato y el solvato de MIBK, en la Forma I como se describe en el Ejemplo 7. Alternativamente, el solvato de DMAC se convirtió directamente a la Forma I con un rendimiento del 75% (rendimiento calculado a partir del Intermedio 8) calentándolo con 8 volúmenes de etanol a 80 °C durante 2 horas seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y filtrado. En otra reacción, una muestra del Compuesto A que era una mezcla del solvato de DMAC y dihidrato se convirtió en la Forma I con un rendimiento del 69% calentándola con 8 volúmenes de MIBK a 80°C seguido de enfriamiento a temperatura ambiente.

Modelación de la interacción entre el Compuesto A y el receptor de la hormona tiroidea

Se obtuvieron estructuras cristalinas del banco de datos de proteínas RCSB (números de identificación: 1N46, 1NQ0, 1NQ1, 1NQ2 y 1NUO). Las estructuras de co-cristales de proteínas se alinearon usando MacPymol para Mac OS X (Copyright 2006 DeLano Scientific LLC.; ahora un producto de Schrodinger Inc.). MacPymol también se usó para todos los análisis de las interacciones ligando-proteína y para representar las figuras 3-9. Estas cifras indican que, en general, el Compuesto A es más capaz de acomodar las variaciones estructurales en los mutantes THR β . Por ejemplo, en Arg316His mutante, Arg316 está mutado a His y Arg320 está ligeramente alejado del ligando. Como resultado, la interacción específica entre Arg320 y T3 es menos óptima en Arg316His mutante. En comparación, el gran heterociclo polarizable negativo en el Compuesto A forma interacciones favorables que no son interrumpidas por la mutación Arg316His. En otras palabras, el Compuesto A, que tiene un heterociclo más grande y más polarizable, mantiene interacciones favorables con Arg320 y His316 mutado. Véanse, por ejemplo, las Figuras 8 y 9. Los resultados son similares para otras mutaciones.

La siguiente tabla enumera las propiedades bioquímicas de ciertos mutantes TK β . Se pueden encontrar otros mutantes y sus propiedades en, por ejemplo, M. Adams et al., J Clin Invest. 1994; 94(2): 506-515, B. R. Huber y col., Mol Endocrinol, 2003, 17 (4): 643-652; y B. R. Huber et al., Mol Endocrinol, 2003, 17 (1): 107-116.

TK β	% de enlazamiento de T3	Trans-Activación	Clínica
WT	100	IX	Normal
Ala234Thr	Alta en solución, baja en presencia de ADN elemento de respuesta tiroidea	.1X (normal a T3 alta)	
Arg243Gln	Alta en solución, disminución severa en presencia de ADN elemento de respuesta tiroidea	<.1X (normal a T3 muy alta)	
Ala317Thr	13	Normal a 10XT3	Resistencia general a hormona tiroidea
Arg316His	.9	Normal a T3 alta	Resistencia general a hormona tiroidea

EQUIVALENTES

La invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de las características esenciales de la misma. Por lo tanto, las formas de realización anteriores deben considerarse en todos los respectos ilustrativas en lugar de limitar la invención descrita en el presente documento. El alcance de la invención está así indicado por las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción anterior, y todos los cambios que entran dentro del significado y el rango de equivalencia de las reivindicaciones están destinados a ser incluidos en la misma.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> F. Hoffmann-La Roche Ltd. Madrigal Pharmaceuticals, Inc.

<120> PROCEDIMIENTO PARA SINTETIZAR ANÁLOGOS DE HORMONA TIROIDEA Y POLIMORFOS DE LOS MISMOS

<130> 218-068

<140> EP 13 837 402.0

<141> 2013-09-17

<150> PCTUS2013/060177

<151> 2013-09-17

<150> US 61/702,137

<151> 2012-09-17

<150> US 61/790,432

<151> 2013-03-15

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 259

5 <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

ES 2 907 926 T3

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> ADN

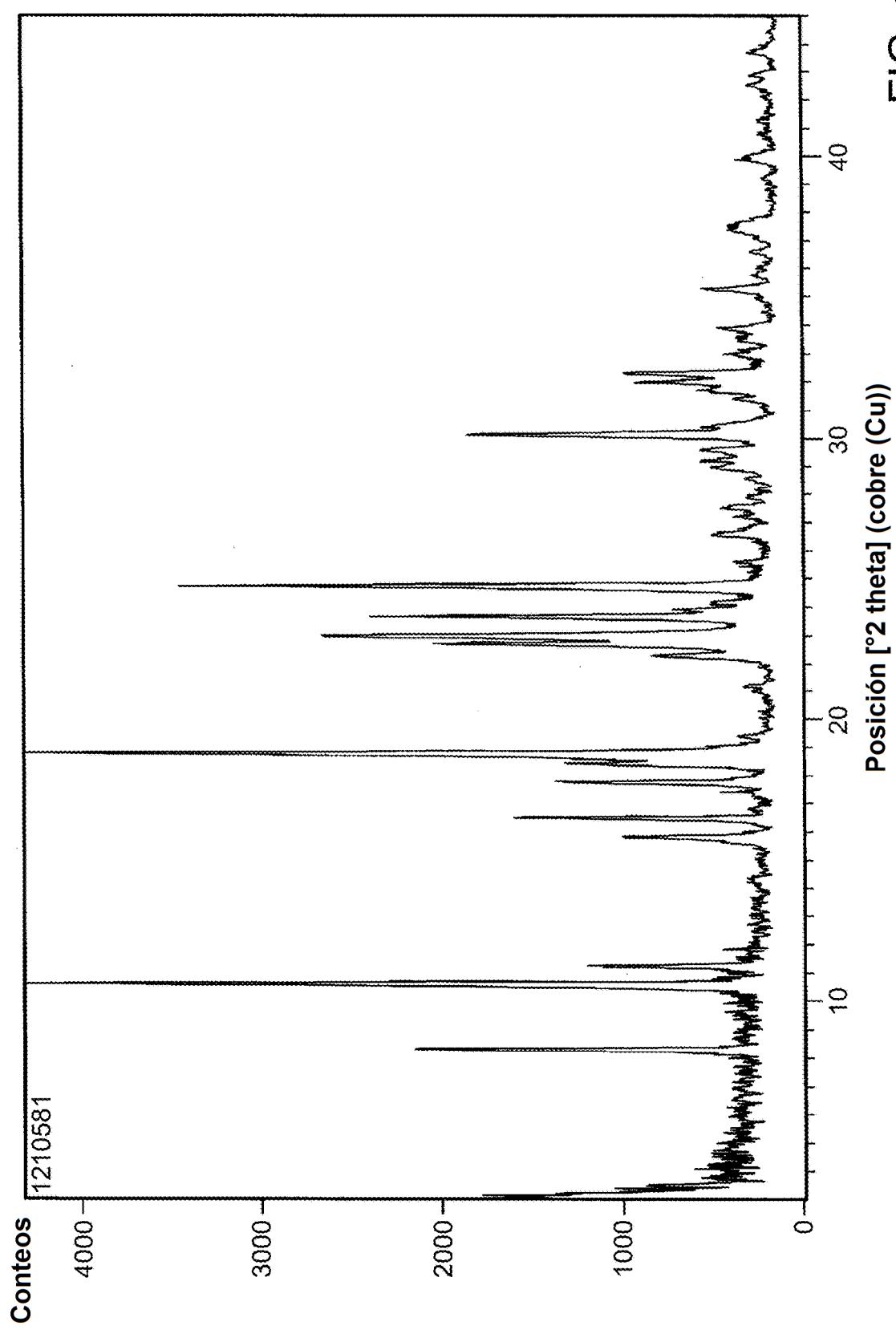
5 <213> Homo sapiens

<400> 2

gagctgcaga agtccatcg	gcacaagcca gagcccacag	acgaggaatg ggagctcatc	60
aaaactgtca ccgaagccca	tgtggcgacc aacgcccag	gcagccactg gaagcaaaaa	120
cggaaattcc tgccagaaga	cattggacaa gcaccaatag	tcaatgcccc agaaggtgga	180
aaggttgact tggaagcctt	cagccatttt acaaaaatca	tcacaccagc aattaccaga	240
gtggtggatt ttgccaaaaaa	gttgccatag ttttgcggc	tgccatgtga agaccagatc	300
atccctctca aaggctgctg	catggagatc atgtcccttc	gctgtgtgt gctgtatgac	360
ccagaaaatg agactttaac	cttgaatggg gaaatggcag	tgacacgggg ccagctgaaa	420
aatgggggtc ttgggggttgt	gtcagacgcc atctttgacc	tggccatgtc tctgtcttct	480
ttcaacctgg atgacactga	agtagccctc cttcaggccg	tcctgtgtat gtcttcagat	540
cgcgggggc ttgcctgtgt	tgagagaata gaaaagtacc	aagatagttt cctgtggcc	600
tttgaacact atatcaat	ccgaaaacac cacgtgacac	actttggcc aaaactcctg	660
atgaagggtga cagatctgcg	gatgatagga gcctgccc	ccagccgctt cctgcacatg	720
aagggtggat gccccacaga	actctcccc ccttgcgtt	tggaagtgtt cgaggattag	780

REIVINDICACIONES

1. Una forma mórfica de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A") para su uso en un procedimiento de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesita, en donde la forma mórfica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 10,5, 18,7, 22,9, 23,6, y 24,7 grados 2θ.
5
2. La forma mórfica para su uso de la reivindicación 1, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo incluye además picos a aproximadamente 8,2, 11,2, 15,7, 16,4, 17,7, 30,0 y 32,2 grados 2θ.
3. La forma mórfica para su uso de la reivindicación 1, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo es sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1.
- 10 4. Una forma mórfica de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi) fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A") para su uso en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad del hígado graso en un sujeto que lo necesita, en donde la forma mórfica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 10,5, 18,7, 22,9, 23,6 y 24,7 grados 2θ.
- 15 5. La forma mórfica para su uso de la reivindicación 4, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo incluye además picos a aproximadamente 8,2, 11,2, 15,7, 16,4, 17,7, 30,0 y 32,2 grados 2θ.
6. La forma mórfica para su uso de la reivindicación 4, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo es sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1.
- 20 7. Una forma mórfica de 2-(3,5-dicloro-4-((5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi) fenil)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazino-6-carbonitrilo ("Compuesto A") para su uso en un procedimiento de tratamiento de hipercolesterolemia en un sujeto que lo necesita, en donde la forma mórfica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 10,5, 18,7, 22,9, 23,6 y 24,7 grados 2θ.
8. La forma mórfica para su uso de la reivindicación 7, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo incluye además picos a aproximadamente 8,2, 11,2, 15,7, 16,4, 17,7, 30,0 y 32,2 grados 2θ.
- 25 9. La forma mórfica para su uso de la reivindicación 7, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo es sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1.
10. La forma mórfica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la forma mórfica debe administrarse a una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg por día.
11. La forma mórfica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la forma mórfica debe administrarse a una dosis de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg por día.
- 30 12. La forma mórfica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la forma mórfica debe administrarse a una dosis de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg por día.



1
EIG

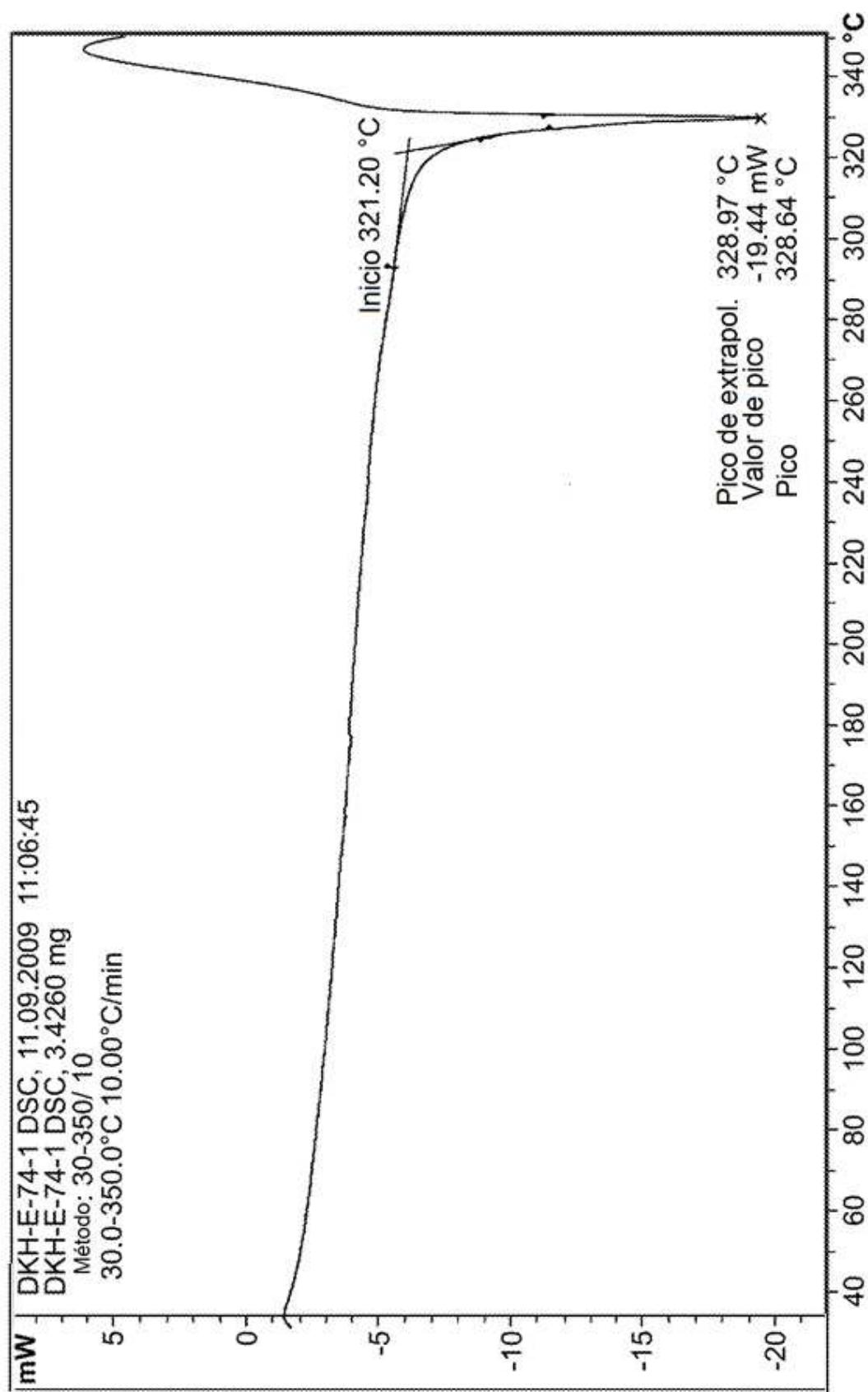


FIG. 2

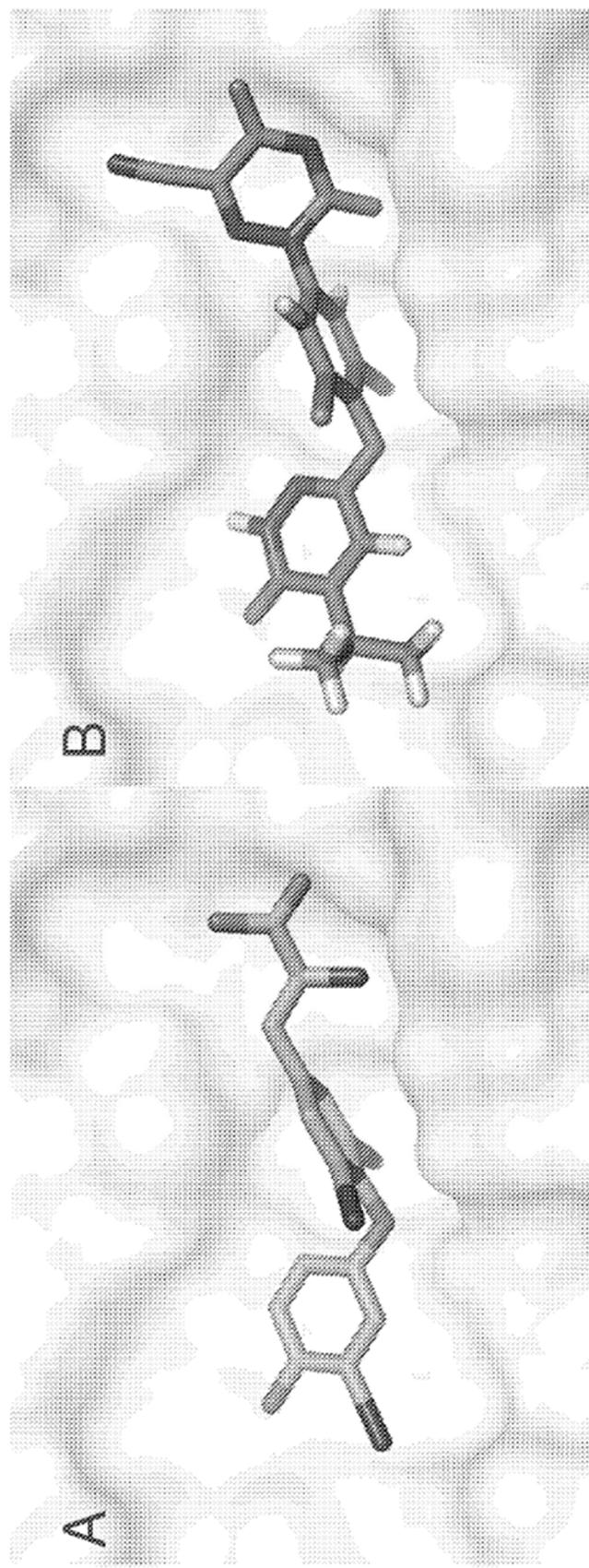


Figura 3

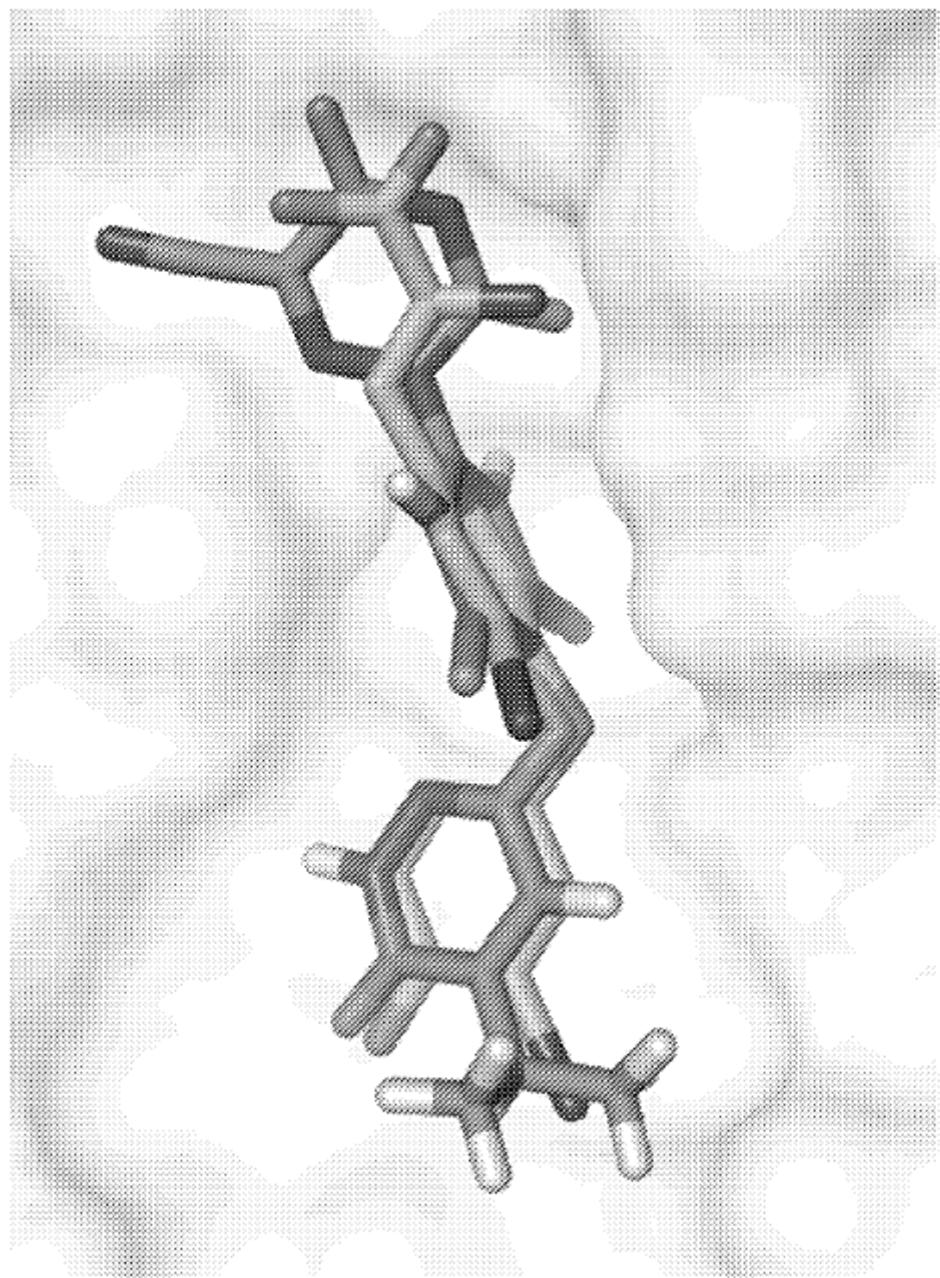


Figura 4

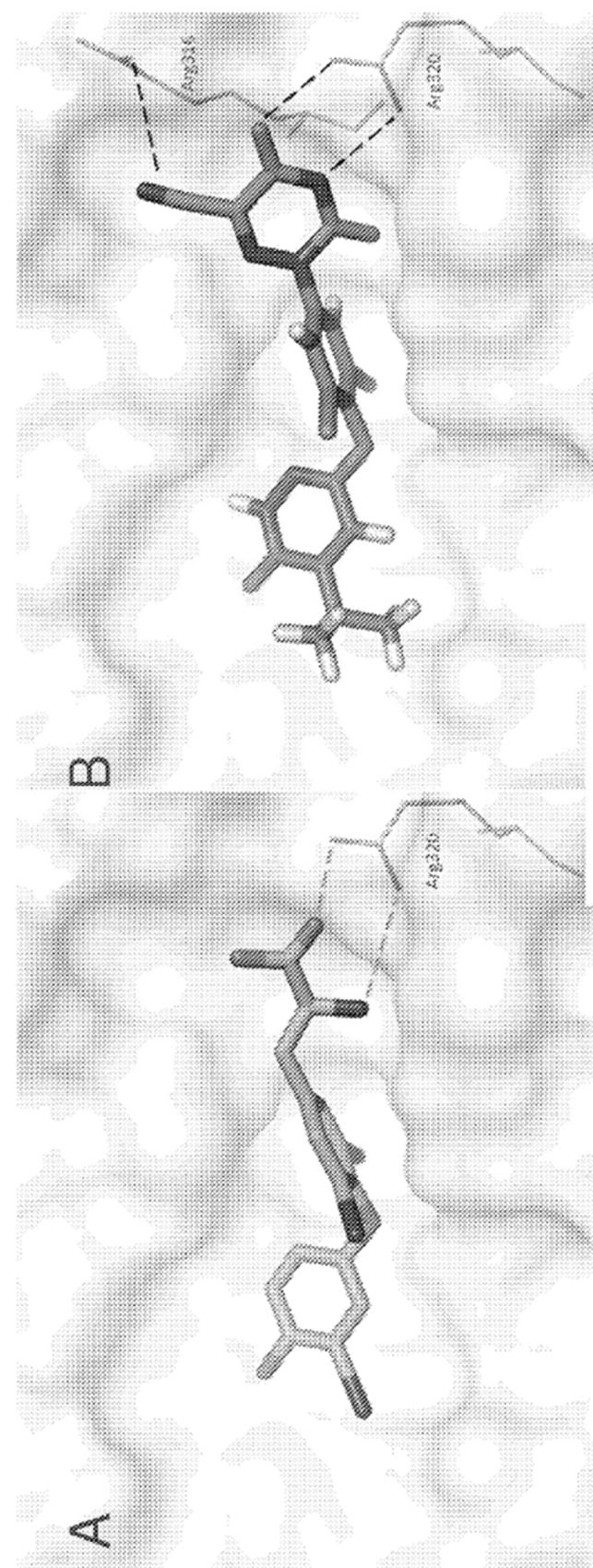


Figura 5

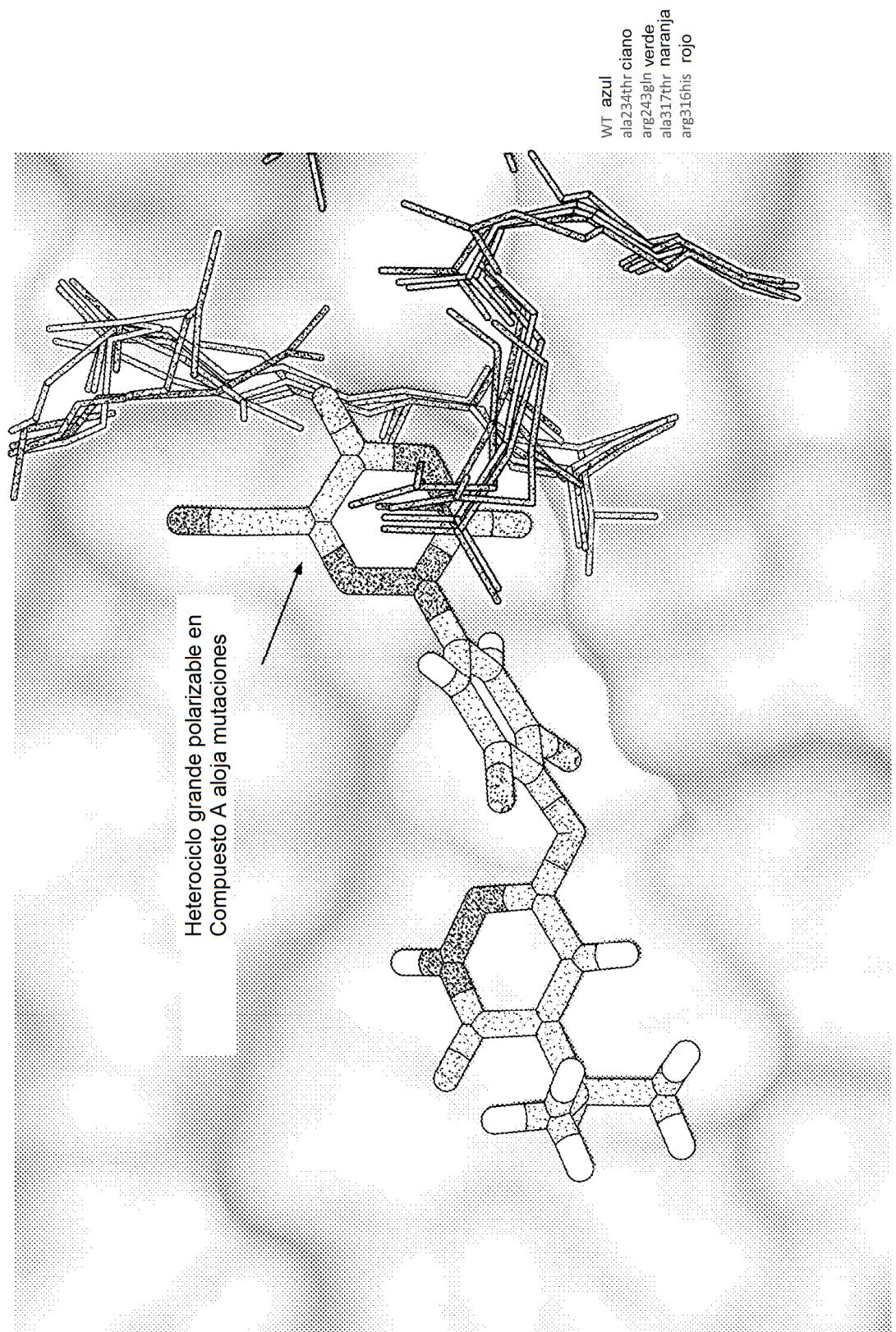


FIG. 6

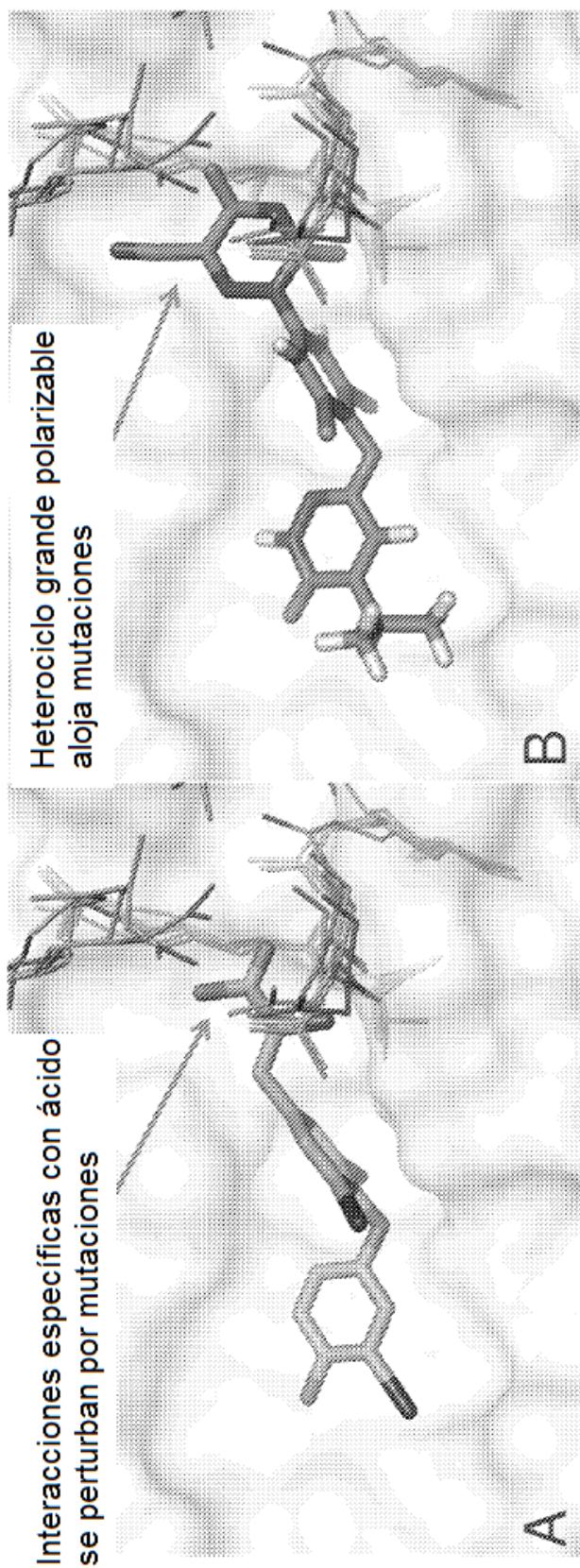


Figura 7

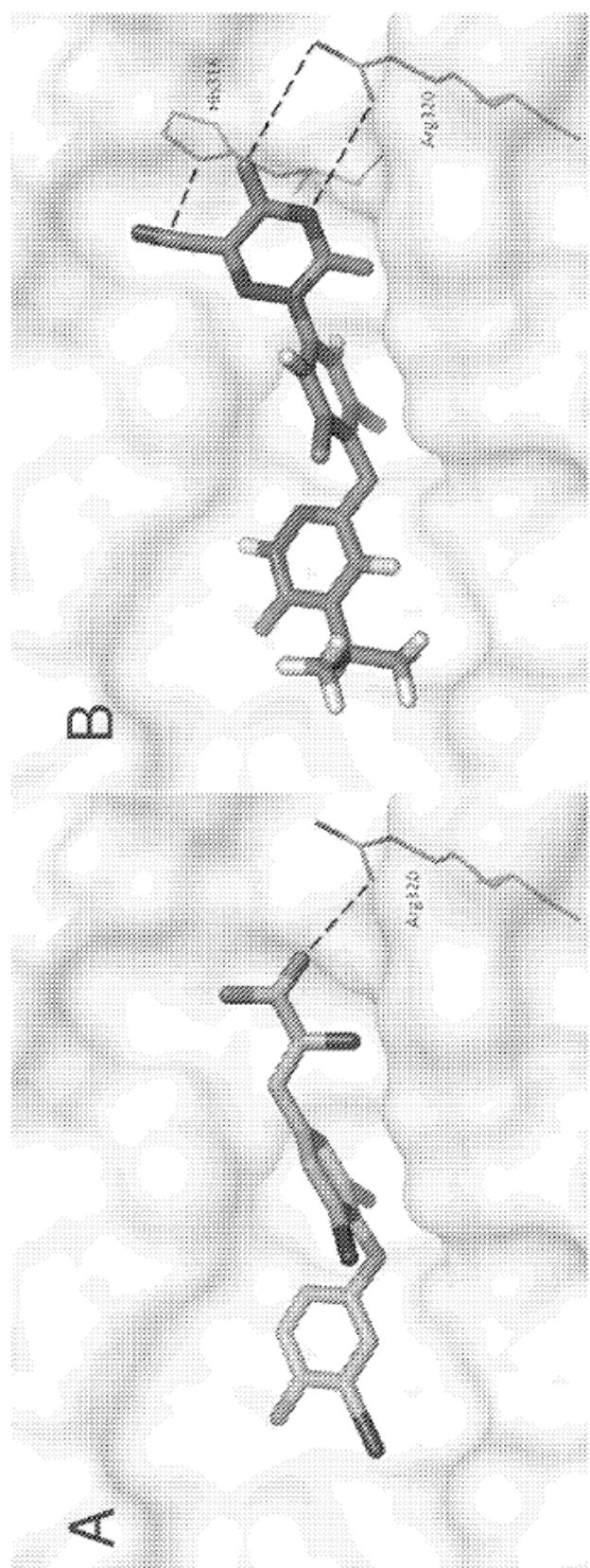


Figura 8

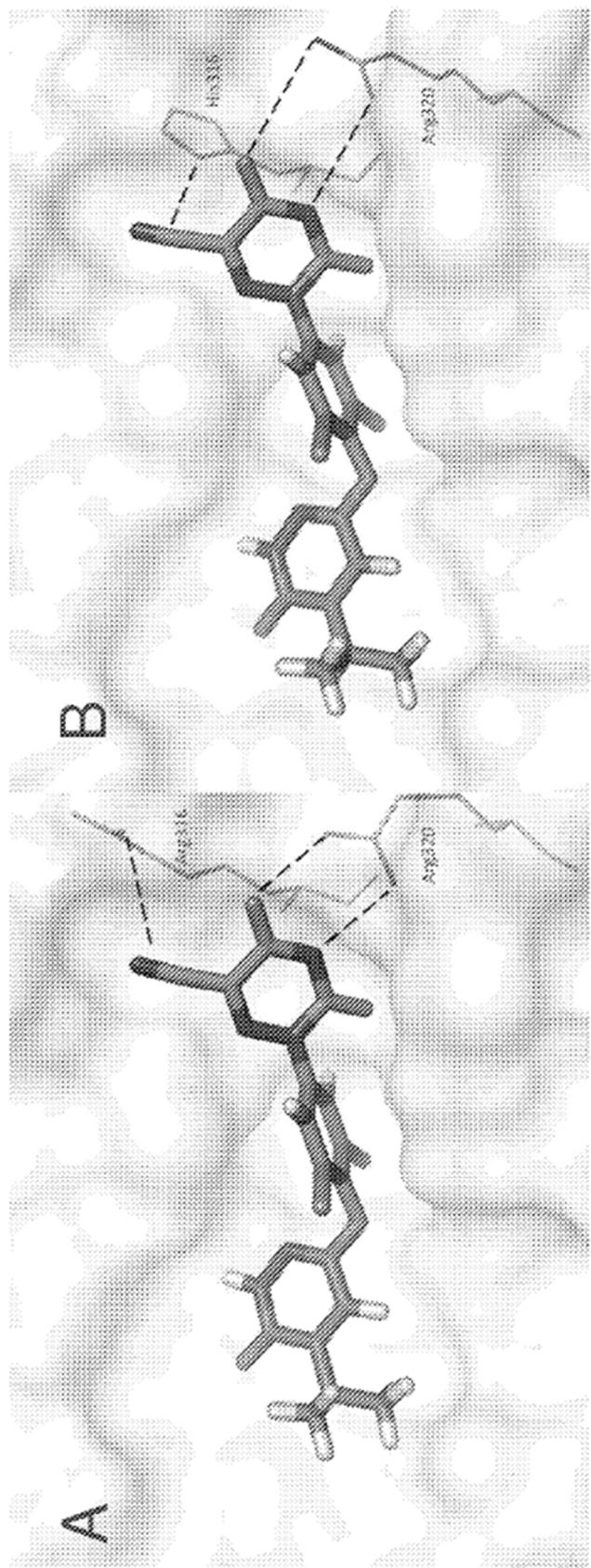


Figura 9