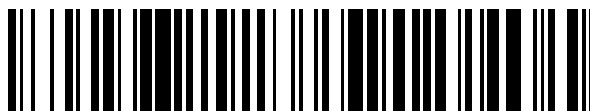


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 341**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 5/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2008 E 08803984 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2203443**

54 Título: **Profármacos para análogos de hormona tiroidea**

30 Prioridad:

20.09.2007 US 973846 P

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

19.05.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**HAYNES, NANCY-ELLEN;
SCOTT, NATHAN ROBERT y
TILLEY, JEFFERSON WRIGHT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

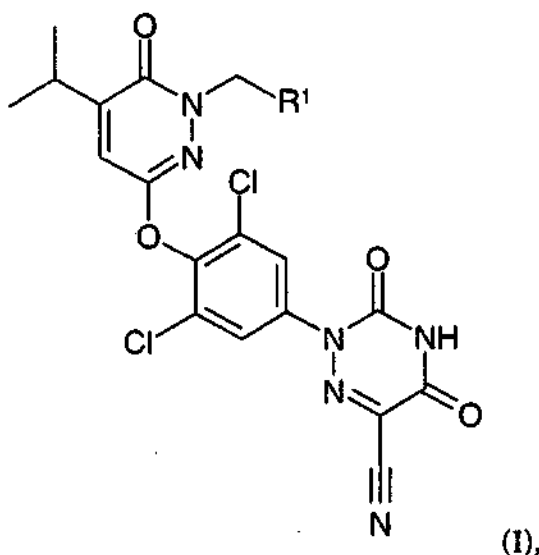
ES 2 461 341 T3

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

Profármacos para análogos de hormona tiroidea

- 5 La presente invención se refiere a agonistas de receptores de hormona tiroidea útiles en el tratamiento de obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatosis hepática, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, hipotiroidismo, cáncer de tiroides y trastornos y enfermedades relacionados, y particularmente a compuestos de fórmula (I)



10

en el que:

- 15 R^1 es aminoácido ligado a O u $-OC(O)-R^2$;
 R^2 es etilo, propilo, terc-butilo, alcoxi, $-(CH_2)_2COOH$, cicloalquilo, fenilo, morfolinilo, $-CH_2$ -morfolinilo, $-CH_2$ -N-metilpiperazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo;

20

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Los compuestos de fórmula (I) son profármacos de nuevos agonistas de receptores de hormona tiroidea, particularmente de análogos de piridazinona. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que tienen estos profármacos y métodos de su uso para el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia y diabetes. Dichos compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH); esteatosis hepática, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, hipotiroidismo, cáncer de tiroides y trastornos y enfermedades relacionados.

25

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

30

- La hormona tiroidea se produce en la glándula tiroides y se secreta en la circulación como dos formas distintas, 3,5,3',5'-tetra-yodo-L-tironina (T4) y 3,5,3'-tri-yodo-L-tironina (T3). Mientras que T4 es la forma predominante secretada por la glándula tiroides, T3 es la forma biológicamente más activa. T4 se convierte en T3 mediante desyodinasas específicas de tejidos en todos los tejidos pero predominantemente en el hígado y en el riñón. La actividad biológica de las hormonas tiroideas está mediada por receptores de hormona tiroidea (TR (M.A. Lazar *Endocrine Reviews*, Vol. 14: páginas 348-399 (1993))). Las TR pertenecen a la superfamilia conocida como receptores nucleares. Las TR forman heterodímeros con el receptor retinoide que actúa como factor de transcripción inducible por ligandos. Las TR tienen un dominio de unión a ligandos, un dominio de unión a ADN, y un dominio amino terminal, y regulan la expresión genética a través de interacciones con elementos de respuesta a ADN y con diversos coactivadores y corepresores nucleares. Los receptores de hormona tiroidea se derivan de dos genes separados, α y β . Estos productos genéticos distintos producen múltiples formas de sus receptores respectivos a

45

través de procesamiento diferencial de ARN. Las isoformas principales de receptores tiroideos son $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$. Los receptores de hormona tiroidea $\alpha 1$, $\beta 1$ y $\beta 2$ se unen a la hormona tiroidea. Se ha mostrado que los subtipos de receptores de hormona tiroidea pueden diferir en su contribución a respuestas biológicas en particular. Estudios recientes sugieren que TR $\beta 1$ desempeña un papel importante en la regulación de TRH (hormona de liberación de tirotropina) y en la regulación de acciones de hormona tiroidea en el hígado. TR $\beta 2$ desempeña un papel importante en la regulación de TSH (hormona estimulante del tiroides) (Abel et al. *J. Clin. Invest.*, Vol. 104: páginas 291-300 (1999)). TR $\beta 1$ desempeñó un papel importante en la regulación del ritmo cardiaco (B. Gloss et al. *Endocrinology*, Vol. 142: páginas 544-550 (2001); C. Johansson et al. *Am. J. Physiol.*, Vol. 275: páginas R640-R646 (1998)).

Algunos de los efectos de hormonas tiroideas pueden ser terapéuticamente beneficiosos si se pueden minimizar o eliminar efectos adversos (Paul M. Yen *Physiological Reviews*, Vol. 81 (3): páginas 1097-1126 (2001); Paul Webb *Expert Opin. Investig. Drugs*, Vol. 13 (5): páginas 489-500 (2004)). Por ejemplo, las hormonas tiroideas aumentan la tasa metabólica, consumo de oxígeno y producción de calor y por lo tanto reducen el peso corporal. La reducción del peso corporal tendrá un efecto beneficioso en pacientes obesos al mejorar las comorbilidades asociadas con la obesidad, y también pueden tener un efecto beneficioso en el control glucémico en pacientes obesos con diabetes de Tipo 2.

Otro efecto terapéuticamente beneficioso de la hormona tiroidea es la disminución de la lipoproteína de baja densidad en suero (LDL) (Eugene Morkin et al. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, Vol. 37: páginas 1137-1146 (2004)). Se ha encontrado que el hipertiroidismo está asociado con bajo colesterol total en suero, que se atribuye a la hormona tiroidea que aumenta la expresión del receptor hepático de LDL y que estimula el metabolismo del colesterol a ácidos biliares (J. J. Abrams et al. *J. Lipid Res.*, Vol. 22: páginas 323-38 (1981)). El hipotiroidismo, a su vez, se ha asociado con la hipercolesterolemia y se sabe que la terapia de reemplazo con hormona tiroidea disminuye el colesterol total (M. Aviram et al. *Clin. Biochem.*, Vol. 15: páginas 62-66 (1982); J. J. Abrams et al. *J. Lipid Res.*, Vol. 22: páginas 323-38 (1981)). Se ha mostrado que la hormona tiroidea en modelos animales tiene el efecto beneficioso de aumentar el colesterol HDL y mejorar la relación LDL a HDL mediante el aumento de la expresión de apo A-1, una de las apolipoproteínas principales de HDL (Gene C. Ness et al. *Biochemical Pharmacology*, Vol. 56: páginas 121-129 (1998); G. J. Grover et al. *Endocrinology*, Vol. 145: páginas 1656-1661 (2004); G. J. Grover et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 100: páginas 10067-10072 (2003)). A través de sus efectos sobre el colesterol LDL y HDL, es posible que las hormonas tiroideas también puedan disminuir el riesgo de aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares. La incidencia de enfermedad vascular aterosclerótica está relacionada directamente con el nivel de colesterol LDL. Además, existe evidencia de que las hormonas tiroideas reducen la Lipoproteína (a), un factor de riesgo importante que se eleva en pacientes con aterosclerosis (Paul Webb *Expert Opin. Investig. Drugs*, Vol. 13 (5): páginas 489-500 (2004); de Bruin et al. *J. Clin. Endo. Metab.*, Vol. 76: páginas 121-126 (1993)).

Con la incidencia de aumento de obesidad y sus comorbilidades, diabetes, síndrome metabólico, y enfermedad vascular aterosclerótica a velocidades epidémicas, la utilidad de compuestos capaces de tratar estas enfermedades sería muy deseable. Hasta la fecha, los usos terapéuticos de la hormona tiroidea de origen natural se han limitado mediante los efectos secundarios adversos asociados con hipertiroidismo, especialmente toxicidad cardiovascular.

Por lo tanto, se han hecho esfuerzos para sintetizar análogos de hormona tiroidea que presentan mayor selectividad de receptores beta de hormona tiroidea y/o acción de selectividad frente a tejidos. Dichos miméticos de hormona tiroidea pueden proporcionar reducciones deseables de peso corporal, lípidos, colesterol, y lipoproteínas, con impacto reducido sobre la función cardiovascular o la función normal del eje hipotálamo/pituitaria/tiroides (A. H. Underwood et al. *Nature*, Vol. 324: páginas 425-429 (1986); G. J. Grover et al. *PNAS*, Vol. 100: páginas 10067-10072 (2003); G. J. Grover *Endocrinology*, Vol. 145: páginas 1656-1661(2004); Yi-lin Li et al. *Solicitud Internacional PCT WO 9900353* (1999); Thomas S. Scanlan et al. *Solicitud Internacional PCT WO 9857919* (1998); Keith A. Walker et al. *Patente de Estados Unidos con Número 5.284.971* (1994); Mark D. Erion et al. *Solicitud Internacional PCT WO 2005051298* (2005); Malm Johan *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 10 (28): páginas 3525-3532 (2004); *Expert Opin. Ther. Patents*, Vol. 14: páginas 1169-1183 (2004); Thomas S. Scanlan *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, Vol. 4 (5): páginas 614-622 (2001); Paul Webb *Expert Opinion on Investigational Drugs*, Vol. 13 (5): páginas 489-500 (2004)).

El desarrollo de análogos de hormona tiroidea que evitan los efectos indeseables del hipertiroidismo y del hipotiroidismo a la vez que mantienen los efectos beneficiosos de las hormonas tiroideas abrirían nuevas vías de tratamiento para pacientes con enfermedades metabólicas tales como obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes y otros trastornos y enfermedades tales como esteatosis hepática y NASH, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, hipotiroidismo, cáncer de tiroides, enfermedades del tiroides, y trastornos y enfermedades relacionados.

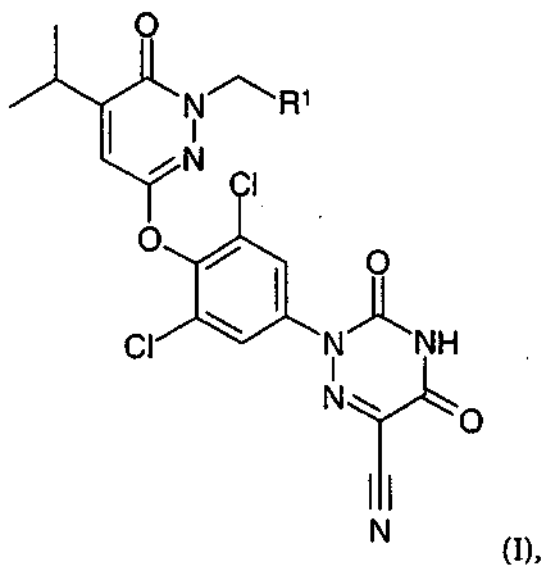
Anteriormente, se han desvelado compuestos de piridazinona que son estructuralmente diferentes de los compuestos de la presente invención (Teruomi et al. *Agricultural and Biological Chemistry*, Vol. 38 (6): páginas 1169-76 (1974); P.D. Leeson et al. *J. Med. Chem.* Vol. 32: páginas 320-326 (1989); *Solicitud de Patente Europea EP*

188351 (1986); Damien John Dunnington Solicitud Internacional PCT WO 9702023 (1997); y Solicitud de Patente Europea EP 728482 (1996)).

5 Sin embargo, aún existe una necesidad de nuevos profármacos de hormona tiroidea tales como, por ejemplo, nuevos profármacos de piridazinona, que tengan los efectos beneficiosos de la hormona tiroidea a la vez que eviten los efectos indeseables.

10 En: Stella Valentino J.: "A case for prodrugs: Fosphenytoin" *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 19, n° 2, 1 de enero de 1996, páginas 311-330; Fleisher D. et al.: "Improved oral drug delivery: Solubility limitations overcome by the use of prodrugs" *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 19, 1 de enero de 1996, páginas 115-130; y Patente de Estados Unidos N° 4188388, está disponible información general adicional.

En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



15 en la que:

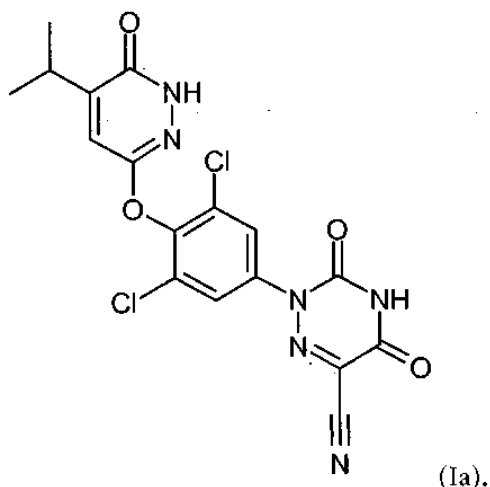
R¹ es aminoácido unido a O u -OC(O)-R²;

20 R² es etilo, propilo, terc-butilo, alcoxi, -(CH₂)₂COOH, cicloalquilo, fenilo, morfolinilo, -CH₂-morfolinilo, CH₂-N-metilpiperazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 La invención proporciona compuestos de fórmula (I), en particular compuestos que son profármacos del compuesto de fórmula (Ia):



Se debe entender que, en el presente documento, la terminología se usa con el fin de describir realizaciones en particular, y no pretende ser limitante. Además, aunque se puede usar cualquier método, dispositivo y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento en la práctica o ensayo de la invención, los métodos, dispositivos y materiales preferentes se describen a continuación.

El término "profármaco" se refiere a compuestos que experimentan transformación antes de presentar sus efectos farmacológicos. La modificación química de fármacos para superar problemas farmacéuticos también se ha denominado "latenciación de fármacos". La latenciación de fármacos es la modificación química de un compuesto biológicamente activo para formar un compuesto nuevo, que después del ataque enzimático *in vivo*, liberará el compuesto precursor. Las alteraciones químicas del compuesto precursor son tales que el cambio en propiedades fisicoquímicas afectará a la absorción, distribución y/o metabolismo enzimático. La definición de latenciación de fármacos también se ha extendido para que incluya la regeneración no enzimática del compuesto precursor. La regeneración se produce como consecuencia de reacciones hidrofílicas, disociativas, y otras no mediadas necesariamente por enzimas. Los términos profármacos, fármacos latenciados, y derivados bioreversibles se usan indistintamente. Por deducción, la latenciación implica un elemento de retardo de tiempo o componente de tiempo implicado en la regeneración de la molécula precursora bioactiva *in vivo*. El término profármaco es general en que incluye derivados de fármacos latenciados así como las sustancias que se convierten después de la administración a la sustancia real, que se combina con receptores. El término profármaco es un término genérico para agentes que experimentan biotransformación antes de presentar sus acciones farmacológicas. Una referencia útil es *Prodrugs; Challenges and Rewards*, Volúmenes 1 y 2, V. Stella, R. T. Borchardt, M. J. Hageman, R. Ozuyai, H. Maag, y J. W. Tilley, editores, Springer, 2007.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "aminoácido unido a O" se refiere a cualquier aminoácido, de origen natural o sintético, unido a una molécula a través del oxígeno de un grupo carboxilo de dicho aminoácido, preferentemente a través del grupo carboxilo del extremo carboxi de dicho aminoácido. Ejemplos preferentes de aminoácidos son ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico, ácido (2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoico y ácido (S)-2-amino-propiónico.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición ácida o sales de adición básica convencionales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de fórmula I y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas adecuados. Las sales de adición ácida a modo de ejemplo incluyen las que se derivan de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las obtenidas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, y similares. Las sales de adición básica a modo de ejemplo incluyen las obtenidas a partir de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y, amonio cuaternario, tales como por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, fármaco) en una sal es una técnica bien conocida que se usa para intentar mejorar las propiedades que implican estabilidad física o química, por ejemplo, higroscopia, fluidez o solubilidad de compuestos. Véase, por ejemplo, H. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6ª Ed. 1995) en las páginas 196 y 1456-1457. Son preferentes las sales de clorhidrato.

En la práctica del método de la presente invención, una cantidad eficaz de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención o una combinación de cualquiera de los compuestos de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra a través de cualquiera de los métodos habituales y aceptables conocidos en la técnica, de forma individual o en combinación. Por lo tanto, los compuestos o composiciones se pueden administrar por vía oral (por ejemplo, cavidad bucal), por vía sublingual, por vía parenteral (por ejemplo, por vía intramuscular, por vía intravenosa, o por vía subcutánea), por vía rectal (por ejemplo, mediante supositorios o lavados), por vía transdérmica (por ejemplo, electroporación cutánea) o por inhalación (por ejemplo, mediante aerosol), y en forma de dosificaciones sólidas, líquidas o gaseosas, que incluyen comprimidos y suspensiones. La administración se puede realizar en una forma de dosificación unitaria individual con terapia continua o en una terapia de una sola dosis a voluntad. La composición terapéutica también se puede presentar en forma de una emulsión o dispersión oleosa en conjunto con una sal lipofílica tal como ácido pámico, o en forma de una composición biodegradable de liberación sostenida para administración subcutánea o intramuscular.

Vehículos farmacéuticos útiles para la preparación de las composiciones del presente documento, pueden ser sólidos, líquidos o gases; por lo tanto, las composiciones pueden adquirir la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones revestidas entéricamente u otras formulaciones protegidas (por ejemplo, unión sobre resinas de intercambio iónico o envasadas en vesículas de lípido-proteína), formulaciones, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, y similares de liberación sostenida. El vehículo se puede seleccionar entre los diversos aceites que incluyen los de origen en petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. Vehículos líquidos preferentes son agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles, particularmente (cuando son isotónicos con la sangre) para soluciones inyectables. Por ejemplo, formulaciones para administración intravenosa comprenden soluciones acuosas estériles del principio o principios activos que se preparan por disolución del principio o principios activos sólidos en agua para producir una solución acuosa, y que proporcionan la solución estéril. Excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, celulosa, glucosa, lactosa, talco, gelatina, malta, arroz, harina, caliza, sílice, estearato de magnesio, estearato sódico, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol, y similares. Las composiciones se pueden someter a aditivos farmacéuticos convencionales tales como conservantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajuste de la presión osmótica, tampones y similares. Vehículos farmacéuticos adecuados y su formulación se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences de E. W. Martin. Dichas composiciones, en cualquier caso, contendrán una cantidad eficaz del compuesto activo junto con un vehículo adecuado con el fin de preparar la forma de dosificación apropiada 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, tampones, agentes de revestimiento o antioxidantes. Éstas también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas, que incluyen principios activos adicionales distintos de los de la fórmula I.

La "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosificación" de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede variar dentro de amplios límites y se puede determinar de una manera conocida en la técnica. Dicha dosificación se ajustará a las necesidades individuales en cada caso en particular que incluyen el compuesto o compuestos específicos que se están administrando, la ruta de administración, la afección que se está tratando, así como el paciente que se está tratando. En general, en el caso de administración oral o parenteral a seres humanos adultos que pesan aproximadamente 70 kg, una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg debería ser apropiada, aunque el límite superior se puede superar cuando esté indicado. La dosificación es preferentemente de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg al día. Una dosificación preferente puede ser de aproximadamente 0,70 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg al día. La dosificación diaria se puede administrar como una sola dosis o en dosis divididas, o para administración parenteral se puede administrar como infusión continua.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es $-OC(O)-R^2$ son preferentes.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es $-OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-OC(O)CH[CH(CH_3)(CH_2CH_3)]NH_2$ u $-OC(O)CH(CH_3)NH_2$ también son preferentes.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^2 es etilo, propilo o terc-butilo son preferentes.

Además, son preferentes los compuestos de fórmula (I), en la que R^2 es ciclopentanilo.

Son preferentes los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es metilo, etilo, *terc*-butilo, propilo, isopropilo, metoxi, morfolinilo, fenilo, pirazinilo, pirimidinilo, metil-piperazinilo, $-CH_2$ -morfolinilo, carboxietilo, piridinil-metilo, piridinilo, ciclopentanilo, amino-etilo, amino-metil-propilo o amino-metil-butilo.

Además son preferentes los compuestos de fórmula (I), en la que R^2 es morfolinilo, $-CH_2$ -morfolinilo o $-CH_2-N$ -metilpiperazinilo.

Además, los compuestos de fórmula (I) en la que R² es fenilo son preferentes.

Además, los compuestos de fórmula (I), en la que R² es pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo son preferentes.

5 En una realización particularmente preferente de la invención, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre:

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico;

10 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido butírico;

15 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido isobutírico;

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido morfolina-4-carboxílico;

20 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido benzoico;

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido pirazina-2-carboxílico;

25 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido pirimidina-5-carboxílico;

30 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido propiónico;

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (4-metil-piperazin-1-il)-acético;

35 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido morfolin-4-il-acético;

Éster de mono-{3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo} del ácido succínico;

40 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido piridin-3-il-acético;

45 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido isonicotínico;

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico;

50 Sal de clorhidrato del éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico;

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoico;

55 Sal de clorhidrato del éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoico;

60 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido ciclopentanocarboxílico;

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (S)-2-amino-propiónico;

65 Sal de clorhidrato del éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (S)-2-amino-propiónico; y

Éster de etilo éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido carbónico.

En otra realización preferente de la invención los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre:

5 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido isobutírico;

10 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxil-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido morfolina-4-carboxílico;

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido pirazina-2-carboxílico;

15 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido morfolin-4-il-acético; y

20 Éster de mono-{3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo} del ácido succínico.

El compuesto éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido isobutírico es particularmente preferente.

25 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para uso como sustancias terapéuticas activas.

30 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se modulan con agonistas de receptores de hormona tiroidea también son un objetivo de la presente invención.

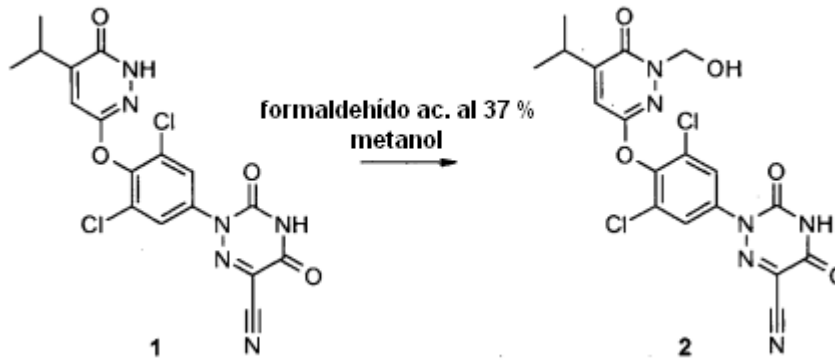
35 La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) para uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatosis hepática, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, hipotiroidismo o cáncer de tiroides.

40 La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que se modulan con agonistas de receptores de hormona tiroidea.

45 Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatosis hepática, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, hipotiroidismo o cáncer de tiroides.

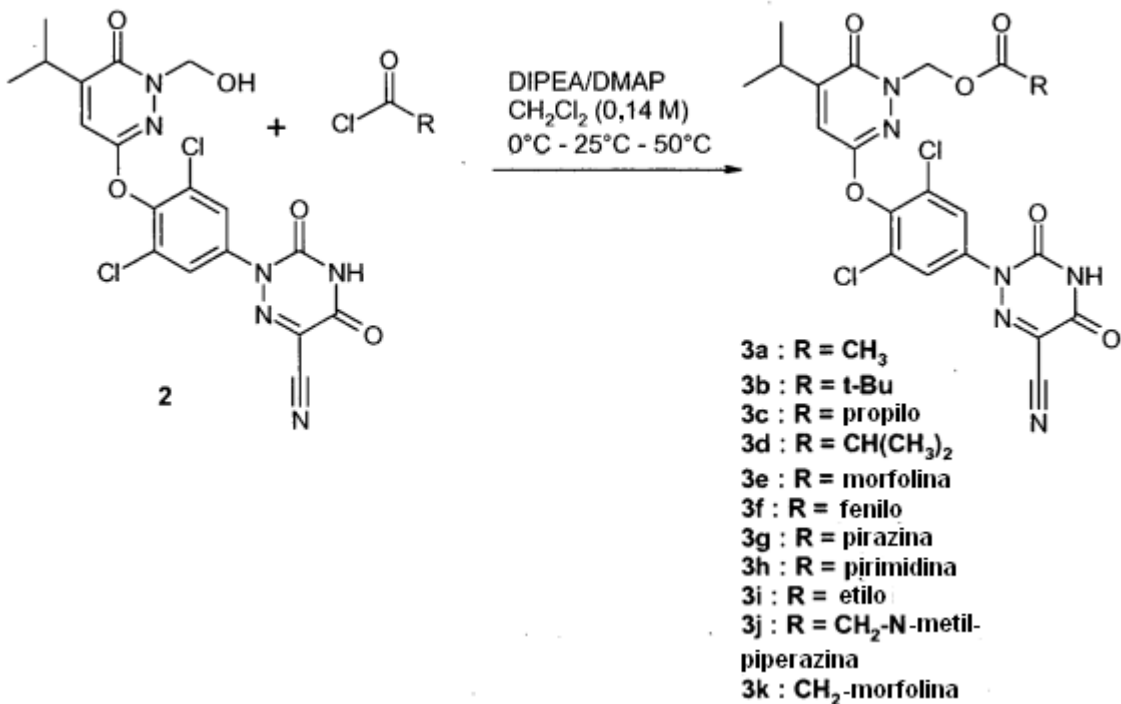
50 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar comenzando con materiales de partida disponibles en el mercado y usando técnicas y procedimientos generales de síntesis conocidos por los expertos en la materia. Los suministros y equipos de cromatografía se pueden adquirir en compañías tales como por ejemplo AnaLogix, Inc, Burlington, WI; Biotage AB, Charlottesville, VA; Analytical Sales and Services, Inc., Pompton Plains, NJ; Teledyne Isco, Lincoln, NE; VWR International, Bridgeport, NJ; y Multigram II Mettler Toledo Instrument Newark, DE. Las columnas Biotage e ISCO son columnas de gel de sílice que se rellenan previamente usadas en cromatografía convencional. Los productos químicos pueden adquirirse en compañías tales como por ejemplo Aldrich, Argonaut Technologies, VWR y Lancaster. A continuación se describen esquemas de reacción adecuados para preparar dichos compuestos. Ejemplos adicionales se encuentran en los Ejemplos específicos que se detallan a continuación.

Esquema 1



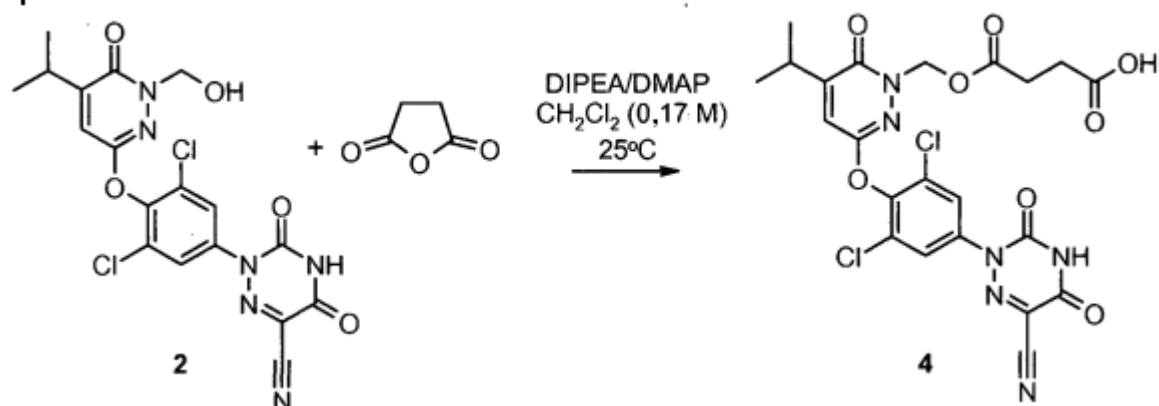
5 La síntesis del compuesto 1 se preparó tal como se describe en Haynes, N-E., et al. Solicitud Internacional PCT (2007) WO 009913A1. La síntesis del compuesto 2 se describe en el esquema 1. El compuesto 1 se trató con formaldehído acuoso en metanol a temperaturas elevadas para dar el compuesto 2 (esquema 1) (véase por ejemplo, Dunn, J. P., et al. Solicitud Internacional PCT (2005) WO 090317A1).

Esquema 2



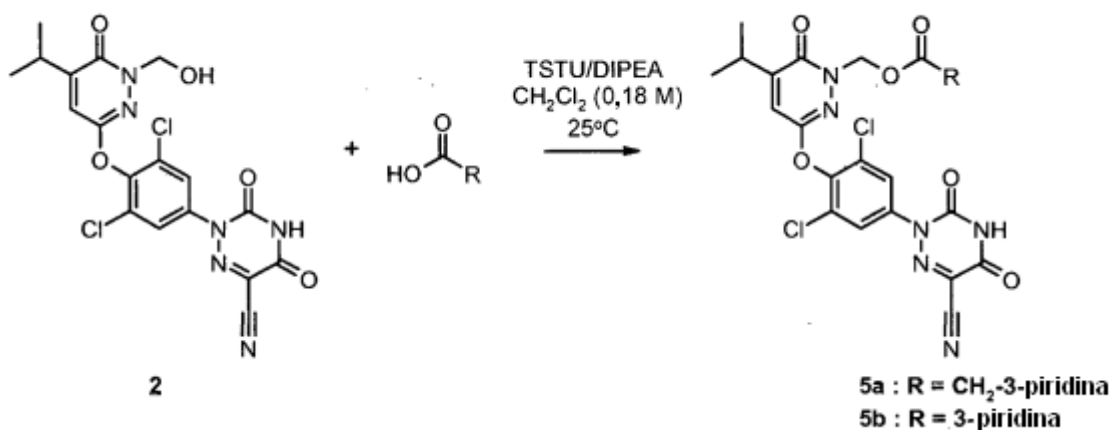
10 Los compuestos 3a-k se sintetizaron siguiendo la reacción que se describe en el esquema 2. El compuesto 2 se trató con base y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina seguido de diversos cloruros de ácido para dar los compuestos 3a-k (véase por ejemplo, Dunn, J. P., et al. Solicitud Internacional PCT (2005) WO 090317A1).

Esquema 3



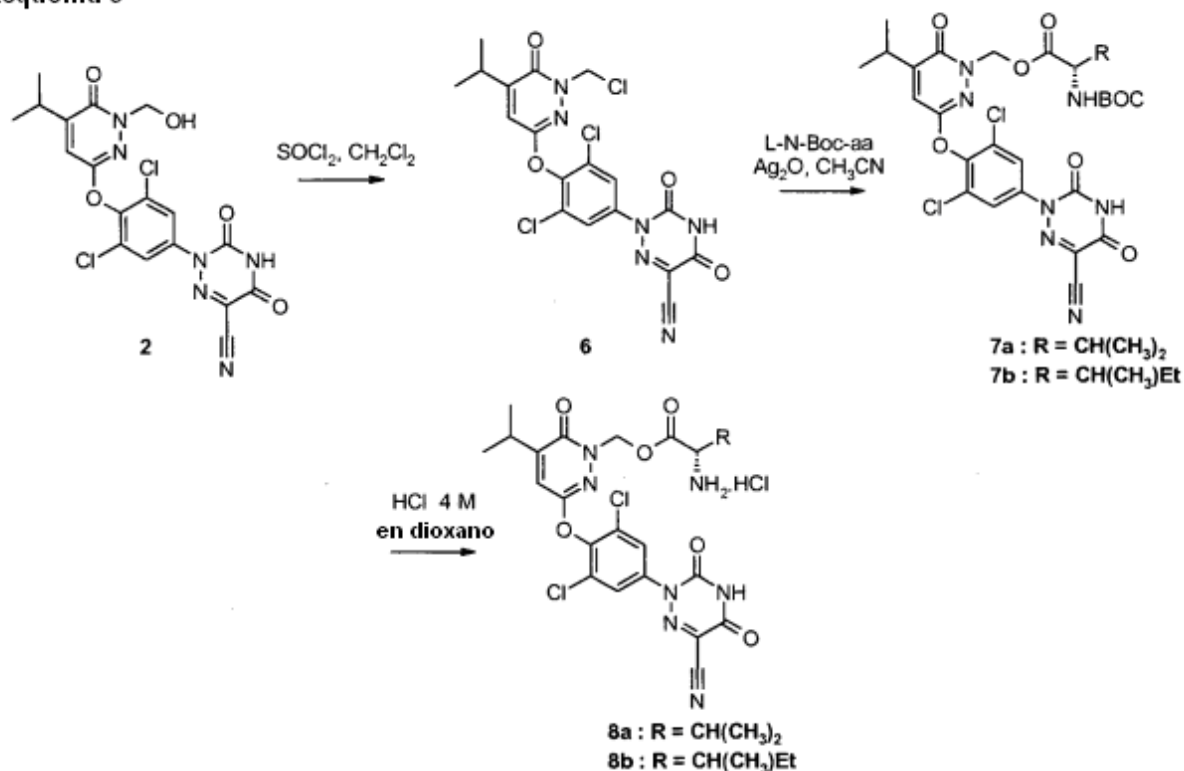
El compuesto 4 se sintetizó siguiendo la reacción que se describe en el esquema 3. El compuesto 2 se trató con base y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina seguido de anhídrido succínico para dar el compuesto 4 (véase por ejemplo, 5
Dunn, J. P., et al. Solicitud Internacional PCT (2006) US 0025462A1)

Esquema 4



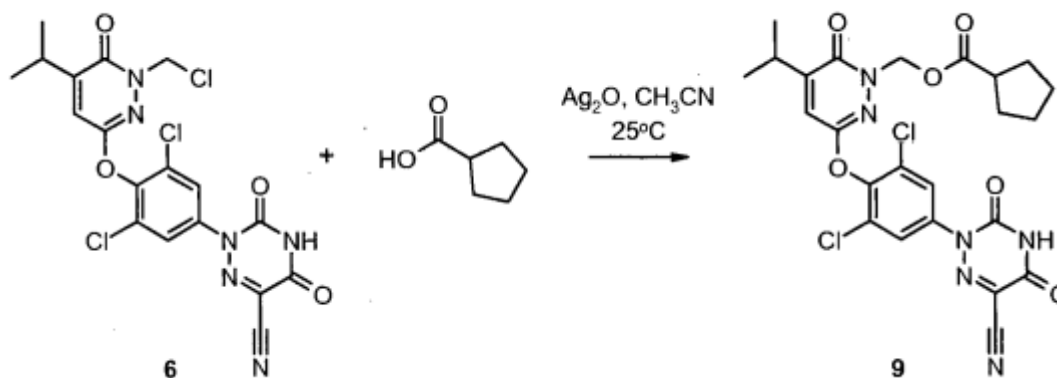
Los compuestos 5a y 5b se sintetizaron siguiendo la reacción que se describe en el esquema 4. El ácido se activó con tetrafluoroborato de *N,N,N,N*-tetrametil-*O*-(*N*-succinimidil)uronio y base seguido de tratamiento con ácido piridin-3-il-acético y ácido isonicotínico para dar los compuestos 5a y b respectivamente (véase por ejemplo, Bannwarth, W., et al., Tet. Lett., 1991, 32 (9), 1157-1160).

Esquema 5



5 Los compuestos 8a y 8b se sintetizaron siguiendo las reacciones que se describen en el esquema 5. El grupo hidroxilo del compuesto 2 se convirtió en el derivado de cloro (véase por ejemplo, Pesquet, A., et al., *Org. and Biomol. Chem.*, 2005, 3 (21), 3937-3947). El cloruro del compuesto 6 se desplazó con el aminoácido respectivo protegido con *N-tert*-butoxicarbonilo en presencia de óxido de plata (I) (véase por ejemplo, Ermolenko, L., et al., *J. Org. Chem*, 2006, 71 (2), 693-703). La retirada del grupo protector *tert*-butiloxi en condiciones ácidas proporcionó los compuestos 8a y 8b (véase por ejemplo, Dunn, J. P., et al. *Solicitud Internacional PCT (2005) WO 090317A1*).

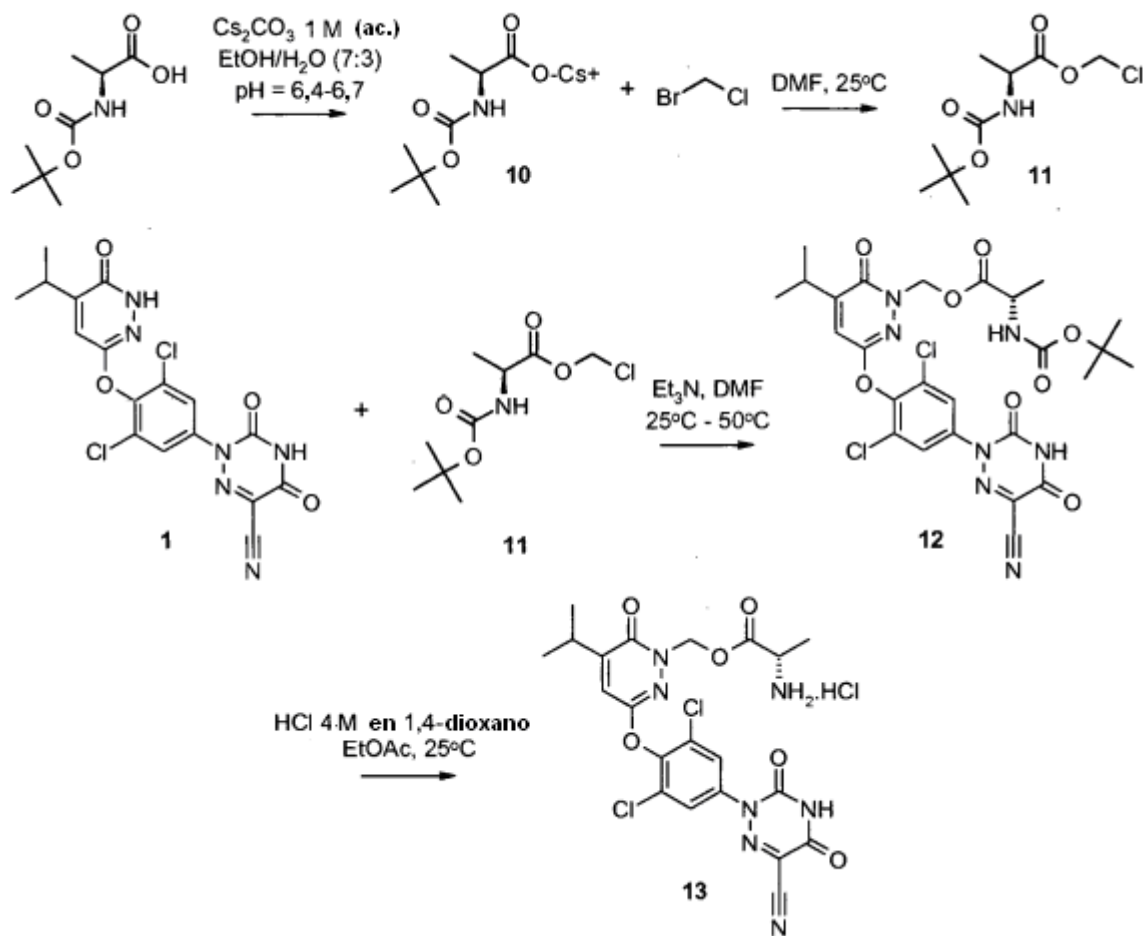
Esquema 6



10

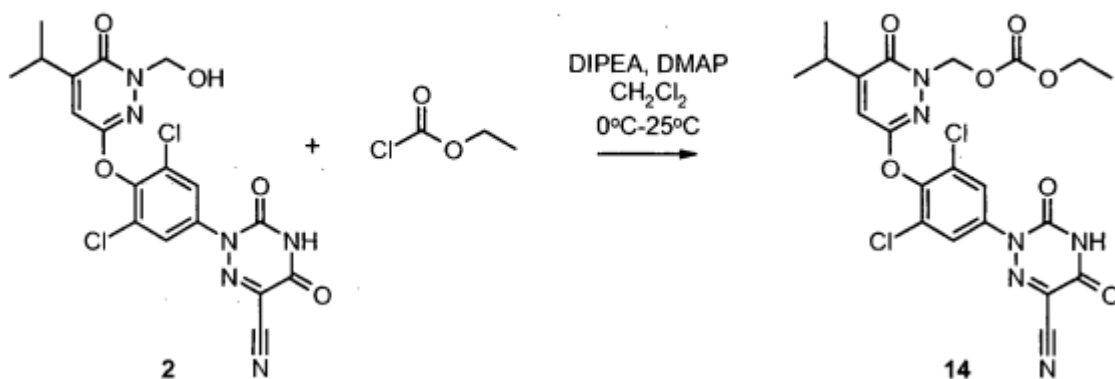
El compuesto 9 se sintetizó siguiendo la reacción que se describe en el esquema 6. El cloruro del compuesto 6 se desplazó con ácido ciclopentanocarboxílico en presencia de óxido de plata (I) (véase por ejemplo, Ermolenko, L., et al., *J. Org. Chem*, 2006, 71 (2), 693-703).

Esquema 7



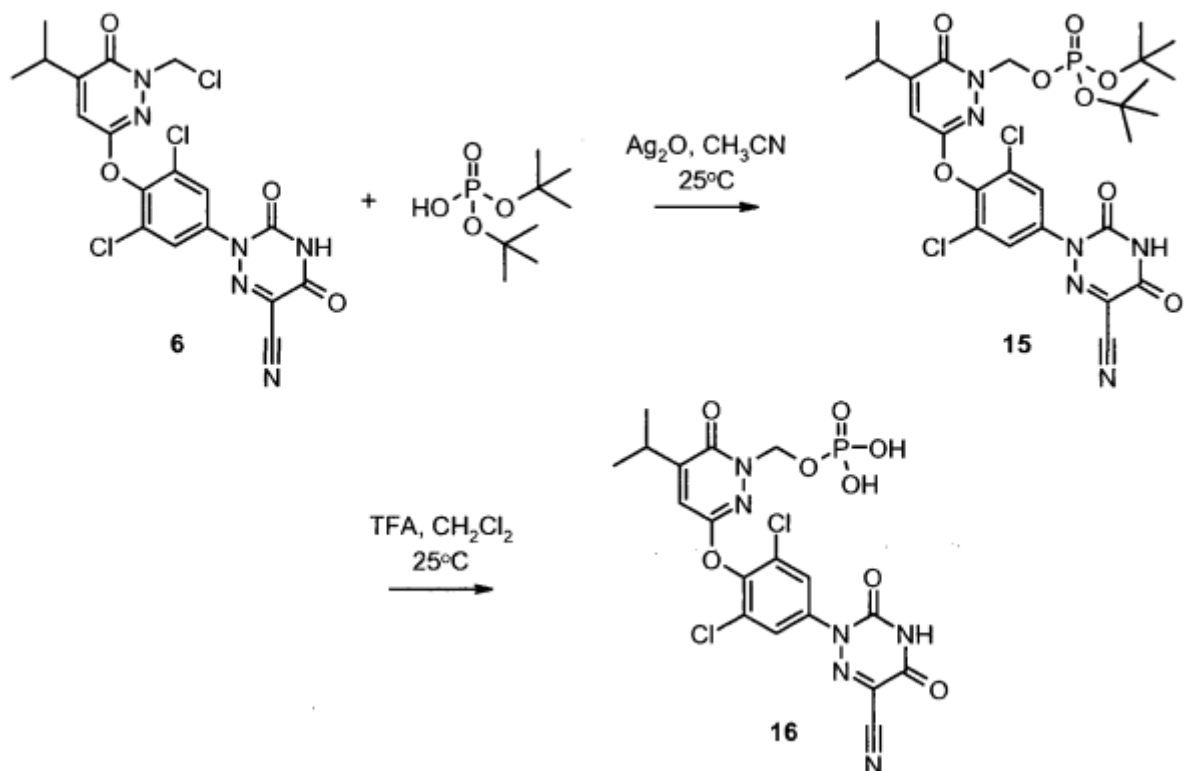
El compuesto 12 se sintetizó siguiendo una serie de reacciones que se describen en el esquema 7. El éter cloro-
 metílico, compuesto 11, se preparó generando primero la sal de cesio del material de partida, ácido (S)-2-*tert*-
 5 butoxicarbonilamino-propiónico, seguido de desplazamiento del bromuro de bromo-cloro-metano usando el
 procedimiento que se describe en Gomes, P., et al., Syn. Comm., 2003, 33 (70), 1683-1693. El cloruro del
 compuesto 11 se desplazó a continuación con la piridazona amina del compuesto 1 en condiciones básicas para
 proporcionar el compuesto 12 (véase por ejemplo, Gomes, P., et al., Syn. Comm., 2003, 33 (10), 1683-1693). La
 10 retirada del grupo protector *tert*-butiloxi en condiciones ácidas proporcionó el compuesto 12 (véase por ejemplo,
 Dunn, J. P., et al. Solicitud Internacional PCT (2005) WO 090317A1).

Esquema 8



El compuesto 14 se sintetizó siguiendo la reacción que se describe en el esquema 8. El compuesto 2 se trató con
 15 base y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina seguido de cloroformato de etilo para dar el compuesto 14 (véase por ejemplo,
 Dunn, J. P., et al. Solicitud Internacional PCT (2005) WO 090317A1).

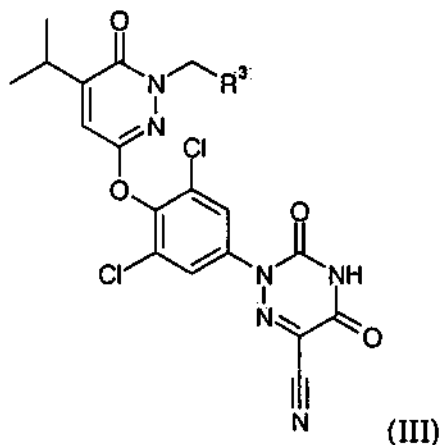
Esquema 9



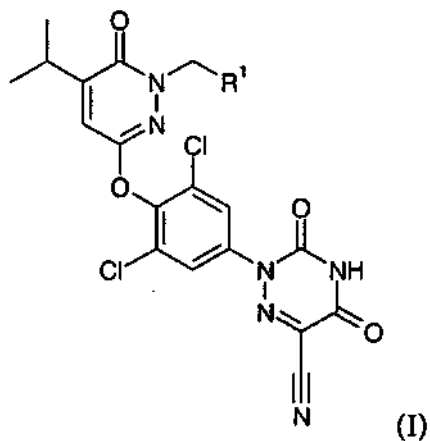
El compuesto 16 se sintetizó siguiendo la reacción que se describe en el esquema 9. El cloruro del compuesto 6 se desplazó con éster de di-*tert*-butilo del ácido fosfórico en presencia de óxido de plata (I) (véase por ejemplo, Ermolenko, L., et al., J. Org. Chem, 2006, 71 (2), 693-703). El éster de di-*tert*-butilo del ácido fosfórico se sintetizó siguiendo la bibliografía precedente (véase por ejemplo, Zwierzak, A., et al., Tetrahedron, 1971, 27, 3163-3170). Los grupos protectores de *tert*-butilo se retiraron a continuación usando condiciones ácidas convencionales para dar el compuesto 16 (véase por ejemplo, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2ª Ed. 1991), John Wiley e Hijos, Inc.).

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende una de las siguientes etapas:

a) la reacción de un compuesto de fórmula (III)



en presencia de un reactivo seleccionado entre dihidro-furan-2,5-diona, $\text{R}^2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ y $\text{R}^2\text{C}(\text{O})\text{OH}$; para dar un compuesto de fórmula (I)

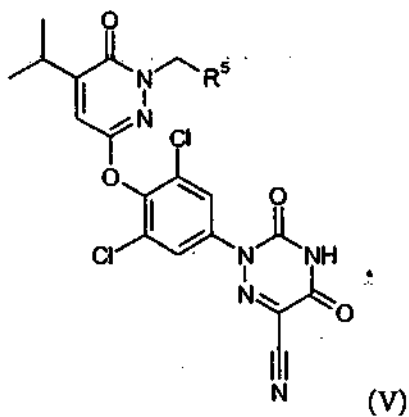


en la que

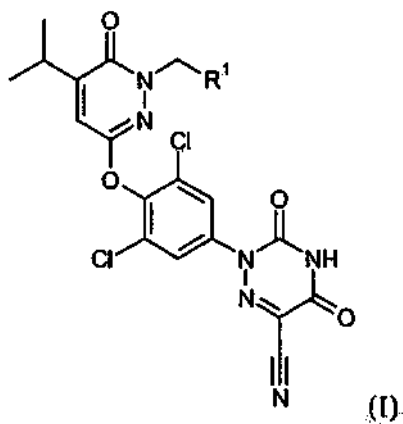
- 5 R¹ es -OC(O)-R²;
 R² es etilo, propilo, terc-butilo, alcoxi, -(CH₂)₂COOH, cicloalquilo, fenilo, morfolinilo, -CH₂-morfolinilo, -CH₂-N-metilpiperazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo;

y en la que

- 10 R³ es halógeno o hidroxilo;
 b) la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (V)



- 15 en presencia de ácido, preferentemente ácido clorhídrico, para dar un compuesto de fórmula (I)



en la que R¹ es un aminoácido unido a O y en la que R⁵ es un aminoácido unido a O protegido con N.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "aminoácido unido a O protegido con N" se refiere a un aminoácido unido a O tal como se ha definido anteriormente cuyo grupo amino alfa se protege con un grupo protector adecuado seleccionado entre grupos protectores de tipo uretano aromático, tales como aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Z) y benciloxicarbonilo sustituido, tales como p-clorobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, p-bifenil-isopropiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz); grupos protectores tipo uretano alifático, tales como t-butiloxicarbonilo (Boc), diisopropilmetiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, y aliloxicarbonilo.

En una realización preferente del procedimiento de la invención R⁴ es *terc*-butilo.

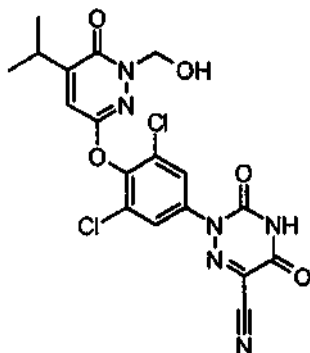
Los compuestos de fórmula (I) son profármacos de hormona tiroidea. El Ensayo de TR/RXR/GRIP se usó para someter a ensayo un compuesto de fórmula (I), tal como se muestra en los Ejemplos que siguen a continuación. Por lo tanto, el compuesto de profármaco sometido a ensayo no era un agonista del receptor de hormona tiroidea, que tiene una CE₅₀ > 50 μM. Sin embargo, después de la conversión *in vitro* o *in vivo* en el compuesto de fórmula (Ia), se mostró que los compuestos de fórmula (I) presentaban propiedades *in vivo* similares, y en algunos casos mejoradas.

La invención se describirá adicionalmente a continuación en los Ejemplos que siguen a continuación, que pretenden ser solamente una ilustración y no limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 (referencia)

2-[3,5-Dicloro-4-(1-hidroximetil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo

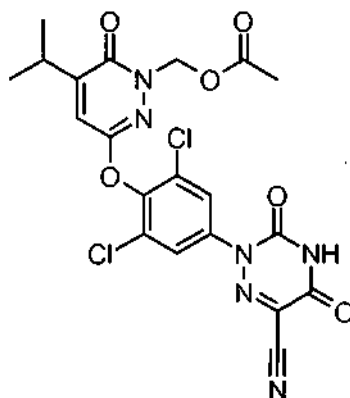


Una solución de 2-[3,5-dicloro-4-(5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo (2,0 g, 4,60 mmol) en metanol (30 ml) se trató con una solución de formaldehído acuoso al 37 % (7,5 ml, 100,72 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2-[3,5-dicloro-4-(1-hidroximetil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo (1,97 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

ES⁺-HRMS m/e calc. para C₁₈H₁₄N₆O₅Cl₂ (M+H⁺) 465,0476, encontrado 465,0475.

Ejemplo 2 (referencia)

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido acético



Una solución de 2-[3,5-dicloro-4-(1-hidroximetil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo (200 mg, 0,43 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,29 mmol) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (25,8 mg, 0,21 mmol) en cloruro de metileno (3,0 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con cloruro de acetilo (33,5 µl, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se calentó a continuación a 40 °C y se agitó durante una noche. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se repartió entre cloruro de metileno (100 ml) y agua (100 ml). Los componentes orgánicos se lavaron a continuación con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (3 x 100 ml), agua (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, se aclaró y se concentró al vacío. La cromatografía CombiFlash con columna ISCO (40 g, metanol/cloruro de metileno al 0,5-4,0 %) proporcionó el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido acético (45,9 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo. ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₀H₁₆N₆O₆Cl₂ (M+H⁺) 507,0581, encontrado 507,0582.

Ejemplo 3

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Usando el método que se ha descrito en el Ejemplo 2 a partir de cloruro de 2,2-dimetil-propionilo: se obtuvo el éster 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico en forma de un sólido de color amarillo (58,5 mg, 25 %); ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₃H₂₂N₆O₆Cl₂ (M+H⁺) 549,1051, encontrado 549,1049.

Ejemplo 4

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido butírico

Usando el método que se ha descrito en el Ejemplo 2 a partir de cloruro de butirilo: se obtuvo éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido butírico en forma de un sólido de color amarillo (55 mg, 24 %); ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₂H₂₀N₆O₆Cl₂ (M+H⁺) 535,0894, encontrado 535,0891.

Ejemplo 5

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido isobutírico

Usando el método que se ha descrito en el Ejemplo 2, a partir de cloruro de isobutirilo: se obtuvo éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido isobutírico en forma de un sólido de color amarillo (91,7 mg, 40 %); ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₂H₂₀N₆O₆Cl₂ (M+H⁺) 535,0894, encontrado 535,0891.

Ejemplo 6

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido morfolina-4-carboxílico

Usando el método que se ha descrito en el Ejemplo 2, a partir de cloruro de morfolina-4-carbonilo: se obtuvo el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido morfolina-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (34,2 mg, 14 %); ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₃H₂₁N₇O₇Cl₂ (M+H⁺) 578,0953, encontrado 578,0952.

Ejemplo 7

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido benzoico

Usando el método que se ha descrito en el Ejemplo 2, a partir de cloruro de benzoilo: se obtuvo el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido benzoico en forma de un sólido de color amarillo (109,1 mg, 45 %); ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₅H₁₈N₆O₆Cl₂ (M+H⁺) 569,0738, encontrado 569,0736.

Ejemplo 8

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido pirazina-2-carboxílico

Usando el método que se ha descrito en el Ejemplo 2, a partir de cloruro de pirazina-2-carbonilo, preparado tal como se describe en J. Med. Chem., 1995, 38 (20), 3902-3907: se obtuvo el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido pirazina-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro (141,2 mg, 57 %); ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₃H₁₆N₈O₆Cl₂ (M+H⁺) 571,0643, encontrado 571,0641.

Ejemplo 9

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido pirimidina-5-carboxílico

Usando el método que se ha descrito en el Ejemplo 2, a partir de cloruro de pirimidina-5-carbonilo, preparado tal como se describe en J. Heterocyclic Chem., 1985, 22, 437-439: se obtuvo el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (54,2 mg, 21 %); ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₃H₁₆N₈O₆Cl₂ (M+H⁺) 571,0643, encontrado 571,0642.

Ejemplo 10

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido propiónico

Usando el método que se ha descrito en el Ejemplo 2 a partir de cloruro de propionilo: se obtuvo el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido propiónico en forma de un sólido de color amarillo (201,3 mg, 60 %); ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₁H₁₈N₆O₆Cl₂ (M+H⁺) 521,0738, encontrado 521,0735.

Ejemplo 11

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (4-metil-piperazin-1-il)-acético

Usando el método que se ha descrito en el Ejemplo 2 a partir de la sal de diclorhidrato de cloruro de (4-metil-piperazin-1-il)-acetilo: se obtuvo el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (4-metil-piperazin-1-il)-acético en forma de un sólido de color amarillo (37,4 mg, 14,4 %); ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₅H₂₆N₈O₆Cl₂ (M+H⁺) 605,1425, encontrado 605,1427.

Ejemplo 12

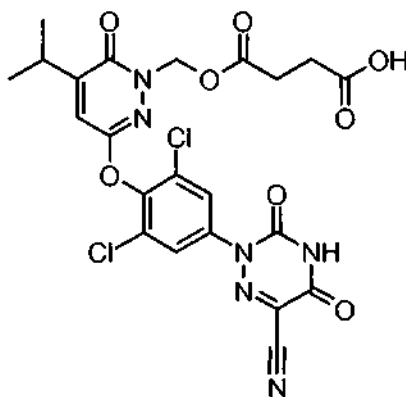
Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido morfolin-4-il-acético

Usando el método que se ha descrito en el Ejemplo 2 a partir de cloruro de morfolin-4-il-acetilo: se obtuvo el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido morfolin-4-il-acético en forma de un sólido de color blanquecino (66,8 mg, 26 %); ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₄H₂₃N₇O₇Cl₂ (M+H⁺) 592,1109, encontrado 592,1110.

Ejemplo 13

Éster de mono-{3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo} del ácido succínico

5

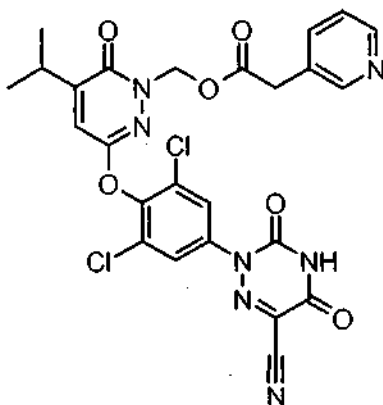


Una solución de 2-[3,5-dicloro-4-(1-hidroximetil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo (200 mg, 0,42 mmol), 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (2,6 mg, 0,02 mmol) y anhídrido succínico (47 mg, 0,47 mmol) en cloruro de metileno (2,53 ml) a 25 °C se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3,5 h. En este momento, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y a continuación se extrajo con una solución de cloruro de metileno/metanol a 90/10 (3 x 100 ml). El pH de la fase acuosa se llevó a pH = 2 con unas pocas gotas de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N y a continuación se extrajo con una solución de cloruro de metileno/metanol a 90/10 (1 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, se aclaró y se concentró al vacío. La cromatografía CombiFlash con columna ISCO (12 g, metanol/cloruro de metileno al 0,5 - 4 %) seguido de cromatografía de fluidos supercríticos (columna Daicel OJ, metanol al 30 %) proporcionó éster de mono-{3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo} del ácido succínico (57 mg, 24 %) en forma de un sólido de color castaño claro. ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₂H₁₈N₆O₈Cl₂ (M+H⁺) 565,0636, encontrado 565,0633.

Ejemplo 14

Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido piridin-3-il-acético

25



Una solución de sal de clorhidrato del ácido piridin-3-il-acético (57,3 mg, 0,33 mmol) en cloruro de metileno (1,84 ml) se trató con tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(*N*-succinimidil)uronio (119 mg, 0,39 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,99 mmol). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2,5 h. En este momento, 2-[3,5-dicloro-4-(1-hidroximetil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo (200 mg, 0,42 mmol) se añadió a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. En este momento, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con agua (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, aclarando con cloruro de metileno y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida Biotage (40S, metanol/cloruro de metileno al 1-4 %) seguido de

35

5 cromatografía de fluidos supercríticos (columna Daicel OD, metanol al 60 %) proporcionó el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido piridin-3-il-acético (43,2 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₅H₁₉N₇O₆Cl₂ (M+H⁺) 584,0847, encontrado 584,0848.

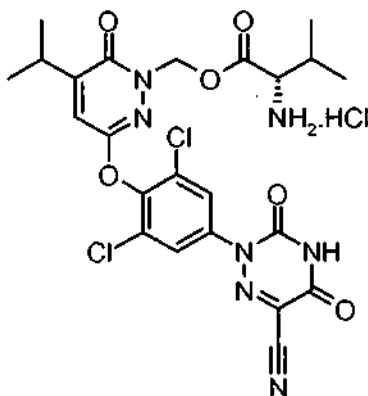
5 Ejemplo 15

10 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido isonicotínico

15 Usando el método que se ha descrito en el Ejemplo 14 a partir de 2-[3,5-dicloro-4-(1-hidroximetil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo y ácido isonicotínico: se obtuvo el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido isonicotínico en forma de un sólido de color amarillo claro (43,6 mg, 23 %); ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₄H₁₇N₇O₆Cl₂ (M+H⁺) 570,0690, encontrado 570,0686.

20 Ejemplo 16

Sal de clorhidrato del éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico



25 a. Una solución de 2-[3,5-dicloro-4-(1-hidroximetil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo (600 mg, 1,29 mmol) en tetrahidrofurano (9,0 ml, 0,14 M) enfriada a 0 °C se trató con cloruro de tionilo (0,28 ml, 3,84 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en benceno y se volvió a concentrar dos veces para proporcionar 2-[3,5-dicloro-4-(1-clorometil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó sin purificación adicional.

35 b. Una solución de 2-[3,5-dicloro-4-(1-clorometil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo (0,64 mmol) en acetonitrilo a 25 °C se trató con ácido L-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (147 mg, 0,67 mmol) seguido de óxido de plata (I) (155,4 mg, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C en la oscuridad durante 2 d. En este momento, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite® y se aclaró con una solución de cloruro de metileno/metanol a 90/10 (1 x 100 ml). Después, el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía CombiFlash con columna ISCO (40 g, metanol/cloruro de metileno al 0,5 – 4 %) proporcionó el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido L-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (246,1 mg, 57,5 %) en forma de un sólido de color castaño. Este material se usó sin purificación adicional.

45 c. Una solución de éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido L-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (75,8 mg, 0,114 mmol) en acetato de etilo (570 µl) a 25 °C se trató con una solución de ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (0,18 ml, 0,75 mmol). La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. en este momento, la mezcla de reacción turbia se filtró a través de papel de filtro que se lavó con acetato de etilo (0,5 ml). El filtrado se trató gota a gota con éter dietílico (2,0 ml). El precipitado de color blanco resultante se trituró con éter dietílico (3 x 2 ml) y a continuación se secó al vacío. El sólido resultante se suspendió a continuación con etanol (3 x 1,5 ml), se concentró y se secó al vacío para proporcionar la sal de clorhidrato del éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (S)-2-amino-3-

metil-butírico (49,8 mg, 72,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₃H₂₃N₇O₆Cl₂ (M+H⁺) 564,1160, encontrado 564,1164.

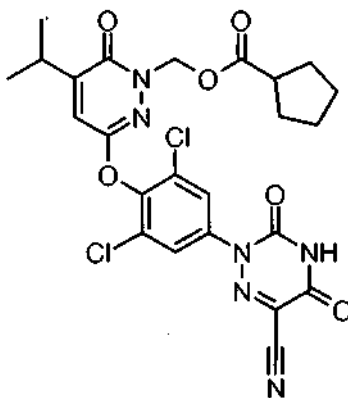
Ejemplo 17

Sal de clorhidrato del éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoico

Usando el método que se ha descrito en los Ejemplos 16b y c, a partir de 2-[3,5-dicloro-4-(1-clorometil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo y ácido L-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-pentanoico: se obtuvo la sal de clorhidrato del éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoico en forma de un sólido de color blanquecino (35,8 mg, 50,9 %); ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₄H₂₅N₇O₆Cl₂ (M+H⁺) 578,1316, encontrado 578,1315.

Ejemplo 18

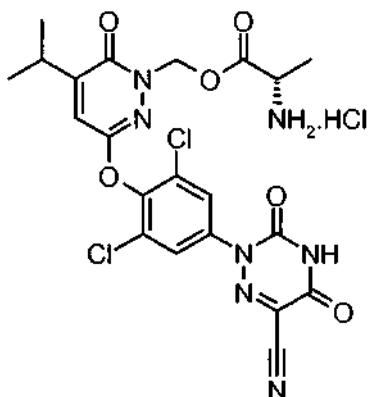
Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido ciclopentanocarboxílico



Una solución de 2-[3,5-dicloro-4-(1-clorometil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo (0,64 mmol) en acetonitrilo (18 ml) a 25 °C se trató con ácido ciclopentanocarboxílico (73,4 µl, 0,67 mmol) seguido de óxido de plata (I) (155,4 mg, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C en la oscuridad durante 3 d. En este momento, la reacción se filtró a través de una capa de celite® y se aclaró con una solución de cloruro de metileno/metanol a 90/10 (1 x 100 ml). Después, el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida Biotage (40S, metanol/cloruro de metileno al 0,5 - 1,25 %) seguido de cromatografía de fase inversa (columna Pursuit C-18, gradiente de acetonitrilo con ácido trifluoroacético) seguido de liofilización proporcionó el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido ciclopentanocarboxílico (75,7 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₄H₂₂N₆O₆Cl₂ (M+Na⁺) 583,0870, encontrado 583,0871.

Ejemplo 19

Sal de clorhidrato de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (S)-2-amino-propiónico



5 a. Una solución de ácido L-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (2,83 g, 15,0 mmol) en una solución de etanol/agua a 7:3 (75 ml) a 25 °C se trató gota a gota con una solución acuosa de carbonato de cesio 1 M hasta que el pH de la solución estuvo entre 6,4 y 6,7. En este momento, la solución de reacción se concentró al vacío y se secó a alto vacío para proporcionar la sal de cesio del ácido L-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico en forma de un sólido de color blanco (3,36 g, 69 %). Este material se usó sin purificación adicional.

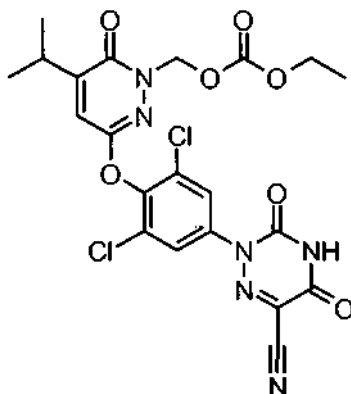
10 b. Una solución de sal de cesio del ácido L-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (1,50 g, 4,67 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (14 ml) a 25 °C en una campana extractora en la oscuridad se trató gota a gota durante 45 min mediante un embudo de adición con bromoclorometano (31 ml, 464,56 mmol). La mezcla de reacción se envolvió a continuación con papel de aluminio y se agitó a 25 °C durante 18 h. En este momento, la reacción se filtró para retirar un precipitado de color blanco. El precipitado se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se concentró al vacío y a continuación se secó a alto vacío para proporcionar el éster de clorometilo del ácido L-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (1,0 g, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. El material se usó sin purificación adicional.

20 c. Una solución de 2-[3,5-dicloro-4-(5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo (0,63 g, 1,45 mmol), éster de clorometilo del ácido L-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (0,38 g, 1,60 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,4 ml) a 25 °C se trató con trietilamina (0,41 ml, 2,91 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h en un recipiente de reacción cerrado herméticamente. En este momento, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (150 ml) y se lavó con agua (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, se aclaró y se concentró al vacío. La cromatografía CombiFlash con columna ISCO (40 g, metanol/cloruro de metileno al 0,5-5,0 %) proporcionó el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido L-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (153,3 mg, 17 %) en forma de un sólido de color marrón.

30 d. Una solución del éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido L-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (153,3 mg, 0,24 mmol) en acetato de etilo (1,2 ml) a 25 °C se trató con una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (0,4 ml, 1,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4,3 h. En este momento, se añadió otra porción de una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (0,4 ml, 1,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. En este momento, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (3 ml) y a continuación se agitó durante 2 min. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración para proporcionar un sólido de color marrón (116 mg). El sólido se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos (columna Whelk-O1 R,R metanol al 30 %) para proporcionar la sal de clorhidrato del éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (S)-2-amino-propiónico (28,3 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₁H₁₉N₇O₆Cl₂ (M+H⁺) 536,0847, encontrado 536,0843.

Ejemplo 20

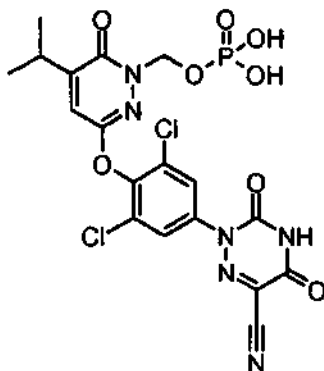
45 Éster de etilo éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido carbónico



Una solución de 2-[3,5-dicloro-4-(1-hidroximetil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo (200 mg, 0,43 mmol), 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (25,3 mg, 0,21 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,29 mmol), en cloruro de metileno (3 ml) a 0 °C se trató con cloroformiato de etilo (45 μ l, 0,47 mmol). La reacción se agitó permitiendo que se calentara gradualmente a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 48h. En este momento, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se aclaró y se concentró al vacío. La cromatografía CombiFlash con columna ISCO (40 g, metanol/cloruro de metileno al 1 – 10 %) seguido de cromatografía en fase inversa (columna Pursuit C-18, gradiente de acetonitrilo con acetato amónico) proporcionó el éster de etilo éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido carbónico (89,9 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. ES⁺-HRMS m/e calc. para C₂₁H₁₈N₆O₇Cl₂ (M+H⁺) 537,0687, encontrado 537,0686.

Ejemplo 21 (referencia)

Éster de mono-{3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo} del ácido fosfórico



a. Una solución de 2-[3,5-dicloro-4-(1-clorometil-5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo (0,64 mmol) en acetonitrilo (18 ml) a 25 °C se trató con éster de di-*tert*-butilo del ácido metil-fosfónico (271,8 mg, 1,29 mmol) seguido de óxido de plata (I) (155,9 mg, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C en la oscuridad durante 18 h. En este momento, la reacción se filtró a través de una capa de celite[®] y se aclaró con una solución de cloruro de metileno/metanol a 90/10 (1 x 100 ml). A continuación, el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (40S, metanol/cloruro de metileno al 1,0 - 3,5 %) seguido de cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó el éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del éster de di-*tert*-butilo del ácido fosfórico (48 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, impuro. El material se usó sin purificación adicional.

b. Una solución de éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del éster de di-*tert*-butilo del ácido fosfórico (44,0 mg, 0,067 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml, 0,067 M) a 25 °C se trató con ácido trifluoroacético (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 min. En este momento, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se secó azeotrópicamente con benceno y se concentró a partir de etanol absoluto seguido de liofilización a partir de

acetonitrilo y agua para proporcionar el éster de mono-{3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-metilo} del ácido fosfórico (31,4 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. En el producto estaban presentes 0,95 moles de amonio residual del acetato amónico usado en la purificación de fluidos supercríticos del precursor. ES⁺-HRMS m/e calc. para C₁₈H₁₅N₆O₈PCl₂ (M+Na⁺) 566,9958, encontrado 566,9962.

Ejemplo 22

Ensayo de TR/RXR/GRIP

En este Ejemplo, se usó un ensayo de TR/RXR/GRIP para someter a ensayo los compuestos representativos de fórmula (I). *Abreviaturas usadas*: H6-TR β , dominio de unión a ligandos del receptor β de hormona tiroidea con hexa His tag; dominio de unión a ligandos H6-TR α del receptor α de hormona tiroidea con hexa His tag; dominio de unión a ligandos EE-RxR α , dominio de unión a ligandos del receptor X retinoide con EE-tag; APC, alofococianina; BSA, albúmina de suero bovino; DMSO, dimetilsulfóxido.

Materiales

El dominio de unión a ligandos (aminoácidos 148-410) del receptor β de hormona tiroidea (H6-TR β) y el dominio de unión a ligandos (aminoácidos 202-461) del receptor α de hormona tiroidea (H6-TR α) se clonaron en un vector pET28a de expresión de *E. coli* (Novagen, Milwaukee, WI) que contenía una secuencia hexaHis N-terminal. Las proteínas marcadas con hexaHis recombinante se produjeron en células BL21(DE3) de *E. coli*. Las células se cultivaron en Caldo Terrific (medio de Bacto triptona preparado internamente (3,3 %, p/v), extracto de levadura de Difco (2,0 %, p/v) y NaCl (0,5 %, p/v)) usando matraces de agitación con una inducción de 24 horas en IPTG 0,2 mM a 25 °C, se cosechó y se lisó con cinco volúmenes de Tampón A (Tris 0,05 M, NaCl 0,3 M, Betaína al 1 % en P/V, imidazol 0,01 M, β -mercapto etanol 0,02 M, pH 8,0). Se añadieron lisozimas (1,0 mg/ml, Sigma) y Cóctel Completo de Inhibidores de Proteasas (Roche Diagnostics GmbH) a la suspensión y la solución se sonicó durante un minuto cinco veces a 4 °C. La suspensión se centrifugó en un rotor Ti45 de Beckmann durante dos horas a 127.300 RCF y el sobrenadante se cargó sobre columna de NiNTA Agarosa (Qiagen 30210). Después de lavar con Tampón A, H6-TR β o H6-TR α se eluyó con Tampón A que contenía imidazol 0,25 M.

El dominio de unión a ligandos del receptor X retinoide humano (aminoácidos 225-462) (RxR α) se sometió a ingeniería con marcas de His6 y EE (EFMPME) N-terminal, un sitio de escisión de trombina entre las secuencias de His6 y EE, y se clonó en vector pACYC. La proteína resultante marcada con His6-EE se produjo en células de *E. coli*. Las células se cultivaron usando matraces de agitación con una inducción de 18 horas en IPTG 0,1 mM a 18 °C, se cosecharon y se suspendieron con cinco volúmenes de Tampón B (Tris 0,025 M, NaCl 0,3 M, imidazol 0,02 M, β -mercaptoetanol 0,01 M, pH 8,0). Se añadieron lisozimas (0,2 mg/ml, Sigma) y Cóctel Completo de Inhibidores de Proteasas (Roche Diagnostics GmbH) y se agitó durante 30 min. a 4 °C. La suspensión se sonicó durante 30 segundos, cinco veces, a 4 °C. La suspensión se centrifugó durante 20 min. a 12.000 RCF. El sobrenadante se filtró mediante membrana con un tamaño de poro de 0,45 μ m y se añadió NP-40 al 0,5 %. La proteína marcada con His6 se unió a y se eluyó a partir de resina de afinidad a metales de NiNTA (Qiagen, Valencia, CA). La proteína se concentró y se dializó.

La marca de His6 se retiró de EE-RxR α mediante digestión con trombina, usando 10 unidades de trombina (Pharmacia, Piscataway, NJ) por mg de proteína y se incubó durante 2 horas a 25 °C. la retirada de trombina se hizo de forma discontinua usando Benzamidina-Sefarosa 6B (Pharmacia, Piscataway, NJ). La proteína se concentró y se dializó. Esta proteína se usó en el ensayo de reclutamiento de péptido coactivador.

El anticuerpo His anti-hexa conjugado con europio y estreptavidina conjugada con APC se adquirieron en PerkinElmer Life y Analytical Sciences.

Ensayo de reclutamiento de péptido coactivador TR β /RXR/GRIP

Se mezclaron treinta microlitros de H6-TR β (50 nM) en Hepes 50 mM, pH 7,0, DTT 1 mM, NP40 al 0,05 % y 0,2 mg/ml de BSA (Tampón de Unión) con un volumen igual de EE-RxR α (50 nM) en Tampón de Unión. A continuación se añadieron seis microlitros de T3 (0-14,8 μ M) o compuesto de ensayo (0-1,2 mM) en DMSO y la solución se incubó a 37 °C durante 30 min. A continuación se añadieron treinta microlitros de péptido de biotina-GRIP (Biotina-Aca-HGTSLKEKHILHRLQLDSSSPVDL-CONH₂) (100 nM) en 30 μ l de Tampón de Unión más DMSO al 5 % y la solución se incubó a 37 °C durante 30 min. Se añadieron treinta microlitros de solución que contenía anticuerpo His anti-hexa conjugado con europio 12 nM y estreptavidina conjugada con APC 160 nM en Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM y 0,2 mg/ml de BSA y la solución se incubó a 4 °C durante una noche. Se transfirió una alícuota (35 μ l/muestra) a placas de microtitulación negras de 384 pocillos. La señal de HTRF se leyó en el lector Victor 5 (PerkinElmer Life y Analytical Sciences).

Ensayo de reclutamiento de péptido coactivador TR α /RXR/GRIP

El protocolo de ensayo es básicamente el mismo que el del ensayo de reclutamiento de péptido cautivador TR β /RXR/GRIP tal como se ha descrito anteriormente excepto en que se usaron 125 nM de H6-TR α , 125 nM de EE-RxR α y 250 nM de biotina-GRIP.

Tal como se muestra en la Tabla que sigue a continuación, los compuestos sometidos a ensayo son agonistas de receptores de hormona tiroidea, con valores de CE₅₀ a partir del ensayo de reclutamiento de THR-beta/RXR/GRIP:

Tabla 1

Compuesto	CE ₅₀ del ensayo de Reclutamiento de THR-beta/RXR/GRIP (μ M)	Nombre Sistemático
la	0,1918	2-[3,5-Dicloro-4-(5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iloxi)-fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-carbonitrilo
Ejemplo 5	> 57,6	Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido isobutírico

10 Ejemplo 23

Cultivo Celular

15 Células Caco-2 se cultivaron en Medio Esencial Mínimo (MEM), que contenía suero bovino fetal al 10 %, aminoácidos no esenciales al 1 %, 100 unidades/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomina. Se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %. El medio de cultivo se cambió cada dos días. Las células Caco-2 se pasaron una vez a la semana mediante tripsinización.

20 Ensayo de Transporte de Eflujo

Células Caco-2 se sembraron a una densidad de 4,55 x 10⁵ células/cm². Las células Caco-2 se incubaron durante 7 días a 37 °C. El medio se cambió cada dos o tres días para las células Caco-2. Antes del experimento, las células equilibraron con medio de transporte [HBSS (pH 7,4) que contenía HEPES 10 mM] a 37 °C durante 30 min. La resistencia eléctrica transepitelial (TEER) de monocapas de células se midió usando electrodos de "pajillo" (World Precision Instruments, Sarasota, FL). Para los ensayos se usaron monocapas de células Caco-2 con valores de TEER > 500.

Se prepararon muestras en medio de transporte que contenía DMSO al 1 %. Los compuestos de ensayos se aplicaron a la cámara donante a 10 μ M. Las placas se incubaron a 37 °C mientras se agitaban a 90 rpm. Las muestras se recogieron a los 60 y 120 min de la cámara receptora. Los valores de TEER se midieron a los 5 minutos antes del punto temporal de muestreo final. Las muestras se mezclaron con 2 volúmenes de acetonitrilo y se centrifugaron a 3.500 rpm a 4 °C durante 10 min. El sobrenadante se diluyó con 1 volumen de agua que contenía ácido acético al 1 %. Las muestras se analizaron por LC/MS. Se prepararon diluciones en serie convencionales manualmente a 10, 50, 250, 1.250 y 2.500 nM.

Análisis y cálculos de datos

La permeabilidad aparente (P_{ap}) se calculó con la siguiente ecuación:

$$P_{ap} = \frac{dC}{dt} \frac{V}{C_o A}$$

en la que C es la concentración del fármaco en la cámara receptora, t es el tiempo en segundos, V es el volumen de la cámara receptora, C_o es la concentración inicial del fármaco en la cámara donante y A es el área superficial del filtro.

Permeabilidad de células Caco-2			
Compuesto	Entrada (μM)	P_{ap} (10^{-7} cm/s)	Balance de Masas*
Ejemplo 5	40,2	88,7 \pm 6,3	47,9
Ejemplo 2	27,2	45,8 \pm 7,4	71,0
Ejemplo 12	40,5	17,5 \pm 6,5	95,0
Ejemplo 6	53,4	12,4 \pm 2,4	101,5
Ejemplo 8	61,0	9,2 \pm 1,1	92,8
Ejemplo 13	58,1	2,3 \pm 0,6	84,4

*El balance de masas se calculó a partir de profármaco solamente y no incluye fármaco convertido.

Ejemplo 24

- 5 Una sola dosis (10 mg/kg) PO (intubación) de PK en ratas (3 animales) se realizó con el compuesto del Ejemplo 5 usando una formulación de Klucel al 2 %, Tween 80 al 0,1 % en agua.

Método Analítico:

- 10 Las proteínas de alícuotas (0,05 ml) de plasma de rata se precipitaron con acetonitrilo. Los extractos se diluyeron con un volumen igual de agua y se inyectaron en el sistema de LC/MS/MS. El intervalo lineal del método para el compuesto de fórmula (Ia) era de 1,0 a 1000 ng/ml. El rendimiento del ensayo, tal como se controla con el análisis de muestras de QC junto con las muestras, fue tal como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3

Parámetro	Unidades	Compuesto Ia	Ejemplo 5
Dosis	mg/kg	10	10
Extrap de AUC	ng*horas/ml	28.663	50.825
C _{máx}	ng/ml	3.070	5.530
T _{máx}	Horas	5	3
F	%	38	70

- 15 El compuesto del Ejemplo 5, profármaco del compuesto Ia, se dosificó por vía oral a ratas a 10 mg/kg. Tanto el profármaco como el compuesto precursor, compuesto Ia, se controlaron. Sin embargo, solamente se detectó el compuesto precursor. La biodisponibilidad del compuesto precursor después de la dosificación con el profármaco era casi 2 veces superior que la obtenida después de la dosificación con compuesto precursor. La absorción de profármaco fue más rápida que la del compuesto precursor. La variabilidad en la exposición del compuesto precursor después de la dosificación con el profármaco mejoró sobre la obtenida después de la dosificación con compuesto precursor.

Ejemplo 25

- 25 Se realizó una sola dosis (10 mg/kg) PO (intubación) de PK en perros (3 animales) con el compuesto del Ejemplo 5 usando una formulación de Klucel al 2 %, Tween 80 al 0,1 % en agua.

Método Analítico:

- 30 Se mezclaron alícuotas (0,05 ml) de plasma de perro con 0,050 ml de solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4 y una alícuota de 0,010 ml de una solución de trabajo estable de patrón interno marcada. Cada una de las muestras se extrajo a continuación con 0,500 ml de acetato de etilo. Una alícuota de 0,350 ml de cada uno de los sobrenadantes del extracto de muestra se transfirió a un bloque de inyección y se evaporó a sequedad usando el evaporador turbovap. La muestra se reconstituyó a continuación con 0,200 ml de una mezcla de agua:acetonitrilo a 1:1 que contenía ácido acético al 0,1 %. Una muestra de 0,020 ml de cada pocillo se inyectó sobre el sistema LC/MS/MS. El intervalo lineal del método para el compuesto de fórmula (Ia) era de 5,0 a 5000 ng/ml. El rendimiento

del ensayo, tal como se controla con el análisis de muestras de QC junto con las muestras, fue tal como se muestra en la tabla 4.

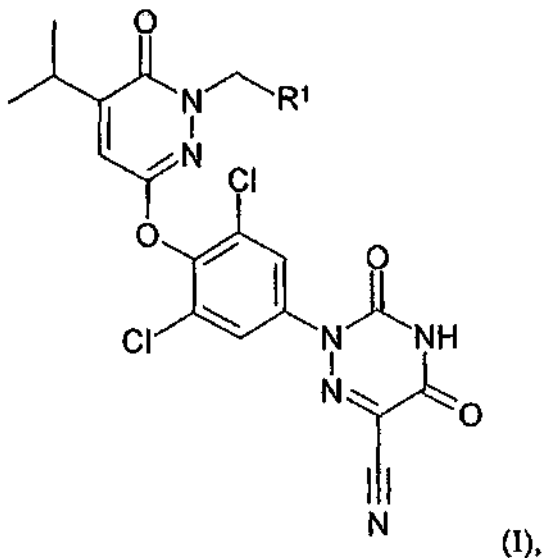
Tabla 4

Parámetro	Unidades	Compuesto la	Ejemplo 5
Dosis	mg/kg	10	10
ABC	ng*Horas/ml	2.936	2.919
C _{máx}	ng/ml	364	530
T _{máx}	Horas	3	2
F	%	13 (9-17)	13 (10-16)
F%CV		32	24

- 5 El compuesto del Ejemplo 5 se dosificó por vía oral a perros a 10 mg/kg. Tanto el profármaco como el compuesto precursor, compuesto la, se controlaron. Sin embargo, solamente se detectó el compuesto precursor. La biodisponibilidad del compuesto precursor en perros después de dosificación con el compuesto del Ejemplo 5 era comparable con la obtenida cuando se dosificó con compuesto precursor. Sin embargo, la variabilidad en la exposición oral se redujo cuando se dosificó con el compuesto del Ejemplo 5 en comparación a cuando se dosifica con compuesto precursor.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



5

en la que:

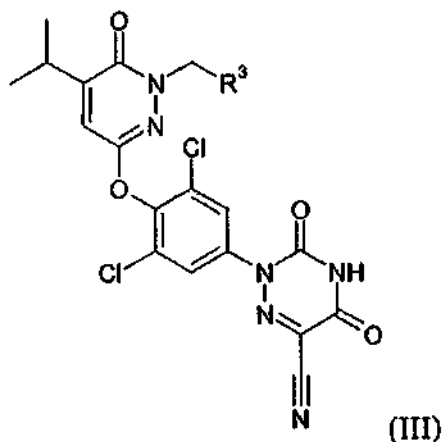
- 10 R^1 es aminoácido unido a O u $-OC(O)-R^2$;
 R^2 es etilo, propilo, terc-butilo, alcoxi, $-(CH_2)_2COOH$, cicloalquilo, fenilo, morfolinilo, $-CH_2$ -morfolinilo, $-CH_2$ -N-metilpiperazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo;
- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R^1 es $-OC(O)-R^2$ y en los que R^2 es tal como se ha definido en la reivindicación 1.
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que R^1 es $-OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-OC(O)CH[CH(CH_3)(CH_2CH_3)]NH_2$ o $-OC(O)CH(CH_3)NH_2$.
- 20 4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que R^2 es etilo, propilo o terc-butilo.
5. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en los que R^2 es ciclopentanilo.
- 25 6. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en los que R^2 es morfolinilo, $-CH_2$ -morfolinilo o $-CH_2$ -N-metilpiperazinilo.
7. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en los que R^2 es fenilo.
- 30 8. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en los que R^2 es pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo.
9. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 seleccionados entre
- 35 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxil-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxil-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido butírico;
- Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxil-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido isobutírico;
- 40 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxil-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido morfolina-4-carboxílico;
- Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxil-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido benzoico;
- 45 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxil-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido pirazina-2-carboxílico;

- Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido pirimidina-5-carboxílico;
 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido propiónico;
 5 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (4-metil-piperazin-1-il)-acético;
 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido morfolin-4-il-acético;
 10 Éster de mono-{3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo} del ácido succínico;
 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido piridin-3-il-acético;
 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido isonicotínico;
 15 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico;
 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoico;
 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido ciclopentanocarboxílico;
 20 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido (S)-2-amino-propiónico; y
 Éster de etilo éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido carbónico.

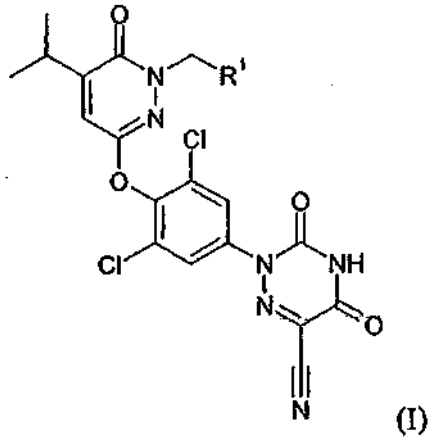
- 25 10. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 seleccionados entre
 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxil-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido isobutírico;
 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido morfolina-4-carboxílico;
 30 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido pirazina-2-carboxílico;
 Éster de 3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxil-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo del ácido morfolin-4-il-acético; y
 35 Éster de mono-{3-[2,6-dicloro-4-(6-ciano-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-fenoxi]-5-isopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetilo} del ácido succínico.

- 40 11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende una de las siguientes etapas:

- a) la reacción de un compuesto de fórmula (III)



- 45 en presencia de un reactivo seleccionado entre dihidro-furan-2,5-diona, R²C(O)Cl y R²C(O)OH; para dar un compuesto de fórmula (I)

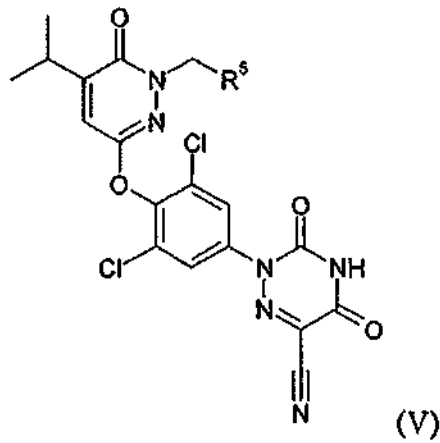


en la que

- 5 R^1 es $-OC(O)-R^2$;
 R^2 es etilo, propilo, terc-butilo, alcoxi, $-(CH_2)_2COOH$, cicloalquilo, fenilo, morfolinilo, $-CH_2$ -morfolinilo, $-CH_2$ -N-metilpiperazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo;

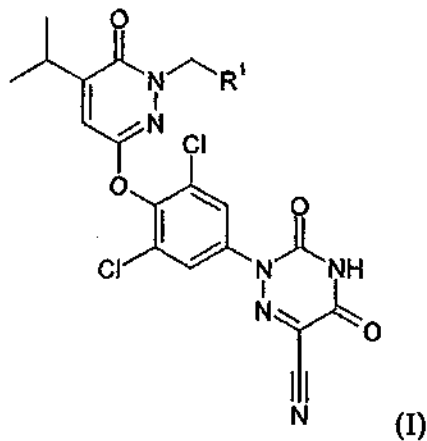
y en la que

- 10 R^3 es halógeno o hidroxilo;
 b) la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (V)



en presencia de ácido para dar un compuesto de fórmula (I)

15



en la que R^1 es un aminoácido unido a O y en la que R^5 es un aminoácido unido a O protegido con N.

12. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 5 13. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como sustancias terapéuticas activas.
- 10 14. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se modulan con agonistas de receptores de hormona tiroidea.
- 15 15. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatosis hepática, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, hipotiroidismo o cáncer de tiroides.
- 20 16. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que se modulan con agonistas de receptores de hormona tiroidea.
17. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatosis hepática, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, hipotiroidismo o cáncer de tiroides.