

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 341**

51 Int. Cl.:

C07D 491/107 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2018 PCT/US2018/040328**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2019 WO19006324**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2018 E 18824003 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 3644998**

54 Título: **Nuevos compuestos de espirolactona**

30 Prioridad:

30.06.2017 US 201762527829 P

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

15.10.2024

73 Titular/es:

**QUIXGEN, INC. (100.0%)
675 US Hwy One
North Brunswick, New Jersey 08902, US**

72 Inventor/es:

**XIONG, YUSHENG;
GUAN, HONG-PING y
HUANG, WENJUN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 982 341 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

Nuevos compuestos de espirolactona

5 Antecedentes

Campo de la invención

10 La presente invención se relaciona generalmente con una nueva clase de compuestos de espirolactona, sus sales, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, sus procedimientos sintéticos y usos de los mismos.

Antecedentes en la técnica

15 Los ácidos grasos son componentes esenciales para la función normal de las células vivas, incluida la biosíntesis de membrana, la producción de lípidos de señalización, modificaciones postraduccionales, producción y almacenamiento de energía, etc. La acetil-CoA carboxilasa (ACC) es una enzima citoplasmática que cataliza la conversión de acetil-CoA a malonil-CoA, la etapa limitante para el metabolismo de los ácidos grasos en las células. La malonil-CoA citoplasmática controla dos vías aguas abajo del metabolismo de los lípidos, la síntesis *de novo* de ácidos grasos y la oxidación de los ácidos grasos. La malonil-CoA es el componente básico para la síntesis y elongación de ácidos grasos de cadena larga. La malonil-CoA también puede inhibir alostéricamente el transportador de ácidos grasos en la membrana mitocondrial, la carnitina palmitoiltransferasa-1, y bloquear la entrada de acil-CoA graso en las mitocondrias. Al inhibir la ACC, se puede bloquear la síntesis celular de ácidos grasos de cadena larga y se puede estimular la oxidación beta en las mitocondrias. Como resultado, se reducen los contenidos de lípidos celulares.

20 La ACC tiene dos isoformas, ACC1 y ACC2, localizadas en el citosol y la membrana mitocondrial, respectivamente. La proteína ACC está compuesta por tres dominios, en los que el dominio de biotina carboxilasa cataliza la carboxilación de biotina que está covalentemente unida al dominio de proteína transportadora de biotina carboxilo, y el dominio de carboxiltransferasa cataliza la transferencia del grupo carboxilo de carboxilbiotina a acetil-CoA (Zhang et al., Science 299: 2064-2067 (2003)). Las masas moleculares de la ACC1 y ACC2 son aproximadamente 265 y aproximadamente 280 kDa respectivamente. Aunque ambas isoformas se encuentran en diferentes tejidos, la ACC1 se expresa principalmente en tejidos lipogénicos como el hígado, el tejido adiposo y la glándula mamaria lactante, y la ACC2 se expresa predominantemente en los tejidos musculares y el corazón. En roedores, la ACC1 es la principal responsable de la síntesis de ácidos grasos *de novo* y la ACC2 de la beta-oxidación de ácidos grasos (Abu-Elheiga et al., The Journal of biological chemistry 272: 10669-10677 (1997); Abu-Elheiga et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 92: 4011-4015 (1995)). En seres humanos, las isoformas de la ACC2 también se expresan abundantemente en el tejido adiposo y el hígado y son capaces de la lipogénesis *de novo* en estos tejidos (Castle et al., PloS one 4: e4369 (2009)). Los estudios genéticos muestran que la ACC1 es esencial para el desarrollo y la deficiencia de ACC1 causa letalidad embrionaria (Abu-Elheiga et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97: 1444-1449 (2000)). En contraste, los ratones mutantes para ACC2 viven y se reproducen normalmente, aunque son más delgados debido a la oxidación aumentada de ácidos grasos y resistentes a las dietas altas en grasas y carbohidratos en términos de aumento de peso corporal y resistencia a la insulina (Abu-Elheiga et al., Science 291: 2613-2616 (2001); Abu-Elheiga et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 102: 12011-12016 (2005); Abu-Elheiga et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100: 10207-10212 (2003)).

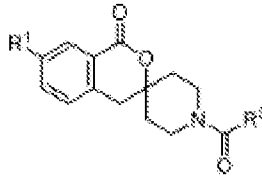
50 Diversas enfermedades o trastornos están asociados con actividades aberrantes de la ACC1 y/o ACC2. En consecuencia, existe la necesidad de nuevos compuestos que puedan modular las actividades ACC1 y/o ACC2.

Breve descripción

55 La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier presente materia que cae fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona con propósitos de información solamente. Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción se van a interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento de un sujeto.

60 La presente divulgación proporciona un compuesto de espirolactona que puede ser un inhibidor de la ACC1 y/o ACC2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de espirolactona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente divulgación también proporciona procedimientos para usar el compuesto de espirolactona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar una enfermedad o trastorno asociado con actividades aberrantes de la ACC1 y/o ACC2, por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), acné, obesidad, diabetes y cáncer.

Un primer aspecto de la presente divulgación se dirige a un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula Ia

en donde R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, NR¹⁰R¹¹, COOR¹², CONR¹³R¹⁴, CN, S(O)_nR¹⁵, o OR¹⁶;

donde R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un alcanilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcanilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, COOR¹², o CONR¹³R¹⁴;

R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; n es 0, 1 o 2;

R¹⁵ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido o NR¹⁰R¹¹;

R¹⁶ es hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un alcanilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcanilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido o CONR¹³R¹⁴;

y R³ es un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, siempre que cuando R¹ sea hidrógeno, entonces R³ no sea un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IA es un compuesto de Fórmula Ib, Fórmula Ic, Fórmula II-1 a II-3 o Fórmula III-1 a III-6 como se define en el presente documento. En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, el compuesto de espirolactona puede ser 1'-(4,8-dimetoxi-2-naftoil)-7-isopropilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 1), 1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-7-isopropilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 2), 1'-(4,8-dimetoxi-2-naftoil)-7-etilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 3), 1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-7-etilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 4), 1'-(4,8-dimetoxi-2-naftoil)-7-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)espiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 5), 1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-7-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)espiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 6), 7-isopropil-1'-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)espiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 7), 1'-(1H-indazol-5-carbonil)-7-isopropilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 8), 7-isopropil-1'-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carbonil)espiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 9), 1'-(1H-indazol-6-carbonil)-7-isopropilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 10), 7-isopropil-1'-(6-metoxiquinolin-3-carbonil)espiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 11), 1'-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-7-isopropilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 12), 7-isopropil-1'-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)espiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (Ejemplo 13), 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotinato de metilo (Ejemplo 14), ácido 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotínico (Ejemplo 15), 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotinato de 1-((etoxicarbonil)oxi)etilo (Ejemplo 16), 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotinato de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etilo (Ejemplo 17), 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotinato de 2-(2-metoxietoxi)etilo (Ejemplo 18), 5-(1'-(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotinato de metilo (Ejemplo 19), ácido 5-(1'-(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotínico (Ejemplo 20), 5-(1'-(1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1H-indol-6-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotinato de metilo (Ejemplo 21), o ácido 5-(1'-(1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1H-indol-6-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotínico (Ejemplo 22), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un segundo aspecto de la presente divulgación se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de espirolactona de acuerdo con las reivindicaciones anexas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes activos adicionales.

La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede formularse para diferentes vías de administración. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede formularse para inyección o infusión intravenosa, administración oral, inhalación o administración tópica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede formularse en forma de una solución tópica, loción, champú, aerosol transdérmico, película tópica, espuma, polvo, pasta, esponja, parche transdérmico, tintura, cinta, crema, gel o pomada.

Un tercer aspecto de la presente divulgación está dirigida a un compuesto o composición para su uso en la inhibición de una o más actividades en un sujeto que lo necesite, en el que la una o más actividades se eligen entre actividades de acetil-CoA carboxilasas (ACC1 y/o ACC2), producción de malonil-CoA, lipogénesis, proliferación de sebocitos, proliferación de queratinocitos, proliferación de células en epidermis, dermis, y/o hipodermis, diferenciación de fibroblastos a adipocitos en capas cutáneas y/o subcutáneas, inflamación, y combinaciones de los mismos, y en el que el compuesto es el compuesto según las reivindicaciones anexas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones anexas.

En algunas realizaciones, el sujeto se caracteriza por tener una enfermedad o trastorno seleccionado entre acné, seborrea, hiperplasia sebácea, queratosis seborreica, adenoma sebáceo, quiste sebáceo, queratosis actínica, carcinoma sebáceo, carcinoma de células escamosas, melanoma, rosácea fitosa, fibrofoliomas en el síndrome de Birt-Hogg-Dube y sus combinaciones. En algunas realizaciones, el sujeto se caracteriza por tener esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de espirolactona de acuerdo con las reivindicaciones anexas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones anexas.

Ciertas realizaciones de la presente divulgación están dirigidas a composiciones para uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la ACC1 y/o ACC2 en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de espirolactona de acuerdo con las reivindicaciones anexas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además tratar al sujeto que lo necesite con una o más terapias adicionales para la enfermedad o trastorno respectivo (por ejemplo, como se describe en el presente documento). Las enfermedades o trastornos no limitantes adecuados para ser tratados con el compuesto o composición para uso en los procedimientos descritos en el presente documento incluyen una enfermedad de la piel, tal como una enfermedad o trastorno asociado con actividades aberrantes de sebocitos y/o queratinocitos (por ejemplo, acné), enfermedad del hígado graso no alcohólico (como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)), una enfermedad o trastorno metabólico (por ejemplo, obesidad o diabetes) y cáncer.

Se expondrán realizaciones y ventajas adicionales de la divulgación, en parte, en la descripción que sigue, y se inferirán de la descripción, o se pueden aprender mediante la puesta en práctica de la divulgación. Las realizaciones y ventajas de la divulgación se realizarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

Debe entenderse que tanto el resumen anterior como la siguiente descripción detallada son solo ejemplares y explicativos, y no son restrictivos de la invención como se reivindica.

Breve descripción del dibujo

Algunas realizaciones de la invención se describen en el presente documento, solo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos. Con referencia específica ahora a los dibujos en detalle, se enfatiza que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y para fines de discusión ilustrativa de realizaciones de la invención como se define por las reivindicaciones anexas.

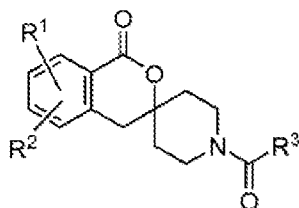
La FIG. 1 presenta gráficos de barras que muestran que el tratamiento crónico con inhibidores de la ACC (por ejemplo, Ejemplo 14 o 20) redujo los triglicéridos hepáticos (TG) en ratones C57BL/6J. Los datos se representaron como media \pm SEM. La significación estadística se determinó mediante el análisis ANOVA, ** p < 0,01 en relación con el vehículo.

Descripción detallada

La presente divulgación está relacionada generalmente con una nueva clase de compuestos de espirolactona que pueden usarse como un inhibidor de la ACC (inhibidor de la ACC1 y/o ACC2). La presente divulgación proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas, procedimientos y usos relacionados con los nuevos compuestos de espirolactona de acuerdo con las reivindicaciones anexas.

Compuestos de espirolactona

La presente divulgación está dirigida a nuevos compuestos de espirolactona. Divulgada en la presente, está un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



Fórmula I

5

en la que:

10 R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido), un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido), un alqueno opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido), un alquino opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido), un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido), un heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido), un heterociclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido), NR¹⁰R¹¹, COOR¹², CONR¹³R¹⁴, CN, S(O)_nR¹⁵ u OR¹⁶, en el que

15

20 R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido), un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido), un alcanoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alcanoilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido), un cicloalcanoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un cicloalcanoilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido), un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido), un heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido), un heterociclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido), COOR¹² o CONR¹³R¹⁴;

25

R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido);

30

n es 0, 1 o 2;

R¹⁵ es un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido), un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido) o NR¹⁰R¹¹;

35

R¹⁶ es hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido), un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido), un alcanoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alcanoilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido), un cicloalcanoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un cicloalcanoilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido), un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido), un heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido), un heterociclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido) o CONR¹³R¹⁴;

40

y R³ es un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido) o un heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido),

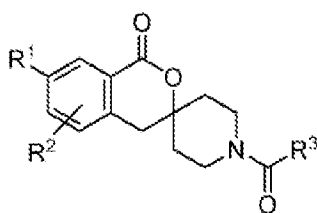
45

siempre que cuando R¹ y R² sean ambos hidrógeno, R³ no es un fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, tanto R¹ como R² son hidrógeno, siempre que R³ no sea un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, solo uno de R¹ y R² es hidrógeno, es decir, el anillo de fenilo en la Fórmula I está monosustituido.

50

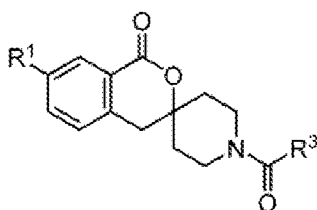
En algunas realizaciones preferidas, el compuesto de Fórmula IA es un compuesto de Fórmula I-1:



Fórmula I-1,

5 en la que R¹, R² y R³ son como en las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, R¹ no es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno.

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, R² es hidrógeno. Como es de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, el compuesto es un compuesto de Fórmula Ia.



Fórmula Ia,

10

15 en la que R¹ y R³ son como en las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, R¹ no es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno.

15

En algunas realizaciones, R¹ es un halógeno, tal como F, Cl, Br o I. En algunas realizaciones, R¹ es CN. Cuando R¹ es un halógeno, el compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de Fórmula Ia) también puede servir como un intermedio sintético para la síntesis de otros compuestos, como los compuestos de Fórmula I en el que R¹ es un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, NR¹⁰R¹¹, COOR¹², CONR¹³R¹⁴, CN, S(O)_nR¹⁵ u OR¹⁶, a través de una reacción de acoplamiento (por ejemplo, una reacción de acoplamiento mediada por paladio o mediada por cobre).

20

25 En algunas realizaciones, R¹ es un alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones preferidas, R¹ es un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ puede ser un alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo). En algunas realizaciones, R¹ puede ser un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F) y alquilo C₁₋₄. Por ejemplo, R¹ puede ser un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 flúor, como CF₃, CF₃CH₂, etc.

30

35 En algunas realizaciones, R¹ es un alcoxi opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones preferidas, R¹ es un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R¹ puede ser un alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi). En algunas realizaciones, R¹ puede ser un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F) y alquilo C₁₋₄. Por ejemplo, R¹ puede ser un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 flúor, como CF₃O, CF₃CH₂O, etc.

35

40 En algunas realizaciones, R¹ es un cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un cicloalquilo C₃₋₆. En algunas realizaciones, R¹ es un cicloalquilo C₃₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F) y alquilo C₁₋₄. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ es ciclopropilo o ciclobutilo. En algunas realizaciones, R¹ es ciclopropilo o ciclobutilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 flúor.

45

45 En algunas realizaciones, R¹ es un cicloalcoxi opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un cicloalcoxi C₃₋₆. En algunas realizaciones, R¹ es un cicloalcoxi C₃₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F) y alquilo C_M. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ es ciclopropoxi o ciclobutoxi. En algunas realizaciones, R¹ es ciclopropoxi o ciclobutoxi, opcionalmente sustituido con 1 a 3 flúor.

50

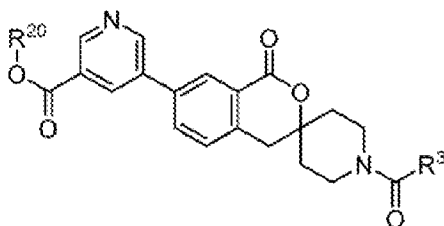
En algunas realizaciones preferidas, R¹ es halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido o un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones preferidas, R¹ es alquilo C₁, alcoxi C_M, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalcoxi C₃₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_M. En algunas realizaciones preferidas, R¹ es alquilo C₁₋₄ o alcoxi C_M, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 flúor.

En algunas realizaciones, R¹ es un arilo opcionalmente sustituido, tal como arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, R¹ es un arilo C₆₋₁₂ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_M opcionalmente sustituido, alcoxi C_M opcionalmente sustituido, opcionalmente cicloalquilo C₃₋₆ sustituido y cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un arilo C₆₋₁₂ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F, Cl), ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalcoxi C₃₋₆, en el que cada uno de los alquilo, alcoxi, cicloalquilo y cicloalcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F) y alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros como se describe en el presente documento) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros como se describe en el presente documento) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F, Cl), ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalcoxi C₃₋₆, en el que cada uno de los alquilo, alcoxi, cicloalquilo y cicloalcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F) y alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, R¹ puede ser un heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros como se describe en el presente documento, como tetrazolilo, piridinilo, etc.) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, COOR¹², en el que R¹² es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ puede ser un piridinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2, 3 o 4-piridinilo). En algunas realizaciones, el piridinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, COOR¹², en el que R¹² es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el piridinilo se puede sustituir con COOR¹² (por ejemplo, COOH). En algunas realizaciones, el piridinilo se puede sustituir con COOH o un grupo que se puede convertir en un grupo de ácido carboxílico (o una de sus sales) *in vivo*. Los grupos adecuados que se pueden convertir en un grupo de ácido carboxílico (o una de sus sales) *in vivo* incluyen los conocidos en la técnica, por ejemplo, ésteres, amidas y similares. Sin desear estar limitados por teorías, se cree que el grupo funcional del ácido carboxílico, como el ácido piridinil carboxílico, puede ayudar a la administración dirigida de un compuesto al hígado y, por lo tanto, puede ser particularmente útil para tratar una enfermedad hepática (por ejemplo, EHNA), por ejemplo, con una exposición sistémica requerida reducida.

En algunas realizaciones, R¹ puede ser un 3-piridinilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IA puede ser un compuesto de Fórmula Ic:

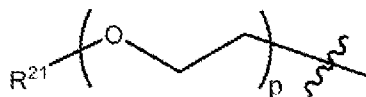


Fórmula Ic

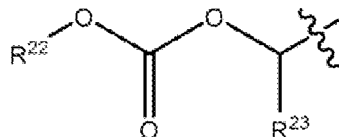
en la que R³ y R²⁰ son como se definen en las reivindicaciones anexas. R²⁰ adecuado para el compuesto de Fórmula Ic incluye cualquiera de aquellos grupos en los que el grupo COOR²⁰ es COOH (o una de sus sales) o puede convertirse en COOH (o una de sus sales) *in vivo*. En algunas realizaciones, R²⁰ puede ser hidrógeno, un

alquilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido). En algunas realizaciones, R²⁰ puede ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido). En algunas realizaciones, R²⁰ puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, etc.). Se pueden usar varios sustituyentes para el alquilo o cicloalquilo, que incluyen cualquiera de los que no impidan la conversión del grupo éster en un grupo de ácido carboxílico (o una de sus sales) *in vivo*. Sin embargo, preferiblemente, el grupo R²⁰ (que incluye cualquier sustituyente o sustituyentes) se selecciona entre tal manera que el compuesto de Fórmula Ic o el subproducto de escisión resultante (es decir, no el producto de espirolactona producido) no tenga toxicidad o tenga una toxicidad aceptable para un usuario a una dosis terapéutica eficaz. En algunas realizaciones, el grupo COOR²⁰ puede ser un éster alquílico simple (por ejemplo, metilo, etilo u otro éster alquílico C₁₋₄).

En algunas realizaciones, R²⁰ puede incluir una cadena de oligo- o polietilenglicol. Por ejemplo, en algunas



realizaciones, R²⁰ puede ser en la que p es un número entero de 1-500 (por ejemplo, 1-10, 1-50, 1-100, etc., por ejemplo, 1,2 o 3), y R²¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo), o un grupo protector de oxígeno. Los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen los conocidos en la técnica, por ejemplo, metilo, metoximetilo, etc., por ejemplo, como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 4^a ed. P. G. M. Wuts; T. W. Greene, John Wiley, 2007, y las referencias allí citadas. En algunas realizaciones, R²⁰ puede ser un alquilo sustituido con oxígeno, que forma una estructura "acetal". Sin desear estar limitados por teorías, dichos grupos pueden dar lugar a un éster más lábil y pueden escindirarse más rápido



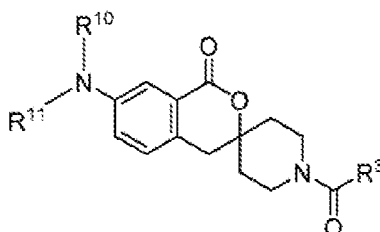
in vivo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R²⁰ puede ser un alquilo C₁₋₄, y R²³ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄.

en la que R²² es

El enfoque analizado anteriormente no se limita al núcleo de espirolactona descrito en el presente documento. Por ejemplo, como sería fácilmente evidente para los expertos en la materia a la vista de la presente divulgación, cualquier inhibidor de la ACC puede diseñarse para que incluya un resto dirigido al hígado tal como un piridinilo sustituido con COOH o un grupo que puede convertirse en un grupo ácido carboxílico *in vivo*, por ejemplo, ésteres, amidas y similares, que pueden ser particularmente útiles para tratar una enfermedad hepática (por ejemplo, EHNA). Este inhibidor de la ACC se puede diseñar para incluir un piridinilo sustituido con COOR²⁰ como se describe en el presente documento, que puede ser un éster alquílico simple.

En algunas realizaciones, R¹ También puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ es un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, oxo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F, Cl), alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalcoxi C₃₋₆, en el que cada uno de los alquilo, alcoxi, cicloalquilo y cicloalcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F) y alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones preferidas, R¹ es NR¹⁰R¹¹. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula Ia es un compuesto de Fórmula Ib:

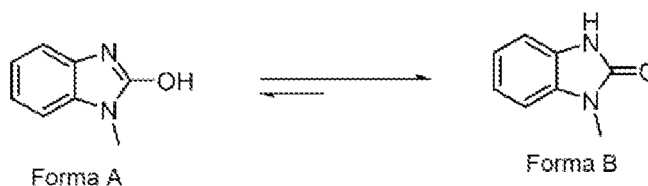


Fórmula Ib,

en la que R¹⁰, R¹¹ y R³ son como se definen en las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, uno de R¹⁰ y R¹¹ es un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, como se describe en el presente documento). En algunas realizaciones, uno de R¹⁰ y R¹¹ es un

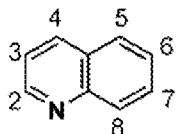
- heteroarilo de 5 miembros (por ejemplo, aquellos que tienen 2-4 átomos de nitrógeno como se describe en el presente documento) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano y alquilo C₁₋₄. Por ejemplo, en algunas realizaciones, uno de R¹⁰ y R¹¹ es un pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo. En algunas realizaciones, uno de R¹⁰ y R¹¹ es pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos C₁₋₄ seleccionados independientemente (por ejemplo, metilo o etilo). En cualquiera de estas realizaciones, el otro de R¹⁰ y R¹¹ puede ser hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilo C₁₋₄ tal como metilo o etilo). Otros R¹⁰ y R¹¹ adecuados se describen en el presente documento.
- En algunas realizaciones, R¹ puede ser COOR¹² o CONR¹³R¹⁴, en el que R¹², R¹³ y R¹⁴ se definen en las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ es COOR¹², y R¹² puede ser hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹² puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tal como un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R¹ es CONR¹³R¹⁴, y R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tal como un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₄.
- En algunas realizaciones, R¹ puede ser S(O)_nR¹⁵, en el que n y R¹⁵ se definen en las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, R¹⁵ es un alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹⁵ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tal como un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R¹⁵ es un cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹⁵ es un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, tal como un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R¹⁵ es NR¹⁰R¹¹, en las reivindicaciones anexas se describen grupos adecuados para R¹⁰ y R¹¹.
- En algunas realizaciones, R¹ puede ser OR¹⁶, en el que R¹⁶ se define en las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, R¹⁶ es H. En algunas realizaciones preferidas, R¹⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido) o un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido), por lo tanto R¹ es un alcoxi o cicloalcoxi opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. Otro R¹⁶ adecuado se describe en el presente documento.
- R³ adecuados para compuestos de Fórmula I (por ejemplo, compuestos de Fórmula 1-1, Fórmula Ia, Fórmula Ib o Fórmula Ic) se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, R³ es un arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ es un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ puede ser un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ puede ser un arilo bicíclico opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferidas, R³ es un naftilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ es un naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalcoxi C₃₋₆, en el que cada uno de los alquilo, alcoxi, cicloalquilo y cicloalcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F) y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R³ es un naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, y cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos. En algunas realizaciones, R³ es un naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi y ciclopropilo.
- En algunas realizaciones, R³ también puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R³ es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ es un bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, indolilo, quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ es bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, indolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalcoxi C₃₋₆, en el que cada uno de los alquilo, alcoxi, cicloalquilo y cicloalcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F) y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R³ es

bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, indolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos y cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos. En algunas realizaciones, R³ es bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, indolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, y ciclopropilo. Preferiblemente, las sustituciones de los heteroarilos en el presente documento no dan como resultado un átomo de halógeno, ciano u oxígeno (por ejemplo, de un grupo hidroxilo, alcoxi o cicloalcoxi) directamente unido a un heteroátomo en el anillo, tal como un átomo de nitrógeno en el anillo, de los heteroarilos. Además, los expertos en la materia entenderán que cuando un compuesto tiene un grupo hidroxilo unido a un carbono junto a un átomo de nitrógeno en el anillo, el compuesto puede existir predominantemente en una o más formas tautoméricas. Por ejemplo, un 1-metil-bencimidazol sustituido con 2-hidroxilo puede existir predominantemente en la Forma B como se muestra a continuación



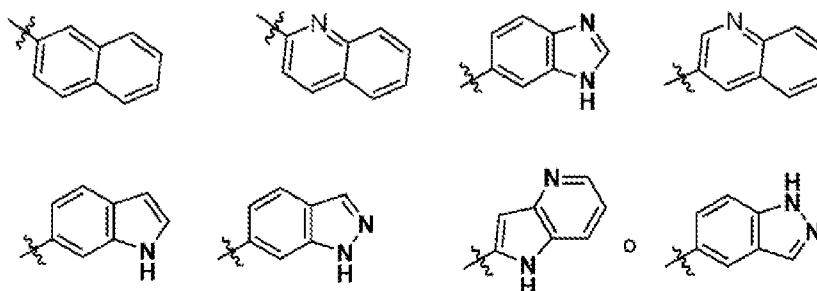
Por lo tanto, como se usa en el presente documento, un heteroarilo sustituido con un grupo hidroxilo debe entenderse que abarca todas las formas tautoméricas cuando sea posible, por ejemplo, las Formas A y B anteriores.

Se pueden usar varias posiciones de los arilos o heteroarilos bicíclicos adecuados para R³ para unir al núcleo de espirolactona, por ejemplo, una posición que no sea inmediatamente adyacente al anillo distal. Por ejemplo, tanto el 1- como el 2-naftilo son grupos R³ adecuados. En algunas realizaciones, R³ es preferiblemente 2-naftilo. De manera similar, el quinolinilo puede tener siete puntos de unión diferentes en una de las posiciones 2-8



En algunas realizaciones, R³ es preferiblemente 2-, 3-, 6- o 7-quinolinilo (posiciones no inmediatamente adyacentes al anillo distal). En algunas realizaciones, R³ es 4-, 5- u 8-quinolinilo.

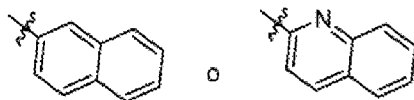
En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, R³ puede ser naftilo, quinolinilo, bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, indolilo o indazolilo opcionalmente sustituidos:



En algunas realizaciones, el naftilo, quinolinilo, bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, indolilo o indazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalcoxi C₃₋₆, en el que cada uno de los alquilo, alcoxi, cicloalquilo y cicloalcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F) y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, el naftilo, quinolinilo, bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, indolilo o indazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos y cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos. En algunas realizaciones, el naftilo, quinolinilo, bencimidazolilo,

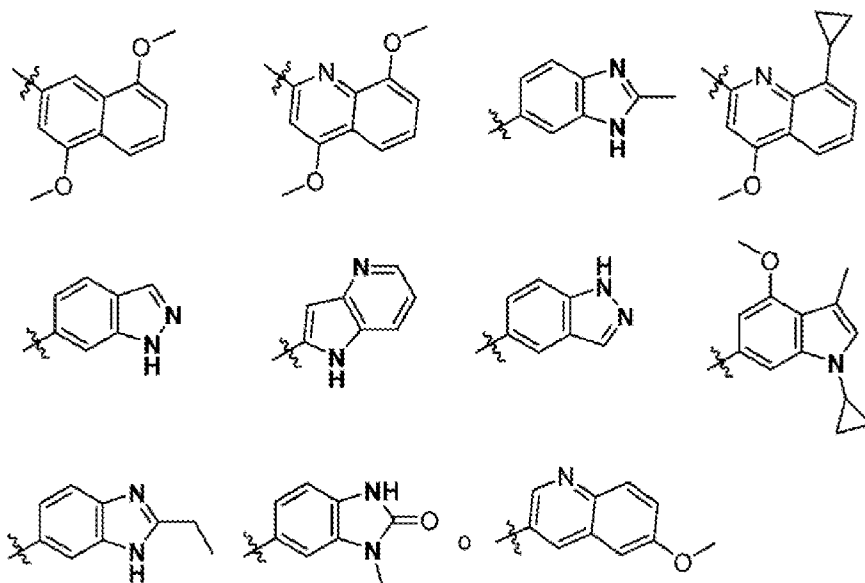
pirrolopiridinilo, indolilo o indazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi y ciclopropilo. Preferiblemente, las sustituciones de bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, indolilo o indazolilo en el presente documento no dan como resultado un átomo de halógeno, ciano u oxígeno (por ejemplo, de un grupo hidroxilo, alcoxi o cicloalcoxi) directamente unido a un átomo de nitrógeno del anillo.

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, R^3 puede ser naftilo o quinolinilo opcionalmente sustituido:

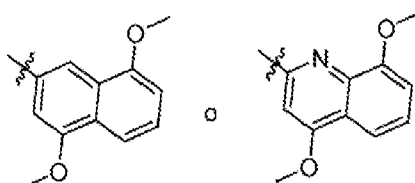


En algunas realizaciones, el naftilo o quinolinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y cicloalcoxi C_{3-6} , en el que cada uno de los alquilo, alcoxi, cicloalquilo y cicloalcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F) y alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, el naftilo o quinolinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, y cicloalcoxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos. En algunas realizaciones, el naftilo o quinolinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi y ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R^3 puede ser



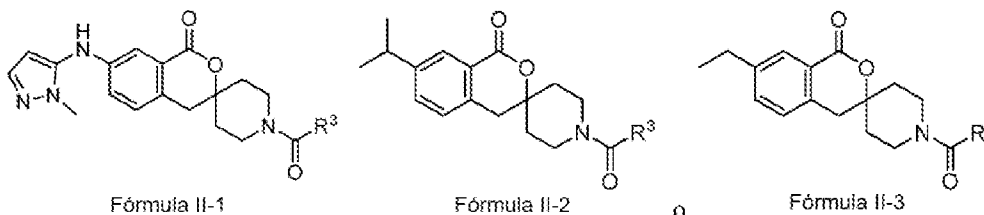
En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, R^3 puede ser



Compuestos ejemplares de espirolactona

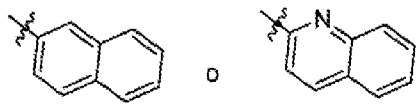
Ciertas realizaciones de la presente divulgación están dirigidas a algunos ejemplos de compuestos de espirolactona.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula II-1 a Fórmula II-3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



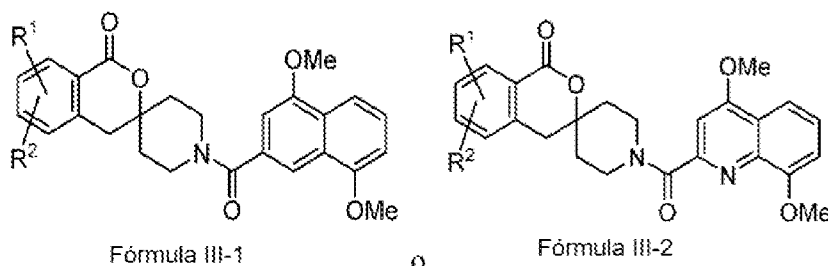
5 en las que R^3 puede ser cualquiera de los grupos definidos en las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferidas, R^3 es un naftilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^3 es un naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, y cicloalcoxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos. En algunas realizaciones, R^3 es un naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi y ciclopropilo. En algunas realizaciones preferidas, R^3 es un quinolinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^3 es un quinolinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, y cicloalcoxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos. En algunas realizaciones, R^3 es un quinolinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi y ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R^3 en la Fórmula II-1 a la Fórmula II-3



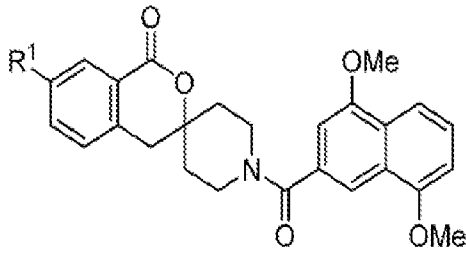
25 cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi y ciclopropilo.

30 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula III-1 o Fórmula III-2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

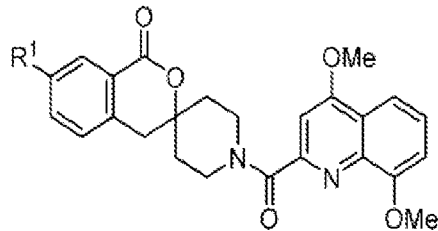


35 en las que R^1 y R^2 pueden ser cualquiera de los grupos definidos en las reivindicaciones anexas. R^2 en la Fórmula III-1 o Fórmula III-2 es hidrógeno.

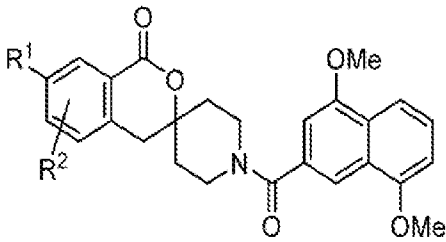
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula III-3 a Fórmula III-6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



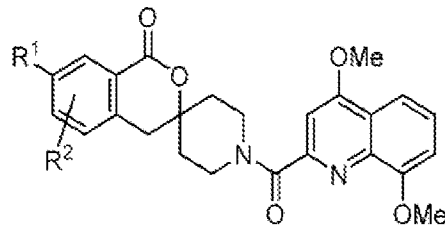
Fórmula III-3



Fórmula III-4



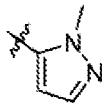
Fórmula III-5

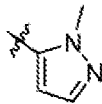


Fórmula III-6

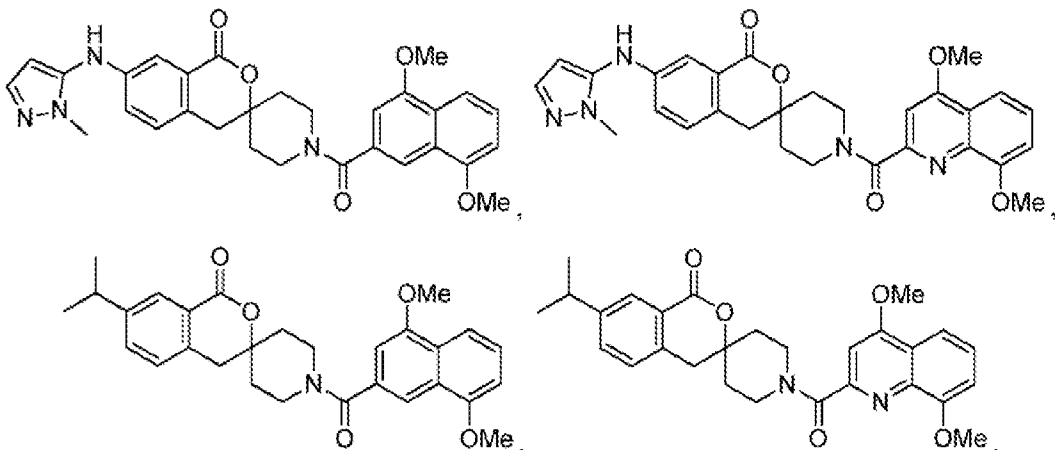
en las que R¹ y R² pueden ser cualquiera de los grupos definidos en las reivindicaciones anexas.

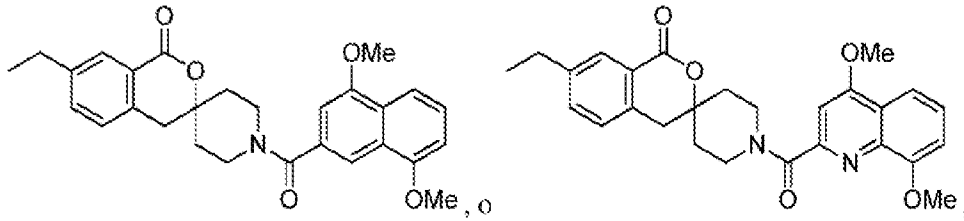
- 5 En algunas realizaciones, R¹ en cualquiera de las Fórmula III-1 a la Fórmula III-6 puede ser un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo. En algunas realizaciones, R¹ en cualquiera de las Fórmula III-1 a la Fórmula III-6 puede ser un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, por ejemplo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi o isopropoxi. En algunas realizaciones, R¹ en cualquiera de las Fórmula III-1 a la Fórmula III-6 puede ser NR¹⁰R¹¹. En algunas realizaciones, uno de R¹⁰ y R¹¹ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros
- 10 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno de R¹⁰ y R¹¹ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de 2 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, uno de R¹⁰ y R¹¹ es un pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄. En cualquiera de estas realizaciones, el otro de R¹⁰ y R¹¹ puede ser hidrógeno o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo). Por ejemplo,



- 15 en algunas realizaciones, uno de R¹⁰ y R¹¹ es , y el otro de R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, R² en cualquiera de las Fórmula III-1, Fórmula III-2, Fórmula III-4 y Fórmula III-6 puede ser hidrógeno. Otros R¹ y R² adecuados se describen en el presente documento.

- 20 En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 1-22, o una de sus sales (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona:



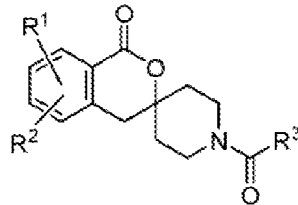


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Procedimiento de síntesis

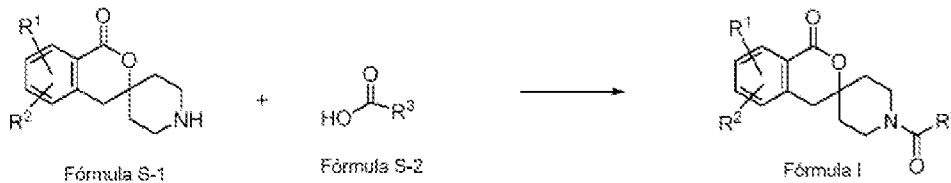
Divulgados en la presente están procedimientos para sintetizar los compuestos de espirolactona descritos en el presente documento.

10 Divulgado en la presente está un procedimiento para sintetizar un compuesto de Fórmula I,



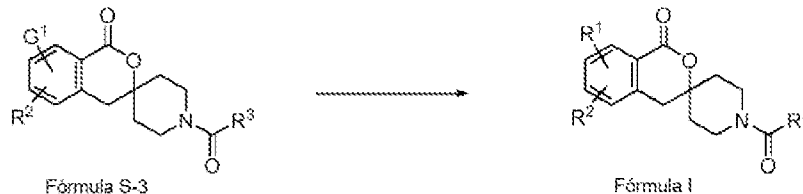
Fórmula I.

15 en la que R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula S-1, o una de sus sales, con un ácido de Fórmula S-2, o una de sus formas activadas (por ejemplo, cloruro de acilo, anhídrido) para formar un compuesto de Fórmula I,



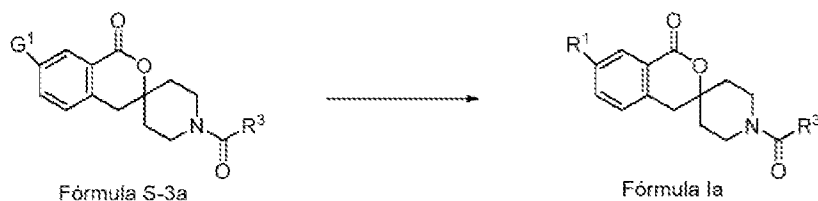
20 en las que R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. Los reactivos y las condiciones adecuadas para esta transformación se conocen en la técnica y se ejemplifican en la sección de Ejemplos, por ejemplo, usando HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de (1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio)) y diisopropilamina.

25 Como se divulga en la presente, el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula S-3 con R¹G² u otro agente para formar un compuesto de Fórmula I,

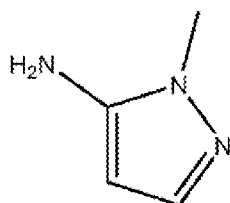


30 en las que G¹ es halo (preferiblemente Br o I), CN o NH₂, y R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento, en la que R¹G² es un reactivo capaz de reaccionar con la Fórmula S-3 para formar la Fórmula I en condiciones adecuadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, G¹ es halo, R¹G² puede ser un reactivo de organozinc, un reactivo de organoboro, un reactivo de organoestaño, que puede reaccionar con el compuesto de Fórmula S-3, por ejemplo, en condiciones de reacción de acoplamiento catalizadas por paladio o cobre para formar el compuesto de Fórmula I. En algunas realizaciones, R¹G² es un compuesto amino con G² que es H, y G¹ es halo, y R¹G² puede reaccionar con el compuesto de Fórmula S-3, por ejemplo, en condiciones de reacción de acoplamiento catalizadas por paladio o cobre para formar el compuesto de Fórmula I. En algunas

realizaciones, R^2 es H. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula S-3 es la Fórmula S-3a, en la que G^1 y R^3 se definen en el presente documento, por ejemplo, en algunas realizaciones de Fórmula S-3a, G^1 es halo (por ejemplo, Br o I),



5



En algunas realizaciones, R^1G^2 es

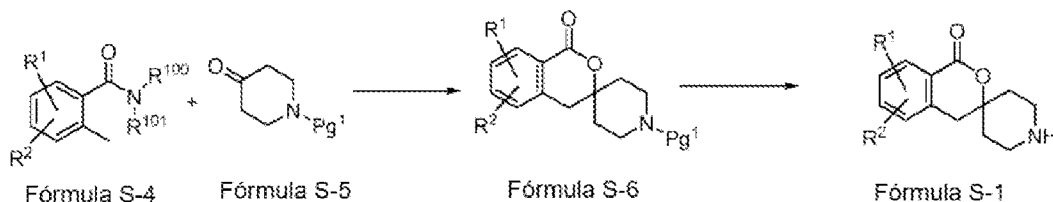
En algunas realizaciones, R^1G^2 es un agente organoboro, un agente de organoestaño o un agente organometálico como un agente de organozinc, en el que G^2 es ácido o éster borónico, Sn trisustituido o un ion metálico como Zn, y en algunas realizaciones, R^1 puede ser un arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como 2, 3 o 4-piridinilo). Las condiciones de reacción de acoplamiento adecuadas son conocidas en la materia y se ejemplifican en la sección de Ejemplos. En algunas realizaciones, en el que G^1 es CN, el compuesto de Fórmula S-3 o S-3a puede reaccionar con otro agente, tal como una azida para formar un tetrazol como el grupo R^1 en la Fórmula I o Ia.

10

15

Los expertos en la materia pueden acceder fácilmente a los compuestos de Fórmula S-1 en vista de la presente divulgación. Por ejemplo, ciertos compuestos de Fórmula S-1 pueden prepararse siguiendo el Esquema 1:

Esquema 1



20

25

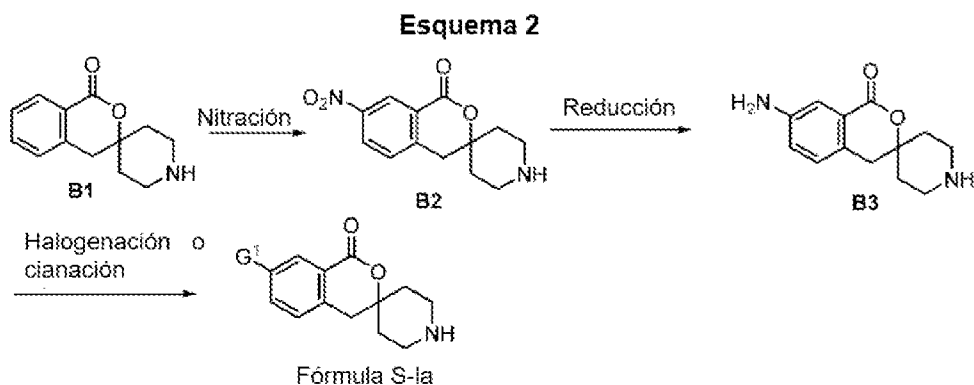
30

35

en el que Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno, tal como bencilo, R^{100} y R^{101} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo), y R^1 y R^2 se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, tanto R^{100} como R^{101} son hidrógeno. En algunas realizaciones, uno de R^{100} y R^{101} es hidrógeno y el otro de R^{100} y R^{101} es alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo). Por lo tanto, el compuesto de Fórmula S-4, por ejemplo, puede tratarse con una base fuerte como n-BuLi, que a continuación reacciona con el compuesto de Fórmula S-5. Después del tratamiento ácido (por ejemplo, ácido acético al 50 % y H_2SO_4 concentrado) en condiciones adecuadas, por ejemplo, reflujo durante algunas horas, se puede obtener el compuesto espirocíclico de Fórmula S-6. Véase, por ejemplo, Yamato M. et al. "Synthesis and Structure-Activity Relationship of Spiro[isochromanpiperidine] Analogues for Inhibition of Histamine Release" Med. Chem. 24: 194-198 (1981), cuyo contenido se incorpora en el presente documento en su totalidad como referencia. El compuesto de Fórmula S-1 puede obtenerse por desprotección del compuesto de Fórmula S-6. Por ejemplo, cuando Pg^1 es bencilo, una reacción de hidrogenación convierte el compuesto de Fórmula S-6 en el compuesto de Fórmula S-1. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª ed. P. G. M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007, y las referencias allí citadas.

40

La presente divulgación proporciona procedimientos para preparar el compuesto B3 y los compuestos de Fórmula S-Ia, o sus sales, por ejemplo, siguiendo el Esquema 2:



en el que G¹ es un halógeno, por ejemplo, Br o I, o ciano. En algunas realizaciones, el nitrógeno de la piperidina en compuestos de B1, B2, B3 y la Fórmula S-la puede protegerse con un grupo protector de nitrógeno tal como bencilo, Boc, etc. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen los conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 4^a ed. P. G. M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007, y las referencias allí citadas. Por ejemplo, el compuesto B1, o una de sus sales, que se puede obtener por los procedimientos descritos en el Esquema 1, puede experimentar una reacción de nitración (por ejemplo, con HNO₃) para formar el compuesto B2, o una de sus sales, que entonces puede reducirse (o un derivado N-prottegido del mismo) (por ejemplo, hidrogenación con Pd/C) para formar el compuesto B3, o una de sus sales, o un derivado N-prottegido del mismo. El compuesto B3, o una de sus sales, o un derivado N-prottegido del mismo, puede experimentar una reacción de halogenación para convertir el grupo amina en un halógeno (por ejemplo, Br, o I), por ejemplo, en condiciones típicas de Sandmeyer (por ejemplo, diazotación seguida de reacción con CuBr, CuCN o CuI). El compuesto B3 o los compuestos de Fórmula S-la pueden reaccionar con un ácido de Fórmula S-2, o una de sus formas activadas (por ejemplo, cloruro de acilo, anhídrido) para formar ciertos compuestos de Fórmula S-3a.

Como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", 4^a ed. P. G. M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007, y las referencias allí citadas. Los reactivos para las reacciones descritas en el presente documento son compuestos conocidos en general o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los reactivos están disponibles en proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.), Sigma (St. Louis, Missouri, EE. UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia convencionales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (Wiley, 7th Edition) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (Wiley-VCH, 1999).

Composiciones farmacéuticas

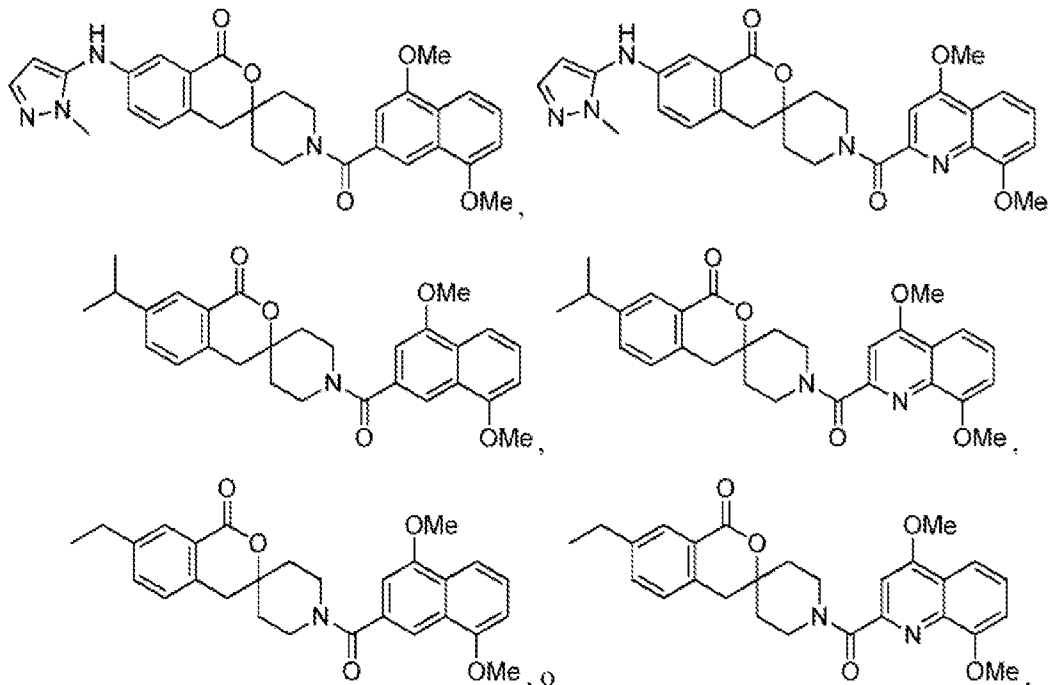
Ciertas realizaciones están dirigidas a una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de espirolactona de acuerdo con las reivindicaciones anexas.

La composición farmacéutica puede contener opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica. Los excipientes adecuados no limitantes incluyen, por ejemplo, materiales encapsulantes o aditivos tales como aceleradores de absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegrantes, emulsionantes, extensores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propulsores, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes y sus mezclas. Ver también Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, AR Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 2005), que desvela varios excipientes utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para su preparación.

La composición farmacéutica puede incluir uno o más de los compuestos de espirolactona de las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de cualquiera de la Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, Fórmula II-1 a II-3 y Fórmula III-1 a III- 6, o

cualquiera de los Ejemplos 1-22, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la composición farmacéutica comprende cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 1-22, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender un compuesto de

5



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

La composición farmacéutica también se puede formular para la administración a través de diferentes vías, como la vía oral, parenteral, inhalación, tópica, etc.

15

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está formulada para administración oral. Las formulaciones orales pueden presentarse en unidades discretas, como cápsulas, píldoras, sellos, pastillas o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo; como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite. Los excipientes para la preparación de composiciones para administración oral son conocidos en la técnica. Los excipientes adecuados no limitantes incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, povidona cruzada, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato de sodio, lauril sulfato de sodio, sorbitol de sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua y sus mezclas.

20

25

30

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está formulada para administración parenteral (tal como inyección intravenosa o infusión). Las formulaciones parenterales pueden ser, por ejemplo, una solución, una suspensión o una emulsión acuosa. Los excipientes para la preparación de formulaciones parenterales son conocidos en la técnica. Los excipientes adecuados no limitantes incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, USP o solución isotónica de cloruro de sodio, agua y sus mezclas.

35

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está formulada para inhalación. Las formulaciones inhalables pueden formularse, por ejemplo, como un aerosol nasal, polvo seco o un aerosol administrable a través de un inhalador de dosis medida. Los excipientes para preparar formulaciones para inhalación son conocidos en la técnica. Los excipientes adecuados no limitantes incluyen, por ejemplo, lactosa, talco, ácido

silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, y mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además propulsores, como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.

5 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está formulada para administración tópica. Las formulaciones tópicas pueden ser, por ejemplo, en forma de solución tópica, loción, champú, aerosol transdérmico, película tópica, espuma, polvo, pasta, esponja, parche transdérmico, tintura, cinta, crema, gel o pomada. Los excipientes para preparar formulaciones tópicas son conocidos en la técnica. Los excipientes adecuados no limitantes incluyen, por ejemplo, grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, y sus mezclas.

15 Por ejemplo, las formulaciones tópicas descritas en el presente documento pueden tener uno o más "disolventes lipófilos" que actúan como vehículo en la unidad pilosebácea. Un disolvente lipófilo útil en la invención puede ser miscible con agua y/o alcoholes de cadena inferior (por ejemplo, C₁₋₆). En algunas realizaciones, el disolvente lipófilo puede ser un glicol, por ejemplo, propilenglicol. En algunas realizaciones, el disolvente lipófilo puede ser un polietilenglicol, por ejemplo, con un peso molecular promedio (por ejemplo, Mn o Mw) que varía de 200 a 20.000 Dalton. En algunas realizaciones, el disolvente lipófilo es un glicol éter, por ejemplo, dietilenglicol monoetil éter (transcutol).

20 Las formulaciones tópicas descritas en el presente documento también pueden tener una o más "cargas". Las cargas útiles no limitantes incluyen agua y alcoholes inferiores (por ejemplo, C₁₋₆), que incluyen etanol, 2-propanol y n-propanol. En algunas realizaciones, la carga es agua, etanol y/o 2-propanol.

25 Las formulaciones tópicas descritas en el presente documento también pueden tener uno o más "humectantes" utilizados para proporcionar un efecto humectante. Los humectantes útiles no limitantes incluyen glicerina, alcoholes polihídricos y aceites de silicona. En algunas realizaciones, la formulación tópica comprende uno o más humectantes seleccionados entre glicerina, propilenglicol y ciclometicona.

30 Las formulaciones tópicas descritas en el presente documento también pueden tener un agente gelificante que aumenta la viscosidad de la formulación final. En algunas realizaciones, el agente gelificante también puede actuar como un agente emulsionante. Los agentes gelificantes útiles no limitantes incluyen clases de celulosas, polímeros de acrilato y copolímeros de acrilato, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polímero Pluronic PF127, carbómero 980, carbómero 1342 y carbómero 940. En algunas realizaciones, la formulación tópica comprende uno o más agentes gelificantes seleccionados entre hidroxipropilcelulosa (Klucel® EF, GF y/o HF), Pluronic PF127, carbómero 980 y carbómero 1342 (Pemulen® TR-1, TR-2 y/o Carbopol® ETD 2020).

40 Las formulaciones tópicas descritas en el presente documento también pueden tener uno o más antioxidantes, captadores de radicales y/o agentes estabilizantes. Entre los ejemplos útiles no limitantes se incluyen hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, vitamina E, acetato de vitamina E, vitamina E-TPGS, ácido ascórbico, tocofersolán y galato de propilo.

45 Las formulaciones tópicas descritas en el presente documento también pueden tener uno o más conservantes que exhiben propiedades antibacterianas y/o antifúngicas. Ejemplos útiles no limitantes incluyen diazolidinilurea, metilparabeno, propilparabeno, EDTA tetrasódico y etilparabeno.

50 Las formulaciones tópicas descritas en el presente documento también pueden tener uno o más agentes quelantes. Los ejemplos no limitantes para su uso en el presente documento incluyen EDTA, edeato disódico, edeato dipotásico, ciclodextrina, edetato trisódico, edetato tetrasódico, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido gluconico y gluconato de potasio.

55 Varias cantidades de ingredientes activos y excipientes son adecuados para las formulaciones tópicas descritas en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la formulación tópica puede incluir una espirolactona de la presente divulgación en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 % (por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 %, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 %) en peso del peso total de la formulación. En algunas realizaciones, la formulación tópica puede incluir los siguientes ingredientes (en porcentaje en peso del peso total de la formulación):

Ingredientes	% en peso (rango típico)	% en peso (rango preferido)	% en peso (rango más preferido)
Carga (por ejemplo, agua)	aproximadamente 45-75 %	aproximadamente 50-70 %	aproximadamente 55-65 % (por ejemplo, aproximadamente 60 %, 61 %)

Ingredientes	% en peso (rango típico)	% en peso (rango preferido)	% en peso (rango más preferido)
Disolvente lipófilo (por ejemplo, dietilenglicol monoetil éter)	aproximadamente 15-45 %	aproximadamente 20-40 %	aproximadamente 25-35 % (por ejemplo, aproximadamente 31 %, 32 %)
Humectante (por ejemplo, glicerina)	aproximadamente 1-15 %	aproximadamente 3-12 %	aproximadamente 4-8 % (por ejemplo, aproximadamente 6 %)
Agente gelificante (por ejemplo, Carbopol 980)	aproximadamente 1-10 %	aproximadamente 1-8 %	aproximadamente 1-5 % (por ejemplo, aproximadamente 3 %)
Ingrediente activo (por ejemplo, Compuesto del Ejemplo 6)	aproximadamente 0,001-5 %	aproximadamente 0,01-1 %	aproximadamente 0,01-0,5 % (por ejemplo, aproximadamente 0,1 %)

La composición farmacéutica puede incluir diversas cantidades de los compuestos de espirolactona de la presente divulgación, dependiendo de diversos factores, tales como el uso previsto y la potencia del compuesto. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas en una cantidad eficaz para inhibir las actividades de ACC1 y/o ACC2 en una célula, que se encuentre *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad es efectiva para lograr aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 99 % de inhibición de las actividades de ACC1 y/o ACC2, en comparación con un control, o cualquier oscila entre los valores recitados.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender el compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas en una cantidad, cuando se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite, eficaz para inhibir una o más actividades en el sujeto. En algunas realizaciones, la una o más actividades se seleccionan entre las actividades de las acetil-CoA carboxilasas ACC1 y/o ACC2, lipogénesis, proliferación de células (por ejemplo, adipocitos, melanocitos, queratinocitos, células escamosas, células de Merkel, células de Langerhans o células pluripotenciales de la piel) en la epidermis, la dermis y/o la hipodermis, proliferación de sebocitos humanos, proliferación de queratinocitos humanos, diferenciación de fibroblastos a adipocitos en capas cutáneas y/o subcutáneas, producción de sebo, inflamación y sus combinaciones. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender el compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas en una cantidad, cuando se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite, (a) eficaz para inhibir las actividades de las acetil-CoA carboxilasas ACC1 y/o ACC2 en una célula (por ejemplo, un sebocito, adipocito) del sujeto; (b) eficaz para inhibir la lipogénesis (por ejemplo, lipogénesis de sebocitos, lipogénesis de adipocitos, etc.) en el sujeto; (c) eficaz para inhibir la proliferación de células, como adipocitos, melanocitos, queratinocitos, células escamosas, células de Merkel, células de Langerhans o células pluripotenciales de la piel, en la epidermis, la dermis y/o la hipodermis en el sujeto; (d) eficaz para inhibir la proliferación de sebocitos humanos en el sujeto; (e) eficaz para inhibir la proliferación de queratinocitos humanos en el sujeto; (f) eficaz para inhibir la diferenciación de fibroblastos a adipocitos en capas cutáneas y/o subcutáneas en el sujeto; (g) eficaz para inhibir la producción de sebo en el sujeto; (h) eficaz para inhibir la inflamación en el sujeto, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el sujeto se caracteriza por tener una enfermedad o trastorno seleccionado entre acné, seborrea, hiperplasia sebácea, queratosis seborreica, adenoma sebáceo, quiste sebáceo, queratosis actínica, carcinoma sebáceo, carcinoma de células escamosas, melanoma, rosácea fitosa, fibrofolliculomas en el síndrome de Birt-Hogg-Dube y sus combinaciones. En algunas realizaciones, el sujeto se caracteriza por tener EHNA.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de espirolactona de la presente divulgación es una cantidad efectiva para tratar una enfermedad o trastorno como se describe en las reivindicaciones anexas, que puede depender del receptor del tratamiento, la enfermedad o trastorno que se está tratando y la gravedad del mismo, la composición que contiene el compuesto, el tiempo de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia del compuesto, su velocidad de eliminación y si se administra o no otro medicamento de forma conjunta.

La composición farmacéutica puede usarse para tratar diversas enfermedades o trastornos. Las enfermedades o trastornos no limitantes adecuados para dicho tratamiento incluyen enfermedades de la piel (tales como enfermedades o trastornos asociados con la actividad de sebocitos y/o queratinocitos aberrantes), enfermedades o trastornos del hígado graso no alcohólico, enfermedades o trastornos metabólicos y enfermedades

proliferativas tales como el cáncer. Las enfermedades o trastornos adecuados no limitantes asociados con la actividad de sebocitos y/o queratinocitos aberrantes incluyen, por ejemplo, acné, seborrea, hiperplasia sebácea, queratosis seborreica, adenoma sebáceo, quiste sebáceo, queratosis actínica, carcinoma sebáceo, carcinoma de células escamosas, melanoma, rosácea fitosa, fibrofolliculomas en el síndrome de Birt-Hogg-Dube y una combinación de los mismos. Las enfermedades o trastornos del hígado graso no alcohólico adecuados no limitantes incluyen, por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Las enfermedades o trastornos metabólicos adecuados no limitantes incluyen, por ejemplo, obesidad y/o diabetes.

La composición farmacéutica también puede incluir uno o más agentes activos además de los compuestos de espirolactona de las reivindicaciones anexas. El compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas y el uno o más agentes activos pueden estar presentes en una sola forma de dosificación (por ejemplo, en una sola píldora, comprimido, cápsula, pomada tópica, gel, pasta, crema, etc.) o en formas de dosificación separadas. Por ejemplo, el compuesto de espirolactona de la presente divulgación puede estar en una formulación oral o tópica, mientras que uno o más agentes activos pueden estar en la misma formulación o una formulación oral o tópica diferente. Cuando está en diferentes formas de dosificación, el compuesto de espirolactona de la presente divulgación y uno o más agentes activos pueden incluirse en un kit.

Se pueden combinar varios agentes activos con el compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas en la composición farmacéutica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el uno o más agentes activos son adecuados para tratar enfermedades o trastornos asociados con la actividad aberrante de sebocitos y/o queratinocitos, tales como el acné. Los ejemplos útiles no limitantes incluyen antibióticos (por ejemplo, clindamicina, eritromicina, metronidazol, sulfacetamida o tetraciclinas como doxiciclina y minociclina), retinoides (por ejemplo, adapaleno, isotretinoína, retinol, tazaroteno o tretinoína) y sus combinaciones. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos están presentes en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de sebocitos y/o queratinocitos aberrantes tales como el acné.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos son adecuados para tratar enfermedades metabólicas o enfermedades del hígado graso no alcohólico. Ejemplos útiles no limitantes de tales agentes incluyen antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), inhibidores de caspasa, inhibidores de catepsina B, antagonistas de quimiocina CCR2, antagonistas de quimiocina CCR5, estimuladores de los canales de cloruro, solubilizantes de colesterol, inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPPIV), agonistas del receptor farnesoide X (FXR), inhibidores de galectina-3, agonistas del péptido similar al glucagón 1 (GLP1), precursores de glutatión, inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β -HSDI), antagonistas de IL- 1β , antagonistas de IL-6, agonistas de IL-10, antagonistas de IL-17, inhibidores ileales de los cotransportadores de ácidos biliares de sodio, análogos de leptina, inhibidores de 5-lipoxigenasa, estimuladores del gen LPL, inhibidores de la lisiloxidasa homóloga 2 (LOXL2), inhibidores de PDE3, inhibidores de PDE4, inhibidores de la fosfolipasa C (PLC), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de la proteína quinasa 2 asociada a Rho (ROCK2), inhibidores del transportador de glucosa sódica-2 (SGLT2), inhibidores de la esteroil CoA desaturasa-1, agonistas del receptor de la hormona tiroidea β , inhibidores del ligando del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), inhibidores de la transglutaminasa, precursores de los inhibidores de transglutaminasa y sus combinaciones. En algunas realizaciones específicas, el uno o más agentes activos pueden seleccionarse entre ácido acetilsalicílico, alipogeno tiparovec, aramchol, atorvastatina, BLX-1002, cenicriviroc, cobiproston, colesevelam, emricasan, enalapril, GFT-505, GR-MD-02, hidroclorotiazida, icosapentetil éster (ácido etil-eicosapentaenoico), IMM-124E, KD-025, linagliptina, liraglutida, mercaptamina, MGL-3196, ácido obeticólico, olesoxima, peg-ilodecakin, pioglitazona, PX-102, etabonato de remogliflozina, SHP-626, solitromicina, tipelukast, TRX-318, ácido ursodesoxicólico, VBY-376 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos están presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar una enfermedad del hígado graso no alcohólico (por ejemplo, EHNA). En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos están presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar una enfermedad metabólica (por ejemplo, obesidad y/o diabetes).

Procedimiento de tratamiento

Los compuestos de espirolactona de las reivindicaciones anexas son útiles para inhibir las actividades ACC1 y/o ACC2 en una célula y para tratar enfermedades o trastornos asociados con las actividades ACC1 y/o ACC2 (por ejemplo, una enfermedad metabólica, una enfermedad asociada con la producción aberrante de sebo o enfermedad del hígado graso no alcohólico).

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para inhibir las actividades ACC1 y/o ACC2 en una célula. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas o una composición farmacéutica de las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, la célula puede estar *in vitro* (por ejemplo, una línea celular humana), *in vivo* (por ejemplo, una célula humana en un sujeto humano) o *ex vivo* (una célula humana de un sujeto humano). La inhibición *in*

vivo de las actividades ACC1 y/o ACC2 puede detectarse o presumirse si se administra sistémicamente y la concentración en sangre (o administrada localmente y la concentración localizada) del compuesto respectivo es aproximadamente o superior a su valor de CI_{50} respectivo (después de tener en cuenta de unión a proteínas).

5 En algunas realizaciones, la inhibición de las actividades ACC1 y/o ACC2 también puede dar lugar a la inhibición de la producción de malonil-CoA en una célula, lipogénesis, proliferación de células, diferenciación de fibroblastos en adipocitos, producción de sebo y/o inflamación, que está implicada en enfermedades o trastornos tales como enfermedades o trastornos asociados con la actividad aberrante de sebocitos y/o queratinocitos (por ejemplo, acné y otros como se describe en el presente documento), enfermedades metabólicas (por ejemplo, obesidad, diabetes y otros como se describe en el presente documento), enfermedad del hígado graso no alcohólico (por ejemplo, EHNA) y cáncer.

15 Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para inhibir la lipogénesis en una célula. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende poner en contacto la célula (por ejemplo, una célula humana) con una cantidad eficaz de un compuesto de espirolactona de la presente divulgación o una composición farmacéutica como de acuerdo con las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, la célula es un sebocito, un adipocito o un hepatocito.

20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para inhibir la proliferación de células. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende poner en contacto las células (por ejemplo, células humanas) con una cantidad eficaz de un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas o una composición farmacéutica de las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, las células son adipocitos, melanocitos, queratinocitos, células escamosas, células de Merkel, células de Langerhans y/o células pluripotenciales de la piel. En algunas realizaciones, las células son adipocitos, melanocitos, queratinocitos, células escamosas, células de Merkel, células de Langerhans y/o células pluripotenciales de la piel en la epidermis, la dermis y/o la hipodermis. En algunas realizaciones, las células son sebocitos humanos. En algunas realizaciones, las células son queratinocitos humanos.

30 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para inhibir la diferenciación de fibroblastos (por ejemplo, fibroblastos humanos) a adipocitos. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende poner en contacto los fibroblastos con una cantidad efectiva de un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas o una composición farmacéutica descrita en las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, el procedimiento inhibe la diferenciación de fibroblastos a adipocitos en capas cutáneas y/o subcutáneas.

35 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para inhibir la producción de sebo. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende poner en contacto un sebocito (por ejemplo, un sebocito humano) con una cantidad eficaz de un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas o una composición farmacéutica de las reivindicaciones anexas.

40 En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para inhibir las actividades ACC1 y/o ACC2 y una o más actividades (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o todas) en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que lo necesite, en el que la una o más actividades se seleccionan entre (a) lipogénesis (por ejemplo, lipogénesis de sebocitos, lipogénesis de adipocitos, lipogénesis de hepatocitos, etc.) en el sujeto; (b) proliferación de células, tales como adipocitos, melanocitos, queratinocitos, células escamosas, células de Merkel, células de Langerhans o células pluripotenciales de la piel, en la epidermis, la dermis y/o la hipodermis en el sujeto; (c) proliferación de sebocitos humanos en el sujeto; (d) proliferación de queratinocitos humanos en el sujeto; (e) diferenciación de fibroblastos a adipocitos en capas cutáneas y/o subcutáneas en el sujeto; (f) producción de sebo en el sujeto; (g) inflamación en el sujeto, y sus combinaciones, el procedimiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas o una composición farmacéutica descrita en las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, el sujeto se caracteriza por tener una enfermedad o trastorno seleccionado entre acné, seborrea, hiperplasia sebácea, queratosis seborreica, adenoma sebáceo, quiste sebáceo, queratosis actínica, carcinoma sebáceo, carcinoma de células escamosas, melanoma, rosácea fitosa, fibrofolliculomas en el síndrome de Birt-Hogg-Dube y sus combinaciones.

55 En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la ACC1 y/o ACC2 en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas o una composición farmacéutica de las reivindicaciones anexas. Varias enfermedades o trastornos están asociados con actividades ACC1 y/o ACC2 no deseadas o aberrantes (por ejemplo, hiperactivas) y pueden tratarse mediante los procedimientos descritos en este documento.

65 Procedimiento de tratamiento de enfermedades de la piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano que proporciona la interfaz entre el entorno externo y el huésped. Los lípidos juegan un papel esencial en la formación y el mantenimiento tanto de la permeabilidad como de las barreras antimicrobianas de la piel. La función normal de la piel es mantenida por la matriz lipídica extracelular hidrófoba en el estrato córneo compuesto principalmente de ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres, lo que evita la pérdida de agua y electrolitos en el cuerpo. La glándula sebácea es el órgano que produce y secreta sebo en el conducto folicular, que llega a la superficie de la piel para mantener la función normal de la piel como barrera.

El acné vulgar (acné) es una afección dermatológica común que afecta a muchas personas. El acné es una dermatosis inflamatoria crónica notable por comedones abiertos o cerrados (puntos negros y espinillas) y lesiones inflamatorias, que incluyen pápulas, pústulas o nódulos (también conocidos como quistes). Zaenglein, A. et al., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 74: 945-73 (2016). Los factores patogénicos clave que juegan un papel importante en el desarrollo del acné son la hiperqueratinización folicular, la colonización microbiana con *Propionibacterium acnes*, la producción de sebo y los complejos mecanismos inflamatorios que involucran tanto la inmunidad innata como adquirida. El acné puede tener diferentes gravedades, tal como leve, moderado y severo. La gravedad de la afección se ve afectada por múltiples factores, incluidas influencias estacionales y psicológicas.

Hay disponible una amplia gama de terapias para tratar el acné, como el acné moderado a severo. Véase, por ejemplo, Zaenglein, A. et al., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 74: 945-73 (2016). Estas terapias incluyen, por ejemplo, (1) antibióticos (orales o tópicos), como tetraciclina, doxiciclina, minociclina, trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX), trimetoprima, eritromicina, clindamicina, ácido azelaico, dapsona, azitromicina, amoxicilina, y cefalexina; (2) agentes hormonales, tales como anticonceptivos orales combinados con un estrógeno y una progestina, por ejemplo, etinilestradiol/norgestimato, etinilestradiol/acetato de noretindrona/fumarato ferroso, etinilestradiol/drospirenona y etinilestradiol/drospirenona/levomefolato; (3) retinoide oral, tal como isotretinoína oral, (Accutane®, ácido 13-cis-retinoico); (4) tratamiento tópico, como peróxido de benzoilo (PB), ácido salicílico, antibióticos, combinación de antibióticos con PB, retinoides (por ejemplo, tretinoína, adapaleno, tazaroteno), retinoide con PB, retinoide con antibiótico, ácido azelaico y agentes de sulfona (por ejemplo, dapsona), etc.; y (5) otros, tales como espironolactona, flutamida, corticosteroide intralesional (acetónido de triamcinolona), exfoliaciones de ácido glicólico, exfoliaciones de ácido salicílico y resorcinol y ácido salicílico. Sin embargo, hay deficiencias significativas en las terapias disponibles actualmente para el acné. Las terapias dermatológicas no son completamente efectivas contra el acné, como el acné leve a moderado, y muchos de los agentes empleados en estas terapias producen irritación de la piel o tienen otros efectos secundarios. Véase, por ejemplo, Zaenglein, A. et al., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 74: 945-73 (2016). Por ejemplo, Accutane se retiró del mercado estadounidense en 2009 entre demandas por posibles efectos secundarios de la enfermedad inflamatoria intestinal.

También se ha descrito la reducción de la producción de sebo como un medio para tratar el acné, con resultados que indican que el acné podría mejorar significativamente con un no retinoide que inhibe la producción de sebo. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 8.884.034 de Daynard, T. et al. (2014), citando a Zouboulis, C. C. et al., "Zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production", *Dermatology* (2005), vol. 210, págs. 36-38; y Zouboulis, C. C. et al., "A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor", *Arch. Dermatol.* (2003), Vol. 139, pp. 668-670.

La glándula sebácea está llena de sebocitos maduros, que están ocupados principalmente por gotas de lípidos en el citosol y experimenta secreción holocrina. Para mantener la función normal de la glándula sebácea, los sebocitos maduros se regeneran constantemente a partir de células pluripotenciales epidérmicas. La hiperactividad de los sebocitos, incluida la proliferación, diferenciación y producción de sebo, puede causar diferentes enfermedades de la piel, como acné, seborrea, hiperplasia sebácea, queratosis seborreica, adenoma sebáceo, quiste sebáceo, queratosis actínica, carcinoma sebáceo, carcinoma de células escamosas, melanoma, rosácea, rosácea y fibrofolliculomas en el síndrome de Birt-Hogg-Dube, etc.

Aunque el metabolismo de los lípidos es activo en la piel, el nivel de expresión y la actividad enzimática de la ACC en la piel, especialmente en las glándulas sebáceas, no se ha elucidado completamente. Se desconocía si la inhibición de la ACC1 y/o ACC2 interferiría con el desarrollo y la progresión de las enfermedades de la piel mencionadas anteriormente. El documento US 2016/0220557 desvela inhibidores de la ACC para tratar el acné. Recientemente, un ensayo de fase 1 para el acné con PF-06423264 se detuvo por no mostrar una respuesta farmacodinámica significativa. Además, el olumacostat glasaretil, aunque mostró datos positivos de fase II, no alcanzó sus puntos finales primarios en un estudio de fase III. Aunque se propuso que olumacostat glasaretil actúa como un profármaco del ácido (5-(tetradeciloxi)-2-furancarboxílico, un supuesto inhibidor de la ACC, el efecto observado de olumacostat glasaretil puede no deberse a la inhibición de la ACC.

A pesar de lo anterior, los presentes inventores han descubierto que las proteínas ACC se expresan abundante y específicamente en las glándulas sebáceas de la piel humana. Este resultado muestra primero la localización de las proteínas ACC en la estructura de la piel humana y proporciona evidencia que sugiere que la administración de inhibidores de la ACC a la glándula sebácea, por ejemplo, mediante la administración tópica de inhibidores de la ACC, puede suprimir la acumulación de lípidos y la progresión de enfermedades relacionadas con la

sobreproducción de lípidos en los sebocitos por inhibición de la ACC en la glándula sebácea. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de espirolactona de las reivindicaciones anexas también se pueden usar para tratar enfermedades o trastornos asociados con actividades aberrantes de sebocitos y/o queratinocitos, por ejemplo, mediante administración tópica. Como se muestra en la sección de Ejemplos, los ejemplos de compuestos de espirolactona representativos de la presente divulgación son inhibidores de la ACC1 y/o ACC2. Además, se demostró que los compuestos de espirolactona representativos ejemplares de la presente divulgación inhiben actividades de sebocitos tales como la lipogénesis de sebocitos.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de sebocitos y/o queratinocitos aberrantes en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas o una composición farmacéutica de las reivindicaciones anexas. Las enfermedades o trastornos adecuados no limitantes asociados con la actividad de sebocitos y/o queratinocitos aberrantes incluyen, por ejemplo, acné, seborrea, hiperplasia sebácea, queratosis seborreica, adenoma sebáceo, quiste sebáceo, queratosis actínica, carcinoma sebáceo, carcinoma de células escamosas, melanoma, rosácea fitosa, fibrofolliculomas en el síndrome de Birt-Hogg-Dube y una combinación de los mismos. Son adecuadas varias vías de administración, por ejemplo, por vía oral o tópica. El procedimiento puede usar el compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas como agente activo o usarlo en combinación con otra terapia. En algunas realizaciones, el compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas es el único agente activo administrado al sujeto para tratar la enfermedad o trastorno asociado con la actividad de sebocitos y/o queratinocitos aberrantes. En algunas realizaciones, el procedimiento es una terapia de combinación y además comprende tratar al sujeto con una o más terapias adicionales efectivas para el tratamiento de la enfermedad o trastorno asociado con la actividad de sebocitos y/o queratinocitos aberrantes. Cuando se usa en una terapia de combinación, el compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas se puede administrar al sujeto simultáneamente con, antes o después de la una o más terapias adicionales. El compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas y la una o más terapias adicionales se pueden administrar al sujeto a través de las mismas o diferentes vías. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas puede administrarse tópicamente, mientras que la una o más terapias adicionales (por ejemplo, agentes activos adicionales) pueden administrarse por vía oral.

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para tratar el acné en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar (por ejemplo, tópicamente) al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas o una composición farmacéutica de las reivindicaciones anexas. En algunas realizaciones, el procedimiento es una terapia de combinación y además comprende tratar al sujeto con una terapia adicional para el acné. Cualquiera de las terapias conocidas para tratar el acné puede ser parte de la terapia de combinación, algunas de las cuales se ejemplifican en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el procedimiento además comprende administrar al sujeto un antibiótico, ya sea tópica o sistémicamente, un retinoide, ya sea tópica o sistémicamente, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el antibiótico es clindamicina, eritromicina, metronidazol, sulfacetamida, una tetraciclina tal como doxiciclina y minociclina, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, el retinoide es adapaleno, isotretinoína, retinol, tazaroteno, tretinoína o una combinación de los mismos. Otros antibióticos y retinoides adecuados son conocidos en la técnica y se ejemplifican en el presente documento.

Procedimiento de tratamiento de otras enfermedades

También se ha encontrado que las inhibiciones de las actividades ACC1 y/o ACC2 están asociadas y/o son útiles para tratar diversas enfermedades metabólicas, enfermedades del hígado graso no alcohólico y/o cáncer. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 8.288.405 y Griffith et al., *Journal of medicinal chemistry* 57: 10512-10526 (2014) (obesidad, diabetes); Harriman et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* iiJ: E1796-1805 (2016) (esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), y Svensson et al., *Nature medicine* 22, 1108-1119 (2016) (cáncer).

Por consiguiente, ciertas realizaciones de la presente divulgación están dirigidas al uso de los compuestos de espirolactona de las reivindicaciones anexas o una composición farmacéutica de las reivindicaciones anexas, para el tratamiento de enfermedades metabólicas, enfermedades del hígado graso no alcohólico y/o cáncer. Son adecuadas varias vías de administración, por ejemplo, por vía oral o tópica. El procedimiento puede usar el compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas como el agente activo o usarlo en combinación con otra terapia. En algunas realizaciones, el compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas es el único agente activo administrado al sujeto para tratar las enfermedades metabólicas, las enfermedades del hígado graso no alcohólico y/o el cáncer. En algunas realizaciones, el procedimiento es una terapia de combinación y además comprende tratar al sujeto con una o más terapias adicionales efectivas para el tratamiento de enfermedades metabólicas, enfermedades del hígado graso no alcohólico y/o cáncer. Cuando se usa en una terapia de combinación, el compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas se puede administrar al sujeto simultáneamente con, antes o después de la una o más terapias adicionales. El compuesto de

espirolactona de las reivindicaciones anexas y la una o más terapias adicionales se pueden administrar al sujeto a través de las mismas o diferentes vías. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas puede administrarse tópicamente, mientras que la una o más terapias adicionales (por ejemplo, agentes activos) pueden administrarse por vía oral.

5

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para tratar la obesidad y/o trastornos relacionados con la obesidad (por ejemplo, sobrepeso, aumento de peso o mantenimiento de peso) en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que lo necesite. La obesidad y el sobrepeso generalmente se definen por el índice de masa corporal (IMC), que se correlaciona con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad. El IMC se calcula por peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados (kg/m^2). El sobrepeso se define habitualmente como un IMC de 25-29,9 kg/m^2 , y la obesidad se define habitualmente como un IMC de 30 kg/m^2 . Véase, por ejemplo, Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, Pautas clínicas para la identificación, evaluación y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos, The Evidence Report, Washington, D.C.: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., Publicación NIH n.º 98-4083 (1998). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar (por ejemplo, por vía oral) al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas o una composición farmacéutica de las reivindicaciones anexas.

10

15

20

En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para tratar la diabetes y/o trastornos relacionados con la diabetes en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que lo necesite, como la diabetes tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina, también referida como "DM1") y diabetes tipo 2 (diabetes no dependiente de insulina, también conocida como "DM2"), etc. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar (por ejemplo, por vía oral) al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas o una composición farmacéutica descrita en las reivindicaciones anexas.

25

En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para tratar una enfermedad del hígado graso no alcohólico en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que lo necesite, por ejemplo, EHNA. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar (por ejemplo, por vía oral) al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de espirolactona de las reivindicaciones anexas (por ejemplo, un compuesto de Fórmula Ic, o los Ejemplos 14-22) o una composición farmacéutica de las reivindicaciones anexas.

30

35

En algunas realizaciones, los procedimientos para tratar la obesidad, los trastornos relacionados con la obesidad, la diabetes, los trastornos relacionados con la diabetes y/o las enfermedades del hígado graso no alcohólico pueden ser una terapia combinada. Por ejemplo, los procedimientos pueden incluir administrar al sujeto uno o más agentes activos adicionales en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la enfermedad o trastorno respectivo. Los agentes útiles no limitantes para la terapia combinada incluyen antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), inhibidores de caspasa, inhibidores de catepsina B, antagonistas de quimiocina CCR2, antagonistas de quimiocina CCR5, estimuladores de los canales de cloruro, solubilizantes de colesterol, inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP4), agonistas del receptor farnesoide X (FXR), inhibidores de galectina-3, agonistas del péptido similar al glucagón 1 (GLP1), precursores de glutatión, inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la $\text{II}\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa ($\text{II}\beta$ -HSDI), antagonistas de IL-1 β , antagonistas de IL-6, agonistas de IL-10, antagonistas de IL-17, inhibidores ileales de los cotransportadores de ácidos biliares de sodio, análogos de leptina, inhibidores de 5-lipoxigenasa, estimuladores del gen LPL, inhibidores de la lisiloxidasa homóloga 2 (LOXL2), inhibidores de PDE3, inhibidores de PDE4, inhibidores de la fosfolipasa C (PLC), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de la proteína quinasa 2 asociada a Rho (ROCK2), inhibidores del transportador de glucosa de sodio-2 (SGLT2), inhibidores de la esteroil CoA desaturasa-1, agonistas del receptor de la hormona tiroidea β , inhibidores del ligando del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), inhibidores de transglutaminasa, precursores de los inhibidores de transglutaminasa y sus combinaciones. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el uno o más agentes adicionales se pueden seleccionar entre ácido acetilsalicílico, alipogeno tiparovec, aramchol, atorvastatina, BLX-1002, ceniciviroc, cobiprostona, colesevelam, emricasan, enalapril, GFT-505, GR-MD-02, hidroclorotiazida, icosapentetil éster (ácido etil-eicosapentaenoico), IMM-124E, KD-025, linagliptina, liraglutida, mercaptamina, MGL-3196, ácido obeticólico, olesoxima, peg-ilodecakin, pioglitazona, PX-102, etabonato de remoglifozina, SHP-626, solitromicina, tipelukast, TRX-318, ácido ursodesoxicólico, VBY-376 y sus combinaciones.

40

45

50

55

60

En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un compuesto o composición para uso en un procedimiento para tratar el cáncer.


Definiciones

65

Debe entenderse que se mantienen valencias adecuadas para todos los restos y sus combinaciones.

También se entiende que una realización específica de un resto variable en el presente documento puede ser igual o diferente que otra realización específica que tenga el mismo identificador.

Los grupos adecuados para R^1 , R^2 y R^3 en compuestos de Fórmula I (por ejemplo, Fórmula I-1, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, Fórmula II-1 a Fórmula II-3 o Fórmula III-1 a Fórmula III-6) se seleccionan independientemente. Las realizaciones descritas de la presente invención pueden combinarse. Dicha combinación está contemplada y dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, se contempla que las realizaciones para cualquiera de R^1 , R^2 y R^3 se puedan combinar con realizaciones definidas para cualquier otro de R^1 , R^2 y R^3 .

El símbolo, , independientemente de que se utilice como un enlace o se muestre perpendicular a (o cruce de otro modo) un enlace, indica el punto en el que el resto mostrado se une al resto de la molécula.

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto o compuestos de espirolactona de la presente divulgación" se refiere a cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento de acuerdo con la Fórmula I (por ejemplo, Fórmula I-1, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, Fórmula II-1 a Fórmula II-3, o Fórmula III-1 a Fórmula III-6, o cualquiera de los Ejemplos 1-22), su compuesto o compuestos marcados isotópicamente, sus posibles estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros, enantiómeros y mezclas racémicas), sus tautómeros, sus isómeros conformacionales y/o sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sal de adición de ácido tal como sal de HCl o sal de adición de base tal como sal de Na). Los hidratos y solvatos de los compuestos de espirolactona de la presente divulgación se consideran composiciones de la presente divulgación, en el que el compuesto o compuestos están asociados con agua o disolvente, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, la frase "administración" de un compuesto, "administrar" un compuesto u otras variantes de la misma significa proporcionar el compuesto o un profármaco del compuesto al individuo que necesita tratamiento.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" tal como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a doce átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-12}) o el número de átomos de carbono designados (es decir, un alquilo C1 como metilo, un alquilo C2 como etilo, un alquilo C3 como propilo o isopropilo, etc.). En una realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_{3-10} de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_{3-6} de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_{3-4} de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_{3-4} de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo C_{1-10} ejemplares no limitantes incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-butilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares. Los grupos alquilo C_{1-4} ejemplares no limitantes incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo e isobutilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo opcionalmente sustituido" como se usa solo o como parte de otro grupo significa que el alquilo como se ha definido anteriormente no está sustituido o está sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre, por ejemplo, halo (por ejemplo, F), oxo, nitro, ciano, OR^a , CO_2R^a , OCO_2R^a , $OSO_2NR^bR^c$, SO_3R^a , OSO_3R^a , $OS(O)_nR^e$, NR^bR^c , $C(=O)NR^bR^c$, $OC(=O)NR^bR^c$, $SO_2NR^bR^c$, $OC(=O)R^d$, $C(=O)R^d$, $S(O)_nR^e$, $C(=NR^f)NR^bR^c$, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo adicionalmente está opcionalmente sustituido con 1-5 R^g , en el que n es 0, 1 o 2, y R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g se han definido en el presente documento. En una realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con tres sustituyentes, por ejemplo, tres flúor. En una realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. En una realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, cada uno de R^a , R^d y R^e en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^g .

Como se usa en este documento, cada uno de R^b , R^c y R^f en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, nitro, ciano, OR^{aa} , CO_2R^a , SO_3R^{aa} , $NR^{bb}R^{cc}$, $C(=O)NR^{bb}R^{cc}$, $SO_2NR^{bb}R^{cc}$, $OC(=O)R^{dd}$, $C(=O)R^{dd}$, $S(O)_nR^{ee}$, $C(=NR^{ff})NR^{bb}R^{cc}$, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o R^b y R^c o R^f y uno de R^b y R^c se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^g , en el que n es 0, 1 o 2, y R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} , R^{dd} , R^{ee} y R^{ff} se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, al menos uno de R^b y R^c se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} ,

haloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^g. En algunas realizaciones, tanto R^b como R^c se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^g.

Como se usa en este documento, R^g en cada aparición se selecciona independientemente entre halo (por ejemplo, F), nitro, ciano, OR^{aa}, CO₂R^{aa}, NR^{bb}R^{cc}, C(=O)NR^{bb}R^{cc}, SO₂NR^{bb}R^{cc}, NR^{bb}(SO₂NR^{bb}R^{cc}), OSO₂NR^{bb}R^{cc}, NR^{bb}(SO₃R^{aa}), SO₃R^{aa}, OSO₃R^{aa}, NR^{bb}(S(O)_nR^{ee}), O(S(O)_nR^{ee}), OC(=O)R^{dd}, OCO₂R^{aa}, NR^{bb}CO₂R^{aa}, OC(=O)NR^{bb}R^{cc}, NR^{bb} C(=O)R^{dd}, C(=O)R^{dd}, S(O)_nR^{ee}, C(=NR^{ff})NR^{bb}R^{cc}, -NR^{hh}-C(=O)NR^{bb}R^{cc}, -NR^{hh}-C(=NR^{ff})NR^{bb}R^{cc}, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}, o dos sustituyentes R^{gg} geminales se pueden unir para formar =O o =S, en el que n es 0, 1 o 2, y R^{aa}, R^{bb}, R^{cc}, R^{dd}, R^{ee}, R^f, R^{gg} y R^{hh} se definen en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, cada uno de R^{aa}, R^{bb}, R^c, R^{dd}, R^{ee}, R^{ff} y R^{hh} en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, o R^{bb} y R^{cc}, R^f y R^{hh}, R^{ff} y uno de R^{bb} y R^{cc}, o R^{*} y uno de R^{bb} y R^{cc}, se unen para formar un heterociclilo de 4 a 6 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}.

Como se usa en este documento, R^{gg} en cada aparición se selecciona independientemente entre halo (por ejemplo, F), nitro, ciano, hidroxilo, NH₂, N(H)(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆) (alquilo C₁₋₆), N(H)(cicloalquilo C₃₋₆), N(alquilo C₁₋₆) (cicloalquilo C₃₋₆), N(cicloalquilo C₃₋₆) (cicloalquilo C₃₋₆), O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O-haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, oxo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, o dos sustituyentes geminales R^{gg} pueden unirse para formar =O o =S.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a hidrocarburos alifáticos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (que contienen uno o dos enlaces dobles) que contienen de uno a tres anillos que tienen de tres a doce carbonos átomos (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂) o el número de carbonos designado. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene dos anillos. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene un anillo. En otra realización, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₈. En otra realización, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₆. Los ejemplos de grupos cicloalquilo no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina, adamantilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo opcionalmente sustituido" como se usa solo o como parte de otro grupo significa que el cicloalquilo como se ha definido anteriormente no está sustituido o está sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre, por ejemplo, halo (por ejemplo, F), oxo, nitro, ciano, OR^a, CO₂R^a, OCO₂R^a, OSO₂NR^bR^c, SO₃R^a, OSO₃R^a, OS(O)_nR^e, NR^bR^c, C(=O)NR^bR^c, OC(=O)NR^bR^c, SO₂NR^bR^c, OC(=O)R^d, C(=O)R^d, S(O)_nR^e, C(=NR^f)NR^bR^c, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo adicionalmente está opcionalmente sustituido con 1-5 R^g, en el que n es 0, 1 o 2, y R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f y R^g se han definido en el presente documento. En una realización, el cicloalquilo opcionalmente sustituido está sustituido con tres sustituyentes. En una realización, el cicloalquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización, el cicloalquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente.

Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno, dos o tres enlaces carbono-carbono. En una realización, el grupo alqueno es un grupo alqueno C₂₋₆. En otra realización, el grupo alqueno es un grupo alqueno C₂₋₄. Los grupos alqueno ejemplares no limitantes incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, sec-butenilo, pentenilo y hexenilo.

Como se usa en este documento, el término "alqueno opcionalmente sustituido" como se usa en este

documento solo o como parte de otro grupo significa que el alqueno como se ha definido anteriormente no está sustituido o está sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre, por ejemplo, halo (por ejemplo, F), oxo, nitro, ciano, OR^a , CO_2R^a , OCO_2R^a , $OSO_2NR^bR^c$, SO_3R^a , OSO_3R^a , $OS(O)_nR^e$, NR^bR^c , $C(=O)NR^bR^c$, $OC(=O)NR^bR^c$, $SO_2NR^bR^c$, $OC(=O)R^d$, $C(=O)R^d$, $S(O)_nR^e$, $C(=NR^f)NR^bR^c$; alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo adicionalmente está opcionalmente sustituido con 1-5 R^g , en el que n es 0, 1 o 2, y R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g se han definido en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "alquino" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres triples enlaces carbono-carbono. En una realización, el alquino tiene un triple enlace carbono-carbono. En una realización, el grupo alquino es un grupo alquino C_{2-6} . En otra realización, el grupo alquino es un grupo alquino C_{2-4} . Los grupos alquino ejemplares no limitantes incluyen grupos etino, propino, butino, 2-butino, pentino y hexino.

Como se usa en este documento, el término "alquino opcionalmente sustituido" como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo significa que el alquino como se ha definido anteriormente no está sustituido o está sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre, por ejemplo, halo (por ejemplo, F), oxo, nitro, ciano, OR^a , CO_2R^a , OCO_2R^a , $OSO_2NR^bR^c$, SO_3R^a , OSO_3R^a , $OS(O)_nR^e$, NR^bR^c , $C(=O)NR^bR^c$, $OC(=O)NR^bR^c$, $SO_2NR^bR^c$, $OC(=O)R^d$, $C(=O)R^d$, $S(O)_nR^e$, $C(=NR^f)NR^bR^c$; alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo adicionalmente está opcionalmente sustituido con 1-5 R^g , en el que n es 0, 1 o 2, y R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g se han definido en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo. En realizaciones preferidas, el haloalquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor. En una realización, el grupo haloalquilo es un grupo haloalquilo C_{1-10} . En una realización, el grupo haloalquilo es un grupo haloalquilo C_{1-6} . En una realización, el grupo haloalquilo es un grupo haloalquilo C_{1-4} .

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo opcionalmente sustituido" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula OR^{a1} , en el que R^{a1} es un alquilo. Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula OR^{a1} , en el que R^{a1} es un alquilo opcionalmente sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalcoxi" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula OR^{a1} , en el que R^{a1} es un cicloalquilo. Como se usa en el presente documento, el término "cicloalcoxi opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula OR^{a1} , en el que R^{a1} es un cicloalquilo opcionalmente sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de seis a catorce átomos de carbono (es decir, arilo C_{6-14}). En una realización, el grupo arilo es un arilo C_{6-12} . En una realización, el grupo arilo se selecciona entre fenilo y naftilo. En una realización, el grupo arilo es naftilo.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo opcionalmente sustituido" como se usa solo o como parte de otro grupo significa que el arilo como se ha definido anteriormente no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre, por ejemplo, halo (por ejemplo, F), nitro, ciano, OR^a , CO_2R^a , OCO_2R^a , $OSO_2NR^bR^c$, SO_3R^a , OSO_3R^a , $OS(O)_nR^e$, NR^bR^c , $C(=O)NR^bR^c$, $OC(=O)NR^bR^c$, $SO_2NR^bR^c$, $OC(=O)R^d$, $C(=O)R^d$, $S(O)_nR^e$, $C(=NR^f)NR^bR^c$; alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo adicionalmente está opcionalmente sustituido con 1-5 R^g , en el que n es 0, 1 o 2, y R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g se definen en el presente documento; o dos de los sustituyentes se unen para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido condensado con el arilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo (es decir, un heteroarilo de 5 a 14 miembros) y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización, el heteroarilo tiene tres heteroátomos, por ejemplo, tres átomos de nitrógeno. En otra realización, el heteroarilo tiene dos heteroátomos, por ejemplo, dos átomos de nitrógeno, un nitrógeno y un oxígeno, o un nitrógeno y un azufre. En otra realización, el heteroarilo tiene un heteroátomo, por

ejemplo, un nitrógeno. En una realización, el heteroarilo tiene 5 átomos en el anillo, por ejemplo, pirazolilo. En otra realización, el heteroarilo tiene 6 átomos en el anillo, por ejemplo, piridilo. Los grupos heteroarilo ejemplares no limitantes incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzooxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, 5 pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo. En una realización, el heteroarilo se selecciona entre tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo y tien-3-ilo), furilo (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), pirrolilo (por ejemplo, 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (por ejemplo, 2H-imidazol-2-ilo y 2H-imidazol-4-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo), 10 piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, y isotiazol-5-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo) e isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo). En una realización, el heteroarilo es un heteroarilo bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos en el anillo, por ejemplo, un heteroarilo bicíclico que tiene 1, 2 o 3 átomos en el anillo de nitrógeno, tal como quinolilo. Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" también incluye posibles N-óxidos.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo opcionalmente sustituido" como se usa solo o como parte de otro grupo significa que el heteroarilo como se ha definido anteriormente no está sustituido o está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre, por ejemplo, halo (por ejemplo, F), nitro, ciano, OR^a, CO₂R^a, OCO₂R^a, OSO₂^NR^bR^c, SO₃R^a, OSO₃R^a, OS(O)_nR^e, ^NR^bR^c, C(=O)NR^bR^c, OC(=O)NR^bR^c, SO₂^NR^bR^c, OC(=O)R^d, C(=O)R^d, S(O)_nR^e, C(=NR^f)NR^bR^c, alquilo, 20 cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo adicionalmente está opcionalmente sustituido con 1-5 R^g; en el que n es 0, 1 o 2, y R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f y R^g se definen en el presente documento; o dos de los sustituyentes se unen para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido condensado con el heteroarilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterociclilo" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, que contienen uno o dos dobles enlaces) que contienen uno, dos o tres anillos que tienen de tres a catorce miembros del anillo (es decir, un heterociclo de 3 a 14 miembros) y al menos un heteroátomo. Cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre, incluidos sulfóxido y sulfona, y/o átomos de 35 nitrógeno, que pueden cuaternizarse. El término "heterociclilo" incluye grupos ureido cíclicos como imidazolidinil-2-ona, grupos amida cíclicos como β-lactama, γ-lactama, δ-lactama y ε-lactama, y grupos carbamato cíclicos como oxazolidinil-2-ona. En una realización, el grupo heterociclilo es un grupo cíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene un anillo y uno o dos átomos de oxígeno y/o nitrógeno. En una realización, el grupo heterociclilo es un grupo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene un anillo y uno o dos átomos de nitrógeno. En una realización, el grupo heterociclilo es un grupo cíclico de 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que contiene dos anillos y uno o dos átomos de nitrógeno. El heterociclilo se puede unir opcionalmente al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo opcionalmente sustituido" como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo significa que el heterociclilo como se ha definido anteriormente no está sustituido o está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre, por ejemplo, halo (por ejemplo, F), oxo, nitro, ciano, OR^a, CO₂R^a, OCO₂R^a, OSO₂NR^bR^c, SO₃R^a, OSO₃R^a, OS(O)_nR^e, ^NR^bR^c, C(=O)NR^bR^c, OC(=O)NR^bR^c, SO₂^NR^bR^c, OC(=O)R^d, C(=O)R^d, S(O)_nR^e, C(=NR^f)NR^bR^c; alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo adicionalmente está opcionalmente sustituido con 1-5 R^g; en el que n es 0, 1 o 2, y R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f y R^g se definen en el presente documento; o dos de los sustituyentes se unen para formar un arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido condensado con el heterociclilo. La sustitución puede ocurrir en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible, y puede formar un espirociclo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcanoílo" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula C(=O)-R^{d1}, en el que R^{d1} es un grupo alquilo. Como se usa en el presente documento, el término "alcanoílo opcionalmente sustituido" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a C(=O)-R^{d1}, en el que R^{d1} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalcanoílo" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula C(=O)R^{d1}, en el que R^{d1} es un grupo cicloalquilo. Como se usa en este documento, el término "cicloalcanoílo opcionalmente sustituido" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a C(=O)R^{d1}, en el que R^{d1} es un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "sal" incluye tanto sal interna como sal externa. En algunas

realizaciones, la sal es una sal interna, es decir, que contiene una estructura bipolar. En algunas realizaciones, la sal es una sal externa. En algunas realizaciones, la sal externa es una sal farmacéuticamente aceptable que tiene un contraión adecuado. Los contraiones adecuados para uso farmacéutico son conocidos en la técnica.

5 Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y similares se refieren a eliminar, reducir o mejorar una enfermedad o afección, y/o los síntomas asociados con la misma. Aunque no está
 10 excluido, el tratamiento de una enfermedad o afección no requiere que la enfermedad, afección o síntomas asociados a ella se eliminen por completo. Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y similares pueden incluir "tratamiento profiláctico", que se refiere a reducir la probabilidad de volver
 a desarrollar una enfermedad o afección, o de la recurrencia de una enfermedad o afección previamente controlada, en un sujeto que no tiene, pero está en riesgo o es susceptible de volver a desarrollar, una
 enfermedad o afección o una recurrencia de la enfermedad o afección. El término "tratar" y sus sinónimos contemplan administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en este documento a
 un sujeto que necesita dicho tratamiento.

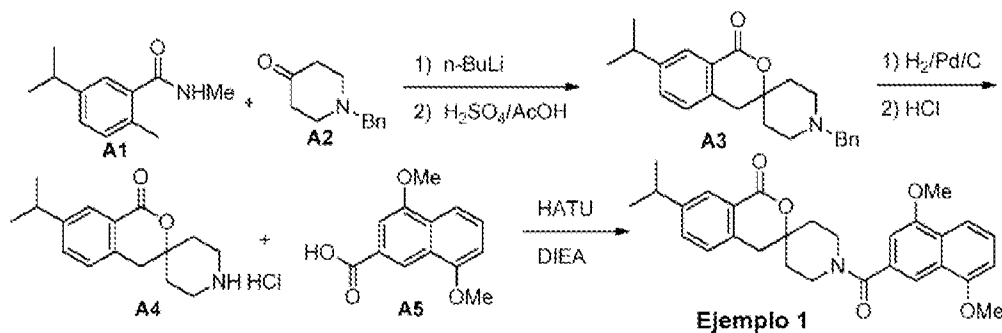
15 El término "inhibición", "inhibiendo", "inhibir" o "inhibidor" se refieren a la capacidad de un compuesto para reducir, ralentizar, detener o prevenir la actividad de un procedimiento biológico particular (por ejemplo, la actividad de la enzima ACC en una célula con respecto al vehículo).

20 El término "sujeto" (denominado alternativamente en el presente documento "paciente") como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

Ejemplos

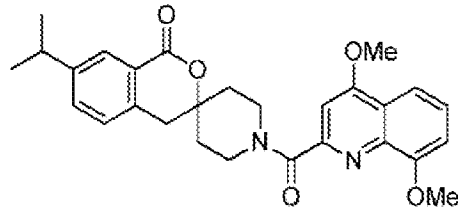
25 Los diversos materiales de partida, intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas pueden aislarse y purificarse cuando sea apropiado usando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. La caracterización de estos compuestos se puede
 30 realizar utilizando procedimientos convencionales como el punto de fusión, el espectro de masas, la resonancia magnética nuclear y otros análisis espectroscópicos. En la espectroscopía de RMN, algunas señales pueden caracterizarse como singletes si la división fina no se resuelve por completo. Las realizaciones ejemplares de las etapas para realizar la síntesis de los productos descritos en el presente documento se describen con mayor
 detalle a continuación.

35 Ejemplo 1. Síntesis de 1'-(4,8-dimetoxi-2-naftoil)-7-isopropilespiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona.



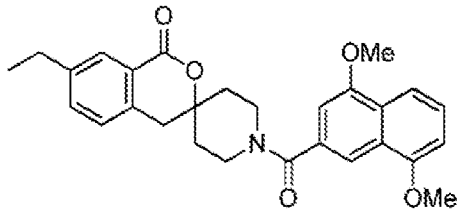
40 El Compuesto A4, cloruro de 7-isopropil-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ol (31 mg, 0,106 mmol), que se preparó a partir de los compuestos A1 y A2 siguiendo procedimientos similares a los informados en la bibliografía (véase, por ejemplo, Yamato M. et al. "Synthesis and Structure-Activity Relationship of Spiro[isochromanpiperidine] Analogues for Inhibition of Histamine Release," J. Med. Chem. 24: 194-198 (1981). Se mezclaron ácido 4,8-dimetoxi-2-naftoico (26 mg, 0,107 mmol), DIEA (45 µl, 0,265 mmol) y HATU (47 mg,
 45 0,125 mmol) en DMF (0,75 ml) y se dejaron a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se lavó con HCl 0,1 N (2X), NaHCO₃ saturado (2X) y salmuera. El producto en bruto después de la evaporación del disolvente orgánico se cromatografió en TLC eluyendo con etilo acetato/diclorometano (1:10). La banda del producto se recogió y se lavó con acetato de etilo para dar el Ejemplo 1 como un polvo blanco después de secar al vacío (45 mg). RMN (CDCl₃) δ: 7,99 (d, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,45 (m, 2 H); 7,19 (d, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 4,4-4,6 (a, 1H); 4,04 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 3,45-3,9 (a, 3H); 3,06 (s, 2 H); 2,98 (pent, 1H); 1,55-2,15 (a, 4H); 1,29 (d, 6H).

Ejemplo 2. Síntesis de 1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-7-isopropilespiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona



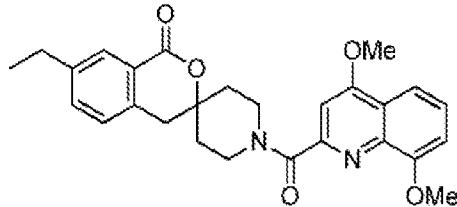
5 El Ejemplo 2 se preparó en un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando cloruro de 7-isopropil-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-io y ácido 4,8-dimetoxiquinolin-2-carboxílico. La TLC preparatoria se eluyó con MeOH/acetato de etilo (1:10). RMN (CDCl_3) δ : 7,99 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,11 (d, 1H); 4,56 (da, 1H); 4,15 (a, 1H); 4,12 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 3,69 (ta, 1H); 3,48 (ta, 1H); 3,08 (s, 2H); 2,98 (pent, 1H); 2,11-2,14 (m, 2H); 1,97-2,00 (m, 2H); 1,29 (d, 6H).

10 **Ejemplo 3. Síntesis de 1'-(4,8-dimetoxi-2-naftoil)-7-etilspiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona**



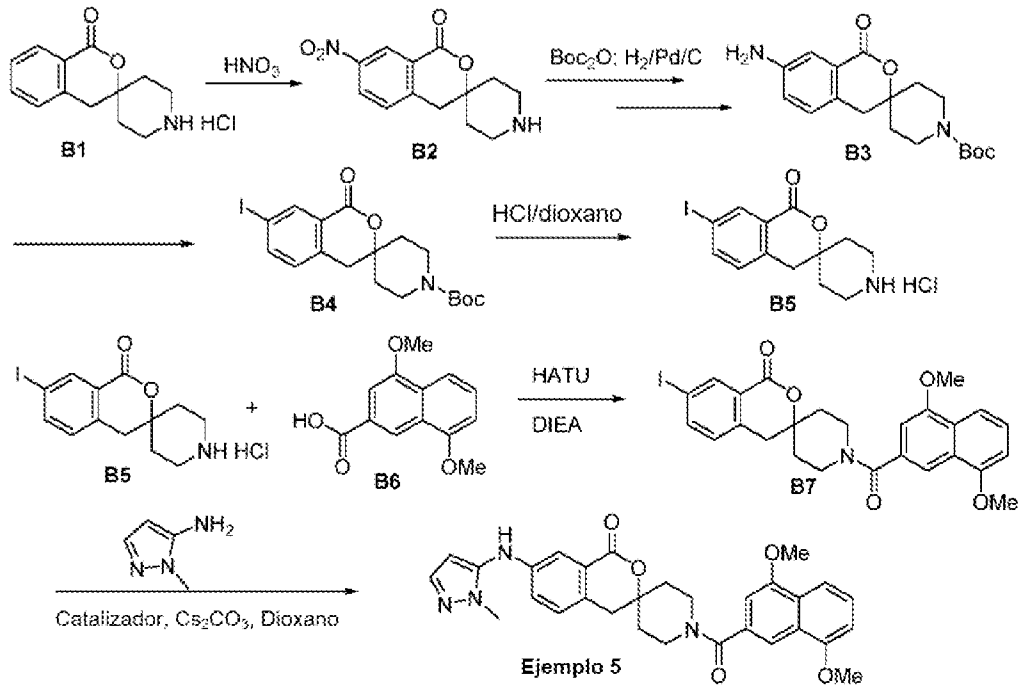
15 El Ejemplo 3 se preparó en un procedimiento similar al Ejemplo 1, usando cloruro de 7-etil-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-io y ácido 4,8-dimetoxi-2-naftoico. La TLC preparatoria se eluyó con acetato de etilo/diclorometano (1:1). RMN (CDCl_3) δ : 7,96 (sa, 1H); 7,89 (sa, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,42 (t, 1H); 7,18 (d, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,905 (d, 1H); 4,4-4,7 (a, 1H); 4,04 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 3,45-3,95 (a, 3H); 3,06 (s, 2H); 2,71 (q, 2H); 1,5-2,2 (a, 4H); 1,28 (t, 3 H).

20 **Ejemplo 4. Síntesis de 1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-7-etilspiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona**

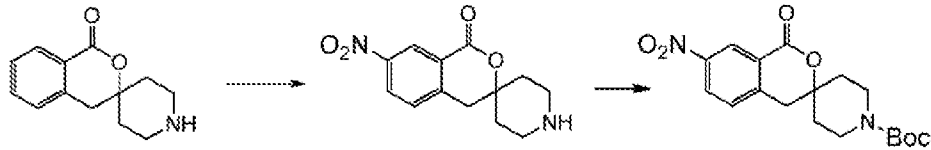


25 El Ejemplo 4 se preparó en un procedimiento similar al del Ejemplo 1, usando cloruro de 7-etil-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-io y ácido 4,8-dimetoxiquinolin-2-carboxílico. La TLC preparatoria se eluyó con MeOH/acetato de etilo (1:10). RMN (CDCl_3) δ : 7,96 (sa, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,11 (d, 1H); 4,55-4,58 (m, 1H); 4,05 4,15 (m, 1H); 4,12 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 3,68 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,08 (s, 2H); 2,72 (q, 2H); 2,1-2,2 (m, 2H); 1,9-2,0 (m, 2H); 1,28 (t, 3 H).

30 **Ejemplo 5. Síntesis de 1'-(4,8-dimetoxi-2-naftoil)-7-((1-metil-1H-pirazol-5-il) amino) espiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona**



Etapa 1. 7-nitro-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo

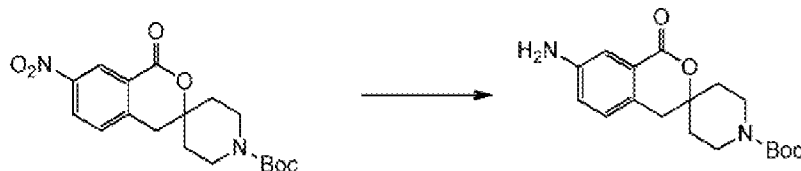


5

Se mezcló clorhidrato de espiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (25,3 g), disponible mediante el uso de un procedimiento informado por la bibliografía (véase, por ejemplo, Yamato M. et al. "Synthesis and Structure-Activity Relationship of Spiro[isochromanpiperidine] Analogues for Inhibition of Histamine Release" J. Med. Chem. 24: 194-198 (1981), con H_2SO_4 (60 ml) a 0°C , y seguido de una solución de KNO_3 (12 g) en H_2SO_4 (50 ml) por debajo de 0°C . La reacción se vertió en agua con hielo una hora más tarde, y el pH se ajustó a 10 mediante la adición de Na_2CO_3 . La mezcla se trató con Boc_2O y se extrajo con AE (200 ml), la fase de AE se separó y se evaporó para dar 7-nitro-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (20 g) como un sólido amarillo claro.

15

Etapa 2. 7-amino-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo

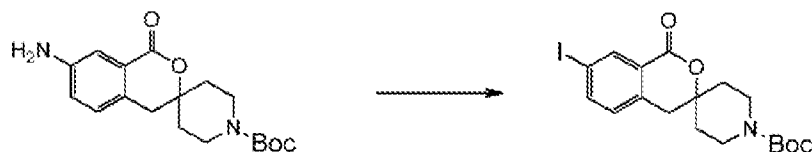


20

Se trató una mezcla de 7-nitro-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (20,3 g) y Pd/C (1 g) en MeOH (150 ml) con H_2 (50 psi) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para dar 7-amino-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (15 g) como un sólido amarillo claro.

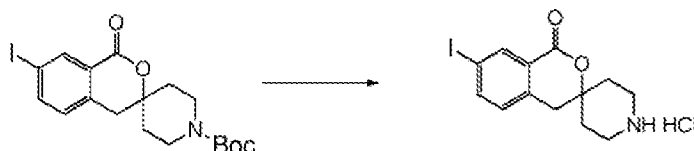
25

Etapa 3. 7-yodo-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato) de terc-butilo



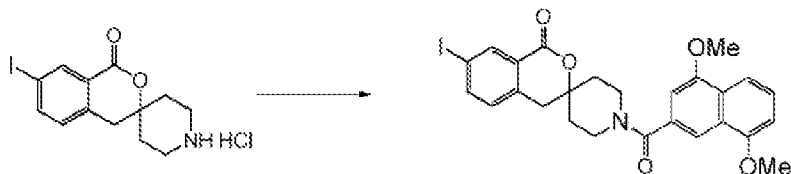
A una mezcla de 7-amino-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (2,6 g), NaI (2,6 g), I₂ (1,3 g) y CuI (0,5 g) en acetonitrilo (20 ml), se le añadieron t-butilnitrilo (2,4 g) a 50 °C gota a gota. Una hora después, la mezcla de reacción se vertió en una solución de Na₂S₂ y se extrajo con MTBE (30 ml), la fase orgánica se secó y se pasó a través de una almohadilla de sílice, se evaporó para dar 7-yodo-1-oxospiro [isocroman]-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo claro (2,2 g). RMN (CDCl₃) δ: 8,44 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,01 (d, 1H); 3,9 (a, 2H); 3,3 (a, 2H); 2,98 (s, 2H); 1,94 (a, 2H); 1,65 (a, 2H); 1,49 (s, 9H).

Etapa 4. Preparación del compuesto B5 (cloruro de 7-yodo-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-io).



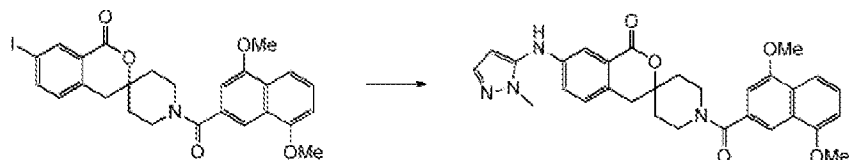
7-yodo-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (500 mg) se trató con HCl 4 N/dioxano (5 ml) durante unos minutos. El exceso de reactivo y disolvente se eliminó mediante rotavapor y el residuo se secó al vacío para dar B5 como un sólido blanco. La HPLC analítica indicaba la desaparición completa del material de partida, con un pico de producto dominante. Este material se usó sin más purificación.

Etapa 5. Preparación del compuesto B7 (1'-(4,8-dimetoxi-2-naftoil)-7-yodospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona).



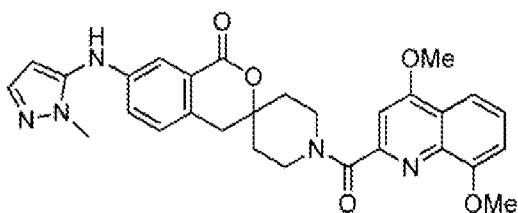
Se acopló cloruro de 7-yodo-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-io (48 mg, 0,126 mmol), ácido 4,8-dimetoxi-2-naftoico (31 mg, 1,07 eq.) en el mismo procedimiento que para el Ejemplo 1. El producto en bruto se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa 6. Preparación del Ejemplo 5



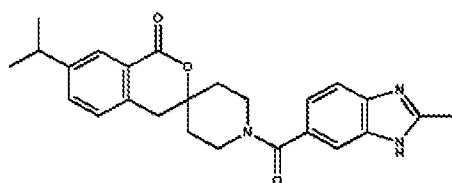
El compuesto B7, 1'-(4,8-dimetoxi-2-naftoil)-7-yodospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona (~78 mg, 0,13 mmol), se mezcló con 1-metil-1H-pirazol-5-amina (15 mg, 1,07 eq.), Cs₂CO₃ (60 mg, 1,3 eq.), aducto de BrettPhos Pd G1 metil t-butil éter (Aldrich, 8 mg, 0,07 eq.) en DMF (1,5 ml) y se calentó a 90-100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto en bruto después de la evaporación se cargó en una placa de TLC preparatoria (2 placas) y se eluyó con MeOH/acetato de etilo (1:10) para dar el Ejemplo 5 como un polvo blanco después del secado. RMN (CDCl₃) δ: 7,90 (s, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,57 (m, 2H); 7,47 (t, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,07 (d, 1H); 6,86 (d, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,20 (sa, 1H); 6,1 (sa, 1H); 4,51 (m, 1H); 4,0-4,1 (a, 1H); 4,07 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 3,6-3,9 (a, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,02 (s, 2H); 2,2 (a, 1H); 1,7-2,16 (a, 3H).

Ejemplo 6. Síntesis de 1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-7-((1-metil-1H-pirazol-5-il) amino) espiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona



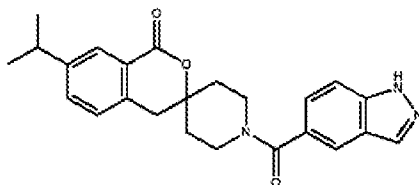
El Ejemplo 6 se preparó usando el mismo procedimiento que el Ejemplo 5, sustituyendo el ácido 4,8-dimetoxi-2-naftoico con ácido 4,8-dimetoxiquinolin-2-carboxílico. RMN (CDCl₃) δ: 7,80 (d, 1H); 7,5 (m, 3 H); 7,19 (s, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,12 (t, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,11 (d, 1H); 5,74 (a, 1H); 4,52-4,59 (m, 1H); 4,05 4,15 (m, 1H); 4,12 (s, 3H); 4,04 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,60-3,72 (m, 1H); 3,39-3,50 (m, 1H); 3,04 (s, 2H); 1,9-2,15 (m, 4H).

Ejemplo 7. Síntesis de 7-isopropil-1'-(2-metil-1H-benzo [d] imidazol-6-carbonil) espiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona



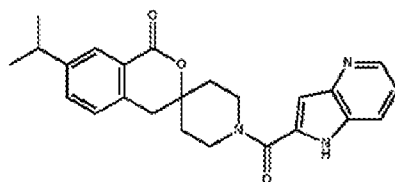
El Ejemplo 7 se preparó utilizando el mismo procedimiento que el Ejemplo 1, sustituyendo el ácido 4,8-dimetoxi-2-naftoico con ácido 2-metil-1H-benzo [d] imidazol-6-carboxílico. RMN (CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 4,52 (a, 1H); 3,7 (a, 1H); 3,5 (a, 2H); 3,05 (s, 2H); 2,99 (hept, 1H); 2,54 (s, 3H); 1,6-2,2 (a, 4H); 1,28 (d, 6H).

Ejemplo 8. Síntesis de 1'-(1H-indazol-5-carbonil)-7-isopropilespiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona



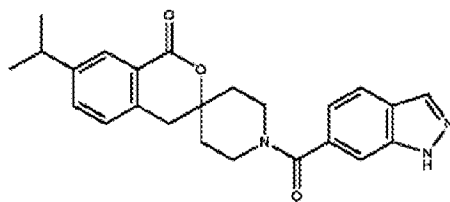
El Ejemplo 8 se preparó usando el mismo procedimiento que el Ejemplo 1, sustituyendo el ácido 4,8-dimetoxi-2-naftoico con ácido 1H-indazol-5-carboxílico. RMN (CDCl₃) δ: 8,13 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 4,55 (a, 1H); 3,4-3,7 (a, 3H); 3,04 (s, 2H); 2,99 (hept, 1H); 1,9-2,1 (a, 2H); 1,7-1,8 (a, 2H); 1,29 (d, 6H).

Ejemplo 9. Síntesis de 7-isopropil-1'-(1H-pirrolo [3,2-b] piridin-2-carbonil)-espiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona



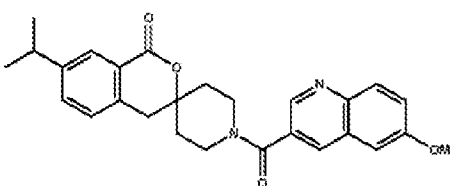
El Ejemplo 9 se preparó usando el mismo procedimiento que el Ejemplo 1, sustituyendo el ácido 4,8-dimetoxi-2-naftoico con ácido 1H-pirrolo [3,2-b] piridin-2-carboxílico. RMN (CDCl₃) δ: 9,89 (s, 1H); 8,54 (d, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,20 (dd, 1H); 6,99 (s, 1H); 4,59 (a, 2 H); 3,4-4,0 (a, 2H); 3,08 (s, 2H); 3,00 (hept, 1H); 2,16 (a, 2H); 1,83 (a, 2H); 1,30 (d, 6H).

Ejemplo 10. Síntesis de 1'-(1H-indazol-6-carbonil)-7-isopropilespiro-[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona



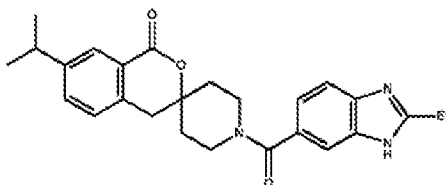
El Ejemplo 10 se preparó usando el mismo procedimiento que el Ejemplo 1, sustituyendo el ácido 4,8-dimetoxi-2-naftoico con ácido 1H-indazol-6-carboxílico. RMN (CDCl₃) δ: 10,76 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 4,6 (a, 1H); 3,64 (a, 2H); 3,46 (a, 1H); 3,03 (s, 2H); 3,0 (hept, 1H); 1,6-2,2 (m, 4H); 1,29 (d, 6H).

Ejemplo 11. Síntesis de 7-isopropil-1'-(6-metoxiquinolin-3-carbonil) espiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona



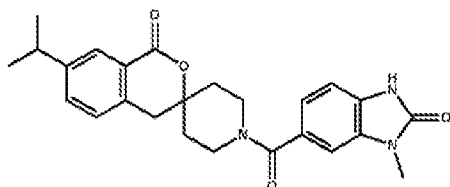
El Ejemplo 11 se preparó usando el mismo procedimiento que el Ejemplo 1, sustituyendo el ácido 4,8-dimetoxi-2-naftoico con ácido 6-metoxiquinolin-3-carboxílico. RMN (CDCl₃) δ: 8,81 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,10 (s, 1H); 4,6 (a, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,7 (a, 2H); 3,5 (a, 1H); 3,05 (s, 2H); 2,99 (hept, 1H); 1,6-2,2 (a, 4H); 1,30 (d, 6H).

Ejemplo 12. Síntesis de 1'-(2-etil-1H-benzo [d] imidazol-6-carbonil)-7-isopropilespiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona



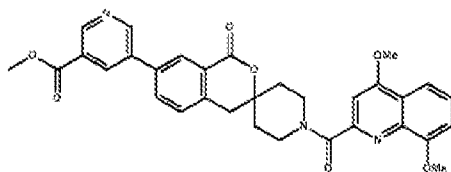
El Ejemplo 12 se preparó usando el mismo procedimiento que el Ejemplo 1, sustituyendo el ácido 4,8-dimetoxi-2-naftoico con ácido 2-etil-1H-benzo [d] imidazol-6-carboxílico. RMN (CDCl₃) δ: 7,99 (s, 1H); 7,55 (a, 1H); 7,48 (a, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 4,55 (a, 1H); 3,7 (a, 1H); 3,5 (a, 2 H); 3,04 (s, 2H); 2,99 (hept, 1H); 2,90 (q, 2H); 1,6-2,18 (a, 4H); 1,42 (t, 3 H); 1,27 (d, 6H).

Ejemplo 13. Síntesis de 7-isopropil-1'-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo [d] imidazol-5-carbonil) espiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona

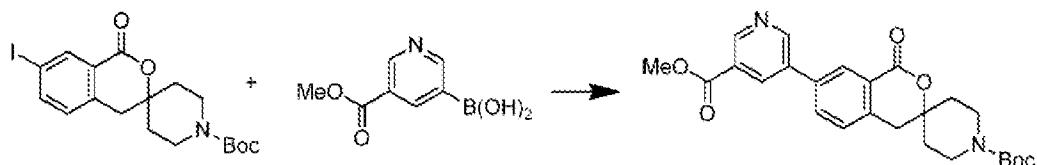


El Ejemplo 13 se preparó utilizando el mismo procedimiento que el Ejemplo 1, sustituyendo el ácido 4,8-dimetoxi-2-naftoico con ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo [d] imidazol-5-carboxílico. RMN (CDCl₃) δ: 9,19 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,05-7,2 (m, 4 H); 4,53 (a, 1H); 3,58 (a, 3 H); 3,46 (s, 3H); 3,06 (s, 2H); 2,99 (hept, 1H); 2,02 (a, 2H); 1,72 (a, 2H); 1,3 (d, 6H).

Ejemplo 14. Síntesis de 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo

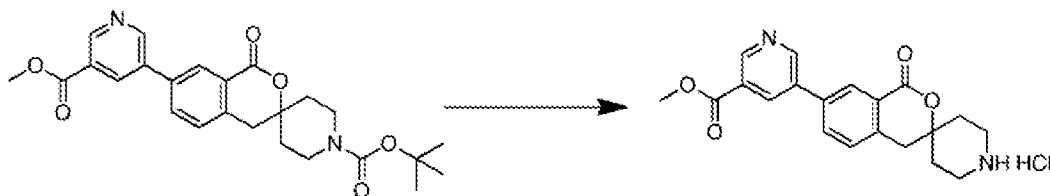


5 Etapa 1. Preparación de 7-(5-(metoxicarbonil) piridin-3-il)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo.



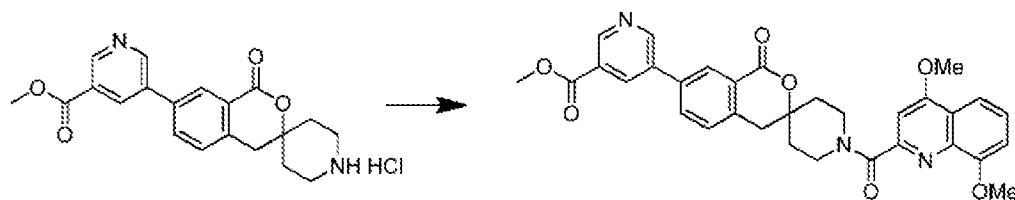
10 A un tubo de sellado se le añadió 7-yodo-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 4,96 mmol), ácido 5-(metoxicarbonil) piridin-3-il borónico (2,0 g, 11 mmol), NaHCO₃ (2,2 g, 26 mmol), Pd(PPh₃)₄ (50 mg) en una mezcla de disolventes (tolueno/agua/metanol: 10 ml/1 ml/3 ml). Esto se calentó durante 2 horas a 90 °C. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por columna de sílice para dar 7-(5-(metoxicarbonil) piridin-3-il)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. RMN (CDCl₃) δ: 9,26 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,85-3,98 (a, 2H); 3,3-3,44 (a, 2H); 3,11 (s, 2H); 1,95-2,04 (a, 2H); 1,65-1,76 (a, 2H); 1,44 (s, 9H).

15 Etapa 2. Clorhidrato de 5-(1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo.



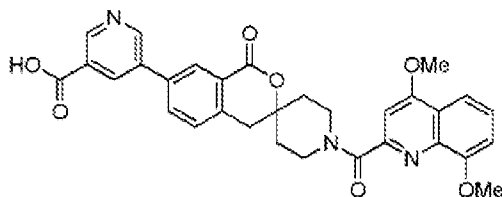
20 El 7-(5-(metoxicarbonil) piridin-3-il)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,7 g) se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y se trató con HCl 4 N en AE (10 ml) a temperatura ambiente durante unos minutos. La reacción se evaporó con disolvente para dar clorhidrato de 5-(1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo como un sólido amarillo (1,6 g).

25 Etapa 3. 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo.



30 A una solución de ácido 4,8-dimetoxiquinolin-2-carboxílico (0,233 g) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1 ml, exceso) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó durante 2 horas. La evaporación del disolvente y el exceso de reactivo proporcionaron el cloruro de ácido correspondiente como un sólido.

35 El sólido anterior se transfirió a una mezcla de clorhidrato de 5-(1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo (0,4 g) y trietilamina (2 ml) en DCM (10 ml) enfriado a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de agua con hielo. La capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml), y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto después de la evaporación del disolvente se purificó por purificación en columna para dar 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo como un sólido blanquecino. RMN (CDCl₃) δ: 9,23 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,4-7,5 (m, 2H); 7,16 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 4,58 (a, 1H); 4,18 (a, 1H); 4,1 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 3,66 (a, 1H); 3,45 (a, 1H); 3,16 (s, 2H); 1,9-2,2 (a, 4H).

Ejemplo 15. Síntesis de ácido 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotínico

5

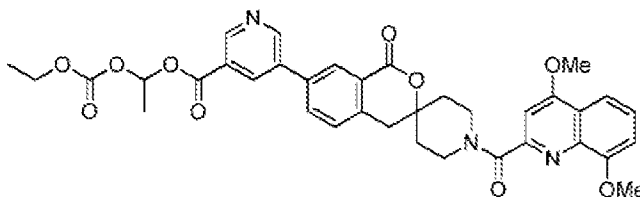
Se añadió una solución de NaOH (2 M, 0,5 ml) a una suspensión de 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo (91 mg) en MeOH (5 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 30 minutos cuando se hubo disuelto todo el sólido. La HPLC confirmó la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl concentrado (35 %, 0,15 ml) y se evaporó a sequedad. El residuo se trató nuevamente con solución de HCl/AE 4 N (2 ml) durante 5 minutos. Esta mezcla se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El residuo se recogió con MeOH/AE (1:1). El sólido blanco se eliminó por filtración. La evaporación del disolvente y la liofilización a partir de acetonitrilo/agua proporcionó ácido 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotínico como sólido blanco esponjoso. RMN (DMSO-d₆) δ: 9,21 (d, 1H); 9,12 (d, 1H); 8,56 (t, 1H); 8,28 (d, 1H); 8,14 (dd, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,63 (t, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 4,28 (a, 1H); 4,17 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 3,3- 3,6 (a, 3H); 3,30 (s, 2H); 1,8-2,1 (a, 4H).

10

15

Ejemplo 16. Síntesis de 1-((etoxicarbonil) oxi) etil 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato

20



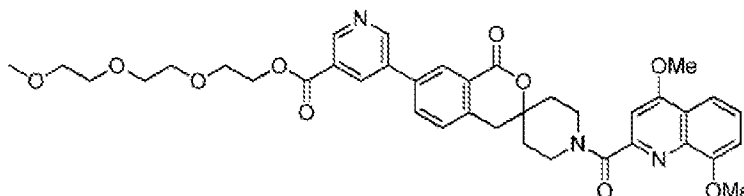
25

30

Una suspensión de ácido 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotínico (22 mg), 1-cloroetil etil carbonato (30 µl), Cs₂CO₃ (126 mg) y KI (50 mg) en acetona (0,8 ml) se calentó a 55 °C durante 40 h. La purificación por PrepTLC (1:20 MeOH:AE) del producto en bruto proporcionó 1-((etoxicarbonil) oxi) etil 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato como un sólido esponjoso después de la liofilización. RMN (CDCl₃) δ: 9,27 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,86 (dd, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,10 (q, 1H); 4,6 (a, 1H); 4,29 (q, 2H); 4,2 (a, 1H); 4,12 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 3,7 (a, 1H); 3,5 (a, 1H); 3,21 (s, 2H); 1,9-2,2 (m, 4H); 1,74 (d, 3H); 1,36 (t, 3 H).

Ejemplo 17. Síntesis de 2-(2-(2-metoxietoxi) etoxi) etil 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato

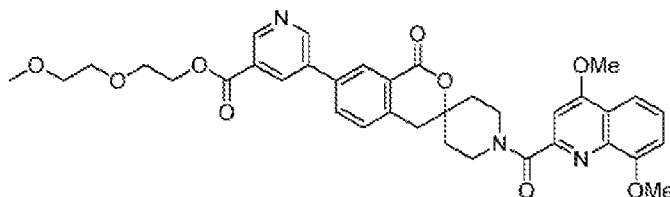
35



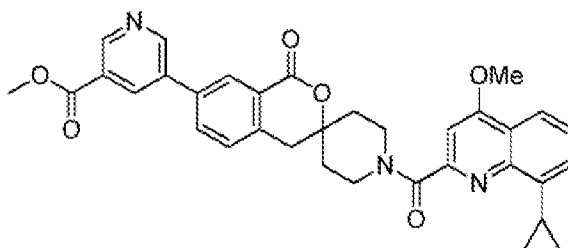
40

45

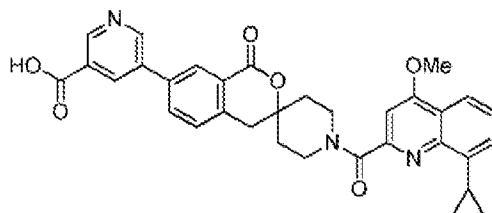
Una suspensión de ácido 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotínico (31 mg), 1-yodo-2-(2-(2-metoxietoxi) etoxi) etano (75 µl), Cs₂CO₃ (136 mg), en acetona (1,0 ml) se calentó a 55 °C durante 18 h. La purificación por PrepTLC (1:10 MeOH:AE) del producto crudo proporcionó 2-(2-(2-metoxietoxi) etoxi) etil 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato como un sólido esponjoso después de la liofilización. RMN (CDCl₃) δ: 9,28 (d, 1H); 9,06 (d, 1H); 8,56 (t, 1H); 8,41 (d, 1H); 7,87 (dd, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 4,6 (a, 1H); 4,60 (t, 2H); 4,2 (a, 1H); 4,12 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 3,91 (t, 2H); 3,7 (m, 7H); 3,54 (t, 2H); 3,48 (a, 1H); 3,39 (s, 3H); 3,21 (s, 2H); 1,9-2,2 (m, 4H).

Ejemplo 18. Síntesis de 2-(2-metoxietoxi) etil 5-(1'-(4,8-dimetoxi-quinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato

5 Una suspensión de ácido 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotínico (28 mg, 0,05 mmol), 1-bromo-2-(2-metoxietoxi) etano (68 mg, 0,37 mmol), Cs₂CO₃ (140 mg, 0,43 mmol); KI (40 mg) se calentó en acetona (0,8 ml) a 55 °C durante 24 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (~1 ml) y se cargó en una placa prepTLC, eluyendo con MeOH:AE (3:20), para producir 2-(2-metoxietoxi) etil 5-(1'-(4,8- dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato como un sólido blanco. RMN (CDCl₃) δ: 9,28 (d, 1H); 9,06 (d, 1H); 8,56 (t, 1H); 8,41 (d, 1H); 7,87 (dd, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 4,6 (a, 1H); 4,60 (t, 2 H); 4,2 (a, 1H); 4,12 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 3,91 (t, 2H); 3,74 (t, 2H); 3,5 (a, 1H); 3,61 (t, 2H); 3,48 (a, 1H); 3,41 (s, 3H); 3,20 (s, 2H); 1,9-2,2 (m, 4H).

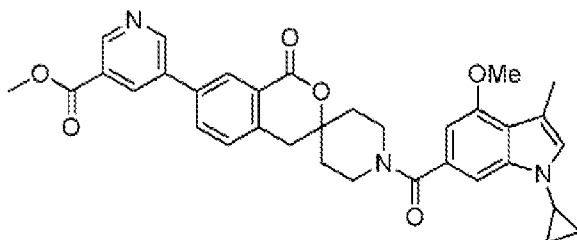
Ejemplo 19. Síntesis de 5-(1'-(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo

20 Ejemplo 19, se preparó 5-(1'-(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo a partir de clorhidrato de 5-(1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo y ácido 8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-carboxílico de la misma manera que en el Ejemplo 14. RMN (CDCl₃) δ: 9,26 (d, 1H); 9,08 (d, 1H); 8,56 (t, 1H); 8,42 (d, 1H); 8,04 (dd, 1H); 7,88 (dd, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,20 (dd, 1H); 4,67 (a, 1H); 4,5 (a, 1H); 4,12 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 3,79 (m, 1H); 3,5 (m, 1H); 3,2 (s, 2 H); 3,09 (m, 1H); 1,9-2,2 (m, 4H); 1,12 (a, 2 H); 0,83 (a, 2H).

Ejemplo 20. Síntesis de ácido 5-(1'-(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotínico

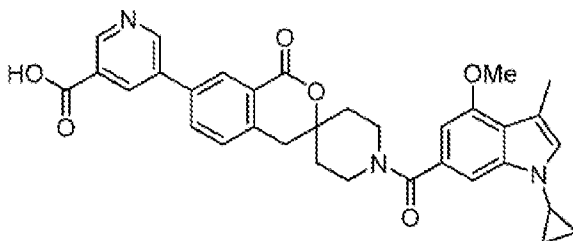
35 Ejemplo 20, se preparó ácido 5-(1'-(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotínico a partir de 5-(1'-(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo de la misma manera que en el Ejemplo 15. RMN (DMSO-d₆) δ: 9,19 (s, 1H); 9,09 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,12 (d, 1H); 7,97 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,23 (s, 1H); 4,3 (a, 2 H); 4,12 (s, 3H); 3,85 (a, 1H); 3,55 (a, 1H); 3,33 (s, 2H); 3,09 (m, 1H); 1,9 (m, 4 H); 1,09 (m, 2 H); 0,82 (m, 2 H).

Ejemplo 21. Síntesis de 5-(1'-(1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1H-indol-6-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo



Ejemplo 21, se preparó 5-(1'-(1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1H-indol-6-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo a partir de clorhidrato de 5-(1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo y el ácido 1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1H-indol-6-carboxílico de la misma manera que en el Ejemplo 14. RMN (CDCl₃) δ: 9,24 (s, 1H); 9,04 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,22 (s, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 4,02 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 3,6 (a, 4H); 3,23 (a, 1H); 3,14 (s, 2H); 2,42 (s, 3H); 1,6-2,1 (a, 4H); 1,0 (m, 4H).

10 **Ejemplo 22. Síntesis de ácido 5-(1'-(1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1H-indol-6-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotínico**



15 Ejemplo 22, se preparó ácido 5-(1'-(1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1H-indol-6-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotínico a partir de 5-(1'-(1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1H-indol-6-carbonil)-1-oxospiro [isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotinato de metilo de la misma manera que en el Ejemplo 15. RMN (DMSO-d₆) δ: 9,15 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,12 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 3,9 (a, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,68 (a, 1H); 3,6 (a, 1H); 3,4 (a, 1H); 3,3 (a, 1H); 3,25 (s, 2H); 2,3 (s, 3H); 1,8 (a, 4H), 0,8-1,0 (m, 4H).

25 **Ejemplo de formulación 1**

Los compuestos de la presente divulgación pueden formularse en una formulación tópica, tal como lociones. Las formulaciones ejemplares se muestran a continuación:

Formulación n.º 1: (% en p/p)

Agua	60 %
Dietilenglicol Monoetil Éter	31 %
Glicerina	6 %
Carbopol 980	3 %
Ingrediente activo (Ejemplo 6)	0,1 % o 0,05 %

Formulación n.º 2: (% en p/p)

Agua	61 %
Dietilenglicol Monoetil Éter	32 %
Glicerina	6 %
Carbopol 980	3 %
Ingrediente activo (Ejemplo 6)	0,1 % o 0,05 %

30 **Ejemplo biológico 1. Ensayo de actividad enzimática de ACC de ratón**

La proteína ACC se purificó aprovechando la biotilación en el dominio de carboxilasa. Se sacrificaron ratones macho C57BL/6J (Jackson Laboratory) a las 8-12 semanas de edad usando el procedimiento de inhalación de CO₂ y el hígado se congeló inmediatamente en hielo seco. A 100 mg de hígado se le añadió 1 ml de tampón de lisis de tejido enfriado con hielo (Tris-HCl 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, Na₂EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Tritón al 1 %, pirofosfato de sodio 2,5 mM, β-glicerofosfato 1 mM, Na₃VO₄ 1 mM, 1 μg/ml de leupeptina, 1 comprimido de cóctel inhibidor de proteasa (Roche) por 10 ml de tampón de lisis) seguido de homogeneización en hielo con

homogeneizador Power Gen 125 (Fisher Scientific). Después de 30 minutos de incubación en hielo, el lisado de tejido se pasó a través de una jeringa de 10 ml con una aguja de 18 g durante 10 veces para cortar el ADN. El lisado se sometió entonces a precipitación de sulfato de amonio saturado al 17,5 %-35 % mediante la adición de 880 mg de polvo de sulfato de amonio (Sigma) a 10 ml de lisado de hígado en 10 minutos con agitación en hielo. La muestra se centrifugó a 14.000 rpm (Eppendorf) a 4 °C durante 10 minutos y el sobrenadante se guardó para precipitación adicional mediante la adición de 880 mg de polvo de sulfato de amonio a 10 ml de sobrenadante en 10 minutos con agitación en hielo. La muestra se centrifugó a 14.000 rpm a 4 °C durante 10 min. El sobrenadante se desechó y el sedimento se disolvió en 10 ml de tampón de muestra (Tris-HCl 100 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM, DTT 0,1 mM, NaCl 0,5 M y glicerol al 5 %). A continuación se añadió la muestra con 1 ml de suspensión de perlas Strep Mag (Genscript) y se rotó a 4 °C durante 1 hora. El sobrenadante se desechó y las perlas se lavaron con tampón de muestra 3 veces. A continuación la proteína se eluyó añadiendo 10 ml de biotina 2 mM (Promega) preparada en tampón de muestra. El eluato se dializó a continuación a 4 °C durante 1 hora utilizando casetes de diálisis Slide-A-Lyzer™ 10K MWCO (Thermo Fisher Scientific) contra 3 cambios de tampón de diálisis de 200 ml (HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 0,1 mM, 1,0 EDM mM y 10 % de glicerol). La concentración de proteína total se cuantificó a continuación usando el kit de ensayo de proteína BCA (Pierce).

Para el ensayo de actividad enzimática de ACC, se mezclaron 1 µl de compuestos diluidos en serie preparados en DMSO por duplicado con 8 µl de muestra dializada a 37 °C durante 10 min. Se añadieron noventa y un µl de tampón de reacción (HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 2,0 mM, acetil-CoA 0,5 mM, ATP mM, ¹³C-NaHCO₃ 15 mM, BSA 0,75 mg/ml, citrato de sodio 0,5 mM) al tubo y se mezcla bien. Después de la incubación a 37 °C durante 1 hora, se añadieron 300 µl de tampón de inactivación con hielo (acetonitrilo:metanol = 1:1, carbutamida 20 µM como patrón interno) a cada tubo y se mezcló bien para terminar la reacción. Las muestras se centrifugaron a 14.000 rpm durante 10 min (Eppendorf) y el sobrenadante se cargó en LC-MS/MS para cuantificar la malonil-¹³C-CoA (Gao et al., Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences 853, 303-313 (2007)).

Ejemplo biológico 2. Ensayo de actividad enzimática de la ACC humana

Los ensayos de actividad enzimática de la ACC humana se realizaron utilizando proteínas ACC1 y ACC2 humanas purificadas (BPS Bioscience). Las proteínas ACC1 y ACC2 se diluyeron en 24,5 µl de tampón de reacción (HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 2,0 mM, ATP 4,0 mM, ¹³C-NaHCO₃ 15 mM, BSA 0,75 mg/ml, citrato sódico 0,5 mM) y las concentraciones finales de ACC1 y ACC2 fueron de 0,4 µg/ml y 0,48 µg/ml. Para cada reacción, se prepararon 0,5 µl de compuestos diluidos en serie en DMSO por duplicado o por triplicado y se mezclaron con las mezclas de reacción de 24,5 µl anteriores con las proteínas ACC a 37 °C durante 10 minutos. Mientras tanto, se prepararon 25 µl frescos de tampón de reacción más acetil-CoA (concentración final: 5 µM) y se añadieron a la mezcla de 25 µl anterior para iniciar la reacción. Después de la incubación a 37 °C durante 1-2 horas, se añadieron 100 µl de TCA al 10 % en hielo con malonil-¹³C₃-CoA (concentración final: 40 nM, Sigma-Aldrich) para terminar la reacción. Para el análisis LC-MS/MS, se añadieron 300 µl de tampón de inactivación (acetonitrilo:metanol = 1:1, carbutamida 20 µM como patrón interno) a cada tubo y se mezcló bien. Las muestras se centrifugaron a 14.000 rpm durante 10 min (Eppendorf) y los sobrenadantes se cargaron en LC-MS/MS para cuantificar el malonil-¹³C-CoA (Gao et al., Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences 853, 303-313 (2007)).

Ejemplo biológico 3. Cuantificación de malonil-CoA por LC-MS/MS

Se usó el sistema Shimadzu LC para el análisis de la muestra que consiste en el controlador del sistema (Shimadzu CBM-20A), un inyector automático (Shimadzu SIL-20A), una bomba A y B (Shimadzu LC-20AD), un horno de columna (Shimadzu CTO-20A), y una columna analítica (Phenomenex Gemini 5u C18 11 A, 100 X 2 mm). El LC estaba funcionando a 200 µl/min en el modo de gradiente binario con fase móvil A (acetato de amonio 5 mM y DMBA 5 mM en agua (1,3-dimetilbutilamina)) y B (metanol). Las muestras se analizaron en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo LC-MS/MS AB Sciex QTrap4000 (Applied Biosystems). El malonil-CoA y el malonil-¹³C-CoA se monitorizaron en modo de iones positivos después de transiciones MRM a 854,2/347,1 y 855,1/246,1, respectivamente. El producto y el patrón interno se coeluyeron al espectrómetro de masas en 3 s con el 50 % de H₂O, el 25 % de MeCN, el 25 % de acetona y acetato de amonio 5 mM. Los cromatogramas iónicos se integraron utilizando el software Analyst 1.5.2. Las relaciones de área de pico se compararon con una curva patrón y la concentración celular final de malonil-CoA o la tasa de producción de malonil-¹³C-CoA se calcularon como pmol/mg de proteína por minuto.

Ejemplo biológico 4. Efecto de los inhibidores de la ACC sobre los niveles celulares de malonil-CoA en sebocitos humanos

Se cultivaron sebocitos humanos (Celprogen) en medios de crecimiento (DMEM con 4,5 g/l de glucosa, 0,584 g/l de L-glutamina (Sigma), 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina (Gibco), 10 % de suero bovino fetal (Gibco)) a 37 °C en una incubadora con camisa de agua humidificada (Forma Scientific) suplementada con el 5 % de CO₂ hasta una confluencia del 100 %. Las células cultivadas en placa de cultivo celular de 152 cm² (Corning) se tripsinizaron con tripsina-EDTA al 0,25 % (Gibco), se centrifugaron a 800 rpm

durante 10 minutos (Eppendorf) y se resuspendieron en 4 ml de medio de crecimiento. A 1 µl de compuestos diluidos en serie en DMSO, se le añadieron 99 µl de células (alrededor de 0,5 millones de células suspendidas en medio de crecimiento) y se mezclaron bien, seguido de incubación en una incubadora de cultivo celular durante 30 minutos. A continuación las células se centrifugaron a 800 rpm durante 10 minutos y se añadieron 70 µl de ácido tricloroacético al 10 % a cada pocillo para lisar las células y precipitar las proteínas. Los niveles celulares de malonil-CoA se cuantificaron por LC-MS/MS.

Ejemplo biológico 5. Efecto de los inhibidores de la ACC sobre la lipogénesis de sebocitos humanos

Se cultivaron sebocitos humanos (Celprogen) en microplacas de cultivo recubiertas con colágeno de 96 pocillos (fondo blanco/transparente, Corning BioCoat) con medios de crecimiento hasta una confluencia del 100 %. Los medios de cultivo se cambiaron a medios de crecimiento más ácido araquidónico 100 µM (Sigma) y rosiglitazona 10 µM (Tocris) con compuestos preparados en DMSO (dilución 1:1000 en medios de crecimiento). Las células fueron tratadas con compuestos durante 96 horas con medios que contienen compuestos cambiados después de 48 horas. Al finalizar el tratamiento, las células se lavaron con 200 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y a continuación se fijaron añadiendo 100 µl de formaldehído al 4 % (Sigma) y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Las células se lavaron 3 veces con PBS. La microplaca se tiñó con 100 µl de solución de rojo Nilo preparada en PBS (2 mg/ml, dilución 1:400) incubando a 37 °C durante 1 hora y a continuación se lavó 3 veces con PBS. La fluorescencia se leyó a una excitación de 492 nm y una emisión de 595 nm (TECAN SpectrofluorPlus). El efecto de los compuestos sobre la lipogénesis en los sebocitos se calculó en % del control del vehículo de DMSO.

Ejemplo biológico 6. Efecto de los inhibidores de la ACC sobre la proliferación de sebocitos y queratinocitos humanos

Los sebocitos humanos (Celprogen) y los queratinocitos (ATCC) se cultivaron en microplacas de cultivo de 96 pocillos (Corning) con medios de crecimiento hasta una confluencia de alrededor del 50 %. Los medios se cambiaron a medios de crecimiento mezclados con compuestos diluidos en serie en DMSO (dilución 1:1000). Después del tratamiento durante 24 horas, los medios se cambiaron a 100 µl de DMEM libre de rojo fenol y se cuantificaron los números de células usando el kit de ensayo de proliferación celular Vybrant® MTT (sondas moleculares). Se añadieron diez µl de solución madre de MTT 12 mM a cada pocillo y la microplaca se incubó a 37 °C durante 4 horas. A continuación, se añadieron 100 µl de la solución de SDS-HCl a cada pocillo y se mezclaron completamente usando una pipeta. La microplaca se incubó a 37 °C durante 4 horas en una incubadora de cultivo celular. La microplaca se mezcló nuevamente usando una pipeta y se leyó la absorbancia a 570 nm (Dynex MRXe Magellan Biosciences). El efecto de los compuestos sobre la proliferación de queratinocitos humanos se calculó por % de control del vehículo de DMSO.

Ejemplo biológico 7. Efecto de los inhibidores de la ACC sobre la lipogénesis de los adipocitos 3T3-L1

Se cultivaron células de fibroblastos 3T3-L1 (Zen-Bio) en una microplaca de cultivo de 96 pocillos (Corning) con medios de crecimiento hasta una confluencia de alrededor del 90-100 %. Los medios de cultivo se cambiaron a medios de diferenciación (medios de crecimiento suplementados con 3-isobutil-1-metilxantina 500 µM, dexametasona 1 µM, insulina 10 µg/ml y rosiglitazona 2 µM) más compuestos diluidos en serie preparados en DMSO (dilución 1:1000). Después de la incubación durante 2 días, los medios se cambiaron a medios de mantenimiento (medios de crecimiento suplementados con insulina 10 µg/ml) más compuestos diluidos en serie preparados en DMSO (dilución 1:1000) durante aproximadamente 1 semana con medios cambiados cada 2 días. Una vez finalizado el tratamiento, se desechan los medios de cultivo y se añaden 200 µl de SDS al 0,01 % a cada pocillo y se agitan durante 1 hora para lisar las células. Los lisados celulares se transfirieron a continuación a 400 µl de solución de Folch (cloroformo:metanol = 2:1) y se mezclaron bien. Después de centrifugar a 2000 rpm durante 20 min, se transfirieron 200 µl de la fase orgánica inferior a una placa con 10 µl de tampón de muestra (cloroformo:Triton-100 = 3:1). Las muestras se secaron por soplado bajo nitrógeno y se añadieron 200 µl de reactivo de cuantificación de triglicéridos (TG) (Thermo Fisher Scientific), se mezclaron y se incubaron a 37 °C durante 30 minutos. La concentración de TG se determinó leyendo la absorbancia a 535 nm (Dynex MRXe Magellan Biosciences) y se calculó a partir de la curva patrón.

Ejemplo biológico 8. Tinción con IHC para tejido de piel humana

Se prepararon portaobjetos de tejidos de piel humana fijados con formalina e incluidos en parafina (Amsbio y ProSci) a 65 °C durante 30 minutos y se desparafinaron/hidrataron incubando en tres lavados de xileno durante 5 minutos cada uno, dos lavados del 100 % de etanol durante 10 minutos cada uno, dos lavados de etanol al 95 % durante 10 minutos cada uno, y finalmente dos lavados en dH₂O durante 5 minutos cada uno. Los portaobjetos se hirvieron en una solución de desmascaramiento de antígeno 1X (Vector Laboratories) durante 10 minutos. Después de lavar en dH₂O, los portaobjetos se tiñeron con anticuerpo de control de isotipo IgG de conejo o anti-ACC monoclonal de conejo (18 µg/ml, dilución 1:50, Cell Signaling Technology) a temperatura ambiente durante 1 hora o a 4 °C durante la noche. A continuación, las secciones se lavaron con tampón de lavado tres veces durante 5 minutos cada una, se utilizaron Rabbit on Rodent HRP-Polymer (BioCare Medical) y DAB Quanto

Chromagen and Substrate (Thermo Fisher Scientific) para dar el color marrón oscuro para revelar la expresión de la proteína ACC. Los portaobjetos se contratiñeron con hematoxilina (RICCA Chemical), se deshidrataron y se sellaron con cubreobjetos utilizando VectaMount (Vector Laboratories). Las imágenes fueron tomadas usando Zeiss Primo Star y Nikon D800.

5

El análisis de las imágenes de la tinción con IHC de la estructura normal de la piel humana, incluidas las capas de la epidermis, dermis e hipodermis en el estudio anterior de la piel humana, muestra que las proteínas ACC se expresan abundante y específicamente en las glándulas sebáceas. Esto representa el primer informe sobre la localización de las proteínas ACC en la estructura de la piel humana y sugiere que administrar inhibidores de la ACC a los sebocitos, como la administración tópica de inhibidores de la ACC, inhibirá específicamente las ACC en la glándula sebácea, por lo que proporciona un procedimiento poderoso para suprimir la acumulación de lípidos y la progresión de enfermedades relacionadas con la sobreproducción de lípidos en los sebocitos.

10

Por otro lado, las imágenes de la tinción con IHC de la piel humana normal muestran que las proteínas ACC no se expresan abundantemente en los queratinocitos de la piel humana normal.

15

Las imágenes de la tinción IHC de carcinoma de células escamosas humana *in situ* con tejido de piel adyacente, incluida la glándula sebácea, muestran que las células tumorales en el carcinoma de células escamosas, la glándula sebácea y las células escamosas epidérmicas se tiñen con una densidad comparable de color oscuro, lo que indica una expresión abundante de proteínas ACC.

20

Por último, en las imágenes de la tinción con IHC de la queratosis seborreica humana, la capa de queratina es evidente en esta enfermedad y los queratinocitos próximos a la capa de queratina se tiñen de color oscuro, lo que indica una expresión abundante de proteínas ACC en los queratinocitos en la enfermedad cutánea de la queratosis.

25

Ejemplo biológico 9. Tinción con Oil Red O del tejido de la piel de hámsteres

Hámsteres machos a las 8-12 semanas de edad se tratan con vehículo o compuestos (0,01, 0,05 y 0,1 % en el vehículo) aplicando la loción en las orejas, el vehículo en la oreja izquierda y el compuesto en la oreja derecha QD durante 14 días (n = 4). Después de sacrificarlos mediante inhalación de CO₂, las orejas se montan en Compuesto O.C.T. y se seccionan congeladas a 5 µm (Leica CM1900). Los portaobjetos se tiñen usando el kit Oil Red O siguiendo las instrucciones del proveedor (Abeam). Los portaobjetos se contratiñen con hematoxilina de Mayer modificada (American MasterTech Scientific) y se sellan con Aqua-Mount (Lerner Laboratories). El área de tinción de las gotas de lípidos se cuantifica usando ImageJ (NIH).

30

35

Ejemplo biológico 10. Estudio de PK/IPD *in vivo* en ratones y hámsteres

PK/IPD de tejidos. Se trataron ratones C57BL/6 machos a las 8-12 semanas de edad con vehículo o compuestos (0,01, 0,05 y 0,1 % en vehículo) aplicando la loción sobre la piel de la espalda (n = 5). Los animales se sacrificaron usando inhalación de CO₂ a los 10, 30, 60, 180, 360 y 1440 minutos después del tratamiento y se tomó la piel para medir los niveles de compuestos y malonil-CoA. La piel con un peso aproximado de 100 mg se homogeneiza en 200 µl de TCA al 10 % y se centrifuga a 14.000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante (10 µl) se cargó en LC/MS para la cuantificación de compuestos y malonil-CoA.

40

45

Patrón PK. Se trataron ratones CD-1 cateterizados machos con el Compuesto 6 preparado en vehículo (DMSO al 5 % + Solutol al 10 % + PBS al 85 %, PH = 7,4) a dosis de 1 mg/kg para IV (5 ml/kg) o 5 mg/kg para PO (10 ml/kg). Se recogieron muestras de sangre (20 µl) a las 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis y se mezclaron con 60 µl de citrato de sodio 0,1 M. Tras la extracción usando acetonitrilo, las concentraciones sanguíneas del Compuesto 6 se cuantificaron por LC-MS/MS. Los parámetros PK se calcularon usando WinNonlin® 6.4.

50

Ejemplo biológico 11. Estudio PK en ratones para los compuestos de los Ejemplos 14 y 15

Los estudios farmacocinéticos se realizaron con ratones C57 machos. Los compuestos (Ejemplo 14 y Ejemplo 15) se formularon cada uno en DMSO al 5 % + Solutol HS 15 al 10 % + solución salina al 85 %, y se dosificaron a 1 mpk para inyección IV (5 ml/kg) y 10 mpk para sonda oral (10 ml/kg). Las muestras de plasma en diversos puntos temporales se cuantificaron con LC-MS. Los datos informados eran el promedio de tres ratones.

55

Las Tablas 1 y 2 a continuación muestran las concentraciones plasmáticas (ng/ml) y los parámetros PK del Ejemplo 14 en ratones C57 macho después de una inyección intravenosa de 1 mpk y una sonda PO de 10 mpk, respectivamente. La concentración plasmática (ng/ml) del compuesto ácido, Ejemplo 15, también se midió y se presenta a continuación.

60

Tabla 1. Concentración plasmática (ng/ml) y parámetros PK del Ejemplo 14 en ratones C57 macho después de inyección IV de 1 mpk

65

Tiempo (h)	Ejemplo 14		Ejemplo 15	
	Media	DT	Media	DT
0,08	1877	399	122	9
0,25	1085	199	161	22
0,50	521	153	107	12
1,00	199	126	55	16
2,00	30	41	16	12
4,00	4,4	ND	3.4	3.1
8,00	BLQ	ND	1.5	0.3
24,00	BLQ	ND	BLQ	ND
Parámetros PK				
Cl (ml/min/kg)	18,5		ND	
T _{1/2} (h)	0,32		ND	
MRT (h)	0,41		ND	
Vd (l/kg)	0,49		ND	

Tabla 2. Concentración de plasma (ng/ml) y parámetros PK del Ejemplo 14 en ratón macho C57 después de una sonda PO de 10 mpk

Tiempo (h)	Ejemplo 14		Ejemplo 15	
	Media	DT	Media	DT
0,25	3658	795	152	54
0,50	5966	4373	168	15
1,00	3156	1623	146	37
2,00	1006	551	84	17
4,00	345	207	43	8
8,00	125	64	23	6
24,00	BLQ	ND	2.1	ND
Parámetros PK				
C _{máx} (ng/ml)	6328		185	
T _{máx} (h)	0,42		0,58	
MRT (h)	1,6		3,1	
F (%)	88 %		ND	

- 5 Las Tablas 3 y 4 a continuación muestran las concentraciones plasmáticas (ng/ml) y los parámetros PK del Ejemplo 15 en ratones C57 macho después de 1 mpk de inyección IV y 10 mpk de sonda PO, respectivamente.

Tabla 3. Concentración de plasma (ng/ml) y parámetros PK del Ejemplo 15 en ratones C57 macho después de 1 mpk de inyección IV

Tiempo (h)	Ejemplo 15	
	Media	DT
0,08	3009	1273
0,25	414	158
0,50	95	56
1,00	28	11
2,00	6,6	1
4,00	BLQ	ND
8,00	BLQ	ND
24,00	BLQ	ND
Parámetros PK		
Cl (ml/min/kg)	23,3	
T _{1/2} (h)	0,29	
MRT (h)	0,11	
Vd (l/kg)	0,49	

10

Tabla 4. Concentración de plasma (ng/ml) y parámetros PK del Ejemplo 15 en ratones C57 macho después de 10 mpk de sonda PO

Tiempo (h)	Ejemplo 15	
	Media	DT
0,25	164	116
0,50	99	30
1,00	63	26
2,00	11	3
4,00	3,2	2

8,00	2	ND
24,00	BLQ	ND
Parámetros PK		
C _{máx} (ng/ml)		164
T _{max} (h)		0,25
MRT (h)		0,99
F (%)		1,7 %

Ejemplo biológico 12. Tratamiento crónico con inhibidores de la ACC para reducir los triglicéridos hepáticos en ratones C57BL/6J

5 Se trataron ratones macho C57BL/6J (Jackson Laboratory) de alrededor de 9 semanas de edad con vehículo (metilcelulosa al 0,5 % o PEG400) o el Ejemplo 14 (30 mg por kilogramo de peso corporal, solución de dosificación preparada en PEG400) y el Ejemplo 20 (20 mg por kilogramo de peso corporal, solución de dosificación preparada en metilcelulosa al 0,5 %) por sonda oral a -9:00 am, una vez al día durante 2 semanas. Las concentraciones del Ejemplo 14 y el Ejemplo 20 fueron de 15 mg/ml y 2 mg/ml, respectivamente. Los volúmenes de dosificación del Ejemplo 14 y el Ejemplo 20 fueron de 2 ml por kilogramo de peso corporal y 10 ml por kilogramo de peso corporal, respectivamente. Después de 14 días de tratamiento, los animales fueron sacrificados en CO₂ a las 2 horas después de la dosis y el hígado fue congelado y mantenido en hielo seco. Los TG hepáticos se midieron extrayendo los lípidos con cloroformo:metanol 2:1 (v/v) seguido de cuantificación con reactivo de triglicéridos Infinity™ (Thermo Scientific).

15 Los resultados mostrados en la FIG. 1 indican que los Ejemplos 14 y 20 redujeron los TG hepáticos en ratones C57BL/6J.

Tabla 5. Datos para algunos ejemplos

Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)							m-PK	PPB (h/m) %libre
	EA-CoA hACC 1	EA-CoA hACC 2	EA-CoA mACC	Malonil-en Sebo	CoA	LG-3T3	LG-Sebo		
1			3,7	41,5		1,3	10	93,3	
2			2,4			0,8	25	57,1	Cl: 46,5 ml/min/kg T _{1/2} 0,42 h F: 4,9 %
3			3,4			1,4		44,4	
4			11,3			27,7		148,3	
5			0,37						
6	36,2	31,2	0,34	47,4		21,9		2,5	Cl: 15,2 ml/min/kg T _{1/2} 0,50 h F: 53 %
7				6146					
8				442,1					
9				713,7					
10				675,9					
11				142					
12				3490					
13				2437					
15	27,5	33							
19	1117	740,2							
20	148	152							
21	295,6	221,2							
22	23,9	11,1							

20 Los datos en la Tabla 5 se obtuvieron siguiendo los procedimientos desvelados en esta solicitud y/o las técnicas convencionales conocidas en la materia. Las actividades de la enzima ACC se midieron de acuerdo con los Ejemplos biológicos 1 y 2; la malonil-CoA en sebocitos se midió de acuerdo con el Ejemplo biológico 4; el efecto sobre la lipogénesis de los adipocitos 3T3-L1 se midió de acuerdo con el Ejemplo biológico 7; el efecto sobre la lipogénesis de los sebocitos se midió de acuerdo con el Ejemplo biológico 5; el efecto sobre la proliferación de sebocitos se midió de acuerdo con el Ejemplo biológico 6; las PK de ratón se midieron de acuerdo con el Ejemplo biológico 10; y la unión a proteínas plasmáticas (humana o de ratón) se midieron por técnicas convencionales.

30 La presente invención se ha descrito anteriormente con la ayuda de bloques de construcción funcionales que ilustran la implementación de funciones específicas y sus relaciones. Los límites de estos bloques de construcción funcionales se han definido arbitrariamente en el presente documento para la conveniencia de la

descripción. Se pueden definir límites alternativos siempre que las funciones especificadas y sus relaciones se realicen adecuadamente.

5 Con respecto a los aspectos de la invención descritos como género, todas las especies individuales se consideran individualmente aspectos separados de la invención. Si los aspectos de la invención se describen como "que comprenden" una característica, también se contemplan realizaciones "que consisten en o que consisten esencialmente en" la característica.

10 La descripción anterior de las realizaciones específicas revelará tan completamente la naturaleza general de la invención para que otros puedan, aplicando el conocimiento dentro de los conocimientos en la técnica, modificar y/o adaptar fácilmente dichas realizaciones específicas para diversas aplicaciones, sin experimentación indebida, y sin apartarse del concepto general de la presente invención. Por lo tanto, dichas adaptaciones y modificaciones están destinadas a estar dentro del significado y el rango de equivalentes de las realizaciones descritas, en base a la enseñanza y orientación presentada en este documento. Debe entenderse que la fraseología o terminología en este documento tiene el propósito de descripción y no de limitación, de modo que la terminología o fraseología de la presente memoria descriptiva debe ser interpretada por el experto en la materia a la luz de las enseñanzas y la orientación.

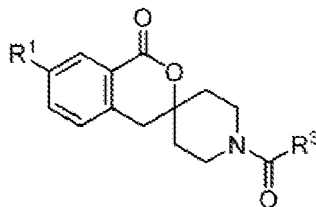
15 La amplitud y el alcance de la presente invención no deberían estar limitados por ninguna de las realizaciones ejemplares descritas anteriormente, sino que deberían definirse únicamente de acuerdo con las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

20 Todos los diversos aspectos, realizaciones y opciones descritos en este documento pueden combinarse en todas y cada una de sus variaciones como se define por las reivindicaciones anexas.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula Ia, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



Fórmula Ia,

en la que:

R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, $NR^{10}R^{11}$, $COOR^{12}$, $CONR^{13}R^{14}$, CN , $S(O)_nR^{15}$ u OR^{16} ;

en el que

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un alcanóilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalcanóilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, $COOR^{12}$ o $CONR^{13}R^{14}$;

R^{12} , R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

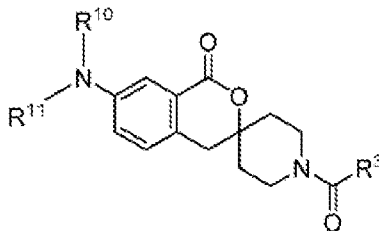
n es 0, 1 o 2;

R^{15} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido o $NR^{10}R^{11}$;

R^{16} es hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un alcanóilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalcanóilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido o $CONR^{13}R^{14}$;

y R^3 es un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, siempre que cuando R^1 sea hidrógeno, entonces R^3 no sea un fenilo opcionalmente sustituido.

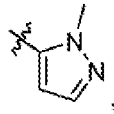
2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



Fórmula Ib,

en la que uno de R^{10} y R^{11} es un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

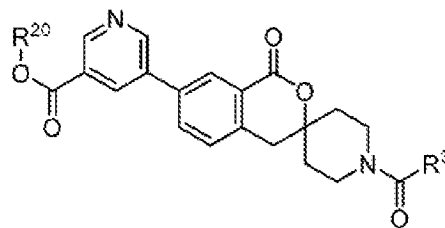
3. El compuesto de la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que uno de R^{10} y R^{11} es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que uno de R^{10} y R^{11} es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de 2 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano y alquilo C_{1-4} , o en el que uno de R^{10} y R^{11} es un pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-4} , o en el que uno de R^{10} y R^{11} es



y el otro de R¹ y R¹¹ es hidrógeno o metilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R¹ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, y opcionalmente en el que R¹ es un tetrazolilo o piridinilo opcionalmente sustituido, o R¹ es un piridinilo opcionalmente sustituido con un grupo de ácido carboxílico, o un grupo éster, o un grupo amida.

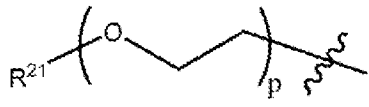
5. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene la Fórmula Ic, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



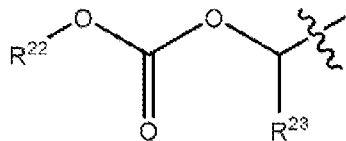
Fórmula Ic,

en la que R²⁰ es hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R²⁰ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o en el que R²⁰ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄, o en el que R²⁰ es

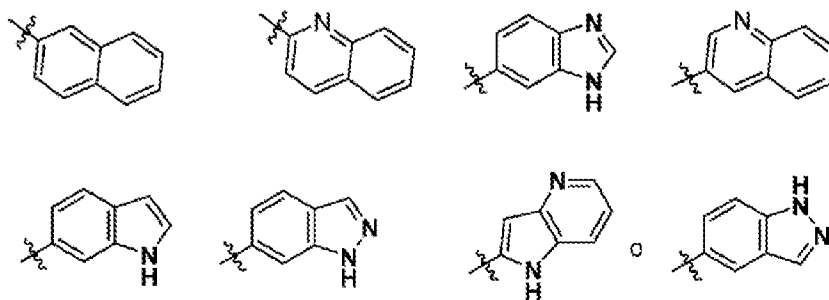


en el que p es un número entero de 1-500, y R²¹ es hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de oxígeno, o en el que R²⁰ es

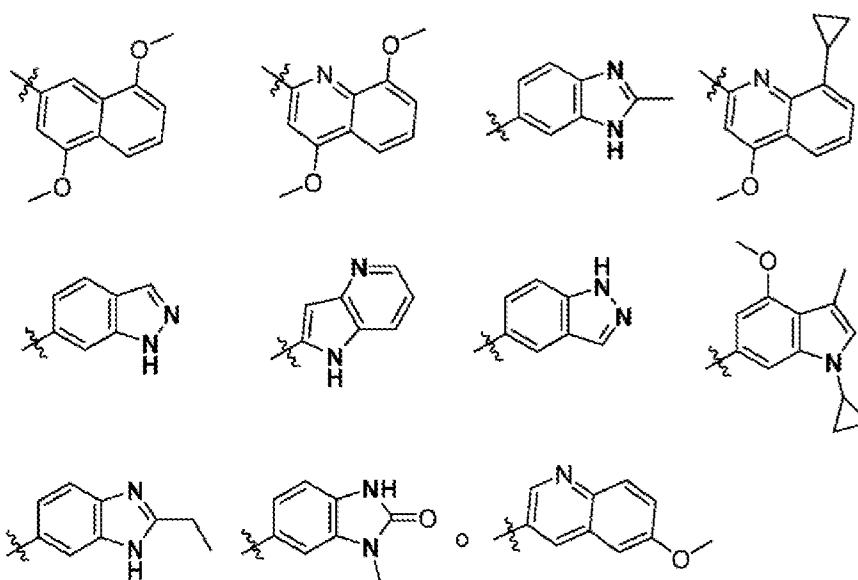


en el que R²² es un alquilo C₁₋₄, y R²³ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R³ es un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, opcionalmente en el que R³ es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido; aún más opcionalmente, en el que R³ es un naftilo, bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, indolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos y cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, aún más opcionalmente, en el que R³ es



5 cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi y ciclopropilo, aún más opcionalmente, en el que R³ es



8. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el
 10 compuesto es 1'-(4,8-dimetoxi-2-naftoil)-7-isopropilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona, 1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-7-isopropilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona, 1'-(4,8-dimetoxi-2-naftoil)-7-etilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona, 1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-7-etilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona, 1'-(4,8-dimetoxi-2-naftoil)-7-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)espiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona, 1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-7-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)espiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona,
 15 7-isopropil-1'-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)espiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona, 1'-(1H-indazol-5-carbonil)-7-isopropilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona, 7-isopropil-1'-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carbonil)espiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona, 1'-(1H-indazol-6-carbonil)-7-isopropilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona, 7-isopropil-1'-(6-metoxiquinolin-3-carbonil)espiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona, 1'-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-7-isopropilespiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona, 7-isopropil-1'-(3-metiloxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)espiro[isocroman-3,4'-piperidin]-1-ona, 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotinato de metilo, ácido 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotínico, 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotinato de 1-(etoxicarbonil)oxi)etilo, 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotinato de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etilo, 5-(1'-(4,8-dimetoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotinato de 2-(2-metoxietoxi)etilo, 5-(1'-(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotinato de metilo, ácido 5-(1'-(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotínico, 5-(1'-(1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1H-indol-6-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il)nicotinato de metilo, o ácido 5-(1'-(1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1H-indol-6-carbonil)-1-oxospiro[isocroman-3,4'-piperidin]-7-il) nicotínico.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Un procedimiento para inhibir una o más actividades en un sujeto que lo necesite, en el que la una o

- 5 más actividades se seleccionan entre actividades de acetil-CoA carboxilasas (ACC1 y/o ACC2), producción de malonil-CoA, lipogénesis, proliferación de sebocitos, proliferación de queratinocitos, proliferación de células (por ejemplo, adipocitos, melanocitos, queratinocitos, células escamosas, células de Merkel, células de Langerhans y células pluripotenciales de la piel) en la epidermis, la dermis y/o la hipodermis, diferenciación de fibroblastos a adipocitos en capas cutáneas y/o subcutáneas, inflamación y sus combinaciones, el procedimiento que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de la reivindicación 9.
- 10 11. Un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad aberrante de sebocitos y/o queratinocitos en un sujeto que lo necesite, el procedimiento que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de la reivindicación 9.
- 15 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que la enfermedad o trastorno es acné, seborrea, hiperplasia sebácea, queratosis seborreica, queratosis actínica, adenoma sebáceo, quiste sebáceo, carcinoma sebáceo, carcinoma de células escamosas, melanoma, rosácea fitosa, fibrofolículos en síndrome de Birt-Hogg-Dube, o una combinación de ambos, opcionalmente en el que el compuesto o la composición farmacéutica se administra al sujeto por vía tópica, opcionalmente en el que el compuesto es para su uso con una o más terapias adicionales efectivas para el tratamiento de la enfermedad o trastorno asociado con la actividad aberrante de sebocitos y/o queratinocitos, u opcionalmente en el que el compuesto es para su uso con un antibiótico o retinoide en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar el acné y/o la inflamación.
- 20 13. Un procedimiento para tratar la enfermedad del hígado graso no alcohólico en un sujeto que lo necesite, el procedimiento que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de la reivindicación 9.
- 25 14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la enfermedad del hígado graso no alcohólico es la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), o en el que el compuesto es para su uso con uno o más agentes adicionales en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la enfermedad del hígado graso no alcohólico, y opcionalmente en el que el uno o más agentes adicionales se seleccionan entre antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), inhibidores de caspasa, inhibidores de catepsina B, antagonistas de quimiocina CCR2, antagonistas de quimiocina CCR5, estimuladores de los canales de cloruro, solubilizantes de colesterol, inhibidores de la diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPPIV), agonistas del receptor farnesoide X (FXR), inhibidores de la galectina-3, agonistas del péptido similar al glucagón 1 (GLP1), precursores del glutatión, inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β -HSDI), antagonistas de IL- 1β , antagonistas de IL-6, agonistas de IL-10, antagonistas de IL-17, inhibidores ileales de los cotransportadores de ácidos biliares de sodio, análogos de leptina, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, estimuladores del gen LPL, inhibidores de la lisiloxidasa homóloga 2 (LOXL2), inhibidores de la PDE3, inhibidores de la PDE4, inhibidores de la fosfolipasa C (PLC), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de la proteína quinasa 2 asociada a Rho (ROCK2), inhibidores del transportador de glucosa de sodio-2 (SGLT2), inhibidores de la esteroil CoA desaturasa-1, agonistas del receptor de la hormona tiroidea β , inhibidores del ligando del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), inhibidores de la transglutaminasa, precursores del inhibidor de la transglutaminasa y sus combinaciones, y/o en el que el uno o más agentes adicionales se seleccionan entre ácido acetilsalicílico, alipogeno tiparvovec, aramchol, atorvastatina, BLX-1002, cenicriviroc, cobiprostone, colesvelam, emricasan, enalapril, GFT- 505, GR-MD-02, hidroclorotiazida, icosapentetil éster (ácido etil-eicosapentaenoico), IMM-124E, KD-025, linagliptina, liraglutida, mercaptamina, MGL-3196, ácido obeticólico, olesoxima, peg-ilodecakin, pioglitazona, PX-102, etabonato de remogliflozina, SHP-626, solitromicina, tipelukast, TRX-318, ácido ursodesoxicólico, VBY-376 y sus combinaciones.
- 30 15. Un procedimiento para tratar la obesidad y/o diabetes en un sujeto que lo necesite, el procedimiento que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de la reivindicación 9, y opcionalmente en el que el uno o más agentes adicionales en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la obesidad y/o la diabetes, y aún más opcionalmente en el que el uno o más agentes adicionales se seleccionan entre antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), inhibidores de caspasa, inhibidores de catepsina B, antagonistas de quimiocina CCR2, antagonistas de quimiocina CCR5, estimuladores de los canales de cloruro, solubilizantes de colesterol, inhibidores de la diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPPIV), agonistas del receptor farnesoide X (FXR), inhibidores de la galectina-3, agonistas del péptido similar al glucagón 1 (GLP1), precursores del glutatión, inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β -HSDI), antagonistas de IL- 1β , antagonistas de IL-6, agonistas de IL-10, antagonistas de IL-17, inhibidores ileales de los
- 35 40 45 50 55 60 65

5 cotransportadores de ácidos biliares de sodio, análogos de leptina, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, estimuladores del gen LPL, inhibidores de la lisiloxidasa homóloga 2 (LOXL2), inhibidores de la PDE3, inhibidores de la PDE4, inhibidores de la fosfolipasa C (PLC), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-
10 gamma, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de la proteína quinasa 2 asociada a Rho (ROCK2), inhibidores del transportador de glucosa de sodio-2 (SGLT2), inhibidores de la estearoil CoA desaturasa-1, agonistas del receptor de la hormona tiroidea β , inhibidores de ligandos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), inhibidores de transglutaminasa, precursores de los inhibidores de transglutaminasa y sus combinaciones, y/o en el que el uno o más agentes adicionales se seleccionan entre ácido acetilsalicílico, alipogeno tiparovec, aramchol, atorvastatina, BLX-1002, cenicriviroc, cobiprostona, colesevelam, emricasan, enalapril, GFT-505, GR-MD-02, hidroclorotiazida, icosapentetil éster (ácido etil-eicosapentaenoico), IMM-124E, KD-025, linagliptina, liraglutida, mercaptamina, MGL-3196, ácido obeticólico, olesoxima, peg-ilodecakin, pioglitazona, PX-102, etabonato de remogliflozina, SHP-626, solitromicina, tielukast, TRX-318, ácido ursodesoxicólico, VBY-376 y sus combinaciones.

FIG. 1

TG hepáticos después del tratamiento
de 2 semanas
(C57BL/6J delgados, n = A5)

