

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 963 841**

51 Int. Cl.:

C07D 309/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2018** **PCT/US2018/020747**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2018** **WO18161022**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2018** **E 18712343 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2023** **EP 3589636**

54 Título: **Procesos para preparar inhibidores de ACC y formas sólidas del mismo**

30 Prioridad:

03.03.2017 US 201762466915 P
01.09.2017 US 201762553300 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.04.2024

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

GEIER, MICHAEL;
HUMPHREYS, LUKE;
IKEMOTO, NORIHIRO;
LIEW, SEAN;
MORRISON, HENRY;
SCOTT, MARK E. y
VARGHESE, VIMAL

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 963 841 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

Procesos para preparar inhibidores de ACC y formas sólidas del mismo

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio bajo 35 U.S.C. §119(e) a la Solicitud Provisional de Estados Unidos Número 62/466,915, presentada el 3 de Marzo de 2017, y la Solicitud Provisional Número de EE.UU. 62/553,300, presentada el 1 de Septiembre de 2017.

CAMPO

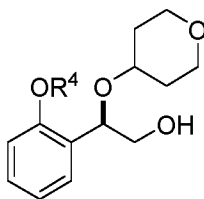
[0002] La presente descripción se refiere en general a la preparación de compuestos para tratar enfermedades mediadas por acetil-CoA carboxilasa ("ACC") y los productos intermedios preparados de este modo. También se incluyen formas sólidas de compuestos útiles para tratar enfermedades mediadas por ACC.

ANTECEDENTES

[0003] Los agentes terapéuticos que funcionan como inhibidores de ACC tienen el potencial de remediar o mejorar las vidas de pacientes que necesitan tratamiento para enfermedades o afecciones tales como trastornos metabólicos (tales como obesidad, enfermedad de hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica) (NASH)), cánceres, trastornos neurológicos y enfermedades infecciosas. US 2013/123231 proporciona dichos compuestos y procesos para prepararlos. Sin embargo, existe una necesidad de procesos mejorados o alternativos para preparar compuestos, así como formas sólidas adicionales de compuestos, para tratar enfermedades mediadas por ACC.

RESUMEN

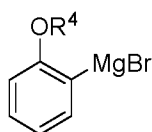
[0004] La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. En particular, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (J):



(J),

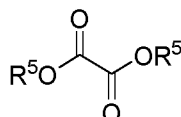
que comprende los pasos de:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (R):



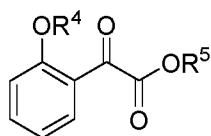
(R)

con un compuesto de fórmula (S):



(S)

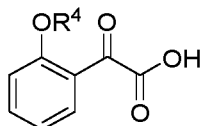
en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (P):



(P)

un solvato o un hidrato del mismo,

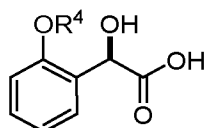
(b) poner en contacto un compuesto de fórmula (P), o un solvato o un hidrato del mismo, con una base en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (O):



(O)

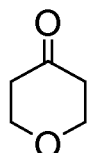
o una sal, un solvato o un hidrato de los mismos,

(c) poner en contacto un compuesto de fórmula (O), o una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, con un reductor y un catalizador en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (N):



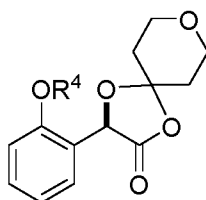
(N);

(d) poner en contacto un compuesto de fórmula (N) con un compuesto de fórmula (M):



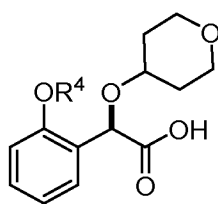
(M)

en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (L):



(L);

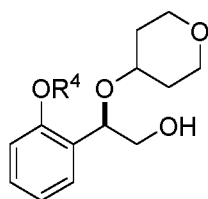
(e) poner en contacto un compuesto de fórmula (L) con un reductor en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (K):



(K);

y (f) poner en contacto un compuesto de fórmula (K) con un reductor en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (J);
donde R^4 es alquilo C_{1-3} y cada R^5 es independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un arilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

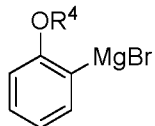
[0005] La presente invención también proporciona un método para preparar compuesto de fórmula (J):



(J),

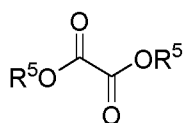
que comprende los pasos de:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (R):



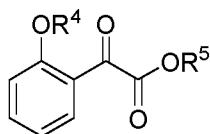
(R)

con un compuesto de fórmula (S):



(S)

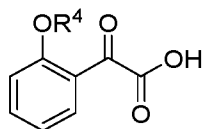
en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (P):



(P)

o un solvato o un hidrato del mismo,

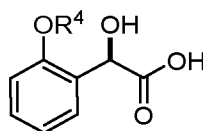
(b) poner en contacto un compuesto de fórmula (P), o un solvato o un hidrato del mismo, con una base en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (O):



(O)

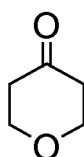
una sal, un solvato o un hidrato de los mismos,

(c) poner en contacto un compuesto de fórmula (O), o una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, con un reductor y un catalizador en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (N):



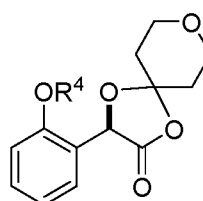
(N);

(d) poner en contacto un compuesto de fórmula (N) con un compuesto de fórmula (M):



(M)

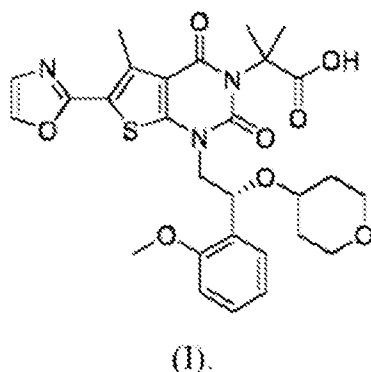
en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (L):



(L);

y (g) poner en contacto un compuesto de fórmula (L) con un reductor en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (J),
donde R^4 es alquilo C_{1-3} y cada R^5 es independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un arilo C_{1-6} opcionalmente sustituido

[0006] La presente descripción proporciona formas del Compuesto I o un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula:



[0007] Adicionalmente, la divulgación proporciona procesos para fabricar sales, co-cristales, solvatos, hidratos y análogos del Compuesto I. La presente divulgación proporciona procedimientos para preparar el Compuesto I o un compuesto de fórmula (I). Además, la presente descripción proporciona procedimientos para hacer que los análogos del Compuesto I y los intermedios sean útiles para los procedimientos para preparar el Compuesto I o análogos o formas del mismo.

[0008] La presente descripción también se refiere a diversas formas cristalinas o amorfas del Compuesto I o una sal, un cocrystal, un solvato o un hidrato del mismo, procesos de preparación del Compuesto I y sus diversas formas cristalinas o amorfas, composiciones farmacéuticas comprendiendo diversas formas cristalinas o amorfas del Compuesto I o una sal, un cocrystal, un solvato o un hidrato del mismo, y métodos para usar tales formas o composiciones farmacéuticas. Los compuestos que tienen estructuras descritas por uno o más de las fórmulas (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I), (J), (K), (L), (M), (N), (O), (P), (R), (S), (T), (U), (V) u otras fórmulas o compuestos divulgados en la presente (por ejemplo, compuestos numerados A-1, A-2, B-1, B-2, C-1, D-1, E-1, E-2, G-1, H-1, J-1, K-1, L-1, N-1, O-1, P-1, R-1, S-1, T-1, U-1, V-1, etc.) pueden referirse a una sal, un co-cristal, un solvato o un hidrato del mismo. Se proporcionan aquí formas cristalinas o amorfas de compuestos que tienen estructuras descritas por una o más de las fórmulas (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I), (J), (K), (L), (M), (N), (O), (P), (R), (S), (T), (U), (V), u otras fórmulas o compuestos descritos en la presente (por ejemplo, compuestos numerados A-1, A-2, B-1, B-2, C-1, D-1, E-1, E-2, G-1, H-1, J-1, K-1, L-1, N-1, O-1, P-1, R-1, S-1, T-1, U-1, V-1, etc.)

[0009] Además, la presente descripción describe los compuestos que se preparan mediante los procesos o etapas descritos en este documento. Adicionalmente, la divulgación proporciona una composición que comprende los compuestos preparados por los procesos o etapas descritos en este documento. Además, la divulgación proporciona usos de los compuestos preparados por los procesos o etapas descritos en este documento en la fabricación de medicamentos que tratan enfermedades mediadas por ACC.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0010]

La FIG. 1 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la Forma I Colina del Compuesto I.

La FIG. 2 muestra una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC por sus siglas en inglés) de la Forma I Colina del Compuesto I.

La FIG. 3 muestra un análisis termogravimétrico (TGA por sus siglas en inglés) de la Forma I Colina del Compuesto I.

La FIG. 4 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la Forma I Dietilamina del Compuesto I.

La FIG. 5 muestra el diagrama elipsoidal de desplazamiento atómico de la Forma I Dietilamina del Compuesto I.

La FIG. 6 muestra una curva calorimétrica de barrido diferencial (DSC por sus siglas en inglés) de la Forma I Dietilamina del Compuesto I.

La FIG. 7 muestra un análisis termogravimétrico (TGA por sus siglas en inglés) de la Forma I Dietilamina del Compuesto I.

La FIG. 8 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la Forma I N,N-Dibenciletilendiamina del Compuesto I.

La FIG. 9 muestra una curva calorimétrica de barrido diferencial (DSC por sus siglas en inglés) de la Forma I N,N-Dibenciletilendiamina del Compuesto I.

La FIG. 10 muestra un análisis termogravimétrico (TGA por sus siglas en inglés) de la Forma I N,N-Dibenciletilendiamina del Compuesto I.

La FIG. 11 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la Forma I Etanolamina del Compuesto I.

La FIG. 12 muestra una curva calorimétrica de barrido diferencial (DSC por sus siglas en inglés) de la Forma I Etanolamina del Compuesto I.

La FIG. 13 muestra un análisis termogravimétrico (TGA por sus siglas en inglés) de la Forma I Etanolamina del Compuesto I.

La FIG. 14 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la Forma IX del Compuesto I.

La FIG. 15 muestra una curva calorimétrica de barrido diferencial (DSC por sus siglas en inglés) de la Forma IX del Compuesto I.

La FIG. 16 muestra un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma IX del Compuesto I.

La FIG. 17 muestra una sorción dinámica de vapor (DVS por sus siglas en inglés) de la Forma IX del Compuesto I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones y parámetros generales

[0011] La siguiente descripción establece métodos ejemplares, parámetros y similares. Sin embargo, debe reconocerse que dicha descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente divulgación, sino que se proporciona como una descripción de las realizaciones ejemplares.

[0012] Como se usan en la presente descripción, las siguientes palabras, frases y símbolos generalmente pretenden tener los significados que se exponen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indica lo contrario.

[0013] Un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono. Un guión al frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que se requiera químicamente o estructuralmente, el orden en que se escribe o nombra un grupo químico no indica ni implica direccionalidad.

[0014] El prefijo "C_{u-v}" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquiloC₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0015] La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en este documento incluye (y describe) realizaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro per se. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En ciertas otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Por ejemplo, cuando se utiliza en el contexto de mediciones cuantitativas, el término "aproximadamente" se referiría a la cantidad indicada $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$. Además, el término "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia al "compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

[0016] "Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada no ramificada o ramificada. Como se usa en este documento, alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquiloC₁₋₂₀), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquiloC₁₋₈), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquiloC₁₋₆), o 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquiloC₁₋₄). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra por nombre químico o se identifica por fórmula molecular, se pueden abarcar todos los isómeros posicionales que tienen ese número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" incluye n-butilo (es decir, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), sec-butilo (es decir $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), isobutilo (es decir $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) y terc-butilo (es decir, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); y "propilo" incluye n-propilo (es decir $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) e isopropilo (es decir $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

[0017] "Alqueno" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenoC₂₋₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenoC₂₋₈), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenoC₂₋₆), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenoC₂₋₄). Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (incluidos 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

[0018] "Alquino" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinoC₂₋₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinoC₂₋₈), de 2 a 6 átomos de

carbono (es decir, alquínilo_{C₂₋₆}) o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquínilo_{C₂₋₄}). El término "alquínilo" también incluye aquellos grupos que tienen un triple enlace y un doble enlace.

[0019] "Alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-". Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno.

[0020] "Acilo" se refiere a un grupo -C(=O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en este documento. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo y benzoilo.

[0021] "Amido" se refiere tanto a un grupo "C-amido" que se refiere al grupo -C(=O)NRyRz como a un grupo "N-amido" que se refiere al grupo -NRyC(=O)Rz, en donde Ry y Rz se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0022] "Amino" se refiere al grupo NRyRz donde Ry y Rz se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0023] "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples anillos (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) que incluye sistemas fusionados. Como se usa en este documento, arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo_{C₆₋₂₀}), 6 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo_{C₆₋₁₂}) o átomos del anillo de 6 a 10 átomos de carbono (es decir, arilo_{C₆₋₁₀}). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. Arilo, sin embargo, no abarca ni se solapa de ninguna manera con heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo están fusionados con un anillo heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo.

[0024] "Carbamoilo" se refiere tanto a un grupo "O-carbamoilo" que se refiere al grupo -O-C(O)NRyRz como a un grupo "N-carbamoilo" que se refiere al grupo -NRyC(O)ORz, en el que Ry y Rz se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0025] "Carboxilo" se refiere a -C(O)OH.

[0026] "Éster carboxílico" se refiere a -OC(O)R y -C(O)OR, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en este documento.

[0027] "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene un anillo único o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillos fusionados, puenteados y espiro. El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalquénilo (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un doble enlace). Como se usa en este documento, cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo_{C₃₋₂₀}), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo_{C₃₋₁₂}), 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo_{C₃₋₁₀}), de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo_{C₃₋₈}), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo_{C₃₋₆}). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0028] "Halógeno" o "halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se definió anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo se sustituye con más de un halógeno, se puede hacer referencia usando un prefijo correspondiente al número de restos de halógeno unidos. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo (-CHF₂) y trifluorometilo (-CF₃).

[0029] "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente grupo heteroatómico. El término "heteroalquilo" incluye una cadena saturada no ramificada o ramificada que tiene carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden reemplazarse independientemente con el mismo o diferente grupo heteroatómico. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero sin limitación, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -NRCH₃ y -CH₂NRCH₃, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Como se usa en este documento, heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono; y 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo.

[0030] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene un único anillo, múltiples anillos o múltiples anillos condensados, con uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en este documento, heteroarilo incluye de 1 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo_{C₁₋₂₀}), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo_{C₃₋₁₂}) o átomos del anillo de 3 a 8 átomos de carbono (es decir, heteroarilo_{C₃₋₈}); y 1 a 5 heteroátomos, 1 a 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo, o

1 heteroátomo en el anillo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. El heteroarilo no abarca ni se solapa con el arilo como se definió anteriormente.

5 **[0031]** "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un grupo alquilo cíclico no aromático insaturado, con uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en este documento, "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a anillos que están saturados o parcialmente saturados a menos que se indique lo contrario, por ejemplo, en algunas realizaciones "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a anillos que están parcialmente saturados donde se especifica. El término "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" incluye grupos
10 heterocicloalquenilo (es decir, el grupo heterociclilo que tiene al menos un doble enlace). Un heterociclilo puede ser un anillo simple o anillos múltiples en donde los anillos múltiples pueden estar condensados, puenteados o espiro. Como se usa en este documento, heterociclilo tiene 2 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicliloC₂₋₂₀), 2 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicliloC₂₋₁₂), 2 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicliloC₂₋₁₀), De 2 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicliloC₂₋₈), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicliloC₃₋₁₂), de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicliloC₃₋₈) o de 3 a 6 anillos de carbono (es decir, heterocicliloC₃₋₆); que tiene de 1 a 5 heteroátomos en el anillo, 1 a 4 heteroátomos en el anillo, 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo, o 1 heteroátomo en el anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los
15 ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidino y morfolinilo. Como se usa en el presente documento, el término "puente-heterociclilo" se refiere a un residuo cíclico de cuatro a diez miembros conectado a dos átomos no adyacentes del heterociclilo con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) residuos cíclicos de cuatro a diez miembros que tiene al menos un heteroátomo donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en este documento, "puente-heterociclilo" incluye sistemas de anillo bicíclico y tricíclico. También como se usa en este documento, el término "espiro-heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo en el que un heterociclilo de tres a diez miembros tiene uno o más anillos adicionales, en donde el uno o más anillos adicionales son
20 cicloalquilo de tres a diez miembros o heterociclilo de tres a diez miembros, donde un solo átomo de uno o más anillos adicionales es también un átomo del heterociclilo de tres a diez miembros. Los ejemplos del espiro-heterociclilo incluyen sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, tales como 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo y 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptanilo.

30 **[0032]** "Sulfonilo" se refiere al grupo S(O)₂R, donde R es alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

[0033] Se pueden usar ciertos nombres químicos alternativos usados comúnmente. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede denominarse un grupo "alquilenilo" o un grupo
35 "alquilenilo", un grupo "arilenilo" o un grupo "arilenil", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando las combinaciones de grupos se denominan aquí como un residuo, por ejemplo, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual el residuo está unido al resto de la molécula.

[0034] Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias donde ocurre dicho evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. Además, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado pueden o no ser reemplazados por un residuo distinto de hidrógeno.

[0035] El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplazan con uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxílico, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona o combinaciones de los mismos. La inclusión de polímeros o estructuras indefinidas similares a las definidas mediante la definición de sustituyentes con más sustituyentes añadidos ad infinitum (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que está sustituido a su vez con un grupo arilo sustituido, que está sustituido además con un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no está prevista para este documento. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones
45 seriales en los compuestos descritos en este documento es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos están limitados a arilo ((arilo sustituido)arilo sustituido) arilo sustituido. De forma similar, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos de flúor o heteroarilo que tienen dos átomos de oxígeno en el anillo adyacentes). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos por los expertos en la técnica. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos aquí. Por ejemplo, el término "arilo sustituido" incluye, pero no se limita a, "alquilarilo". Salvo que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente
50 sustituido, cualquier sustituyente del grupo no está sustituido por sí mismo.

[0036] En algunas realizaciones, el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, halo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En realizaciones adicionales, "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halo, oxo e hidroxilo; "Heterociclilo sustituido" se refiere a un grupo heterociclilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo,
65

alcoxi, halo, oxo e hidroxilo; "Arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alcoxi y ciano; "Heteroarilo sustituido" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halo, alquilo, haloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alcoxi y ciano y "sulfonilo sustituido" se refiere a un grupo $-S(O)_2R$, en el que R es sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En otras realizaciones, el uno o más sustituyentes pueden estar adicionalmente sustituidos con halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otras realizaciones, los sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido.

10 **[0037]** "Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

15 **[0038]** Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren únicamente en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio.

[0039] "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

20 **[0040]** Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

25 **[0041]** La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn Ingold Prelog R S. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se designan (+) o (-) según la dirección (dextro o levorotatoria) en la que ellos rotan sobre el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D de sodio.

30 **[0042]** Algunos de los compuestos existen como isómeros tautoméricos. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, los expertos en la técnica entienden que los compuestos comprenden tautómeros tanto de amida como de ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

35 **[0043]** Cualquier fórmula o estructura dada en este documento, también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitado a 40 2H (deuterio, D), 3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Se incorporan diversos compuestos marcados isotópicamente de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo aquellos con isótopos radiactivos tales como 3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, las técnicas de detección o de formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o emisión de fotón único tomografía computarizada (SPECT), incluyendo ensayos de distribución tisular de sustrato de drogas o o en el 45 tratamiento radiactivo de pacientes.

[0044] La descripción también incluye compuestos descritos en la presente memoria en los que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono está/están reemplazados por deuterio, en donde n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos exhiben resistencia incrementada al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de 50 cualquier compuesto descrito en la presente memoria cuando se administra a un mamífero, particularmente un ser humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Efectos del isótopo de deuterio en estudios del metabolismo de fármacos", Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 524 - 527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

55 **[0045]** Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades de DMPK (metabolismo del fármaco y farmacocinética) mejoradas, relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo*, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios 60 de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta descripción y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en el compuesto descrito en este documento.

65

[0046] La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta descripción, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) pretende representar deuterio.

[0047] En muchos casos, los compuestos de esta descripción son capaces de formar "sales" ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino o carboxilo o grupos similares a los mismos.

[0048] Las sales de adición de bases se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, aminas di(alquil sustituidas), aminas tri(alquil sustituidas), alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, aminas di(alquenil) sustituidas, aminas tri(alquenil) sustituidas, cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenil aminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, aril aminas, diaril aminas, triaril aminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di- y tri-aminas mixtas donde al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico y similares. También se incluyen aminas en las que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Las aminas son de estructura general $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$, en donde las aminas monosustituidas tienen 2 de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno, las aminas disustituidas tienen 1 de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno, mientras que las aminas trisustituidas no tienen ninguno de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno. R^{30} , R^{31} y R^{32} se seleccionan de una variedad de sustituyentes tales como hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico y similares. Las aminas mencionadas anteriormente se refieren a los compuestos en los que uno, dos o tres sustituyentes en el nitrógeno se enumeran en el nombre. Por ejemplo, el término "cicloalquenilamina" se refiere a cicloalquenil-NH₂, en donde "cicloalquenilo" es como se define aquí. El término "diheteroarilamina" se refiere a NH(heteroaril)₂, en el que "heteroarilo" es como se define aquí y así sucesivamente. Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietil amina, tri (iso-propil) amina, tri (n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

[0049] Las sales de adición de ácido se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

[0050] En algunos casos, la "sal" de un compuesto dado es una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, alquil aminas sustituidas, di (alquil sustituido) aminas, tri (alquil sustituido) aminas, aminas de alquenilo, aminas dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di (alquenil sustituido) aminas, tri aminas (alquenilo sustituido), mono, di o tri cicloalquilo aminas, mono, di o tri arilaminas o aminas mixtas, etc. Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetil amina, dietil amina, tri (iso-propil) amina, tri (n-propil) amina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

[0051] Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

[0052] El término "co-cristal" se refiere a un complejo molecular de un Compuesto I ionizado o no ionizado (o cualquier otro compuesto descrito en este documento) y uno o más formadores de co-cristal no ionizado (tal como una sal farmacéuticamente aceptable) conectado a través de interacciones no covalentes.

[0053] El término "solvato" se refiere a una forma cristalina con una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente incorporado en la estructura cristalina. De forma similar, el término "hidrato" se refiere específicamente a una forma cristalina con una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua incorporada en la estructura cristalina.

[0054] El término "condiciones de reacción" pretende referirse a las condiciones físicas y/o ambientales bajo las cuales se desarrolla una reacción química. El término "en condiciones suficientes para" o "en condiciones de reacción suficientes para" pretende referirse a las condiciones de reacción bajo las cuales puede tener lugar la reacción química deseada. Los ejemplos de condiciones de reacción incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: temperatura de reacción, disolvente, pH, presión, tiempo de reacción, relación molar de reactivos, presencia de una base o ácido, o catalizador, radiación, concentración, etc. Las condiciones de reacción pueden nombrarse después de la reacción química particular en la que se emplean las condiciones, tales como, condiciones de acoplamiento, condiciones de hidrogenación, condiciones de acilación, condiciones de reducción, etc. Las condiciones de reacción para la mayoría de las reacciones son generalmente conocidas por los expertos en la técnica o puede obtenerse fácilmente de la literatura. Pueden encontrarse condiciones de reacción ejemplares suficientes para realizar las transformaciones químicas proporcionadas en este documento a lo largo de, y en particular, los ejemplos a continuación. También se contempla que las condiciones de reacción pueden incluir reactivos además de los enumerados en la reacción específica.

[0055] El término "reactivo" se refiere a una sustancia o compuesto que se puede agregar para provocar una reacción química.

[0056] El término "catalizador" se refiere a una sustancia química que permite que una reacción química proceda a una velocidad generalmente más rápida o en diferentes condiciones (tales como a una temperatura más baja) que las que de otro modo serían posibles.

[0057] El término "reductor" o "agente reductor" se refiere a un reactivo utilizado para la adición de hidrógeno a una molécula. Ejemplos de agentes reductores incluyen gas hidrógeno (H₂) y reactivos de hidruro tales como borohidruros, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) y superhidruro. Otros ejemplos de agentes reductores son como se describen en el presente documento.

[0058] El término "grupo saliente" se refiere a un átomo o grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como especie estable que lleva consigo los electrones de enlace. Los ejemplos no limitantes de un grupo saliente incluyen, halo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanesulfonilo, (4-bromo-benceno) sulfonilo, (4-nitro-benceno) sulfonilo, (2-nitro-benceno)-sulfonilo, (4-isopropil-benceno) sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)-sulfonilo, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfonilo, (4-tercbutil-benceno)sulfonilo, bencenosulfonilo, (4-metoxibenceno)sulfonilo, y similares.

[0059] El término "hidroxinitrilasa" o "oxinitrilasa" o "hidroxinitrilo liasa" o "acetona cianohidrina liasa" se refiere a una enzima que cataliza la reacción química: acetona cianohidrina \rightleftharpoons cianuro + acetona.

[0060] El término "nitrilasa" se refiere a una enzima que cataliza la hidrólisis de nitrilos a ácidos carboxílicos y amoníaco.

[0061] El término "cetoreductasa" (también conocido como "carbonilreductasa" o "alcohol deshidrogenasa") se refiere a una enzima que cataliza la reducción de una cetona.

[0062] El término "número de clasificación de enzima" o "número de Comisión de Enzima" se refiere al esquema de clasificación numérica para enzimas basado en las reacciones químicas que catalizan.

[0063] Además, las abreviaturas como se usan en la presente memoria tienen los significados respectivos de la siguiente manera:

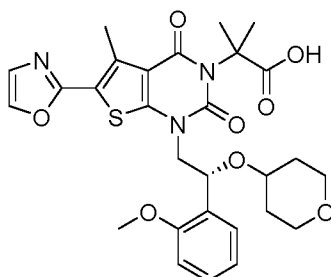
| | |
|------|---|
| °C | Grados Celsius |
| Ac | Acetato |
| aq | Acuoso |
| ASK1 | Cinasa 1 reguladora de señal de apoptosis |
| br | amplio |
| Bu | Butilo |
| Cp | pentametilciclopentadienilo |
| CYM | cimena |
| d | Doblete |
| DCM | Diclorometano |
| DMF | Dimetilformamida |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |

(continuación)

| | |
|--------------------|--|
| °C | Grados Celsius |
| Equiv/equiv. | Equivalentes |
| Et | Etilo |
| EtOAc | Etil acetato |
| EtOH | Etanol |
| g | Gramo |
| h | Hora |
| HPLC | Cromatografía líquida de alta presión |
| Hz | Hertz |
| iPr | Isopropilo |
| J | Constante de acoplamiento |
| KHMDS | bis(trimetilsilil)amida de potasio |
| KOEt | Etóxido de potasio |
| KOMe | Metóxido de potasio |
| KO ^t Bu | t-butóxido de potasio |
| m | Multiplete |
| M | Molar |
| Me | Metilo |
| MeOH | Metanol |
| Mg or mg | Miligramo |
| MHz | Mega hertz |
| min(s) | Minuto(s) |
| mL | Mililitro |
| Mmol or mmol | Milimol |
| MTBE | Metil- <i>tert</i> -butil éter |
| N | Normal |
| NMP | N-Metil-2-pirrolidona |
| NMR | Resonancia magnética nuclear |
| P-CYM | Para cimena |
| q | cuarteto |
| rpm | Revoluciones por minuto |
| s | Singlete |
| t | Triplete |
| t-Bu | <i>tert</i> -Butilo |
| TGA-MS | Análisis termogravimétrico/Espectrometría de masas |
| THF | Tetrahidrofurano |
| UPLC | Cromatografía líquida de alto rendimiento |
| V or vol | Volúmen (mL/g) |
| Wt or w | Peso |
| δ | Desplazamiento químico |
| μL | Microlitro |

Compuestos y procesos

[0064] El compuesto I puede ser referido por la fórmula (I):



(I)

o su nombre químico de ácido (R)-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico. La patente de los Estados Unidos N° 8.969.557 describe que el Compuesto I exhibe actividad inhibidora de ACC. En la presente descripción, los compuestos pueden presentarse en forma

de estructuras químicas o nombres. A modo de ejemplo, el Compuesto I puede nombrarse utilizando ChemBioDraw Ultra 10.0 y se debe entender que se pueden usar otros nombres para identificar compuestos de la misma estructura. Otros compuestos o radicales pueden nombrarse con nombres comunes o nombres sistemáticos o no sistemáticos. Los compuestos también se pueden nombrar usando otros sistemas y símbolos de nomenclatura que se reconocen comúnmente en la técnica de la química, incluyendo, por ejemplo, Chemical Abstract Service (CAS) y Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).

[0065] Los presentes procesos se pueden realizar usando métodos descritos en la presente memoria y modificaciones rutinarias de los mismos que serán evidentes dada la descripción en la presente memoria y métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas de este documento. La síntesis de compuestos típicos descritos en este documento, por ejemplo, compuestos que tienen estructuras descritas por uno o más de fórmula (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I), (J), (K), (L), (M), (N), (O), (P), (R), (S), (T), (U), (V) u otras fórmulas o compuestos divulgados en la presente (por ejemplo, compuestos numerados A-1, A-2, B-1, B-2, C-1, D-1, E-1, E-2, G-1, H-1, J-1, K-1, L-1, N-1, O-1, P-1, R-1, S-1, T-1, U-1, V-1, etc.), se pueden lograr como se describe en los siguientes ejemplos. Si está disponible, los reactivos se pueden comprar comercialmente, por ejemplo, de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

[0066] Las realizaciones típicas de los compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden sintetizarse usando los esquemas de reacción generales descritos a continuación. Será evidente dada la descripción en este documento que los esquemas generales se pueden alterar mediante la sustitución de los materiales de partida por otros materiales que tienen estructuras similares para dar como resultado productos que son correspondientemente diferentes. A continuación se incluyen descripciones de síntesis para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios generalmente se pueden determinar por inspección. Los materiales de partida se obtienen típicamente de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones de la presente descripción, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará aparente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en este documento.

[0067] Los compuestos de esta descripción se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando, por ejemplo, los siguientes procedimientos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el disolvente utilizado, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

[0068] Además, como será evidente para los expertos en la técnica, 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, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y P. G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley, Nueva York, y las referencias citadas en este documento.

[0069] Además, los compuestos de esta descripción pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del alcance de esta descripción, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales, y similares.

[0070] Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles en proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.), Bachem (Torrance, California, EE. UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE. UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compuestos, Volumes 1-5, y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

[0071] Los términos "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refieren a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con el mismo (que incluye, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), dietil éter, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente descripción son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo en un gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

[0072] En cada uno de los esquemas ejemplares, puede ser ventajoso separar productos de reacción entre sí y/o a partir de materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (de aquí en adelante se separan) al grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican extracción multifásica, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; pequeña escala analítica; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía de capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de capa delgada de pequeña escala y cromatografía ultrarrápida.

[0073] Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse o hacer que de otro modo sea separable un producto deseado, material de partida sin reaccionar, reacción por producto o similar. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres de corona, reactivos de extracción de iones líquidos/líquidos (LIX), o similar.

[0074] La selección de los métodos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifásica, y similares. Un experto en la técnica aplicará las técnicas más probables para lograr la separación deseada.

[0075] Se puede obtener un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Stereochemistry of Carbon Compuestos, (1962) por EL Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, CH, (1975) J. Chromatogr., 113, 3) 283 - 302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la divulgación se pueden separar y aislar por cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con quiral reactivos de derivatización, separación de los diastereómeros, y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

[0076] Bajo el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas o co-cristales por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que tienen funcionalidad ácida, como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas o co-cristales pueden inducirse a separarse mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

[0077] Alternativamente, mediante el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compuestos, John Wiley & Sons, Inc., página 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de la separación de los diastereómeros y la hidrólisis para producir el sustrato enantioméricamente enriquecido libre. Un método para determinar la pureza óptica implica fabricar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, (-) cloroformiato de mentilo en presencia de éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α - (trifluorometil) fenilo (Jacob III. 1982) J. Org. Chem. 47: 4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN para la presencia de los dos diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase normal y de fase inversa siguiendo los métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., WO 96/15111). Mediante el método (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989) WJ Lough, Ed. Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513: 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante métodos utilizados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, como la rotación óptica y el dicroísmo circular.

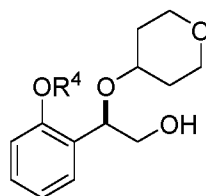
[0078] Como se describe en el presente documento, se proporcionan procesos para preparar un compuesto de fórmula (I), formas o análogos del mismo. Sin estar limitados por ninguna hipótesis, las formas o análogos del Compuesto I pueden exhibir propiedades adecuadas, que incluyen y no se limitan a ser potentes y exhiben perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados, para tratar la condición mediada por ACC.

[0079] A modo de ejemplo, una forma de Compuesto I puede referirse a una sal, un co-cristal, un solvato o un hidrato del Compuesto I. Por ejemplos adicionales, un análogo del Compuesto I puede referirse a un compuesto de fórmula (F) o el Compuesto F.

[0080] Compuestos que tienen estructuras descritas por uno o más de fórmula (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I), (J), (K), (L), (M), (N), (O), (P), (R), (S), (T), (U), (V) u otras fórmulas o compuestos descritos en la presente memoria (p. ej.,

compuestos numerados A-1, A-2, B-1, B-2, C-1, D-1, E-1, E-2, G-1, H-1, J-1, K-1, L-1, N-1, O-1, P-1, R-1, S-1, T-1, U-1, V-1, etc.) pueden referirse a una sal, un co-cristal, un solvato o un hidrato del mismo. Como se describe en el presente documento, en este documento se proporcionan formas cristalinas o amorfas de compuestos que tienen estructuras descritas por una o más de fórmula (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I), (J), (K), (L), (M), (N), (O), (P), (R), (S), (T), (U), (V), u otras fórmulas o compuestos descritos en la presente (por ejemplo, compuestos numerados A-1, A-2, B-1, B-2, C-1, D-1, E-1, E-2, G-1, H-1, J-1, K-1, L-1, N-1, O-1, P-1, R-1, S-1, T-1, U-1, V-1, etc.)

[0081] La presente invención proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula (J):

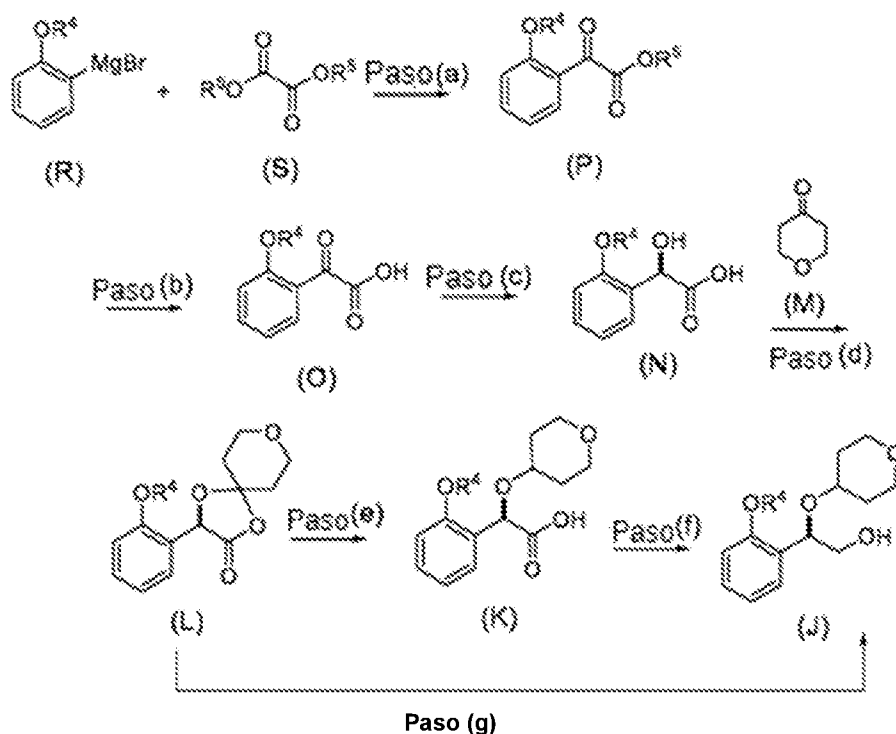


(J),

donde R^4 es alquilo C_{1-3} .

[0082] El esquema 3 representa una síntesis ejemplar de un compuesto de fórmula (J) y se puede llevar a cabo de acuerdo con las realizaciones descritas en este documento.

Esquema 3



[0083] En algunas formas de realización, R^4 es metilo o etilo. En algunas formas de realización, R^4 es metilo. En algunas formas de realización, R^4 es etilo. En algunas formas de realización, R^4 es propilo.

[0084] En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, R^4 es un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^4 es un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con halógeno. En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, un compuesto de fórmula (M) puede intercambiarse con un compuesto de fórmula $R^{20}C(O)R^{21}$, en donde cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, o R^{20} y R^{21} junto con el carbono para a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros. En tales realizaciones, se pueden conseguir análogos correspondientes de los compuestos de fórmula (L), (K) y (J).

[0085] En algunas formas de realización, cada R^5 es independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un arilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, cada R^5 es independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, cada R^5 es independientemente un arilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, cada R^5 es independientemente alquilo C_{1-3} . En algunas formas de realización, cada R^5 es independientemente metilo. En algunas formas de realización, cada R^5 es independientemente etilo. En algunas formas de realización, cada R^5 es independientemente propilo.

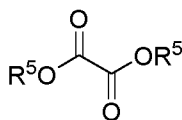
[0086] En algunas formas de realización, un método para preparar el compuesto de fórmula (J) comprende los pasos de:

(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (R):



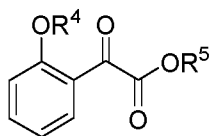
(R)

con un compuesto de Fórmula (S):



(S)

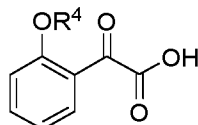
bajo condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (P):



(P)

o un solvato o un hidrato del mismo,

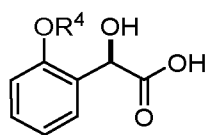
(b) poner en contacto un compuesto de fórmula (P), o un solvato o un hidrato del mismo, con una base en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (O):



(O)

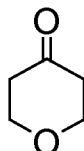
o una sal, un solvato o un hidrato del mismo,

(c) poner en contacto un compuesto de fórmula (O), o una sal, un solvato o un hidrato del mismo, con un agente reductor y un catalizador en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (N):



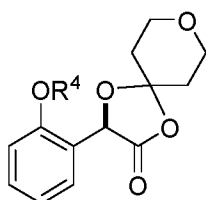
(N),

(d) poner en contacto un compuesto de fórmula (N) con un compuesto de fórmula (M):



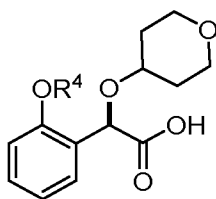
(M)

en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (L):



(L).

[0087] En algunas formas de realización, el método para preparar el compuesto de fórmula (J) comprende además:
(e) poner en contacto un compuesto de fórmula (L) con un agente reductor en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (K):



(K)

y (f) poner en contacto un compuesto de fórmula (K) con un agente reductor en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (J).

[0088] En algunas formas de realización, el método para preparar el compuesto de fórmula (J) comprende además:
(g) poner en contacto un compuesto de fórmula (L) con un agente reductor en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (J).

[0089] En algunas formas de realización, un compuesto de fórmula (R) es preparado según las condiciones de Grignard conocidas en la técnica, tal como se describe en Alorati et al., Organic Process Research and Development, 2012, 16 (12), pp. 1947. -1952.

[0090] En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (a) del esquema 3 comprenden un disolvente, en el que el disolvente es THF, 2-metiltetrahydrofurano, dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter, THF/tolueno, metil ter-butil éter, ciclopentilmetiléter o dimetiléter. En algunas formas de realización, el solvente es THF. En algunas formas de

realización, las condiciones de reacción de la etapa (a) del esquema 3 comprenden una temperatura de aproximadamente 40 °C y aproximadamente 0 °C. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (a) del esquema 3 comprenden una temperatura de aproximadamente -20 °C.

5 **[0091]** En algunas formas de realización, la etapa (b) del esquema 3 comprende además formar una sal de un compuesto de fórmula (O).

[0092] En algunas formas de realización, la etapa (b) del esquema 3 comprende una etapa de hidrólisis para formar un compuesto de fórmula (O), y opcionalmente seguido de una conversión de sal para formar una sal de un compuesto de fórmula (O). En algunas formas de realización, la hidrólisis y la conversión de sal se pueden realizar simultáneamente (por ejemplo, como una síntesis de un solo recipiente). En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa de hidrólisis de la etapa (b) comprenden una base. En algunas formas de realización, la base es KOH, NaOH, LiOH, CsOH, K₃PO₄, K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃ o Cs₂CO₃. En algunas formas de realización, la base es NaOH. En algunas formas de realización, la base es KOH. En algunas condiciones, las condiciones de reacción de la etapa de hidrólisis de la etapa (b) comprenden un disolvente, en el que el disolvente es THF, metanol, etanol, alcohol isopropílico, éter dimetilico, éter ciclopentil metílico, dioxano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butilo éter, agua o mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el solvente es THF. En algunas formas de realización, el solvente es una mezcla de etanol y THF. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa de hidrólisis de la etapa (b) comprenden una temperatura de aproximadamente 15 °C y aproximadamente 40 °C. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa de hidrólisis de la etapa (b) comprenden una temperatura de aproximadamente 0 °C. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa de hidrólisis de la etapa (b) comprenden, después de la adición de la base, un ácido. En algunas formas de realización, el ácido es HCl, H₂SO₄ o ácido cítrico. En algunas formas de realización, el ácido es HCl.

[0093] En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la conversión de sal del paso (b) comprenden una base. En algunas formas de realización, la base es terc-butóxido de potasio, KOH, K₃PO₄, K₂CO₃, KHMDS, KOEt, KOMe, KH o KHCO₃. En algunas formas de realización, la base es terc-butóxido de potasio. En algunas condiciones, las condiciones de reacción de la conversión de sal de la etapa (b) comprenden un disolvente, en el que el disolvente es acetato de etilo, acetato de isopropilo, THF, acetonitrilo, alcohol isopropílico, 2-metiltetrahidrofurano, éter ciclopentil metílico, éter terc-butílico de metilo, acetona, diclorometano, 2-butanol, agua o mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el solvente es acetato de etilo.

[0094] En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (c) del esquema 3 comprenden un agente reductor. En algunas formas de realización, el reductor es ácido fórmico y trietil amina o alcohol isopropílico e hidróxido de potasio. En algunas formas de realización, el reductor es ácido fórmico y trietil amina. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (c) del Esquema 3 comprenden un catalizador. En algunas formas de realización, el catalizador es (R,R) -Ts-DENEB (cloro {N - [(1R, 2R) -1,2-difenil-2- (2- (4-metilbenciloxi) etilamino) -etil] - 4-metilbenceno sulfonamida (cloro) rutenio (II)}; TsDPEN (N- (4-toluenosulfonil) -1,2-difeniletildiamina), DPEN (1,2-difeniletildiamina), o TosNapEN (N- (4-toluenosulfonil) -1,2-di (1-naftil) etildiamina), con [RuCl₂ (p-CYM)] 2; DPEN (1,2-difeniletildiamina), DNEN-HCl (1,2-dinaftalen-1-ylethane-1,2-diamina, dihidrocloruro), DPEN (Me) (N, N'-dimetil-1,2-difenil- 1,2-etildiamina), DMeODPEN-HCl (1,2-bis (4-metoxifenil) etano-1,2-diamina dihidrocloruro), o DOHDPEN (2,2' - (1,2-diaminoetano-1,2- diil) difenol) con [RhCl₂ (Cp)] 2; o TsDPEN, DPEN, DNEN-HCl, DMesEN-HCl (1,2-bis (2,4,6-trimetilfenil) -1,2-etanodiamina, dihidrocloruro), TosNapEN, TsDMesEN (N- [2-amino-1, 2-bis (2,4,6-trimetilfenil) etil] -4-metilbencenosulfonamida), o DOHDPEN con [IrCl₂ (Cp)] 2. Los ligandos descritos en la presente memoria se pueden referir por otros nombres conocidos en la técnica, y la quiralidad apropiada del ligando se puede elegir para conseguir el producto quiral apropiado. En algunas formas de realización, el catalizador es (R, R) -Ts-DENEB.

[0095] En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (c) del esquema 3 comprenden H₂ y un catalizador que incluye, pero no se limita a, los descritos en Xie y col., Synthesis 2015, 47, 460-471. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (c) del Esquema 3 comprenden un disolvente, en el que el disolvente es dimetilformamida o alcohol isopropílico. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (c) del Esquema 3 comprenden una temperatura de aproximadamente 20 °C aproximadamente 80 °C. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (c) del Esquema 3 comprenden una temperatura de aproximadamente 50 °C.

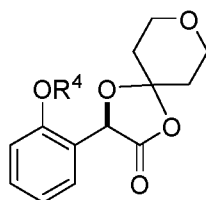
55 **[0096]** En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (d) del esquema 3 comprenden un ácido de Lewis. En algunas formas de realización, el ácido de Lewis es BF₃-THF, BF₃-Et₂O y otros reactivos BF₃ estabilizados análogos, triflato de Scandio (III) y otros triflatos de metal lantánido, ácido triflico, ácido canforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico o p-toluenosulfonato de piridinio. En algunas formas de realización, el ácido de Lewis es BF₃-THF. En algunas condiciones, las condiciones de reacción de la etapa (d) del Esquema 3 comprenden un disolvente seleccionado entre metil terc-butil éter, 2-metiltetrahidrofurano, dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter, dioxano, dimetil éter, metil tert-butil éter ("MTBE"), ciclopentilmetiléter, THF, tolueno o diclorometano. En algunas formas de realización, el disolvente es MTBE. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (d) del Esquema 3 comprenden una temperatura de aproximadamente -20 °C aproximadamente 45 °C. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (d) del esquema 3 comprenden una temperatura de aproximadamente 0 °C.

[0097] En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (e) del esquema 3 comprenden un agente reductor. En algunas formas de realización, el reductor es cloruro de terc-butilmagnesio (t-BuMgCl), trietilsilano, triisopropilsilano, tripropilsilano, trifenilsilano, trisobutilsilano, TMDS (1,1,3,3-tetrametildisiloxano) o borohidruro de sodio. En algunas formas de realización, el reductor es cloruro de tert-butilmagnesio. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (e) del Esquema 3 comprenden además un ácido de Lewis. En algunas formas de realización, el ácido de Lewis es BF₃-THF, BF₃-Et₂O, ZrCl₄, TiCl₄, t-BuMgCl con LiCl, o t-BuMgCl con TiCl₄. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (e) del Esquema 3 comprenden un disolvente seleccionado de THF, 2-metiltetrahydrofurano ("MeTHF"), diglima, dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter, dibutiléter, DCM, MTBE, tolueno, dioxano, ciclopentilmetiléter y mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el solvente es una mezcla de DCM y MeTHF; DCM, MTBE y MeTHF; o dibutiléter, DCM y MeTHF. En algunas formas de realización, el solvente es una mezcla de DCM y MeTHF. En algunas formas de realización, el solvente es MeTHF. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (e) del Esquema 3 comprenden una temperatura de aproximadamente -70 °C a aproximadamente 30 °C. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (e) del esquema 3 comprenden una temperatura de aproximadamente 10 °C.

[0098] En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (f) del esquema 3 comprenden un agente reductor. En algunas formas de realización, el reductor es BF₃-THF/NaBH₄, BF₃-Et₂O/NaBH₄, hidruro de litio y aluminio, complejo de borano-sulfuro de dimetilo, BH₃-THF, u otros reactivos BH₃ estabilizados análogos. En algunas formas de realización, el reductor es BF₃-THF/NaBH₄. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (f) del Esquema 3 comprenden un disolvente seleccionado de THF, MeTHF, ciclopentilmetiléter, MTBE, dioxano, dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter, dibutiléter, tolueno y mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el solvente es THF. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (f) del Esquema 3 comprenden una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (f) del Esquema 3 comprenden una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 20 °C.

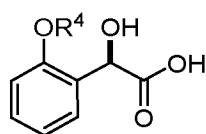
[0099] En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (g) del esquema 3 comprenden un agente reductor. En algunas formas de realización, el reductor es BF₃-THF/NaBH₄ o BF₃-Et₂O/NaBH₄. En algunas formas de realización, el reductor es BF₃-THF/NaBH₄. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (f) del Esquema 3 comprenden un ácido de Lewis. En algunas formas de realización, el ácido de Lewis es BF₃-Et₂O. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (g) del Esquema 3 comprenden un disolvente seleccionado entre diglima, THF, MeTHF, dimetiléter, dioxano u otros disolventes de glime. En algunas formas de realización, el solve es diglyme. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (g) del esquema 3 comprenden una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (g) del Esquema 3 comprenden una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C.

[0100] Algunas realizaciones proporcionadas en este documento se dirigen a métodos para preparar un compuesto de fórmula (L):



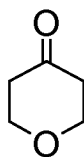
(L),

que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (N):



(N),

con un compuesto de fórmula (M):

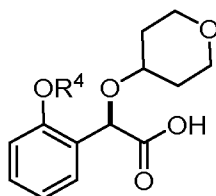


(M),

bajo condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (L),
y R^4 es como se define aquí.

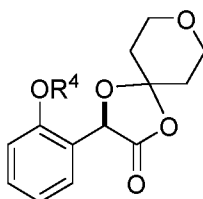
[0101] En algunas formas de realización, las condiciones de reacción para preparar un compuesto de fórmula (L) comprenden un ácido de Lewis. En algunas formas de realización, el ácido de Lewis es BF_3 -THF, BF_3 - Et_2O y otros reactivos BF_3 estabilizados análogos, triflato de Scandium (III) y otros triflatos de metal lantánido, ácido triflico, ácido canforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico o p-toluenosulfonato de piridinio. En algunas formas de realización, el ácido de Lewis es BF_3 -THF. En algunas condiciones, las condiciones de reacción comprenden un disolvente seleccionado de metil terc-butil éter, 2-metiltetrahydrofurano, dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter, dioxano, dimetil éter, MTBE, ciclopentil metil éter, THF, tolueno o diclorometano. En algunas formas de realización, el disolvente es MTBE. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción comprenden una temperatura de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}C$ a aproximadamente $45\text{ }^{\circ}C$. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción comprenden una temperatura de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}C$.

[0102] Algunas realizaciones proporcionadas en este documento se dirigen a métodos para preparar un compuesto de fórmula (K):



(K)

que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (L):



(L),

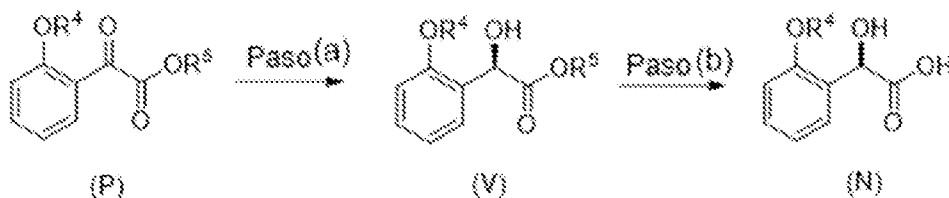
con un agente reductor en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (K),
y R^4 es como se define aquí.

[0103] En algunas formas de realización, las condiciones de reacción para preparar un compuesto de fórmula (K) comprenden un agente reductor. En algunas formas de realización, el reductor es cloruro de terc-butilmagnesio ($t\text{-BuMgCl}$), trietilsilano, triisopropilsilano, tripropilsilano, trifenilsilano, triisobutilsilano, TMDS (1,1,3,3-tetrametildisiloxano) o borohidruro de sodio. En algunas formas de realización, el reductor es cloruro de tert-butilmagnesio. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción comprenden además un ácido de Lewis. En algunas formas de realización, el ácido de Lewis es BF_3 -THF, BF_3 - Et_2O , $ZrCl_4$, $TiCl_4$, $t\text{-BuMgCl}$ con $LiCl$, o $t\text{-BuMgCl}$ con $TiCl_4$. En algunas condiciones, las condiciones de reacción comprenden un disolvente seleccionado de THF, MeTHF, diglima, dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter, dibutiléter, DCM, MTBE, tolueno, dioxano, ciclopentilmetiléter y mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el solvente es una mezcla de DCM y MeTHF; DCM, MTBE y MeTHF; o dibutiléter, DCM y MeTHF. En algunas formas de realización, el solvente es una mezcla de DCM y MeTHF. En algunas formas de realización, el solvente es MeTHF. En algunas formas de realización,

las condiciones de reacción comprenden una temperatura de aproximadamente -70 °C a aproximadamente 30 °C. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción comprenden una temperatura de aproximadamente 10 °C.

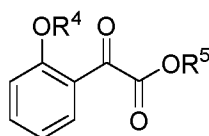
[0104] El esquema 5 representa una síntesis alternativa ejemplar de un compuesto de fórmula (N) y se puede llevar a cabo de acuerdo con las realizaciones descritas en este documento.

Esquema 5



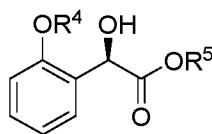
[0105] Algunas realizaciones proporcionan un método para preparar un compuesto de fórmula (N) que comprende:

(a) Poner en contacto un compuesto de fórmula (P):



(P)

o un solvato o hidrato del mismo, con una cetoreductasa en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (V):



(V)

y (b) poner en contacto un compuesto de fórmula (V) con una base en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (N), donde R⁴ es alquilo C₁₋₃ y R⁵ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un arilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

[0106] En algunas formas de realización, R⁴ es metilo o etilo. En algunas formas de realización, R⁴ es metilo. En algunas formas de realización, R⁴ es etilo. En algunas formas de realización, R⁴ es propilo.

[0107] En algunas formas de realización, R⁵ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un arilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R⁵ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R⁵ es un arilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R⁵ es alquilo C₁₋₃. En algunas formas de realización, R⁵ es metilo. En algunas formas de realización, R⁵ es etilo. En algunas formas de realización, R⁵ es propilo.

[0108] En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (a) del Esquema 5 comprenden una cetoreductasa (también conocida como carbonilreductasa o alcohol deshidrogenasa). En algunas formas de realización, la cetoreductasa utiliza un cofactor de nicotinamida (NAD⁺, NADH, NADP⁺, NADPH) como reductor. En algunas formas de realización, la cetoreductasa puede ser cualquier enzima oxidorreductasa alternativa. Se puede usar una gama de preparaciones de la enzima, que incluyen, pero no se limitan a, enzima purificada, lisado de células en bruto, lisado celular clarificado, célula completa, CLEA, CLEC, o inmovilizado sobre soporte sólido. En algunas formas de realización, la cetoreductasa es una cetoreductasa (dependiente de NADH o NADPH) de Almac Cred Kit. En algunas formas de realización, la cetoreductasa es una cetoreductasa (dependiente de NADH o NADPH) de Codexis Kred Kit. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (a) del Esquema 5 comprenden un sistema de reciclado de co-factor. Se

puede usar una variedad de sistemas de reciclaje de cofactores de nicotinamida. Se puede usar una celda completa como sistema de reciclado de co-factor con enzimas endógenas presentes; un sistema de reciclaje basado en sustrato puede usarse, por ejemplo, con alcohol isopropílico; o puede usarse un sistema de reciclaje de sustrato basado en enzimas tal como formiato y formiato deshidrogenasa, fosfito y fosfito deshidrogenasa, NADH oxidasa o NADPH oxidasa. Las enzimas de reciclado de co-factor pueden co-expresarse con la cetoreductasa o expresarse por separado y añadirse a la mezcla de reacción. En algunas formas de realización, el sistema de reciclaje de co-factor es la enzima Glucosa Deshidrogenasa y la glucosa.

[0109] En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (a) del Esquema 5 comprenden un disolvente. En algunas formas de realización, el solvente es un solvente que solubiliza el material de partida. Los ejemplos no limitantes del disolvente incluyen dimetilsulfóxido, N, N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, isopropanol, etanol, metanol, metil ter-butil éter o tetrahidrofurano. En algunas formas de realización, el disolvente es dimetilsulfóxido. En algunas formas de realización, el disolvente se usa en combinación con tampón. El tampón puede depender de la enzima utilizada y puede tener un pH de 1 a 12. En algunas formas de realización, el tampón es maleato, fosfato, citrato, formiato, succinato, acetato, propionato, piperazina, MES, etanolamina, carbonato, MOPSO, imidazol, HEPES, BES, TES, MOPS, MOBS, TAPSO, trietanolamina, pirofosfato, HEPPSO, POPSO, Trizma, HEPPS, HEPBS, TAPS, AMPD, TABS, AMPSO, taurina, borato, CHES, hidróxido de amonio, metilamina, piperidina, CAPS y CABS. En algunas formas de realización, el tampón es fosfato de potasio (pH 7). En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (a) del Esquema 5 comprenden una temperatura de hasta aproximadamente 80 °C y pueden depender de la termoestabilidad de la enzima utilizada. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción comprenden temperatura ambiente.

[0110] En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (b) del esquema 5 comprenden una base. En algunas formas de realización, la base es KOH, NaOH, LiOH, CsOH, K₃PO₄, K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, Cs₂CO₃ u otra base inorgánica. En algunas formas de realización, la base es NaOH. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (b) del Esquema 5 comprenden un disolvente, en el que el disolvente es metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetiléter, ciclopentilmetiléter, dioxano, MeTHF, MTBE, agua y mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el solvente es etanol y agua. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (b) del esquema 5 comprenden una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 40 °C. En algunas formas de realización, las condiciones de reacción de la etapa (b) del esquema 5 comprenden una temperatura de aproximadamente 0 °C.

Formas del Compuesto I

[0111] Como se describió en general previamente, la presente divulgación proporciona formas de realización cristalinas o amorfas del Compuesto I o sales, co-cristales, solvatos o hidratos de los mismos. Como se describe en el presente documento, la forma cristalina de una sal o co-cristal del Compuesto I es la Forma I Colina del Compuesto I, la Forma I del Compuesto I Formilamina, la Forma I del Compuesto I N, N-dibenciletilendiamina, la Forma I Etanolamina del Compuesto I, o la Forma IX del Compuesto I. Se proporcionan también una forma amorfa de una sal o co-cristal del Compuesto I como se describe en este documento.

Forma I Colina del Compuesto I

[0112] La presente descripción proporciona, como se describe en el presente documento, una sal de colina o co-cristal del Compuesto I ("Forma I Colina del Compuesto I") que tiene una forma cristalina caracterizada por un difractograma de polvo de rayos X que comprende picos a 5.0, 7.8, y 9.4 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ, como se determina en un difractómetro que usa radiación Cu-Kα a una longitud de onda de 1.5406 Å. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 17.6, 21.3 y 23.9 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 11.0, 16.4 y 20.5 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

[0113] Como se describe en el presente documento, una sal de colina o co-cristal del Compuesto I ("Forma I Colina del Compuesto I") que tiene una forma cristalina caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos a 5.0, 7.8 y 9.4 ° 2θ ± 0.1 ° 2θ, como se determina en un difractómetro que usa radiación Cu-Kα a una longitud de onda de 1.5406 Å. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 17.6, 21.3 y 23.9 ° 2θ ± 0.1 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 11.0, 16.4 y 20.5 ° 2θ ± 0.1 ° 2θ.

[0114] Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I Colina comprende al menos uno o más picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y 23.9 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos dos picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y 23.9 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos tres picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y 23.9 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos cuatro picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y 23.9 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos cinco picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y 23.9 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos seis picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y 23.9 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ. Como se

describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos siete picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y $23.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos ocho picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y $23.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende cada uno de los siguientes picos: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y $23.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$.

[0115] Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I Colina comprende al menos uno o más picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos dos picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos tres picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos cuatro picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos cinco picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos seis picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos siete picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende al menos ocho picos de: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Colina del Compuesto I comprende cada uno de los siguientes picos: 5.0, 7.8, 9.4, 11.0, 16.4, 17.6, 20.5, 21.3 y $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$.

[0116] Como se describe en el presente documento, la Forma I Colina del Compuesto I se caracteriza por una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 73°C y una endoterma a aproximadamente 195°C . Como se describe en el presente documento, la curva de DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

Forma I Dietilamina del Compuesto I

[0117] La presente descripción proporciona una sal de dietilamina o co-cristal del Compuesto I ("Forma I Dietilamina del Compuesto I") que tiene una forma cristalina caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos a 6.5, 8.5, y $21.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, como se determina en un difractómetro que usa radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1.5406 Å. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 9.7, 11.5 y $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 21.1, 22.8 y $27.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

[0118] Como se describe en el presente documento, una sal de dietilamina o co-cristal del Compuesto I ("Forma I Dietilamina del Compuesto I") que tiene una forma cristalina se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos a 6.5, 8.5 y $21.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$, como se determina en un difractómetro que usa radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1.5406 Å. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 9.7, 11.5 y $12.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 21.1, 22.8 y $27.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$.

[0119] Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos uno o más picos de: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos dos picos de: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos tres picos de: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos cuatro picos de: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos cinco picos de: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos seis picos de: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos siete picos de: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos ocho picos de: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende cada uno de los siguientes picos: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$.

[0120] Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos uno o más picos de: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos dos picos de: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos tres picos de: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos cuatro picos de: 6.5, 8.5, 9.7, 11.5, 12.0, 21.1, 21.6, 22.8 y $27.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Como se describe en el presente

documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos cinco picos de: 6,5, 8,5, 9,7, 11,5, 12,0, 21,1, 21,6, 22,8 y 27,7 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos seis picos de: 6,5, 8,5, 9,7, 11,5, 12,0, 21,1, 21,6, 22,8 y 27,7 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos siete picos de: 6,5, 8,5, 9,7, 11,5, 12,0, 21,1, 21,6, 22,8 y 27,7 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende al menos ocho picos de: 6,5, 8,5, 9,7, 11,5, 12,0, 21,1, 21,6, 22,8 y 27,7 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Dietilamina del Compuesto I comprende cada uno de los siguientes picos: 6,5, 8,5, 9,7, 11,5, 12,0, 21,1, 21,6, 22,8 y 27,7 °2θ ± 0,1 °2θ.

10 **[0121]** Como se describe en el presente documento, la Forma I Dietilamina del Compuesto I se caracteriza por una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 135 °C y una endoterma a aproximadamente 171 °C. Como se describe en el presente documento, la curva de DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

15 *Forma I del Compuesto I N,N-dibenciletilendiamina*

[0122] La presente divulgación proporciona, Como se describe en el presente documento, una sal de N, N-dibenciletilendiamina o co-cristal del Compuesto I ("Forma I del Compuesto I N, N-dibenciletilendiamina") que tiene una forma cristalina caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos a 4,7, 5,6 y 14,0 °2θ ± 0,2 °2θ, como se determina en un difractómetro que usa radiación Cu-Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 7,0, 16,9 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 8,7, 10,7 y 17,8 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

25 **[0123]** Como se describe en el presente documento, una sal de N, N-dibenciletilendiamina o cocrystal del Compuesto I ("Forma I del Compuesto I N, N-dibenciletilendiamina") que tiene una forma cristalina caracterizada por un difractograma de rayos X que comprende picos a 4,7, 5,6 y 14,0 °2θ ± 0,1 °2θ, como se determina en un difractómetro que usa radiación Cu-Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 7,0, 16,9 y 19,6 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 8,7, 10,7 y 17,8 °2θ ± 0,1 °2θ.

[0124] Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I del compuesto I N, N-dibenciletilendiamina comprende al menos uno o más picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I del Compuesto I N, N-dibenciletilendiamina comprende al menos dos picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I del Compuesto I N, N-dibenciletilendiamina comprende al menos tres picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I del Compuesto I N, N-dibenciletilendiamina comprende al menos cuatro picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I del Compuesto I N, N-dibenciletilendiamina comprende al menos cinco picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I del Compuesto I N, N-dibenciletilendiamina comprende al menos seis picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I del Compuesto I N, N-dibenciletilendiamina comprende al menos siete picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I del Compuesto I N, N-dibenciletilendiamina comprende al menos ocho picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I del Compuesto I N, N-dibenciletilendiamina comprende cada uno de los siguientes picos: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,2 °2θ.

50 **[0125]** Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I N,N-Dibenciletilendiamina del Compuesto I comprende al menos uno o más picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I N,N-Dibenciletilendiamina del Compuesto I comprende al menos dos picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I N,N-Dibenciletilendiamina del Compuesto I comprende al menos tres picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I N,N-Dibenciletilendiamina del Compuesto I comprende al menos cuatro picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I N,N-Dibenciletilendiamina del Compuesto I comprende al menos cinco picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I N,N-Dibenciletilendiamina del Compuesto I comprende al menos seis picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I N,N-Dibenciletilendiamina del Compuesto I comprende al menos siete picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I N,N-Dibenciletilendiamina del Compuesto I comprende al menos ocho picos de: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I N,N-Dibenciletilendiamina del Compuesto I comprende cada uno de los siguientes picos: 4,7, 5,6, 7,0, 8,7, 10,7, 14,0, 16,9, 17,8 y 19,6 °2θ ± 0,1 °2θ.

[0126] Como se describe en el presente documento, la Forma I del Compuesto I N, N-dibenciletilendiamina se caracteriza por una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 81 °C. Como se describe en el presente documento, la curva de DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 9.

Forma I Etanolamina del Compuesto I

[0127] La presente descripción proporciona una sal de etanolamina o co-cristal del Compuesto I ("Forma I Etanolamina del Compuesto I") que tiene una forma cristalina caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos a 5,4, 7,2, y 10,0 °2θ ± 0,2 °2θ, como se determina en un difractómetro que usa radiación Cu-Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 15,4, 19,1 y 20,7 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

[0128] Como se describe en el presente documento, una sal de etanolamina o co-cristal del Compuesto I ("Forma I Etanolamina del Compuesto I") que tiene una forma cristalina se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos a 5,4, 7,2 y 10,0 °2θ ± 0,1 °2θ, como se determina en un difractómetro que usa radiación Cu-Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 15,4, 19,1 y 20,7 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,1 °2θ.

[0129] Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos uno o más picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos dos picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos tres picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos cuatro picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos cinco picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos seis picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos siete picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos ocho picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende cada uno de los siguientes picos: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,2 °2θ.

[0130] Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos uno o más picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos dos picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos tres picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos cuatro picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos cinco picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos seis picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos siete picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende al menos ocho picos de: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma I Etanolamina del Compuesto I comprende cada uno de los siguientes picos: 5,4, 7,2, 10,0, 15,4, 19,1, 20,7, 21,6, 23,4 y 28,3 °2θ ± 0,1 °2θ.

[0131] Como se describe en el presente documento, la Forma I Etanolamina del Compuesto I se caracteriza por una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 22 °C y una endoterma a aproximadamente 133 °C. Como se describe en el presente documento, la curva de DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 12.

Forma IX del Compuesto I

[0132] La presente descripción proporciona una forma cristalina del Compuesto I denominada "Forma IX del Compuesto I". En algunas formas, una forma cristalina de la Forma IX del Compuesto I se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los picos a 7,2, 7,8 y 14,8 °2θ ± 0,2 °2θ, como se determina en un difractómetro que usa radiación Cu-Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además

picos a 19,8, 23,1 y 25,5 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 16,8, 20,8 y 22,6 °2θ ± 0,2 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 14.

5 **[0133]** Como se describe en el presente documento, la Forma IX del Compuesto I que tiene una forma cristalina se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos a 7,2, 7,8 y 14,8 °2θ ± 0,1 °2θ, como se determina en un difractómetro usando Cu- Radiación Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 19,8, 23,1 y 25,5 °2θ ± 0,1 °2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma comprende además picos a 16,8, 20,8 y 22,6 °2θ ± 0,1 °2θ.

10 **[0134]** Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos uno o más picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos dos picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos tres picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos cuatro picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos cinco picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos seis picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos siete picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos ocho picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende cada uno de los siguientes picos: 2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ.

[0135] Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos uno o más picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,1 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos dos picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,1 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos tres picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,1 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos cuatro picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,1 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos cinco picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,1 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos seis picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,1 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos siete picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,1 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende al menos ocho picos de: 7,2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,1 ° 2θ. Como se describe en el presente documento, el difractograma de la Forma IX del Compuesto I comprende cada uno de los siguientes picos: 2, 7,8, 14,8, 16,8, 19,8, 20,8, 22,6, 23,1 y 25,5 ° 2θ ± 0,1 ° 2θ.

[0136] Como se describe en el presente documento, la Forma IX del Compuesto I se caracteriza por una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 85 °C. Como se describe en el presente documento, la curva de DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 15.

Usos, formulación, administración y composiciones farmacéuticamente aceptables

50 **[0137]** Se proporciona también una composición que comprende un compuesto de esta descripción o una sal, éster o sal farmacéuticamente aceptable del éster del mismo y un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Se proporcionan también una composición que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria, o una sal o co-cristal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 **[0138]** Se proporcionan también una composición que comprende una forma cristalina o amorfa del Compuesto I como se describe en este documento. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta divulgación es tal que es efectiva para inhibir de forma mensurable ACC, en una muestra biológica o en un paciente. Como se describe en el presente documento, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta descripción es tal que es efectiva para inhibir de forma mensurable ACC, en una muestra biológica o en un paciente. Como se describe en el presente documento, una composición de esta divulgación se formula para la divulgación a un paciente que necesita dicha composición. Como se describe en el presente documento, una composición de esta divulgación se formula para administración oral a un paciente.

60 **[0139]** El término "compuesto", como se usa en la presente memoria, significa un inhibidor de ACC como se describe en el presente documento (que incluye, pero no se limita a, el Compuesto I), o una forma sólida del mismo. Como se describe en el presente documento, el término "compuesto" como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un inhibidor de ACC como se describe en el presente documento (que incluye, pero no se limita a, el Compuesto I), o una sal o forma sólida del mismo.

[0140] Como se describe en el presente documento, el término "compuesto" como se usa en este documento, significa un intermediario útil para la síntesis de un inhibidor de ACC como se describe en la presente memoria, o una sal o forma sólida del mismo.

[0141] Como se describe en el presente documento, un compuesto es el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se describe en el presente documento, un compuesto es el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable o un co-cristal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0142] Se proporcionan también una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de una sal o cocrystal del Compuesto I y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se describe en el presente documento, la forma cristalina de una sal o co-cristal del Compuesto I es Forma I Colina del Compuesto I, Forma I Dietilamina del Compuesto I, Forma I *N,N*-dibenciletilendiamina del Compuesto I, Forma I Etanolamina del Compuesto I, o Forma IX del Compuesto I.

[0143] Se refieren también a composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina del Compuesto I como se describe en este documento. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 95% del Compuesto I está en una forma cristalina como se describe en este documento. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 95% del Compuesto I está en Forma I Colina del Compuesto I. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 95% del Compuesto I está en Forma I Dietilamina del Compuesto I. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 95% del Compuesto I está en Forma I *N,N*-dibenciletilendiamina del Compuesto I. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 95% del Compuesto I está en Forma I Etanolamina del Compuesto I. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 95% del Compuesto I está en Forma IX del Compuesto I.

[0144] Se refieren también a composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina del Compuesto I como se describe en este documento. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 97% del Compuesto I está en una forma cristalina como se describe en este documento. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 97% del Compuesto I está en Forma I Colina del Compuesto I. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 97% del Compuesto I está en Forma I Dietilamina del Compuesto I. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 97% del Compuesto I está en Forma I *N,N*-dibenciletilendiamina del Compuesto I. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 97% del Compuesto I está en Forma I Etanolamina del Compuesto I. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 97% del Compuesto I está en Forma IX del Compuesto I.

[0145] Se refieren también a composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina del Compuesto I como se describe en este documento. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 99% del Compuesto I está en una forma cristalina como se describe en este documento. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 99% del Compuesto I está en Forma I Colina del Compuesto I. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 99% del Compuesto I está en Forma I Dietilamina del Compuesto I. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 99% del Compuesto I está en Forma I *N,N*-dibenciletilendiamina del Compuesto I. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 99% del Compuesto I está en Forma I Etanolamina del Compuesto I. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéutica comprende el Compuesto I, en el que al menos el 99% del Compuesto I está en Forma IX del Compuesto I.

[0146] El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, un mamífero o un humano.

[0147] El término "portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o diluyentes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, colorantes, disgregantes, aromatizantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes y vehículos. Los ejemplos de portadores, adyuvantes y diluyentes incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias reguladoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

[0148] Las composiciones de la presente divulgación se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante pulverización por inhalación, por vía tópica, por vía rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta descripción pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión.

[0149] Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando que incluya mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables también pueden usarse para los fines de la formulación.

[0150] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, como el estearato de magnesio, también se añaden típicamente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

[0151] Como se describe en el presente documento, una composición farmacéuticamente aceptable que comprende una forma cristalina de una sal o cocrystal del Compuesto I como se describe en el presente documento se administra como una cápsula. Como se describe en el presente documento, una composición farmacéuticamente aceptable que comprende una forma cristalina del Compuesto I como se describe en este documento se administra como un comprimido.

[0152] Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

[0153] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, que incluyen enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

[0154] La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase más arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos tópicos.

[0155] Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de compuestos de esta descripción incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[0156] Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

[0157] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros

conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales. .

5 **[0158]** Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se formulan para administración oral. Tales formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. Como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se administran sin alimentos. Como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se administran con alimentos.

10 **[0159]** La cantidad de compuestos de la presente descripción que se puede combinar con materiales portadores para producir una composición en una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

15 **[0160]** También se debe entender que una dosificación específica y régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de medicamentos y el juicio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente descripción en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

20 **[0161]** Como se describe en el presente documento, se administra una forma cristalina del Compuesto I a una dosis de aproximadamente 2 miligramos a aproximadamente 500 miligramos por día, aproximadamente 2 miligramos a aproximadamente 400 miligramos por día, aproximadamente 2 miligramos a aproximadamente 300 miligramos por día, aproximadamente 2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos por día, o aproximadamente 2 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por día. Como se describe en el presente documento, se administra una forma cristalina del Compuesto I a una dosis de aproximadamente 5 miligramos por día, aproximadamente 6 miligramos por día, aproximadamente 7 miligramos por día, aproximadamente 8 miligramos por día, aproximadamente 9 miligramos por día, aproximadamente 10 miligramos por día, alrededor de 11 miligramos por día, alrededor de 12 miligramos por día, alrededor de 13 miligramos por día, alrededor de 14 miligramos por día, alrededor de 15 miligramos por día, 16 miligramos por día, 17 miligramos por día, 18 miligramos por día, 19 miligramos por día, 20 miligramos por día, 21 miligramos por día, 22 miligramos por día, 23 miligramos por día, 24 miligramos por día o 25 miligramos por día.

35 **[0162]** Como se describe en el presente documento, se administra una forma cristalina del Compuesto I a una dosis de más de aproximadamente 5 miligramos por día, más de aproximadamente 10 miligramos por día, más de aproximadamente 15 miligramos por día, más de aproximadamente 20 miligramos por día, mayor que aproximadamente 25 miligramos por día, mayor que aproximadamente 30 miligramos por día, mayor que aproximadamente 35 miligramos por día, mayor que aproximadamente 40 miligramos por día, mayor que aproximadamente 45 miligramos por día o mayor que aproximadamente 50 miligramos por día. Como se describe en el presente documento, se administra una forma cristalina del Compuesto I a una dosis de menos de aproximadamente 300 miligramos por día, menos de aproximadamente 275 miligramos por día, menos de aproximadamente 250 miligramos por día, menos de aproximadamente 225 miligramos por día, menos de aproximadamente 200 miligramos por día, menos de aproximadamente 175 miligramos por día, menos de aproximadamente 150 miligramos por día, menos de aproximadamente 125 miligramos por día, menos de aproximadamente 100 miligramos por día.

45 **[0163]** Como se describe en el presente documento, se administra una forma cristalina del Compuesto I a una dosis de aproximadamente 5 miligramos una vez al día, aproximadamente 20 miligramos una vez al día, aproximadamente 30 miligramos una vez al día, aproximadamente 50 miligramos una vez al día, aproximadamente 80 miligramos una vez al día, aproximadamente 100 miligramos una vez al día, aproximadamente 150 miligramos una vez al día, aproximadamente 200 miligramos una vez al día, aproximadamente 500 miligramos una vez al día, aproximadamente 800 miligramos una vez al día, o aproximadamente 1000 miligramos una vez al día.

50 **[0164]** Como se describe en el presente documento, se administra una forma cristalina del Compuesto I a una dosis de aproximadamente 10 miligramos dos veces al día, aproximadamente 25 miligramos dos veces al día, aproximadamente 50 miligramos dos veces al día, o aproximadamente 100 miligramos dos veces al día.

55 *Usos farmacéuticos*

[0165] Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio de, o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe en el presente documento. Como se describe en el presente documento, el tratamiento se puede administrar después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. El tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

65 **[0166]** El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto como se describe en el presente documento que es suficiente para efectuar el tratamiento como se definió anteriormente, cuando se administra a un

paciente (particularmente un ser humano) que necesita dicho tratamiento en una o más dosis. La cantidad terapéuticamente efectiva variará, dependiendo del paciente, la enfermedad que se trate, el peso y/o la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad o la forma de administración según lo determine un prescriptor calificado o cuidador.

- 5 **[0167]** La acetil-CoA carboxilasa (ACC) cataliza la carboxilación dependiente de ATP de acetil-CoA para formar malonil-CoA. Esta reacción, que procede en dos medias reacciones, una reacción de biotina carboxilasa (BC) y una reacción de carboxiltransferasa (CT), es la primera etapa comprometida en la biosíntesis de ácidos grasos (FA, *por sus siglas en inglés*) y es la reacción limitante de la velocidad de la vía. Además de su papel como sustrato en la biosíntesis de FA, la malonil-CoA, el producto de la reacción catalizada por ACC, también desempeña un papel regulador importante en el control de la absorción de FA mitocondrial a través de la inhibición alostérica de la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I), la enzima que cataliza el primer paso comprometido en la oxidación de FA mitocondrial. La malonil-CoA, por lo tanto, es una señal metabólica clave para controlar la producción y utilización de AF en respuesta a cambios en la dieta y requisitos nutricionales alterados en animales, por ejemplo durante el ejercicio, y por lo tanto juega un papel clave en el control del cambio entre la utilización de carbohidratos y grasas en el hígado y el músculo esquelético (Harwood, 2005).
- 10
- 15 **[0168]** En mamíferos, la ACC existe como dos isozimas específicas de tejido, ACC1 que está presente en tejidos lipogénicos (hígado, adiposo) y ACC2, que está presente en tejidos oxidativos (hígado, corazón, músculo esquelético). ACC1 y ACC2 están codificados por genes separados, muestran distribuciones celulares distintas y comparten una identidad de secuencia de aminoácidos en general del 75%, excepto por una extensión en el extremo N-terminal de ACC2 que dirige ACC2 a la membrana mitocondrial. ACC1, que carece de esta secuencia de direccionamiento, se localiza en el citoplasma. En el corazón y el músculo esquelético, que tienen una capacidad limitada para sintetizar ácidos grasos, la malonil-CoA formada por ACC2 funciona para regular la oxidación de FA. En el hígado, la malonil-CoA formada en el citoplasma a través de las acciones de ACC1 se utiliza para la síntesis y el alargamiento FA que conduce a la formación de triglicéridos y VLDL, mientras que la malonil-CoA formada en la superficie mitocondrial actúa regulando la oxidación de FA (Tong y Harwood, *J. Cellular Biochem.* 99: 1476, 2006). Esta compartimentación de malonil-CoA resulta de una combinación de proximidad de síntesis (Abu-Elheiga *et al.*, PNAS (EE. UU.) 102: 12011, 2005) y la acción rápida de malonil-CoA descarboxilasa (Cheng *et al.*, *J. Med. Chem.* 49: 1517, 2006).
- 20
- 25 **[0169]** La inhibición simultánea de las actividades enzimáticas de ACC1 y ACC2 ofrece la capacidad de inhibir la producción de FA *de novo* en tejidos lipogénicos (por ejemplo, hígado y adiposo) mientras que al mismo tiempo estimula la oxidación de FA en tejidos oxidativos (por ejemplo, hígado y músculo esquelético) y por lo tanto, ofrece una forma de realización atractiva para afectar favorablemente, de manera concertada, una multitud de factores de riesgo cardiovascular asociados con la obesidad, la diabetes, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.
- 30
- 35 **[0170]** Varias líneas de evidencia apoyan firmemente el concepto de inhibición directa de la actividad de ACC como un objetivo terapéutico importante para tratar la obesidad, la diabetes, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.
- [0171]** Abu-Elheiga *et al.* (*Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 100: 10207-10212, 2003) demostraron que los ratones knock-out ACC2 exhiben una reducción de malonil-CoA en el músculo esquelético y cardíaco, aumento de la oxidación de FA muscular, reducción de grasa hepática, reducción de grasa corporal total, elevación la proteína 3 de desacoplamiento del músculo esquelético (UCP3, *por sus siglas en inglés*) que es indicativa de gasto energético aumentado, peso corporal reducido, FA reducidas sin plasma, glucosa plasmática reducida y glucógeno tisular reducido, y están protegidos de la diabetes y la obesidad inducidas por la dieta.
- 40
- 45 **[0172]** Savage *et al.* (*J. Clin. Invest.* 116: 817, 2006), usando oligonucleótidos antisentido ACC1 y ACC2, demostraron la estimulación de la oxidación de FA en hepatocitos de rata aislados y en ratas alimentadas con dietas ricas en grasas, y la disminución de triglicéridos hepáticos, mejoras en la sensibilidad a la insulina, reducciones en la producción de glucosa hepática y aumentos en el ARNm de UCP1 en ratas alimentadas con alto contenido de grasa. Estos efectos fueron mayores cuando se suprimieron las expresiones ACC1 y ACC2 que cuando se suprimió solo la expresión ACC1 o ACC2.
- 50
- 55 **[0173]** Harwood *et al.* (*J. Biol. Chem.* 278: 37099, 2003) demostraron que el inhibidor de isozimas no selectivo ACC, CP-640186, que igualmente inhibe ACC1 y ACC2 (IC₅₀ = ~ 60 nM) aislado de rata, ratón, mono y humano sin inhibir ya sea piruvato carboxilasa o propionil-CoA carboxilasa, síntesis de FA reducida, síntesis de triglicéridos y secreción en células Hep-G2 sin afectar la síntesis de colesterol, y reducción de la secreción de apoB sin afectar la secreción de apoA1. El CP-640186 también estimuló la oxidación de FA en células C2C12 y en cortes de músculo de rata y aumentó la actividad de CPT-I en células Hep-G2. En animales de experimentación, CP-640186 redujo de manera aguda la concentración de malonil-CoA tanto en los tejidos lipogénicos como oxidativos, tanto en estado de alimentación como en ayunas, redujo la síntesis de FA en tejido hepático y adiposo y aumentó la oxidación de FA en todo el cuerpo. En ratas alimentadas con sacarosa tratadas con CP-640186 durante tres semanas, CP-640186 redujo los triglicéridos hepáticos, musculares y adiposos de manera dependiente del tiempo y la dosis, redujo el peso corporal debido a la reducción selectiva de grasa sin reducir la masa corporal magra, redujo los niveles de leptina, redujo la hiperinsulinemia producida por la dieta alta en sacarosa sin cambiar los niveles de glucosa en plasma y mejoró la sensibilidad a la insulina.
- 60
- 65 **[0174]** Saha *et al.* (*Diabetes* 55: A288, 2006) demostraron la estimulación de la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular de rata resistente a la insulina mediante CP-640186 dentro de los 30 min de la administración del compuesto, y los

estudios de Furler *et al.* (*Diabetes* 55: A333, 2006) utilizaron el análisis doble del marcador para mostrar que el tratamiento agudo (46 min) de ratas con CP-640186 estimuló el aclaramiento de FA sin disminuir el aclaramiento de glucosa.

[0175] ACC es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos grasos y su producto, malonil CoA, sirve como un importante regulador de la oxidación de ácidos grasos. Por lo tanto, los inhibidores de ACC reducen la síntesis de lípidos *de novo* y promueven la oxidación de la grasa existente. Este doble efecto sobre el metabolismo de los lípidos aumenta la posibilidad de que los inhibidores de ACC sean sustancialmente más efectivos para reducir el exceso de grasa que otros mecanismos. Además, los inhibidores de ACC afectarán la sensibilidad a la insulina, los triglicéridos en plasma y tejido, y la glucosa plasmática en ayunas como consecuencia de la reducción de la masa grasa corporal y de todo el cuerpo sin la necesidad de poli-farmacía.

[0176] Para el tratamiento de la obesidad y otros trastornos metabólicos, los inhibidores de ACC solo necesitan acceder al hígado y al músculo en el compartimiento periférico. Para indicaciones oncológicas, también se requiere penetración tumoral. Sin embargo, evitar el SNC abordará muchos de los efectos secundarios asociados con los programas de obesidad de última etapa dirigidos a los receptores del SNC. También se espera que los inhibidores de ACC tengan perfiles de seguridad superiores a los agentes de enfermedades metabólicas existentes. Por ejemplo, es poco probable que un inhibidor ACC precipite la hipoglucemia potencialmente mortal como se ve a menudo con los miméticos de insulina, los secretagogos de insulina y los inhibidores de la degradación de la insulina. Además, dado que los inhibidores de ACC reducirán la masa de grasa de todo el cuerpo, serán superiores a las glitazonas que aumentan la masa de grasa de todo el cuerpo como parte de su mecanismo de acción.

[0177] Un agente de acción periférica que causa una pérdida de peso significativa y mejora otros puntos finales metabólicos se ajusta bien a los requisitos de la FDA de EE. UU. para la aprobación de un nuevo agente para la obesidad. Sin embargo, si la aprobación de la obesidad sigue siendo un desafío en 5-7 años, los inhibidores de ACC podrían aprobarse para la hiperlipidemia familiar combinada y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, *por sus siglas en inglés*). Actualmente no hay inhibidores de ACC comercializados, por lo que un inhibidor de isozimas no selectivo ACC representaría la primera terapia en su clase para tratar la obesidad y el síndrome metabólico, además de otros trastornos mediados por enzimas ACC.

[0178] La actividad de un compuesto proporcionado como un inhibidor de ACC o el tratamiento de la obesidad o el síndrome metabólico, se puede analizar *in vitro* o *in vivo*. Puede realizarse una evaluación *in vivo* de la eficacia de los compuestos de la presente descripción usando un modelo animal de obesidad o síndrome metabólico, por ejemplo, un modelo de roedor o de primates. Los ensayos basados en células se pueden realizar usando, por ejemplo, una línea celular aislada de un tejido que expresa ACC. Adicionalmente, se pueden realizar ensayos bioquímicos o basados en mecanismos, por ejemplo, ensayos de transcripción que usan una proteína purificada, Northern blot, RT-PCR, etc. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la morfología celular, la expresión de proteínas y/o la citotoxicidad, la actividad inhibidora de enzimas y/o las consecuencias funcionales posteriores del tratamiento de células con compuestos de la divulgación. Los ensayos alternos *in vitro* cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a proteínas o moléculas de ácido nucleico dentro de la célula. La unión del inhibidor se puede medir radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/molécula diana y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión del inhibidor puede determinarse ejecutando un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con proteínas purificadas o ácidos nucleicos unidos a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para analizar un compuesto utilizado en esta descripción como un inhibidor de ACC se exponen en los Ejemplos a continuación. Los ensayos mencionados anteriormente son ejemplares y no pretenden limitar el alcance de la divulgación. La persona versada en la materia puede apreciar que pueden realizarse modificaciones en ensayos convencionales para desarrollar ensayos equivalentes que obtengan el mismo resultado.

[0179] Un compuesto proporcionado o una composición del mismo se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno o condición metabólica, cáncer, una infección bacteriana, una infección por hongos, una infección parasitaria (por ejemplo, malaria), un trastorno autoinmune, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado con los huesos, enfermedad hepática o un trastorno cardíaco.

[0180] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad asociada con ACC (Tong *et al.* "Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery" *Cell and Molecular Life Sciences* (2005) 62, 1784 - 1803).

[0181] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno, enfermedad o afección metabólica. Como se describe en el presente documento, el trastorno metabólico es obesidad, síndrome metabólico, diabetes o trastornos relacionados con la diabetes, incluyendo diabetes tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente, IDDM) y diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente, NIDDM, *por sus siglas en inglés*), intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, que incluyen, pero no se limitan a aterosclerosis, enfermedad coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y nefropatía; comorbilidades de la obesidad que incluyen, pero no se limitan a, síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes (incluyendo diabetes tipo 1 y tipo 2), enfermedad de la arteria coronaria e insuficiencia

cardíaca. E Como se describe en el presente documento, el trastorno, enfermedad o afección metabólica es enfermedad de hígado graso no alcohólico o resistencia a insulina hepática. Como se describe en el presente documento, el trastorno metabólico es esteatohepatitis no alcohólica.

5 *Terapia de combinación*

[0182] Como se describe en el presente documento, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno, enfermedad o afección metabólica descritos en el presente documento, que comprende administrar un compuesto de la divulgación junto con uno o más agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente descripción incluyen agentes antiobesidad (que incluyen supresores del apetito), agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes reductores de lípidos y agentes antihipertensivos.

[0183] Los agentes reductores de lípidos adecuados que se pueden usar junto con un compuesto proporcionado o una composición del mismo incluyen, pero no se limitan a, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de acil coenzima A de la colesterol-acil-transferasa (ACAT, *por sus siglas en inglés*), inhibidores de la CETP, inhibidores de la escualeno-sintetasa, agonistas PPAR-alfa, moduladores del receptor FXR, moduladores del receptor LXR, inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, inhibidores del sistema renina-angiotensina, agonistas parciales PPAR-delta, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, agonistas PPAR-gamma, inhibidores de la síntesis de triglicéridos, inhibidores del transporte de triglicéridos microsómicos, moduladores de la transcripción, inhibidores de la escualeno epoxidasa, inductores del receptor de lipoproteínas de baja densidad, inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores 5-LO o FLAP, niacina y cromo unido a la niacina.

[0184] Los agentes antihipertensivos adecuados que pueden usarse junto con un compuesto proporcionado o una composición del mismo incluyen, entre otros, diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE, *por sus siglas en inglés*), inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de la endotelina, vasodilatadores, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores de alfa/beta adrenérgicos, alfa 1 bloqueantes, agonistas alfa 2, inhibidores de la aldosterona, inhibidores de los receptores de mineralocorticoides, inhibidores de la renina y agentes de unión de angiopoyetina 2.

[0185] Los agentes antidiabéticos adecuados que pueden usarse junto con un compuesto proporcionado o una composición del mismo incluyen, entre otros, otros inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de DGAT-1, AZD7687, LCQ908, inhibidores de DGAT-2, agonistas PPAR-gamma, inhibidores de monoacilglicerol O-aciltransferasa, inhibidores de PDE-10, activadores de AMPK, sulfonilureas (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, blimipirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida), meglitinidas, inhibidores de la alfa-amilasa (por ejemplo, tendamistat, treastatin, AL-3688), inhibidores de alfa-glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbose), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q, sarbostatina), agonistas PPAR-gamma (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona), agonistas de PPAR-alfa/gamma (por ejemplo CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina), moduladores de GLP-1 (exendina-3, exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta), taspoglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, N, N-9924, TTP-054, PTP -1B inhibidores (trodesquemin, extracto de hyrtiosal), inhibidores de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840, GSK184072), inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina, saxagliptina), secretagogos de insulina, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, antagonistas A2, inhibidores de JNK, activadores de glucoquinasa (por ejemplo, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), insulina, miméticos de insulina, inhibidores de glucógeno fosforilasa (por ejemplo, GSK1362885), agonistas del receptor VPAC2, inhibidores SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, BI-10733, tofogliflozina, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), moduladores del receptor de glucagón, moduladores GPR119 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), derivados de FGF21, agonistas del receptor TGR5 (GPBAR1) (por ejemplo, INT777), agonistas GPR40 (por ejemplo, TAK-875), agonistas GPR120, activadores del receptor de ácido nicotínico (HM74A), inhibidores de SGLT1 (por ejemplo, GSK1614235), inhibidores de la enzima carnitina palmitoil transferasa, fructosa 1,6-difosfatasa inhibidores, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores de los receptores de mineralocorticoides, inhibidores TORC2, inhibidores CCR2, inhibidores CCR5, inhibidores de la PKC (por ejemplo, PKC-alfa, PKC-beta, PKC-gamma), inhibidores de la sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de la serina palmitoil transferasa, GPR81 moduladores, moduladores GPR39, moduladores GPR43, moduladores GPR41, moduladores GPR105, inhibidores de Kv1.3, inhibidores de la proteína de unión a retinol 4, moduladores de receptores de glucocorticoides, inhibidores de receptores de somatostatina (por ejemplo SSTR1, SSTR2, SSTR5), inhibidores PDHK2, inhibidores PDHK4, MAP4K4 inhibidores, moduladores de IL1-beta y moduladores de RXR-alfa.

[0186] Los agentes antiobesidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de estearoil-CoA desaturasa (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-A, inhibidores de recaptación de monoaminas (por ejemplo, sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas del receptor beta-3-adrenérgico, agonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), hormona estimulante de melanocitos y análogos de los mismos, agonistas de 5-HT_{2C} (por ejemplo, lorcaserina/Belviq), antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina, análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (por ejemplo, tetrahidrolipstatina/Orlistat), agentes anorexígenos (por ejemplo, agonistas de bombesina), antagonistas de NPY (por ejemplo, velneperit), PYY₃₋₃₆ (y análogos de los mismos), BRS3 moduladores, antagonistas mixtos de receptores de opioides, agentes

tiromiméticos, dehidroepiandrosterona, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas de GLP-1, factores neurotróficos ciliar (por ejemplo, Axokine), inhibidores de proteína relacionada con agutí (AGRP) humano, antagonistas de H3 o agonistas inversos, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (por ejemplo, inhibidores de MTP selectivos de intestino tales como dirilotapida, JTT130, Usistapide, SLX4090), inhibidores de MetAp2 (por ejemplo, ZGN-433), agentes con actividad moduladora mixta en dos o más de los receptores de glucagón, GIP y GLP1 (por ejemplo, MAR-701, ZP2929), inhibidores de la recaptación de norepinefrina, antagonistas opioides (por ejemplo, naltrexona), antagonistas del receptor CB1 o agonistas inversos, agonistas o antagonistas de la ghrelina, oxintomodulina y análogos de los mismos, inhibidores de la captación de monoaminas (por ejemplo, tesofensina), y agentes de combinación (por ejemplo, bupropion más zonisamida (Empatic), pramlintida más metrelleptina, bupropion más naltrexona (Contrave), fentermina más topiramato (Qsymia).

[0187] Como se describe en el presente documento, los agentes antiobesidad usados en combinación con un compuesto proporcionado o una composición del mismo se seleccionan de inhibidores de MTP selectivos del intestino (por ejemplo, dirilotapida, mitratapida, implitapida, R56918), agonistas de CCK-A, agonistas de 5-HT_{2C} (por ejemplo, lorcaserina/Belviq), agonistas de MCR4, inhibidores de lipasa (por ejemplo, Cetilistat), PYY3-36 (incluidos análogos y análogos PEGilados de los mismos), antagonistas opioides (por ejemplo, naltrexona), oleoil estrona, obinepitol, pramlintida, tesofensina, leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604 y sibutramina.

[0188] Como se describe en el presente documento, un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad asociada a LKB1 o Kras. Como se describe en el presente documento, la enfermedad asociada a LKB1 o Kras se selecciona de carcinoma hepatocelular, cánceres mutantes LKB1, cánceres impulsados por pérdida de heterocigosidad de LKB1 (LOH, *por sus siglas en inglés*), cánceres mutantes de Kras, síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), enfermedad de Cowden (CD) y trombosis esclerosis (TS) (Makowski *et al.* "Role of LKB1 in Lung Cancer Development" British Journal of Cancer (2008) 99, 683-688). Como se describe en el presente documento, la enfermedad asociada a LKB1 o Kras es un tumor de pulmón Kras positivo/LKB1 deficiente.

[0189] Un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer, o inhibir el crecimiento de o inducir apoptosis en células cancerosas (Wang *et al.* "Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis" Biochem Biophys Res Commun. (2009) 385(3), 302-306; Chajes *et al.* "Acetyl-CoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival" Cancer Res. (2006) 66, 5287-5294; Beckers *et al.* "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 67, 8180-8187; Brusselmans *et al.* "RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells" Cancer Res. (2005) 65, 6719-6725; Brunet *et al.* "BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrome of Breast Cancer" Molecular Carcinogenesis (2008) 47, 157-163; Cairns *et al.* "Regulation of Cancer Cell Metabolism" (2011) 11, 85-95; Chiaradonna *et al.* "From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets" Biotechnology Advances (2012) 30, 30-51).

[0190] Un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de un melanoma. Como se describe en el presente documento, el melanoma es uno que porta una ruta de MAPK activada (Petti *et al.* "AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway" Melanoma Research (2012) 22, 341-350).

[0191] Un compuesto proporcionado encuentra utilidad especial en el cáncer de mama triple negativo, ya que la proteína supresora de tumores BRCA1 se une y estabiliza la forma inactiva de ACC, regulando así la síntesis de lípidos *de novo*. La delección o mutación de esta proteína supresora de tumores da como resultado la pérdida de la unión y la estabilización de la forma inactiva de ACC, lo que resulta en una mayor capacidad para la lipogénesis *de novo* inducida por ACC, dando como resultado la proliferación de células cancerígenas. Ver Brunet *et al.* "BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer" Mol. Carcinog. (2008) 47(2), 157-163.

[0192] Un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de un liposarcoma. Se ha demostrado que los liposarcomas dependen de la síntesis de ácidos grasos de cadena larga *de novo* para el crecimiento, y de la inhibición de ACC por sorafeno A lipogénesis inhibido así como el crecimiento de células tumorales (Olsen *et al.* "Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma" International J. of Oncology (2010) 36, 1309-1314).

[0193] Un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad hepática. Como se describe en el presente documento, la enfermedad hepática se selecciona de la enfermedad del hígado graso alcohólico (AFLD, *por sus siglas en inglés*), hiperlipidemia combinada familiar, hepatitis (que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), carcinoma hepatocelular, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, *por sus siglas en inglés*), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cáncer de hígado, fibrosis hepática, inflamación del hígado, colangiocarcinoma, angiosarcoma, hemangiosarcoma y colestasis intrahepática familiar progresiva. Como se describe en el presente documento,

la enfermedad hepática es esteatohepatitis no alcohólica. Como se describe en el presente documento, la enfermedad hepática es carcinoma hepatocelular.

[0194] Se proporcionan en este documento también métodos para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina del Compuesto I como se describe en el presente documento o una composición como se describe en el presente documento.

[0195] Se proporcionan en este documento también el uso de una forma cristalina de Compuesto I como se describe en el presente documento o una composición como se describe en el presente documento en el tratamiento para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[0196] Se proporcionan en este documento también métodos para tratar el carcinoma hepatocelular (HCC, *por sus siglas en inglés*) que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina del Compuesto I como se describe en el presente documento o una composición como se describe en el presente documento. Se proporcionan en este documento también el uso de una forma cristalina de Compuesto I como se describe en el presente documento o una composición como se describe en el presente documento en el tratamiento de HCC. Como se describe en el presente documento, se administra una forma cristalina de Compuesto I como una terapia adyuvante. Como se describe en el presente documento, la forma cristalina del Compuesto I o composición descrita en este documento se administra después de cirugía curativa, ablación local o trasplante de hígado.

[0197] Como se describe en el presente documento, un método para tratar el carcinoma hepatocelular (HCC) comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina del Compuesto I como se describe en el presente documento o una composición como se describe en el presente documento en combinación con resección quirúrgica, trasplante de hígado, ablación por radiofrecuencia, inyección percutánea de etanol, embolización transarterial, radiación o quimioterapia.

[0198] Un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar en combinación con sorafenib para el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

[0199] Un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración, divulgación efectiva que trate o disminuya la gravedad de una infección bacteriana o inhibiendo el crecimiento de bacterias. Como se describe en el presente documento, la infección bacteriana es acné vulgaris.

[0200] Un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de una infección micótica o inhibir el crecimiento de células fúngicas (Shen *et al.* "A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product" Molecular Cell (2004) 16, 881-891).

[0201] Un compuesto proporcionado inhibe una o más especies de hongos a una MIC de 2 µg/ mL o menos. Como se describe en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación inhibe al menos uno de *C. albicans*, *C. krusei*, y *C. parapsilosis* a una concentración de 2 µg/ mL o menos. Como se describe en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación inhibe al menos uno de *C. albicans*, *C. krusei*, y *C. parapsilosis* a una concentración de 1 µg/ mL o menos. Como se describe en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación inhibe al menos dos de *C. albicans*, *C. krusei*, y *C. parapsilosis* a una concentración de 2 µg/ mL o menos. Como se describe en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación inhibe al menos dos de *C. albicans*, *C. krusei*, y *C. parapsilosis* a una concentración de 1 µg/ mL o menos. Como se describe en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación inhibe cada uno de *C. albicans*, *C. krusei*, y *C. parapsilosis* a una concentración de 2 µg/ mL o menos. Como se describe en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación inhibe cada uno de *C. albicans*, *C. krusei*, y *C. parapsilosis* a una concentración de 1 µg/ mL.

[0202] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado inhibe al menos uno de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani*, y *Septoria* a una concentración de 2 µg/ mL o menos. Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado inhibe al menos uno de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani*, y *Septoria* a una concentración de 1 µg/ mL o menos. Como se describe en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación inhibe al menos dos de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani*, y *Septoria* a una concentración de 2 µg/ mL o menos. Como se describe en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación inhibe al menos dos de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani*, y *Septoria* a una concentración de 1 µg/ mL o menos. Como se describe en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación inhibe al menos tres de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani*, y *Septoria* a una concentración de 2 µg/ mL o menos. Como se describe en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación inhibe al menos tres de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*,

Fusarium moniliforme, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani*, y *Septoria* a una concentración de 1 µg/ mL o menos.

[0203] Como se describe en el presente documento, un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de una infección bacteriana (Tong, L. et al. J. Cell. Biochem. (2006) 99, 1476-1488).

[0204] Como se describe en el presente documento, un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de una infección viral (Munger et al. Nat. Biotechnol. (2008) 26, 1179-1186). Como se describe en el presente documento, la infección viral es Hepatitis C. Como se describe en el presente documento, la infección viral es Hepatitis B. Como se describe en el presente documento, la infección viral es Hepatitis A.

[0205] Como se describe en el presente documento, un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad neurológica (Henderson et al. Neurotherapeutics (2008) 5, 470-480; Costantini et al. Neurosci. (2008) 9 Suppl. 2:S16; Baranano et al. Curr. Treat. Opin. Neurol. (2008) 10, 410-419).

[0206] Como se describe en el presente documento, un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de una infección parasitaria o la inhibición del crecimiento de parásitos (por ejemplo, malaria y toxoplasma: Gornicki *et al.* "Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites" International Journal of Parasitology (2003) 33, 885-896; Zuther *et al.* "Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase" PNAS (1999) 96 (23) 13387-13392).

[0207] Como se describe en el presente documento, un compuesto o composición proporcionado, de acuerdo con el método de la presente divulgación, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno cardíaco. Como se describe en el presente documento, el trastorno cardíaco es hipertrofia cardíaca. Como se describe en el presente documento, se trata el trastorno cardíaco o se reduce su gravedad mediante el mecanismo cardioprotector resultante del aumento de la oxidación de ácidos grasos a través de la inhibición de ACC. (Kolwicz *et al.* "Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy" Circ. Res. (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128).

[0208] La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Un compuesto o composición proporcionado de la divulgación se formula preferiblemente en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de un compuesto o composición proporcionado de la presente divulgación será decidido por el médico tratante dentro del alcance del criterio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

[0209] Una composición farmacéuticamente aceptable de esta descripción se puede administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucalmente, como un aerosol oral o nasal o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. Un compuesto proporcionado de la divulgación se puede administrar oralmente o parenteralmente a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto. por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[0210] Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, bencilo, alcohol, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

[0211] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión

adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

[0212] Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de utilizar.

[0213] Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto proporcionado, a menudo es deseable disminuir la absorción de un compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo un compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de un compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando un compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[0214] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta divulgación con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[0215] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes de humectación tales como, por ejemplo, cetil alcohol y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

[0216] Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan el (los) ingrediente (s) activo (s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[0217] Un compuesto proporcionado también puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros auxiliares de formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan el (los) ingrediente (s) activo (s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[0218] Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta descripción incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente

activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o amortiguador necesario según se requiera. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta descripción. Adicionalmente, la presente descripción contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar la administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel de polímero.

[0219] De acuerdo con una realización, la divulgación se refiere a un método para inhibir ACC en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto.

[0220] Como se describe en el presente documento, la divulgación se refiere a un método para modular niveles de ácidos grasos en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto.

[0221] El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

[0222] La inhibición de enzimas en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la técnica. Los ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, ensayos biológicos, estudios de expresión génica e identificación de objetivos biológicos.

[0223] Se refiere también a un método de inhibición de ACC en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto.

[0224] Otra realización de la presente divulgación se refiere a un método para tratar un trastorno mediado por ACC que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal o cocrystal del Compuesto I como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica como descrito en el presente documento. Como se describe en el presente documento, un método para tratar un trastorno mediado por ACC comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal o cocrystal o forma cristalina del Compuesto I como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

[0225] De acuerdo con otra realización, la divulgación se refiere a un método para inhibir la producción de ácidos grasos, estimular la oxidación de ácidos grasos, o ambos, en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto. Como se describe en el presente documento, la divulgación se refiere a un método para inhibir la producción de ácidos grasos, estimular la oxidación de ácidos grasos, o ambos en un paciente, que conduce a la disminución de la obesidad o aliviar síntomas del síndrome metabólico, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto. Como se describe en el presente documento, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno mediado por ACC, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos trastornos se describen en detalle en este documento.

[0226] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se puede usar en un método para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico. Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se puede usar para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico en un mamífero. Como se describe en el presente documento, el mamífero es un paciente humano. Un compuesto proporcionado o una composición del mismo puede usarse para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico en un paciente humano.

[0227] Como se describe en el presente documento, la presente divulgación proporciona un método para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico, que comprende administrar un compuesto proporcionado o una composición del mismo a un paciente con obesidad u otro trastorno metabólico. Como se describe en el presente documento, el método para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico comprende administrar un compuesto proporcionado o una composición del mismo a un mamífero. Como se describe en el presente documento, el mamífero es un ser humano. Como se describe en el presente documento, el trastorno metabólico es dislipidemia o hiperlipidemia. Como se describe en el presente documento, la obesidad es un síntoma del síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen o síndrome MOMO. Como se describe en el presente documento, la obesidad es un efecto secundario de la administración de otro fármaco, que incluye pero no se limita a la insulina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, antipsicóticos, antidepresivos, esteroides, anticonvulsivos (incluidos fenitoína y valproato), pizotifeno o anticonceptivos hormonales.

[0228] La presente descripción proporciona un método para tratar cáncer u otro trastorno proliferativo, que comprende administrar un compuesto proporcionado o una composición del mismo a un paciente con cáncer u otro trastorno proliferativo. Como se describe en el presente documento, el método para tratar el cáncer u otro trastorno proliferativo comprende

administrar un compuesto proporcionado o una composición del mismo a un mamífero. Como se describe en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

[0229] Como se usa en el presente documento, los términos "inhibición de cáncer" e "inhibición de proliferación de células cancerígenas" se refieren a la inhibición, o disminución en la velocidad, del crecimiento, división, maduración o viabilidad de células cancerígenas, y/o causantes la muerte de células cancerosas, individualmente o en conjunto con otras células cancerosas, por citotoxicidad, agotamiento de nutrientes o la inducción de apoptosis.

[0230] Ejemplos de tejidos que contienen células cancerosas cuya proliferación es inhibida por el compuesto o composición del mismo descritos en el presente documento y contra los que son útiles los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, mama, próstata, cerebro, sangre, médula ósea, hígado, páncreas, piel, riñón, colon, ovario, pulmón, testículo, pene, tiroides, paratiroides, pituitaria, timo, retina, úvea, conjuntiva, bazo, cabeza, cuello, tráquea, vesícula biliar, recto, glándula salival, glándula suprarrenal, garganta, esófago, ganglios linfáticos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, músculo, corazón y estómago.

[0231] Como se describe en el presente documento, el cáncer tratado con un compuesto proporcionado o una composición del mismo es un melanoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemia, cáncer de riñón, cáncer de esófago, cáncer de cerebro, linfoma o cáncer de colon. Como se describe en el presente documento, el cáncer es un linfoma de efusión primario (PEL, *por sus siglas en inglés*). Como se describe en el presente documento, el cáncer a tratar con un compuesto proporcionado o una composición del mismo es uno que porta una ruta de MAPK activada. Como se describe en el presente documento, el cáncer que porta una vía de MAPK activada es un melanoma. Como se describe en el presente documento, el cáncer tratado con un compuesto proporcionado o una composición del mismo es uno asociado con la mutación BRCA1. Como se describe en el presente documento, el cáncer tratado con un compuesto proporcionado o una composición del mismo es un cáncer de mama triple negativo.

[0232] Como se describe en el presente documento, las enfermedades que pueden tratarse mediante un compuesto proporcionado o una composición del mismo son trastornos neurológicos. Como se describe en el presente documento, el trastorno neurológico es la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, epilepsia, isquemia, Deterioro de la Memoria Asociado a la Edad, Deterioro Cognitivo Leve, Ataxia de Friedreich, epilepsia deficiente en GLUT1, Leprechaunismo, Síndrome de Rabson-Mendenhall, demencia por Injerto de Derivación Arterial Coronaria, pérdida de memoria inducida por anestesia, esclerosis lateral amiotrófica, glioma o Enfermedad de Huntington.

[0233] Como se describe en el presente documento, la enfermedad que puede tratarse mediante un compuesto proporcionado o una composición de la misma es una enfermedad infecciosa. Como se describe en el presente documento, la enfermedad infecciosa es una infección viral. Como se describe en el presente documento, la infección viral es infección por citomegalovirus o infección por influenza. Como se describe en el presente documento, la enfermedad infecciosa es una infección fúngica. En algunas realizaciones, la enfermedad infecciosa es una infección bacteriana.

[0234] Dependiendo de la afección, o enfermedad en particular, a tratar, los agentes terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar esa afección, pueden administrarse en combinación con un compuesto proporcionado o una composición del mismo. Como se usa en el presente documento, agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se trata".

[0235] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se administra en combinación con uno o más agentes antifúngicos (antimicóticos) adicionales para el tratamiento de una infección fúngica. Como se describe en el presente documento, el uno o más agentes antimicóticos adicionales (antimicóticos) se seleccionan depolienos antifúngicos (que incluyen, entre otros, anfotericina B (como desoxicolato de anfotericina B, complejo lipídico de anfotericina B, o anfotericina B liposomal), candidicina, filipina, hamicina, natamicina, nistatina y rimocidina), antifúngicos azoles (incluidos, entre otros, abafungina, albaconazol, bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, efinaconazol, epoxiconazol, fenticonazol, fluconazol, isavuconazol, isoconazol, itraconazol, cetoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, posaconazol, propiconazol, ravuconazol, sertaconazol, sulconazol, terconazol, tioconazol y voriconazol), alilaminas (que incluyen pero no se limitan a amorolfina, butenafina, naftifina y terbinafina), equinocandinas (que incluyen, pero no se limitan a anidulafungina, caspofungina y micafungina), ácido benzoico, ciclopirox, flucitosina, griseofulvina, haloprologina, tolnaftato, ácido undecilénico y cristal violeta.

[0236] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se administra en combinación con otro inhibidor de ACC o agente antiobesidad. Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes. Dichos agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitación, agentes tales como rlistat (Xenical), estimulantes del SNC, Qsymia o Belviq.

[0237] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se administra en combinación con otro agente anticáncer, citotoxina o agente quimioterapéutico, a un paciente que lo necesite.

[0238] Como se describe en el presente documento, los agentes antineoplásicos o quimioterapéuticos usados en combinación con un compuesto proporcionado o una composición del mismo incluyen, pero no están limitados a, metformina, fenformina, buformina, imatinib, nilotinib, gefitinib, sunitinib, carfilzomib, salinosporamida A, ácido retinoico, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, azatioprina, mercaptopurina, doxifluridina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, tioguanina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, etopósido, tenipósido, tafluposido, paclitaxel, docetaxel, irinotecán, topotecán, amsacrina, actinomicina, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, plicamicina, mitomicina, mitoxantrona, melfalán, busulfán, capecitabina, pemetrexed, epotilonas, Ácido 13-cis-Retinoico, 2-CdA, 2-Clorodeoxiadenosina, 5-Azacidina, 5-Fluorouracilo, 5-FU, 6-Mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-Tioguanina, Abraxane, Accutane®, Actinomicina-D, Adriamycin®, Aducci®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, Aldesleucina, Alemtuzumab, ALIMTA, Alitretinoína, Alkaban-AQ®, Alkeran®, Ácido transretinoico, Interferón Alfa, Altretamina, Ametopterina, Amifostina, Aminoglutetimida, Anagrelida, Anandron®, Anastrozol, Arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, Trióxido de Arsénico, Arzerra™, Asparaginasa, ATRA, Avastin®, Azacitidina, BCG, BCNU, Bendamustina, Bevacizumab, Bexaroteno, BEXXAR®, Bicalutamida, BiCNU, Blenoxane®, Bleomicina, Bortezomib, Busulfán, Busulfex®, C225, Leucovorin de Calcium, Campath®, Camptosar®, Camptothecin-11, Capecitabina, Carac™, Carboplatino, Carmustina, Carmustina Wafer, Casodex®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, Cetuximab, Clorambucilo, Factor Citrovorum, Cladribina, Cortisona, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, Cytosar-U®, Cytosan®, Dacarbazina, Dacogen, Dactinomycin, Darbepoetin Alfa, Dasatinib, Daunomicina, Clorhidrato de Daunorubicina, Daunorubicina Liposomal, DaunoXome®, Decadron, Decitabina, Delta-Cortef®, Deltasone®, Denileucina, Diftitox, DepoCyt™, Dexametasona, Acetato de Dexametasona, Fosfato sódico de Dexametasona, Dexasona, Dexrazoxano, DHAD, DIC, Diodex, Docetaxel, Doxil®, Doxorubicina, doxorubicina Liposomal, Droxiat™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, Epirubicina, Alfa Epoetina®, Erbitux, Erlotinib, Erwinia L-asparaginasa, Estramustina, Etiol, Etopophos®, Etopósido, Fosfato de Etopósido, Eulexin®, Everolimus, Evista®, Exemestano, Fareston®, Faslodex®, Femara®, Filgrastim, Floxuridina, Fludara®, Fludarabine, Fluoroplex®, Fluorouracilo, Fluorouracilo (crema), Fluoximesterona, Flutamida, Ácido Folinico, FUDR®, Fulvestrant, G-CSF, Gefitinib, Gemcitabina, Gemtuzumab, ozogamicina, Gemzar Gleevec™, Gliadel® Wafer, GM-CSF, Goserelina, Granulocito – Factor Estimulante de Colonias, Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos Macrófagos, Halotestin®, Herceptin®, Hexadrol, Hexalen®, Hexametilmelamina, HMM, Hycamtin®, Hydrea®, Hydrocort Acetate®, Hidrocortisona, Fosfato sódico de hidrocortisona, Succinato sódico de hidrocortisona, Fosfato de Hidrocortisona, Hidroxiurea, Ibritumomab, Ibritumomab, Tiuxetan, Idamycin®, Idarrubicina Ifex®, IFN-alfa, Ifosfamida, IL-11, IL-2, Mesilato de Imatinib, Carboxamida de Imidazol, Interferón alfa, Interferón Alfa-2b (Conjugado de PEG), Interleucina-2, Interleucina-11, Intrón A® (Interferón alfa-2b), Iressa®, Irinotecán, Isotretinoína, Ixabepilona, Ixempra™, Kidrolase®, Lanacort®, Lapatinib, L-asparaginasa, LCR, Lenalidomida, Letrozol, Leucovorina, Leuceran, Leukine™, Leuprolida, Leurocristina, Leustatin™, Liposomal Ara-C, Liquid Pred®, Lomustina, L-PAM, L-Sarcolisina, Lupron®, Lupron Depot®, Matulane®, Maxidex, Mecloretamina, Clorhidrato de Mecloretamina, Medrolone®, Medrol®, Megace®, Megestrol, Acetato de Megestrol, Melfalán, Mercaptopurina, Mesna, Mesnex™, Metotrexato, Metotrexato Sódico, Metilprednisolona, Meticorten®, Mitomicina, Mitomicina-C, Mitoxantrona, M-Prednisol®, MTC, MTX, Mustargen®, Mustina, Mutamycin®, Myleran®, Mylocel™, Mylotarg®, Navelbine®, Nelarabina, Neosar®, Neulasta™, Neumega®, Neupogen®, Nexavar®, Nilotinib, Nilutamida, Nipent®, Mostaza Nitrogenada, Novaldex®, Novantrone®, Nplate, Octreotida, acetato Octreotida, Ofatumumab, Oncospar®, Oncovin®, Ontak®, Onxal™, Oprelvekin, Orapred®, Orasone®, Oxaliplatino, Paclitaxel, Paclitaxel Proteína-ligada, Pamidronato, Panitumumab, Panretin®, Paraplatin®, Pazopanib, Pediapred®, PEG Interferón, Pegaspargase, Pegfilgrastim, PEG-INTRON™, PEG-L-asparaginasa, PEMETREXED, Pentostatina, Mostaza de Fenilalanina, Platíno®, Platíno-AQ®, Prednisolona, Prednisona, Prelone®, Procarbazina, PROCIT®, Proleukin®, Proliferospan 20 con Implante de Carmustina, Purinethol®, Raloxifeno, Revmid®, Rheumatrex®, Rituxan®, Rituximab, Roferon-A® (Interferon Alfa-2a), Romiplostim, Rubex®, Clorhidrato de Rubidomicina, Sandostatin®, Sandostatín LAR®, Sargramostim, Solu-Cortef®, Solu-Medrol®, Sorafenib, SPRYCEL™, STI-571, Streptozocina, SU11248, Sunitinib, Sutent®, Tamoxifen, Tarceva®, Targretin®, Tasigna®, Taxol®, Taxotere®, Temodar®, Temozolomida, Temsirolimus, Tenipósido, TESP, Talidomida, Thalomid®, TheraCys®, Tioguanina, Tioguanina Tabloid®, Tiofosfoamida, Thioplex®, Thiotepa, TICE®, Toposar®, Topotecán, Toremifene, Torise®, Tositumomab, Trastuzumab, Treanda®, Tretinoína, Trexall™, Trisenox®, TSPA, TYKERB®, VCR, Vectibix™, Velban®, Velcade®, VePesid®, Vesanoide®, Viadur™, Vidaza®, Vinblastina, Sulfato de Vinblastina, Vincasar Pfs®, Vincristina, Vinorelbina, Tartrato de Vinorelbina, VLB, VM-26, Vorinostat, Votrient, VP-16, Vumon®, Xeloda®, Zanosar®, Zevalin™, Zinecard®, Zoladex®, Ácido Zoledrónico, Zolanza, Zometa®, o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

[0239] Como se describe en el presente documento, un compuesto o composición proporcionado se puede administrar junto con una biguanida seleccionada entre metformina, fenformina o buformina, a un paciente que lo necesite. Como se describe en el presente documento, el paciente administra una combinación de un compuesto proporcionado y una biguanida que padece un cáncer, obesidad, enfermedad hepática, diabetes o dos o más de los anteriores.

[0240] Como se describe en el presente documento, un compuesto o composición proporcionado puede administrarse solo o con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento del acné vulgaris. Como se describe en el presente documento, el uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento del acné vulgaris se seleccionan de los agentes tópicos antiacné (por ejemplo, retinoides, antibióticos tópicos, peróxidos de benzoilo) o agentes sistémicos contra el acné (por ejemplo, terapias hormonales, antibióticos orales, isotretinoína). En algunas realizaciones, la terapia hormonal es un anticonceptivo oral o un bloqueador de andrógenos. Como se describe en el presente documento, el antibiótico oral es doxiciclina, minociclina, tetraciclina o eritromicina.

[0241] Como se describe en el presente documento, un compuesto o composición proporcionado puede administrarse solo o con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de la seborrea. Como se describe en el presente

documento, un compuesto o composición proporcionado puede administrarse solo o con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de la dermatitis seborreica. Como se describe en el presente documento, un compuesto o composición proporcionado puede administrarse solo o con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de la queratosis seborreica.

[0242] Como se describe en el presente documento, se puede administrar una combinación de dos o más agentes terapéuticos junto con un compuesto proporcionado. Como se describe en el presente documento, se puede administrar una combinación de 3 o más agentes terapéuticos con un compuesto proporcionado.

[0243] Otros ejemplos de agentes con los que los compuestos de esta descripción también se pueden combinar incluyen, sin limitación: vitaminas y suplementos nutricionales, vacunas contra el cáncer, tratamientos para la neutropenia (por ejemplo, G-CSF, filgrastim, lenograstim), tratamientos para la trombocitopenia (por ejemplo, transfusión de sangre, eritropoyetina), inhibidores de PI3 quinasa (PI3K), inhibidores de MEK, activadores de AMPK, inhibidores de PCSK9, inhibidores del sitio 1 de la proteasa SREBP, inhibidores de HMG CoA-reductasa, mitoxantrona; antieméticos (por ejemplo, antagonistas del receptor 5-HT₃, antagonistas de dopamina, antagonistas del receptor NK1, antagonistas del receptor de histamina, cannabinoides, benzodiazepinas o anticolinérgicos), tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Exelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefenidilo y amantadina; agentes para tratar esclerosis múltiple (MS, *por sus siglas en inglés*) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma como albuterol y Singulair®; agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como betabloqueantes, inhibidores de la ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores del canal de calcio y estatinas, fibratos, inhibidores de la absorción de colesterol, secuestrantes de ácidos biliares y niacina; agentes para tratar la enfermedad hepática tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina; y agentes antidiabéticos tales como biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureas (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (repaglinida, nateglinida), inhibidores de alfa-glucosidasa (miglitol, acarbosa), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos de péptidos inhibidores gástricos, inhibidores de DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos de amilina (pramlintida), e insulina y análogos de insulina.

[0244] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con agentes antisentido, un anticuerpo monoclonal o policlonal o un agente terapéutico de ARNip.

[0245] Como se describe en el presente documento, la presente divulgación proporciona un método para tratar, estabilizar o disminuir la gravedad o la progresión de una enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como se describe en el presente documento, uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), inhibidores de caspasa, inhibidores de cathepsina B, antagonistas de la quimiocina CCR2, antagonistas de quimiocina CCR5, estimuladores del canal de cloro, solubilizadores de colesterol, inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPPIV), agonistas del receptor X farnesoide (FXR), agonistas duales FXR/TGR5, inhibidores de galectina 3, agonistas de péptido similar al glucagón 1 (GLP1), precursores de glutatión, inhibidores de proteasa NS3 de virus de hepatitis C, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD1), antagonistas de IL-1 β , antagonistas de IL-6, agonistas de IL-10, antagonistas de IL-17, inhibidores de cotransportadores ileales de sodio de ácido biliar, análogos de leptina, inhibidores de 5-lipoxigenasa, estimuladores de gen LPL, inhibidores de homólogos de lisil oxidasa 2 (LOXL2), inhibidores de PDE3, inhibidores de PDE4, inhibidores de fosfolipasa C (PLC), agonistas de PPAR α , agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR δ , inhibidores de la proteína Rho asociada de quinasa 2 (ROCK2), inhibidores del transportador de glucosa sódica2 (SGLT2), inhibidores de estearoil CoA desaturasa-1, agonistas del receptor β de la hormona tiroidea, inhibidores del ligando del factor de necrosis tumoral (TNF α), inhibidores de transglutaminasa, precursores del inhibidor de la transglutaminasa, inhibidores de PTP1b, y inhibidores de ASK1.

[0246] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un antagonista del receptor de angiotensina II.

[0247] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno

de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Como se describe en el presente documento, el inhibidor de ACE es enalapril.

- 5 **[0248]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de caspasa. En algunas realizaciones, el inhibidor de caspasa es emricasan.
- 10 **[0249]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, donde al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de catepsina B. En algunas realizaciones, el inhibidor de catepsina B es un inhibidor de proteasa NS3 de catepsina B/virus de la hepatitis C mezclado. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de proteasa NS3 de catepsina B/virus de la hepatitis C mezclado es VBY-376.
- 15 **[0250]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un antagonista de la quimiocina CCR2. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antagonista de quimiocinas CCR2/CCR5 mixto. Como se describe en el presente documento, el antagonista de quimiocina CCR2/CCR5 mixto es cenicriviroc.
- 20 **[0251]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un antagonista de quimiocina CCR5.
- 25 **[0252]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un estimulador de canales de cloruro. Como se describe en el presente documento, el estimulador del canal de cloruro es cobiprostona.
- 30 **[0253]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un solubilizante de colesterol.
- 35 **[0254]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT1). Como se describe en el presente documento, el inhibidor de DGAT1 es LCQ908.
- 40 **[0255]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPPIV). Como se describe en el presente documento, el inhibidor de DPPIV es linagliptina.
- 45 **[0256]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un agonista del receptor X farnesoide (FXR). Como se describe en el presente documento, el agonista de FXR es INT-747 (ácido obeticoólico). Como se describe en el presente documento, el agonista de FXR es PX-102.
- 50 **[0257]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un agonista dual FXR/TGR5. Como se describe en el presente documento, el agonista dual FXR/TGR5 es INT-767.
- 55 **[0258]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de galectina-3. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de galectina-3 es GR-MD-02.
- 60 **[0259]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, donde al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un agonista del péptido 1 similar al glucagón (GLP1). Como se describe en el presente documento, el agonista de GLP1 es liraglutida. Como se describe en el presente documento, el agonista de GLP1 es exenatida.
- 65

[0260] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un precursor de glutatión.

5 **[0261]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, donde al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C es un inhibidor de la proteasa NS3 de la cathepsina B/virus de la hepatitis C mezclado. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de proteasa NS3 de cathepsina B/virus de la hepatitis C mezclado es VBY-376.

10 **[0262]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de HMG CoA reductasa. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de HMG-CoA reductasa es atorvastatina.

15 **[0263]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, donde al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es una 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD1) inhibidor. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de 11 β -HSD1 es RO5093151.

20 **[0264]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un antagonista de IL-1 β .

25 **[0265]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, donde al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un antagonista de IL-6. Como se describe en el presente documento, el antagonista de IL-6 es un inhibidor mixto del ligando de IL-6/IL-1 β /TNF α . Como se describe en el presente documento, el inhibidor del ligando IL-6/IL-1 β /TNF α mixto es BLX-1002.

30 **[0266]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un agonista de IL-10. Como se describe en el presente documento, el agonista de IL-10 es peg-ilodecakin.

35 **[0267]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un antagonista de IL-17. Como se describe en el presente documento, el antagonista de IL-17 es KD-025.

40 **[0268]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, donde al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor del cotransportador ileal de sodio de ácido biliar. Como se describe en el presente documento, el inhibidor del cotransportador ileal de sodio de ácido biliar es SHP-626.

45 **[0269]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un análogo de leptina. Como se describe en el presente documento, el análogo de leptina es metreleptina.

50 **[0270]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de 5-lipoxigenasa. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de 5-lipoxigenasa es un inhibidor mixto de 5-lipoxigenasa/PDE3/PDE4/PLC. Como se describe en el presente documento, el inhibidor mixto de 5-lipoxigenasa/PDE3/PDE4/PLC es tiplukast.

55 **[0271]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un estimuladores de gen LPLes alipogénico tiparovec.

60 **[0272]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de homólogos de lisil oxidasa 2 (LOXL2) Como

se describe en el presente documento, el inhibidor de es un anticuerpo anti-LOXL2. Como se describe en el presente documento, el anticuerpo anti-LOXL2 es GS-6624.

5 **[0273]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es a PDE inhibidor. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de PDE es un inhibidor mezclado de inhibidor de 5-lipoxigenasa/PDE3/PDE4/PLC. Como se describe en el presente documento, el inhibidor mixto de inhibidor de 5-lipoxigenasa/PDE3/PDE4/PLC es tiplukast.

10 **[0274]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es a PDE4 inhibidor. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de PDE4 es ASP-9831. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de PDE4 es un inhibidor de 5-lipoxigenasa /PDE3/PDE4/PLC. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de 5-lipoxigenasa /PDE3/PDE4/PLC es tiplukast.

15 **[0275]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un, inhibidor de fosfolipasa C (PLC). Como se describe en el presente documento, el, inhibidor de PLCes un inhibidor mezclado de de 5-lipoxigenasa/PDE3/PDE4/PLC. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de 5-lipoxigenasa/PDE3/PDE4/PLC es tiplukast.

20 **[0276]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un agonista de PPAR α . Como se describe en el presente documento, el agonista de PPAR α es un agonista mezclado de PPAR α / δ . Como se describe en el presente documento, el agonista mezclado de PPAR α / δ es GFT505.

25 **[0277]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales esun agonista de PPAR γ . Como se describe en el presente documento, el agonista de PPAR γ es pioglitazona.

30 **[0278]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un agonista de PPAR δ .

35 **[0279]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de la proteína Rho asociada de quinasa 2 (ROCK2). Como se describe en el presente documento, el inhibidor de ROCK2 es KD-025.

40 **[0280]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales esun inhibidor del transportador de glucosa sódica2 (SGLT2). Como se describe en el presente documento, el inhibidor de SGLT2 es etabonato de remogliflozina.

45 **[0281]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de estearoil CoA desaturasa-1. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de estearoil CoA desaturasa-1es aramchol. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de estearoil CoA desaturasa-1es CVT-12805.

50 **[0282]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un agonista del receptor β de la hormona tiroidea. Como se describe en el presente documento, el agonista del receptor β de la hormona tiroidea es MGL-3196.

55 **[0283]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor del ligando del factor de necrosis tumoral (TNF α).

60 **[0284]** Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de transglutaminasa. Como se describe en el presente documento, el precursor del inhibidor de transglutaminasaes mercaptamina.

[0285] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un precursor del inhibidor de transglutaminasa.

[0286] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de PTP1b. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de PTP1b es A119505, A220435, A321842, CPT633, ISIS-404173, JTT-551, MX-7014, MX-7091, MX-7102, NNC-521246, OTX-001, OTX-002, o TTP814.

[0287] Como se describe en el presente documento, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor de ASK1. Como se describe en el presente documento, el inhibidor de ASK1 es GS-4977 (también conocido como selonsertib).

[0288] Como se describe en el presente documento, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan independientemente de ácido acetilsalicílico, alipogen tiparvovec, aramchol, atorvastatina, BLX-1002, cenicriviroc, cobiprostona, colesevelam, emricasan, enalapril, GFT-505, GR-MD-02, hidroclorotiazida, éster etílico de icosapent (ácido eicosapentaenoico de etilo), IMM-124E, KD-025, linagliptina, liraglutida, mercaptamina, MGL-3196, ácido obeticólico, olesoxime, peg-ilodecakin, pioglitazona, PX-102, etabonato de remogliflozin, SHP-626, solitromicina, tiplelukast, TRX-318, ácido ursodesoxicólico y VBY-376.

[0289] Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es ácido acetilsalicílico. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es alipogen tiparvovec. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es aramchol. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es atorvastatina. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es BLX-1002. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es cenicriviroc. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es cobiprostona. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es colesevelam. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es emricasan. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es enalapril. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es GFT-505. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es GR-MD-02. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es hidroclorotiazida. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es éster etílico de icosapent (ácido eicosapentaenoico de etilo). Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es IMM-124E. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es KD-025. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es linagliptina. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es liraglutida. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es mercaptamina. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es MGL-3196. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es ácido obeticólico. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es olesoxime. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es peg-ilodecakin. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es pioglitazona. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es PX-102. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es etabonato de remogliflozin. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es SHP-626. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es solitromicina. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es tiplelukast. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es TRX-318. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es ácido ursodesoxicólico. Como se describe en el presente documento, uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es y VBY-376.

[0290] Como se describe en el presente documento, al menos uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es un agente anti-diabético. Como se describe en el presente documento, el agente anti-diabético es un agonista del receptor de adenosina A1 (por ejemplo, adenosina, CCPA, CVT-3619, GR-190718), un antagonista del receptor de adenosina A2 (istradefilina, SCH-58261), un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la α -amilasa (por ejemplo, tendamistat, treastatin, AL-3688), un inhibidor de α -glucosidase (por ejemplo, acarbosa, camiglibosa, diposina, emiglitato, miglitol, pradimicina-Q, sarbostatina, voglibosa), un análogo de amilina (por ejemplo, AC164209 y pramlintida), un activador de AMPK, un agonista β 3-adrenérgico (por ejemplo, amibegron, AZ-40140, CL-316,243, KRP-204, L-742,791, L-796,568, LY-368,842, LY-377,604, mirabegron, Ro 40-2148, solabegron, SWR-0342SA), un inhibidor de la proteína sintasa transportadora de β -cetoacil-acilo, una biguanida (por ejemplo, metformina, buformina, fenformina), un inhibidor de carnitina palmitoil transferasa,

un inhibidor DGAT-2, un inhibidor DPP-4 (por ejemplo, alogliptina, anagliptina, dutogliptina, gemigliptin, linagliptina, omarigliptina, saxagliptina, sitagliptina, teneligliptina, trelagliptina y vildagliptina), un inhibidor de ERN1, un ácido graso inhibidor de la oxidación, un inhibidor de la ácido graso sintasa (FAS, *por sus siglas en inglés*), un derivado de FGF21, un inhibidor de la fructosa 1,6-difosfatasa, un agonista de GLP1 (por ejemplo, albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, taspoglutida), un modulador del receptor de glucagón, un receptor mixto de glucagón/agonista de GLP-1 (por ejemplo, MAR-701, ZP2929), un inhibidor de glucoquinasa (por ejemplo, TTP 399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 y GKM-001), un inhibidor de la glucógeno fosforilasa (por ejemplo, GSK1362885), un inhibidor de GSK-3, un agonista de GPR119 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), un agonista GPR41 (por ejemplo, INT-777, XL-475), un modulador GPR39, un agonista GPR40 (por ejemplo, TAK-875), un modulador GPR41, un modulador GPR43, un modulador GPR81, un agonista GPR120, un inhibidor HSL, un inhibidor IκB, un modulador ILI-beta, insulina o un análogo de insulina (incluyendo, pero no limitado a, formulaciones orales, inhaladas o inyectables de los mismos), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) o un análogo del mismo, un secretagogo de insulina, un inhibidor de JNK (por ejemplo, CC-359), un modulador del receptor opioide kappa, LY3084077, un inhibidor de Kv1.3 (por ejemplo, ChTX, clofazmina, WIN-173173), un inhibidor MAP4K4, un agonista MC₁ o MC₄ (por ejemplo, afamelanotida, BMS-470539, bremelanotida, Melanotan II, PF-00446687, PL-6983, setmelanotida y THIQ una meglitinida (por ejemplo, repaglinida, nateglinida, mitiglinida), un inhibidor del receptor de mineralocorticoides, un inhibidor de monoacilglicerol O-aciltransferasa, un inhibidor de NF-κB, un activador del receptor de ácido nicotínico (HM74A), un inhibidor PDE-10, un inhibidor PDHK2, un inhibidor PDHK4, un inhibidor de PKC (que incluye PKC-alfa, PKC-beta y PKC-gamma), un agonista dual de PPAR α/γ , un inhibidor de PTP1b (por ejemplo, trodusquemina), un inhibidor de la proteína 4 de unión al retinol, un inhibidor de la serina palmitoil transferasa, un inhibidor de SGLT1 (por ejemplo, GSK1614235), un inhibidor de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840, GSK184072), a un inhibidor del receptor de la somatostatina, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, blimipirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida), una tiazolidindiona (por ejemplo, ciglitazona, darglitazona, englitazona, lobeglitazona, MSDC-0602, netoglitazona, pioglitazona, rivoglitazona, rosiglitazona, y troglitazona), un inhibidor de TORC2, un agonista del receptor de urotensina II, un agonista de vasopresina (por ejemplo, DDAVP, WAY-141608), o un agonista del receptor de VPAC2.

[0291] Como se describe en el presente documento, al menos uno de los únicos o más agentes terapéuticos adicionales es un agente anti-antiobesidad. Como se describe en el presente documento, el agente anti-obesidad es un inhibidor de apoB-MTP (por ejemplo, dirlotapida, JTT130, SLX4090, usistapida), un agonista β 3-adrenérgico (por ejemplo, amibegron, AZ-40140, CL-316,243, KRP-204, L-742,791, L-796,568, LY-368,842, LY-377,604, mirabegron, Ro 40-2148, solabegron, SWR-0342SA), un agonista del receptor de bombesina, un modulador BRS3, un antagonista del receptor CB1 o agonista inverso, un agonista CCK_A, ciliar factor neurotrófico (CNTF) o análogo del mismo (por ejemplo, axokina, NT-501), Contrave™ (bupropion/naltrexona), un agonista del receptor de la dopamina (por ejemplo, bromocriptina), un inhibidor de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD1), Empatic™ (pramintida/metreleptina), un agonista 5-HT_{2C} (por ejemplo, lorcaserina), un antagonista de la galanina, un agonista o antagonista de la ghrelin, un agonista de GLP1 (por ejemplo, albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, taspoglutida), un receptor mixto de glucagón/agonista de GLP-1 (por ejemplo, MAR-701, ZP2929), un antagonista de H3 o agonista inverso, un inhibidor de la proteína relacionada con el agouti humano (AGRP), leptina o un análogo del mismo (por ejemplo, metreleptina), un inhibidor de la lipasa (por ejemplo, tetrahidrolipstatina), un agonista MC₁ o MC₄ (por ejemplo, afamelanotida, BMS-470539, bremelanotida, Melanotan II, PF-00446687, PL-6983, setmelanotida y THIQ), una hormona estimulante de melanocitos o análogo de la misma, un inhibidor de MetAp2 (por ejemplo, ZGN-433), un inhibidor de la recaptación de monoaminas (por ejemplo, bupropion, sibutramina, fentermina, tesofensina), un agonista del receptor U neuromedina, un antagonista NPY (por ejemplo, velneperit), un antagonista del receptor opioide (por ejemplo, naltrexona), un antagonista del receptor orexin (por ejemplo, almoxexant, lemborexant, SB-334,867, SB-408,124, SB-649,868, suvorexant), oxintomodulina o un análogo del mismo, PYY o un análogo del mismo (por ejemplo, PYY₁₋₃₆, PYY₃₋₃₆), Qsymia™ (fentermina/topiramato), un modulador de RXR-alfa, un inhibidor de estearoil-CoA desaturasa (SCD-1) o un agente simpatomimético.

[0292] Como se describe en el presente documento, al menos uno de los uno o más agentes terapéuticos adicionales es un agente reductor de lípidos. Como se describe en el presente documento, el agente reductor de lípidos es un inhibidor de la acil coenzima A colesterol acil transferasa (ACAT), un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), un inhibidor de la 5-LOX (por ejemplo, BAY X 1005), un inhibidor de FLAP (por ejemplo, AM-679), un inhibidor de HMG CoA sintasa, un inhibidor de la síntesis de lipoproteínas, un inductor del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un modulador del receptor LXR, un inhibidor microsomal de transporte de triglicéridos, niacina, un inhibidor de la agregación plaquetaria y un sistema renina-angiotensina inhibidor, un inhibidor de la escualeno epoxidasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa o un inhibidor de la síntesis de triglicéridos.

[0293] Como se describe en el presente documento, al menos uno de los únicos o más agentes terapéuticos adicionales es un agente para tratar un trastorno metabólico. Como se describe en el presente documento, el agente para tratar un trastorno metabólico es un activador transportador ABC, ACT-434964 (Actelion), un inhibidor de ANG-5, un antagonista de angiotensina II (por ejemplo, MC4262), CCX-872, DUR-928 (Durect), ESP41091, F-652 (Generon), un agonista de FGF21 (por ejemplo, BMS-986036), fomepizole (Raptor), un agonista FXR, un agonista dual FXR/TGR5 (por ejemplo, INT-767), un antagonista de la ghrelin (por ejemplo, TZP-301), un inhibidor de glucosilceramida sintasa, un modulador GPR17, un agonista GPR119, IG-MD-014 (Indigene), IMM-124E (Immuron), un modulador de la vía lisosómica (por ejemplo, CAT5000), un antagonista del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (por ejemplo, KI-1361-17), un inhibidor de MCL1 (por ejemplo, CMPX-1023), un inhibidor mTORC1, un NaCT (por ejemplo, SLC13A5) inhibidor, un inhibidor de NHE3

(por ejemplo, RDX-011, tenapanor), NP003 (Neuraltus), PBI-4050 (ProMetic), un regulador de proteostasis (por ejemplo, PTI-130, PTI-428, PTI-C1811), PS248288 (Farmacopea/Merck), PX-102 (Phenex), RG7410, RG7652, un inhibidor de ROCK, SBC-104 (Synageva BioPharma), SPX-100 (Spherix), un inhibidor de estearoil CoA desaturasa (por ejemplo, CVT-12805), TRC150094 (Torrent) o ZYH7 (Zyldus Cadila).

[0294] Como se describe en el presente documento, al menos uno de los únicos o más agentes terapéuticos adicionales es un agente para tratar la esteatosis. Como se describe en el presente documento, el agente para tratar la esteatosis es un análogo de adiponectina (por ejemplo, PX 811013), aramchol (Galmed), un inhibidor ASK1 (por ejemplo, GS-4977, GS-4997), AZD4076 (AstraZeneca), un secuestrante de ácido biliar (por ejemplo, ácido obeticólico), BL-1060 (Galmed), BMS986171 (Bristol-Myers Squibb), un antagonista CCR5/CCR2 (por ejemplo, cenicriviroc), cannabidiol, CER-209 (Cerenis), un análogo de cisteamina (por ejemplo, RP-103, RP-104), DS102 (DS Biopharma), EGS21 (Enzo), elafibranor (Genfit), emricasan (Idun), ácido eicosapentaenoico de etilo (Mochida), un agonista FXR, un agonista GPBAR1 (por ejemplo, RDX009), GR-MD-02 (Galectin Therapeutics), leucina/sildenafil/metformina (NuSirt), LCQ908 (Novartis), LJN452 (Novartis), un inhibidor de LOXL2 (por ejemplo, simtuzumab), MAT-8800 (Matinas), MB 10866 (Metabasis), un inhibidor de miR-103/107 (por ejemplo, RG-125), MK 4074 (Merck & Co.), nalmefeno (TaiwanJ), nivocasan (Gilead), NGM-282 (NGM Biopharmaceuticals), un ácido carboxílico omega-3 o una mezcla de los mismos (por ejemplo, Epanova™), PX-102 (Phenex), PX-104 (Phenex), etabonato de remogliflozina (Kissei), saroglitazar (Zyldus-Cadila), SAR-548304 (sanofi-aventis), tiplelukast (Kyorin), ácido ursodesoxicólico, VK2809 (Viking) o XL335 (Exelixis).

[0295] Como se describe en el presente documento, al menos uno de los únicos adicionales más agentes es un agente para tratar la inflamación. Como se describe en el presente documento, el agente para tratar la inflamación reduce la diferenciación o activación de las células T_H17. Como se describe en el presente documento, el agente para tratar la inflamación es un inhibidor de caspasa (por ejemplo, emricasan), un inhibidor de TGF-β, un inhibidor de IL-1β, un inhibidor de IL-6, un inhibidor de IL-17, un inhibidor de IL-17a, un IL-inhibidor de 17F, un inhibidor de IL-21, un inhibidor de IL-23 (por ejemplo, guselkumab), IMM-124E, un inhibidor de RORγt (por ejemplo, JTE-151), un inhibidor de RORα, solitromicina (Cempra) o un inhibidor de proteína-1 de adhesión vascular (por ejemplo, PXS-4728A).

[0296] Como se describe en el presente documento, al menos uno de los agentes adicionales es un agente para tratar la fibrosis. Como se describe en el presente documento, el agente para tratar fibrosis es cenicriviroc (Tobira/Takeda), CNX-014/023/024/025 (Connexios), un antagonista de endotelina (por ejemplo, A192621, ambrisentan, atracentan, bosentan, BQ-123, BQ-788, macitentan, sitaxentan, tezosentan, zibotentan), etanercept, evitar (AdeTherapeutics), un inhibidor del factor de crecimiento de fibroblastos, un inhibidor de galectin-3, imatinib, IVA337 (Inventiva), N-acetilcisteína, nintedanib, pirfenidona, RG6069 (Roche), SP20102 (Sarfez), tiplelukast (Kyorin) o XOMA 089 (Xoma).

[0297] Como se describe en el presente documento, la enfermedad del hígado graso no alcohólico es esteatosis. Como se describe en el presente documento, la enfermedad del hígado graso no alcohólico es esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Como se describe en el presente documento, la enfermedad del hígado graso no alcohólico es fibrosis hepática causada por NASH. Como se describe en el presente documento, la enfermedad del hígado graso no alcohólico es cirrosis hepática causada por NASH. Como se describe en el presente documento, la enfermedad del hígado graso no alcohólico es carcinoma hepatocelular (HCC) causado por NASH.

[0298] Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado del compuesto proporcionado o de una composición del mismo, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados con un compuesto proporcionado en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden enviarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un periodo de tiempo entre sí, normalmente dentro de las cinco horas entre sí.

[0299] Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado", "en conjunción" y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta descripción. Por ejemplo, un compuesto proporcionado puede administrarse con otro agente terapéutico simultáneamente o secuencialmente en formas de dosificación unitaria separadas o juntas en una única forma de dosificación unitaria. Por consiguiente, la presente descripción proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto proporcionado, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0300] La cantidad tanto de un compuesto proporcionado como de un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describió anteriormente) que se puede combinar con los materiales de portador para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta descripción se deben formular de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto proporcionado.

[0301] En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y un compuesto proporcionado pueden actuar de forma sinérgica. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que utiliza solamente ese agente terapéutico. En tales composiciones, se puede administrar una dosis de entre 0,01 y 100 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

[0302] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en una composición que comprende un compuesto proporcionado no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en una composición proporcionada variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

EJEMPLOS

[0303] Los compuestos de la divulgación se pueden preparar usando métodos descritos en el presente documento y modificaciones de rutina de los mismos que serán evidentes dada la descripción en el presente documento y métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas del presente documento. La síntesis de los compuestos descritos en el presente documento se puede realizar como se describe en los siguientes ejemplos. Si está disponible, los reactivos se pueden comprar comercialmente, por ejemplo, de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida para las siguientes reacciones pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse como se describe en el presente documento o como se conoce en la técnica.

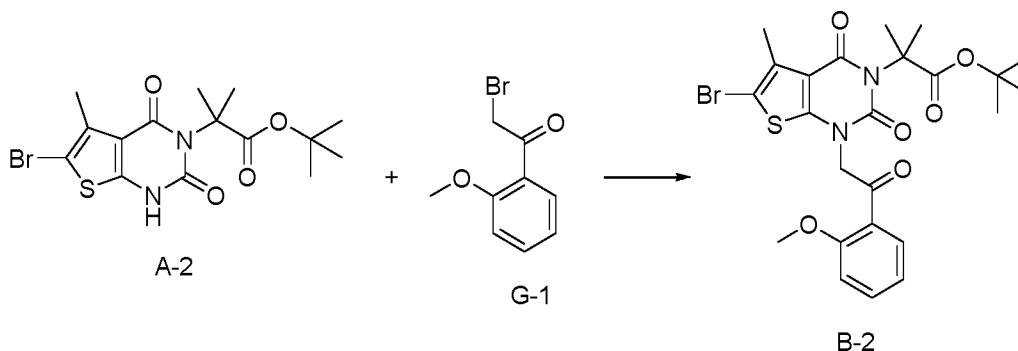
[0304] Los patrones de XRPD se recogieron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD usando un haz incidente de radiación de Cu producido usando una fuente Optix larga y de foco fino. Se usó un espejo multicapa de graduación elíptica para enfocar rayos X de Cu K α (Cu K α , λ = 1.5406 Å) a través de la muestra y en el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640e) para verificar que la posición observada del pico 111 de Si es consistente con la posición certificada por NIST. Un espécimen de la muestra se intercaló entre películas de 3 μ m de espesor y se analizó en geometría de transmisión. Para minimizar el fondo generado por el aire, se utilizó una detención de rayo, una extensión corta de antidisipación y un borde de cuchillo antidisipación. Las ranuras de Soller para los rayos incidentes y difractados se usaron para minimizar el ensanchamiento de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b.

[0305] DSC se realizó usando un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments 2920. La calibración de la temperatura se realizó usando metal de indio trazable por NIST. La muestra se colocó en una bandeja de aluminio DSC, se cubrió con una tapa y el peso se registró con precisión. Una bandeja de aluminio pesada configurada como la bandeja de muestra se colocó en el lado de referencia de la celda. Las muestras se calentaron de -30 °C a 250 °C a 10 °C/min.

[0306] Los análisis TGA se realizaron usando un analizador termogravimétrico TA Instruments Q5000 o un analizador termogravimétrico TA Instruments Discovery. Para los análisis TGA realizados usando un analizador termogravimétrico TA Instruments Q5000, la calibración de la temperatura se realizó usando níquel y Alumel™. Cada muestra se colocó en una bandeja de aluminio. La muestra fue sellada herméticamente, la tapa perforada, luego insertada en el horno TGA. El horno se calentó bajo nitrógeno. Las muestras se calentaron de 25 °C a 350 °C a 10 °C/min.

Ejemplo de Referencia 1: Síntesis del Compuesto B-2

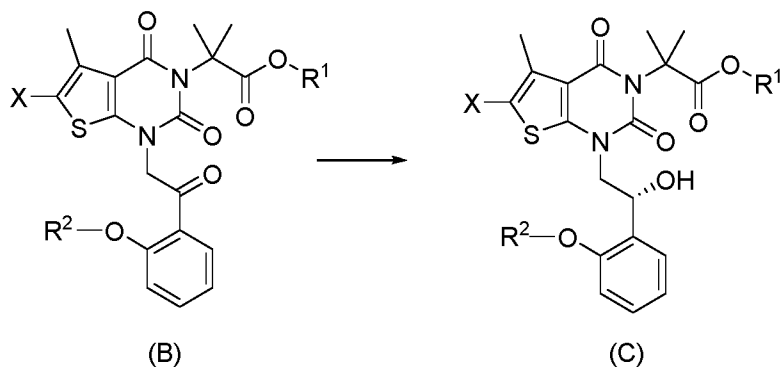
[0307]



[0308] El compuesto A-2 se combinó con el Compuesto G-1 (aproximadamente 1 equivalente ("equiv")) con K₂CO₃ (aproximadamente 2.3 equiv) en dimetilacetamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó a continuación con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó y se concentró a sequedad, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 0 a aproximadamente 28% de acetato de etilo: heptanos). El producto resultante fue el Compuesto B-2. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.44 (s, 9H).

Ejemplo de Referencia 2: Síntesis de un compuesto de fórmula (C)

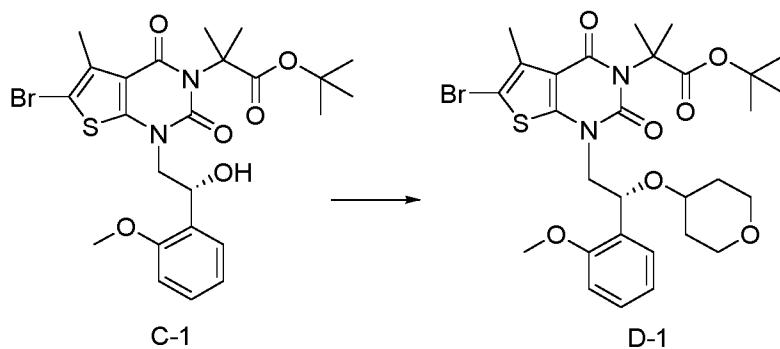
[0309]



[0310] Compuesto de fórmula (B) o Compuesto B (que se puede preparar como se describe en el Ejemplo 1) y un catalizador de (S, S)-Rutenio, tal como un catalizador de Rutenio como se describe en el presente documento, o una antípoda adecuada de catalizador de Rutenio, se combinan en presencia de terc-butoxido de potasio ("KO^t-Bu") e isopropanol y se someten a reflujo para producir un compuesto de fórmula (C) o Compuesto C. El compuesto C se aísla y se purifica mediante los métodos descritos en el presente documento.

Ejemplo de Referencia 3: Síntesis del Compuesto D-1

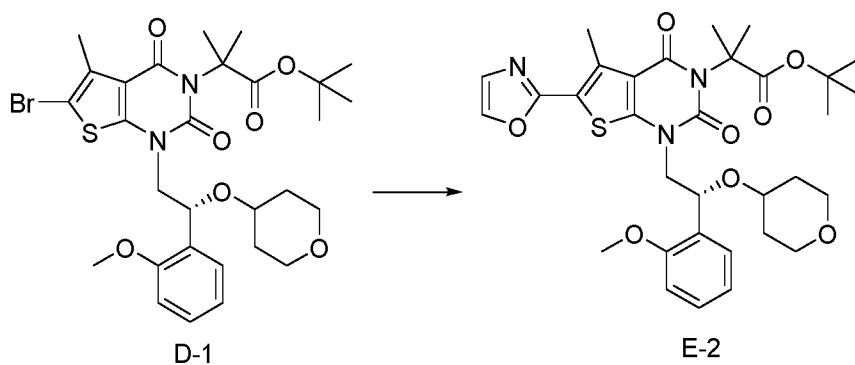
[0311]



[0312] Compuesto C-1 en diclorometano se agrega 4-bromotetrahidro-2H-pirano. Tras la adición de una base orgánica, la mezcla de reacción se agita durante la noche para producir un compuesto de fórmula D-1 o Compuesto D-1. Compuesto D-1 se aísla y se purifica mediante los métodos descritos en el presente documento.

Ejemplo de Referencia 4: Síntesis del Compuesto E-2

[0313]

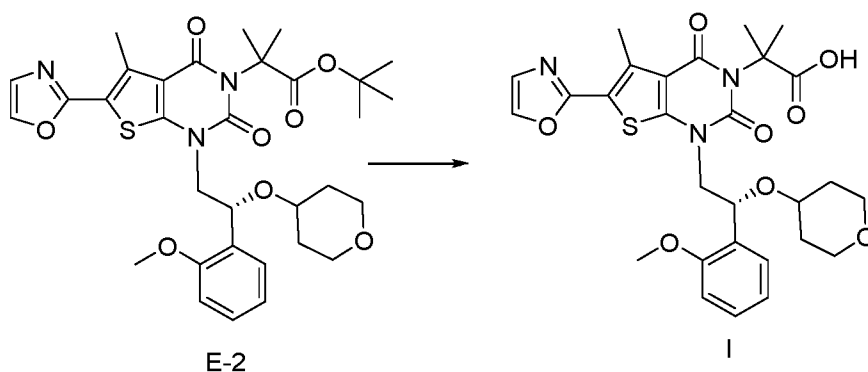


[0314] Oxazol en THF se enfría a entre aproximadamente -80 °C y aproximadamente -60 °C. Luego, se agrega *n*-butillitio en hexanos mientras se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de -60 °C. La mezcla se agita a esta

temperatura durante 90 minutos. Se agrega cloruro de zinc (II), manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de aproximadamente -60 °C, y la mezcla se agita a esa temperatura durante aproximadamente una hora antes de calentar a aproximadamente 10-20 °C. El compuesto D-1 se agrega al reactor seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) ("Pd (PPh₃)₄") y la temperatura se ajusta a entre aproximadamente 55-65 °C. La mezcla se agita a esa temperatura durante aproximadamente 12 horas para producir el Compuesto E-2. Compuesto E-2 se aísla y se purifica mediante los métodos descritos en el presente documento.

Ejemplo de Referencia 5: Síntesis del Compuesto I

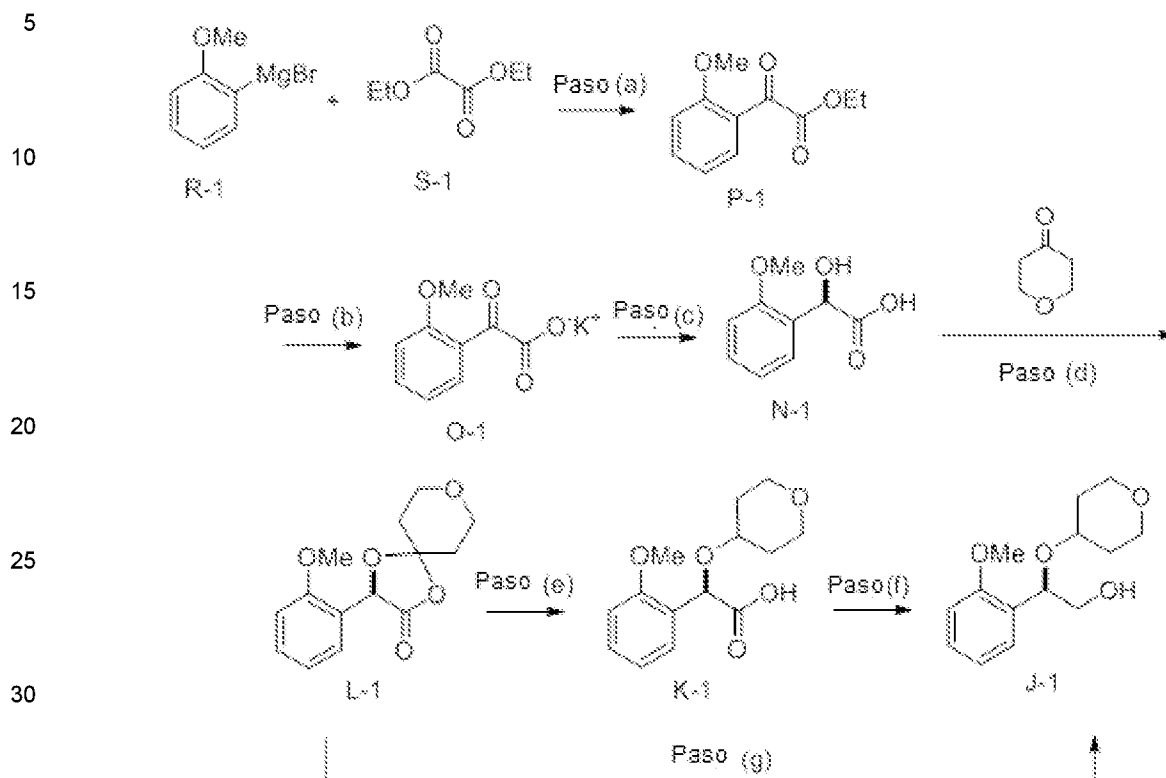
[0315]



[0316] Se preparó una solución de ácido sulfúrico por adición de ácido sulfúrico concentrado (47 g, 4.7 p/p del Compuesto E-2) a agua (12 g, 1.2 v/p del Compuesto E-2) seguido de agua (15 g, 1.5 v/p del Compuesto E-2) posteriormente enjuagado. Se cargó lentamente 2-propanol (37 g, 4. v/p de compuesto E-2) en un reactor que contenía solución de ácido sulfúrico a aproximadamente 9 °C mientras se mantenían los contenidos de la reacción a no más de aproximadamente 40 °C, y la solución se enfrió a aproximadamente 5 °C. Se cargó el Compuesto E-2 (10 g, 1.0 equiv) en la solución, seguido de un enjuague posterior con 2-propanol (2 g, 0.25 v/p de E-2). Los contenidos se enfriaron a aproximadamente 7 °C y se agitaron durante un mínimo de aproximadamente 21 horas. Los contenidos se añadieron lentamente al agua, y la suspensión se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La suspensión espesa se filtró y la torta del filtro se lavó y se secó a vacío durante aproximadamente 4 horas. La torta húmeda bruta se cargó de nuevo en el reactor, seguido de adiciones de acetato de etilo (40 g, 4.4 v/p del Compuesto E-2) y agua (100 g, 10 v/p de Compuesto E-2). La suspensión se ajustó a pH a aproximadamente 8-9 con aproximadamente 20% en peso de solución de hidróxido de sodio a aproximadamente 22°C, y luego se agitó durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 22°C. La solución se dejó sedimentar. La capa orgánica superior se recogió y la capa acuosa inferior se lavó con acetato de etilo (40 g, 4.4 v/p de Compuesto E-2) a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 30 minutos. La solución se dejó sedimentar y la capa orgánica superior se eliminó. Se añadió entonces 2-metiltetrahydrofurano (86 g, 10 v/p de Compuesto E-2), se ajustó a pH a aproximadamente 4-5 con una solución aproximadamente 4 N de HCl a aproximadamente 22 °C. La solución se agitó durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 22 °C y luego se dejó sedimentar. La capa acuosa inferior se extrajo con 2-metiltetrahydrofurano (52 g, 6 v/p de Compuesto E-2) a aproximadamente 22 °C durante aproximadamente 30 minutos. Después de dejar que la solución sedimentara, se eliminó la capa acuosa inferior. Las capas orgánicas se combinaron y se destilaron al vacío (chaqueta a aproximadamente ≤ 45 °C) a aproximadamente 4V del volumen del recipiente. Se añadió etanol (55.4 g, 7 v/p de Compuesto E-2) y la reacción se destiló (se repitió dos veces). Se añadió de nuevo etanol (23.7 g, 3 v/p de Compuesto E-2), seguido de agua (30 g, 3 v/p de Compuesto E-2). La reacción se calentó a aproximadamente 75°C y luego se enfrió durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 50°C, luego a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 5 horas. La reacción se envejeció luego y se filtró, y el sólido se lavó con una mezcla preenfriada de etanol (9.5 g, 1.2 v/p de Compuesto E-2) y agua (6 g, 0.6 v/p de Compuesto E-2). El producto resultante fue lavado para obtener el Compuesto de fórmula (I). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 5.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 4.04 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 1H).

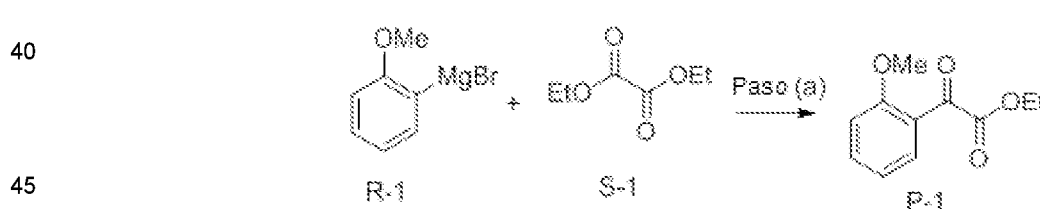
Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto J-1

[0317]



Paso (a): Formación del Compuesto P-1:

[0318]



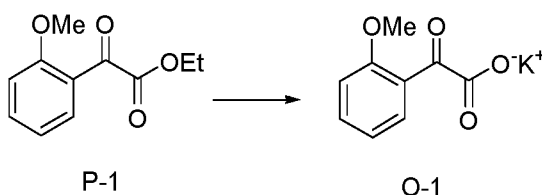
[0319] Se añadió bromuro de 2-metoxifenilmagnesio (1 M en THF, 1.0 equiv) a una solución de oxalato de dietilo (1.1 equiv.) en THF (250 mL) a aproximadamente -20°C durante aproximadamente 20 min. Después de envejecer durante aproximadamente 45 minutos a aproximadamente -20°C, la suspensión resultante se inactivó con NH₄Cl saturado (250 mL) y se diluyó con agua (200 mL). Esta mezcla se extrajo con EtOAc (400 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL). La fase orgánica se concentró y el disolvente se cambió a THF. La solución de THF resultante se usó en el siguiente paso tal como está. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Preparación Alternativa del Compuesto P-1:

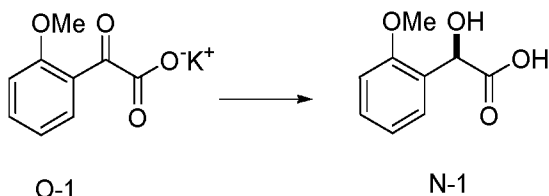
[0320] Se enfrió anisol (1.0 equiv.) en THF (15 mL) a aproximadamente -20°C, y se añadió n-BuLi/hexano 2.5 M (1.1 equiv.). La mezcla se dejó calentar a aproximadamente 0°C y se envejeció durante aproximadamente 2 horas, luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se añadió después a una solución de oxalato de dietilo (4.0 equiv.) en THF (10 mL) a aproximadamente -20°C. La mezcla se dejó calentar a aproximadamente la temperatura ambiente y se envejeció durante aproximadamente 2 horas, luego se enfrió a aproximadamente 0°C y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado (30 mL). Esta mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La concentración proporcionó el Compuesto P-1..

Preparación Alternativa del Compuesto P-1:

[0321] Se enfrió 2-bromoanisol (1.0 equiv.) en THF (63 mL) a aproximadamente -65 °C y se adicionó 2.5M *n*-BuLi/hexanos (1.0 equiv.). Después de envejecer aproximadamente 1 h, se cargo oxalato de dietilo (4.0 equiv.), y la mezcla de reacción se dejó calentar a aproximadamente temperatura ambiente. Después de aproximadamente 1 h a aproximadamente temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0 °C, se inactivó por adición de NH₄Cl saturado (50 mL), y se diluyó con EtOAc. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La concentración a alto vacío proporcionó un producto que se pasó a través de un tapón de gel de sílice para proporcionar el Compuesto P-1.

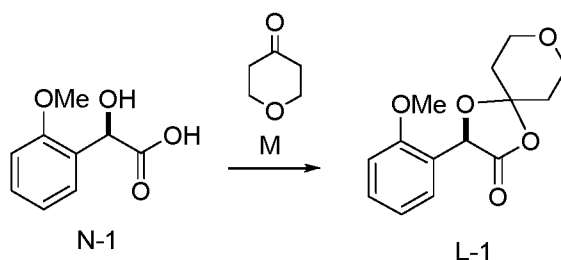
*Paso (b): Hidrólisis del Compuesto P-1 y conversión de sal al Compuesto O-1:***[0322]**

[0323] La solución resultante de cetoéster, compuesto P-1, en THF (aproximadamente 1.0 equiv.) se enfrió sobre un baño de hielo y se añadió NaOH 2N (1.36 equiv.). La reacción se agitó a aproximadamente 0°C y, después de la finalización de la reacción, la reacción se acidificó luego por adición de HCl 6 N (57 mL) a aproximadamente pH <1 y se extrajo con EtOAc (500 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL). La fase orgánica se concentró y luego se intercambió el disolvente a EtOAc. La solución resultante se enfrió a aproximadamente 0°C y KO^tBu sólido (1.0 equiv.). La suspensión se agitó durante aproximadamente 4 h y los sólidos se filtraron, se enjuagaron con EtOAc y se secó toda la noche a aproximadamente 60°C al vacío para proporcionar el Compuesto O-1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H).

*Paso (c): Reducción del Compuesto O-1 al Compuesto N-1:***[0324]**

[0325] A una trietilamina (3.6 equiv.) preenfriada a aproximadamente 0 °C, se añadió ácido fórmico (9.0 equiv.) durante aproximadamente 30 min mientras se mantenía una temperatura inferior a aproximadamente 30 °C. Después, se cargaron catalizador de RuCl (*R,R*)-Ts-DENEB sólido (0.07mol%) seguido de sal de potasio cetoácida (1.0 equiv.) a la mezcla de trietilamina/ácido fórmico. La suspensión resultante se calentó a aproximadamente 50 °C y se agitó en nitrógeno hasta que se completó la reacción. La reacción se enfrió sobre un baño de hielo y se inactivó mediante la adición de agua (76 mL) seguido de NaOH 10 N (128 mL) a pH > 13. Se añadieron agua (30 mL) e iPrAc (130 mL) y la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con iPrAc (2 x 130 mL). La fase acuosa se enfrió y se acidificó con HCl concentrado. Esto se extrajo con iPrAc varias veces y el extracto orgánico combinado se concentró y se cambió el solvente a tolueno, se filtró en caliente y luego se enfrió aproximadamente 30 °C durante aproximadamente 2 h, se envejeció durante aproximadamente 1 h, luego se filtró para proporcionar sólidos que luego se enjuagaron en una suspensión con tolueno (50 mL) a temperatura ambiente y se filtró. La torta húmeda se secó para proporcionar el Compuesto N-1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).

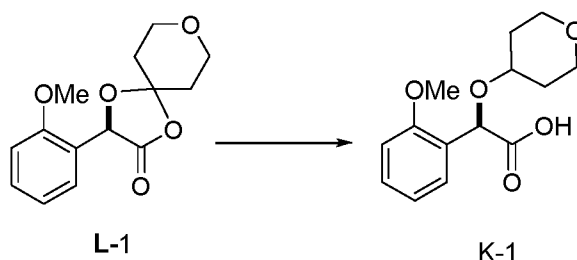
*Paso (d): Spirocetalización para proporcionar el Compuesto L-1:***[0326]**



[0327] El Compuesto N-1 (1.0 equiv.), tetrahidropirano -4-ona (compuesto M, 1.1 equiv.) y MTBE (30 mL) se cargaron secuencialmente y se enfriaron a aproximadamente 0 °C. Se añadió complejo de THF de trifluoruro de boro (1.4 equiv.) durante aproximadamente 10 minutos. Una vez completada la reacción, la reacción se inactivó lentamente con una solución premezclada de bicarbonato sódico (3.66 g) y agua (40 mL). La solución se calentó a aproximadamente 20 °C y se diluyó con tolueno (40 mL) y se agitó hasta que se disolvió. La agitación se detuvo y la capa acuosa se eliminó. La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y se eliminó. La capa orgánica se recogió y el reactor se enjuagó con tolueno (4 mL) para producir el Compuesto L-1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.97 – 3.79 (m, 7H), 2.18 – 1.97 (m, 4H).

Paso (e): Reducción del Compuesto L-1 al Compuesto K-1:

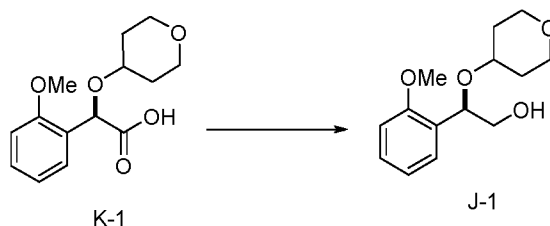
[0328]



[0329] Se cargó en un reactor una solución madre de espirocetal, compuesto L-1, en MeTHF/MTBE (1.0 equiv.). La solución se destiló luego a aproximadamente 4 volúmenes. Se cargó MeTHF (187 mL), y se destiló hasta aproximadamente 5 volúmenes, la solución se enfrió a aproximadamente 20 °C. Se cargó DCM (90 mL) y la solución se enfrió a aproximadamente 10°C y se añadió cloruro de *tert*-butil magnesio (2 M en dietil éter) (5.0 equiv.) durante aproximadamente 45 minutos. Después de la adición, los contenidos se enfriaron a aproximadamente 7 °C y se dejaron reposar toda la noche a aproximadamente 10 °C, luego a aproximadamente 0 °C. A continuación, se añadió lentamente una solución premezclada de HCl (45 mL) y agua (126 mL). La capa acuosa inferior se drenó y la capa acuosa se extrajo con MeTHF (93 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (37 mL) y la capa orgánica restante se destiló a aproximadamente 4 volúmenes. Se cargó acetato de isopropilo (181 mL) y la solución se redujo a aproximadamente 5 volúmenes. La reacción se enfrió a aproximadamente 72°C y se cargaron heptanos (58 mL) y la solución se mantuvo aproximadamente 1 hora antes de enfriar a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 5 horas. La suspensión se agitó a aproximadamente 0°C durante > 12 h y luego se filtró, se enjuagó con una mezcla de acetato de isopropilo (9 mL) y heptanos (18 mL), seguido de agua (54 mL). Los sólidos se secaron para producir el compuesto K-1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (br. s, 1 H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, 8.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.96 (dt, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.89 (dt, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.47 – 3.30 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.56 (m, 2H).

Paso (f): Reducción del Compuesto K-1 al Compuesto J-1:

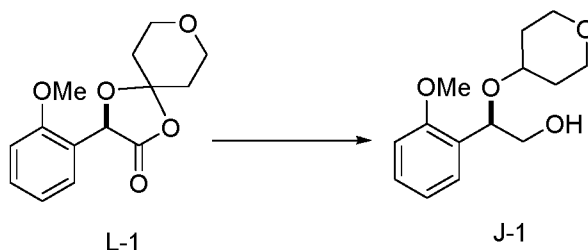
[0330]



[0331] Una solución de ácido, compuesto K-1 (1.0 equiv.), en THF (90 mL) se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió NaBH₄ (1.2 equiv.) seguido de complejo BF₃·THF (1.5 equiv.). La solución se calentó a aproximadamente 20 °C y se agitó hasta que la reacción se consideró completa. Después de la finalización, se añadió MeOH (24 mL) a la mezcla de reacción después de ajustar la temperatura a aproximadamente 5 °C, y se agitó hasta que cesó la evolución del gas. Se cargó EtOAc (102 mL) seguido de solución saturada_{ac} de NH₄Cl (87 mL). La agitación se detuvo y la capa acuosa se eliminó. La capa orgánica se destiló a aproximadamente 3 volúmenes al vacío, y luego se cargó heptano (46 mL). La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 0°C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 4 h antes de filtrarse y enjuagarse con heptano (3 mL). Los sólidos resultantes se secaron para producir el compuesto J-1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 2.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.65 (m, 2H).

Paso (g): Reducción directa alternativa del Compuesto L-1 al Compuesto J-1:

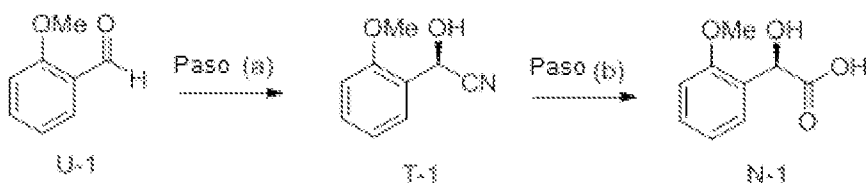
[0332]



[0333] A una solución de cetil, compuesto L-1 (1 equiv.), en diglima (0,7 mL) se añadió NaBH₄ (3.6 equiv.) seguido de complejo BF₃·THF (4.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 18 horas y se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH (1 mL) seguido de una solución saturada_{ac} de NH₄Cl (1 mL). Se añadió EtOAc (2 mL), se agitó bien y la capa acuosa se eliminó. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto J-1 en bruto.

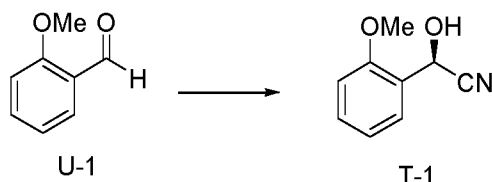
Ejemplo 7: Síntesis Alternativa al Compuesto N-1

[0334]



Paso (a): adición de cianuro de hidrógeno a orto-anisaldehído, compuesto U-1, para formar el compuesto T-1

[0335]

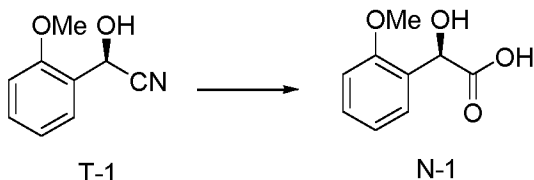


[0336] A un tubo Eppendorf se añadió orto-anisaldehído, compuesto U-1 (1.0 equiv), seguido de un amortiguador de acetato sódico 0.4 M, pH 5 (0.25 mL) y terc-butilmetiléter (0.75 mL). La mezcla se agitó usando un termomezclador a aproximadamente 30 °C y aproximadamente a 1200 rpm para asegurar la disolución completa del aldehído. Una vez esto se completó, se añadió cianhidrina de acetona (1.15 equiv) a la mezcla de reacción, seguido de la enzima hidroxinitrilasa (2 mg). El tubo Eppendorf se agitó en un termomezclador a aproximadamente 30 °C y aproximadamente a 1200 rpm durante la noche.

El tubo Eppendorf se calentó a aproximadamente 60 °C a aproximadamente 1400 rpm durante aproximadamente 15 minutos para desnaturalizar la enzima antes de enfriarse a aproximadamente 30 °C. El tubo Eppendorf se centrifugó a aproximadamente 13,400 rpm durante aproximadamente 15 minutos para sedimentar la enzima desnaturalizada de la capa orgánica. La capa orgánica se eliminó y se concentró a sequedad para dar el compuesto T-1 en bruto. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (br, 1H).

Paso (b): Hidrólisis del Compuesto T-1 para formar el compuesto N-1:

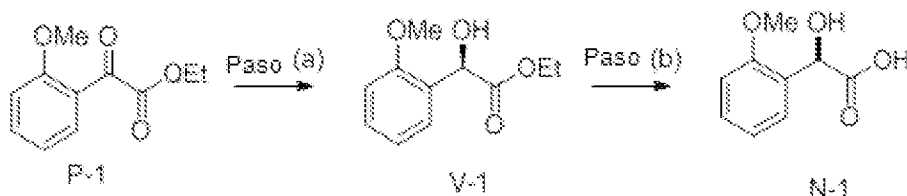
[0337]



[0338] Antes de comenzar la reacción, se prepararon las siguientes soluciones madre: una solución de la cianhidrina cruda (compuesto T-1) en DMSO (aproximadamente 100 mg/ mL); una solución de fosfato de potasio 50 mM (pH 7) que contiene ditioneol (DTT) 2 mM; y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 1 mM. A un tubo Eppendorf se añadió enzima nitrilasa (4 mg) seguido de 1.1 mL de la solución tampón de reacción y 0.05 mL de la solución que contenía la cianhidrina bruta (aproximadamente 10 mg). El tubo Eppendorf se agitó en un termomezclador a aproximadamente 30 °C y aproximadamente a 1200 rpm durante la noche. El tubo Eppendorf se calentó a aproximadamente 60 °C a aproximadamente 1400 rpm durante aproximadamente 15 minutos para desnaturalizar la enzima antes de enfriarse a aproximadamente 30 °C una vez más. El tubo Eppendorf se centrifugó a aproximadamente 13,400 rpm durante aproximadamente 15 minutos para sedimentar la enzima desnaturalizada y luego separarla del sobrenadante. El sobrenadante se muestreó directamente para UPLC de fase inversa o se extrajo con DCM para HPLC en fase normal. En el caso de la extracción con DCM, después de separar las capas, la capa orgánica se concentró a sequedad antes de añadir el diluyente apropiado para la HPLC de fase normal. El análisis de UPLC mostró un pico con tiempo de retención idéntico a un estándar de referencia del compuesto N-1.

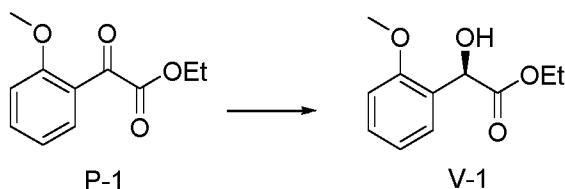
Ejemplo 8: Síntesis Alternativa al Compuesto N-1

[0339]



Paso (a): Reducción del compuesto P-1 para formar mandelato de 2'-metoxi-etilo, Compuesto V-1:

[0340]

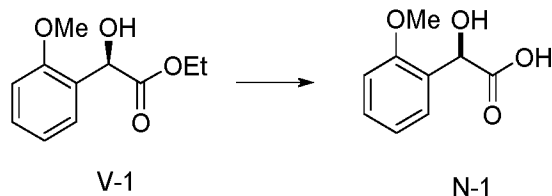


[0341] Las siguientes soluciones madre se prepararon antes del comienzo de la reacción: una solución de material de partida en DMSO (aproximadamente 100 mg/ mL), NADP⁺ o NAD⁺ en tampón de fosfato 0.1 M (según corresponda) (2 mg/ mL), glucosa deshidrogenasa en amortiguador de fosfato 0.1 M (4 mg/ mL) y glucosa en amortiguador de fosfato 0.1 M (20 mg/ mL). A un tubo Eppendorf se le aplica la enzima cetoreductasa (2 mg) seguido de 0.25 mL de solución amortiguadora que contiene NAD(P)⁺, 0.25 mL de solución amortiguadora que contiene glucosa deshidrogenasa (GDH) y 0.5 mL de solución amortiguadora que contiene glucosa. Finalmente, se añaden 0.05 mL de la solución madre que contiene el material de partida, compuesto P-1 en DMSO. El tubo Eppendorf se agitó luego en un termomezclador a aproximadamente 30 °C y

aproximadamente a 1200 rpm durante la noche. El tubo Eppendorf se calentó a aproximadamente 60 °C a aproximadamente 1400 rpm durante aproximadamente 15 minutos para desnaturalizar las enzimas antes de enfriarlo a aproximadamente 30 °C. El tubo Eppendorf se centrifugó a aproximadamente 13,400 rpm durante aproximadamente 15 minutos para sedimentar la enzima desnaturalizada y se eliminó el sobrenadante. Esto se muestreó directamente para UPLC de fase inversa o se extrajo con DCM para HPLC de fase normal. En el caso de la extracción con DCM después de separar las capas, la capa orgánica se concentró y se separó antes de que se añadiera el diluyente apropiado para la HPLC de fase normal. El análisis de UPLC mostró un pico con tiempo de retención idéntico a un estándar de referencia del material del producto.

Paso (b) Hidrólisis del mandelato de 2'-metoxi-etilo, compuesto V-1, para proporcionar el compuesto N-1:

[0342]



[0343] Una solución de mandelato de 2'-metoxi-etilo (1.0 equiv.) en EtOH (30 mL) se enfrió a aproximadamente 0 °C y se añadió lentamente NaOH 1.25 M (30 mL). Tras la finalización de la reacción, la reacción se ajustó a aproximadamente pH 1 con HCl 1M (40 mL). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de salmuera (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto. Los datos de RMN informaron como anteriormente.

Ejemplo de Referencia 9: Forma I Colina del Compuesto I

[0344] La sal de colina/cocrystal (solvato) del Compuesto I ("Forma I Colina del Compuesto I") se obtuvo por precipitación cuando se añadieron 100 µl de acetato de etilo ("EtOAc") a 51.2 mg de Compuesto I (preparado como descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2017/0267690, titulada "Solid Forms of a Thienopyrimidinedione ACC Inhibitor and Methods for Production Thereof," presentada el 1 de marzo de 2017), seguida de la adición de 49 µL de hidróxido de colina (en metanol). Se añadieron 100 µL adicionales de EtOAc a la suspensión por lo que se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1.5 horas.

[0345] El patrón de XRPD del producto resultante, Forma I Colina del Compuesto I, se muestra en la Figura 1. La curva de DSC se muestra en la Figura 2 e indica múltiples transiciones endotérmicas con inicios a aproximadamente 73 °C y aproximadamente 195 °C. La curva TGA se muestra en la Figura 3 y muestra una pérdida de peso (aproximadamente 7.9% de temperatura ambiente a 150 °C) atribuida a la pérdida de volátiles. Los datos de ¹H RMN sugieren que la Forma I Colina del Compuesto I es una fase de un Compuesto I: colina de una relación 1: 1. Ejemplo de Referencia 10: Forma I Dietilamina del Compuesto I

[0346] La sal de dietilamina/cocrystal (solvato de hemi-acetonitrilo) del Compuesto I ("Forma I Dietilamina del Compuesto I") se obtuvo cuando se añadió 1 mL de acetonitrilo a 75.8 mg de Compuesto I (preparado como se describe en la Publicación de Patente de EE. UU. No. 2017/0267690, titulada "Solid Forms of a Thienopyrimidinedione ACC Inhibitor and Methods for Production Thereof," presentada el 1 de marzo de 2017), seguido de 1 mL de EtOAc y calentamiento de la mezcla a aproximadamente 70 °C para dar una solución. Luego se añadieron 41 µL de dietilamina y la solución se enfrió a temperatura ambiente seguida de la evaporación de las aguas madres a temperatura ambiente. El patrón de XRPD del producto resultante, Forma I Dietilamina del Compuesto I, se muestra en la Figura 4.

[0347] Se recogieron datos de cristal único y se resumen en la Tabla 1 y Figura 5 confirmando que la unidad asimétrica contiene dos aniones del Compuesto I, dos cationes de etilendiamina y una molécula de acetonitrilo.

Tabla 1: Datos del Cristal y Parámetros de Recopilación de Datos para Forma I Dietilamina del Compuesto I

| | | |
|----|--|---|
| 5 | Fórmula Empírica | C33H43.50N4.50O8S |
| | Peso de la fórmula (g mol ⁻¹) | 663.28 |
| | Temperatura (K) | 100 (2) |
| | Longitud de onda (Å) | 1.54184 |
| | Sistema cristalino | triclinico |
| | Grupo espacial | <i>P</i> 1 |
| 10 | Parámetros de celda unitaria | |
| | $a = 9.20177(14) \text{ Å}$ | $\alpha = 82.8187(12)^\circ$ |
| | $b = 13.6016(2) \text{ Å}$ | $\beta = 78.7597(12)^\circ$ |
| | $c = 13.9089(2) \text{ Å}$ | $\gamma = 89.8017(12)^\circ$ |
| 15 | Volumen de celda unidad (Å ³) | 1693.64(4) |
| | Unidades de formula celular, Z | 2 |
| | Densidad calculada (g cm ⁻³) | 1.301 |
| | Coefficiente de absorción (mm ⁻¹) | 1.320 |
| | F(000) | 706 |
| 20 | Tamaño de cristal (mm ³) | 0.42 × 0.3 × 0.25 |
| | Reflexiones usadas para la medición celular | 29750 |
| | θ rango para medición celular | 4.3220°–77.3730° |
| | Total de reflexiones recolectadas | 31630 |
| | Índice de rangos | $-11 \leq h \leq 11; -17 \leq k \leq 16; -17 \leq l \leq 17$ |
| 25 | θ rango para la recopilación de datos | $\theta_{\min} = 3.276^\circ, \theta_{\max} = 77.552^\circ$ |
| | Completo a θ_{\max} | 97.8% |
| | Completo a $\theta_{\text{full}} = 67.684^\circ$ | 100% |
| | Corrección de la absorción | multi-scan |
| | Rango del coeficiente de transmisión | 0.823–1.000 |
| 30 | Método de refinamiento | Matrices mínimas de matriz completa en F^2 |
| | Reflecciones independientes | 11200 [$R_{\text{int}} = 0.0219, R_\sigma = 0.0180$] |
| | Reflecciones [$I > 2\sigma(I)$] | 11113 |
| | Reflecciones/restricciones/parámetros | 11200/3/867 |
| | Bondad-de-ajuste en F^2 | $S = 1.03$ |
| | Residuales Finales [$I > 2\sigma(I)$] | $R = 0.0464, R_w = 0.1325$ |
| 35 | Residuales Finales [todas las reflexiones] | $R = 0.0466, R_w = 0.1328$ |
| | Mayor dif. Pico y agujero (e Å ⁻³) | 0.698, -0.508 |
| | Desviación Max/media/desviación estándar | 0.027/0.000 |
| 40 | Determinación de la estructura absoluta | Parámetro de Flack: 0.063(6) Parámetro de Hooft: 0.056(6) Cobertura de Friedel: 57.8% |

[0348] La curva de DSC se muestra en la Figura 6 e indica múltiples transiciones endotérmicas con inicios a aproximadamente 135 °C y aproximadamente 171 °C. La curva TGA se muestra en la Figura 7 y muestra una pérdida de peso (aproximadamente 6.6% de temperatura ambiente a 175 °C) atribuida a la pérdida de acetonitrilo.

Ejemplo de Referencia 11: Forma I *N, N*-dibenciletilendiamina del Compuesto I

[0349] La sal de *N, N*-dibenciletilendiamina/cocrystal (solvato de anisol) del Compuesto I ("Forma I *N, N*-dibenciletilendiamina del Compuesto I") se obtuvo cuando se añadieron 2 mL de anisol a 48.4 mg de Compuesto I (preparado como descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2017/0267690, titulada "Solid Forms of a Thienopyrimidinedione ACC Inhibitor and Methods for Production Thereof.", presentada el 1 de marzo de 2017) a aproximadamente 60 °C seguido mediante la adición de 21 µL de *N, N*-dibenciletilendiamina. La mezcla se suspendió a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 6 días, seguido de enfriamiento a la temperatura ambiente y dejando envejecer la mezcla sin agitación durante aproximadamente 22 días. El patrón de XRPD del producto resultante, Forma I *N, N*-dibenciletilendiamina del Compuesto I, se muestra en la Figura 8.

[0350] La curva de DSC se muestra en la Figura 9 e indica una transición endotérmica con inicio a aproximadamente 81 °C. La curva TGA se muestra en la Figura 10 y muestra una pérdida de peso (aproximadamente 8.2% de temperatura ambiente a 125 °C) atribuida a la pérdida de volátiles. Los datos de ¹H RMN sugieren que la Forma I *N, N*-dibenciletilendiamina del Compuesto I es una fase Compuesto I: *N, N*-dibenciletilendiamina de una relación 2: 1.

Ejemplo de Referencia 12: Forma I Etanolamina del Compuesto I

[0351] La sal de etanolamina/cocrystal (solvato) del Compuesto I ("Forma I Etanolamina del Compuesto I") se obtuvo cuando 53.8 mg de Compuesto I (preparado como se describe en la Publicación de Patente de los Estados Unidos N°

2017/0267690, titulada "Solid Forms of a Thienopyrimidinedione ACC Inhibitor and Methods for Production Thereof," presentado el 1 de marzo de 2017), se disolvió en 2 mL de EtOAc a aproximadamente 55 °C seguido de la adición de 5.50 µL de etanolamina y enfriando la solución a temperatura ambiente. El patrón XRPD del producto resultante, Forma I Etanolamina del Compuesto I, se muestra en la Figura 11.

[0352] La curva de DSC se muestra en la Figura 12 e indica múltiples transiciones endotérmicas con inicios a aproximadamente 22 °C y aproximadamente 133 °C. La curva TGA se muestra en la Figura 13 y muestra una pérdida de peso (aproximadamente 2.9% de temperatura ambiente a 150 °C) atribuida a la pérdida de volátiles. Los datos de ¹H RMN sugieren que la Forma I Etanolamina del Compuesto I es un a fase de Compuesto I:etanolamina de una relación 1:1.

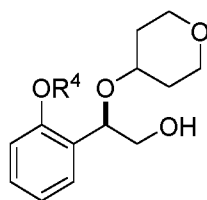
Ejemplo de Referencia 13: Forma IX del Compuesto I

[0353] La Forma IX del Compuesto I se aisló suspendiendo el Compuesto I Forma I (preparado como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2017/0267690) en dimetilacetamida a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días.

[0354] La curva de DSC de Forma IX del Compuesto I, que se muestra en la Figura 15, indica una transición endotérmica a 85 °C (inicio) atribuida a la desolvatación y fusión. La curva de TGA, que se muestra en la Figura 16, muestra una pérdida de peso (23%, temperatura ambiente a 235 °C) que indica un solvato que se identificó como dimetilacetamida y se basó en TGA-MS. La curva de sorción de humedad se muestra en la Figura 17 e indica que la forma se desolvató lentamente hasta un 95% de humedad relativa (perdiendo alrededor del 23% de peso). El análisis de XRPD de la muestra después del experimento DVS muestra que el material se convirtió al Compuesto I en la Forma I como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2017/0267690.

REIVINDICACIONES

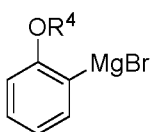
1. Un método para preparar un compuesto de fórmula (J):



(J),

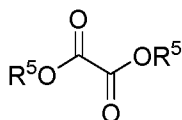
que comprende los pasos de:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (R):



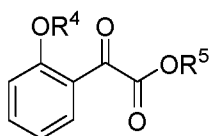
(R)

con un compuesto de fórmula (S):



(S)

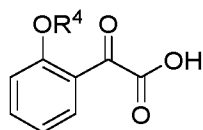
en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (P):



(P)

o un solvato o un hidrato del mismo,

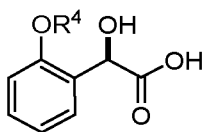
(b) poner en contacto un compuesto de fórmula (P), o un solvato o un hidrato del mismo, con una base en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (O):



(O)

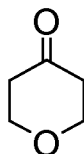
o una sal, un solvato o un hidrato de los mismos,

(c) poner en contacto un compuesto de fórmula (O), o una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, con un reductor y un catalizador en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (N):



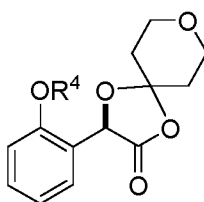
(N);

(d) poner en contacto un compuesto de fórmula (N) con un compuesto de fórmula (M):



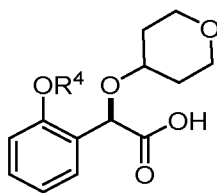
(M)

en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (L):



(L);

(e) poner en contacto un compuesto de fórmula (L) con un reductor en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (K):

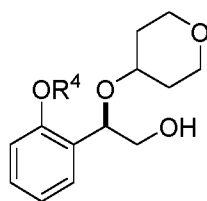


(K);

y (f) poner en contacto un compuesto de fórmula (K) con un reductor en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (J);

donde R^4 es alquilo C_{1-3} y cada R^5 es independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un arilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

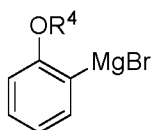
2. Un método para preparar compuesto de fórmula (J):



(J),

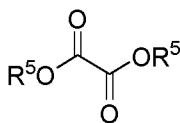
que comprende los pasos de:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (R):



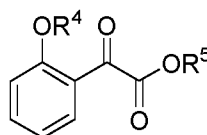
(R)

con un compuesto de fórmula (S):



(S)

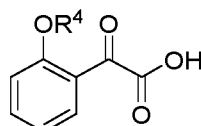
en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (P):



(P)

o un solvato o un hidrato del mismo,

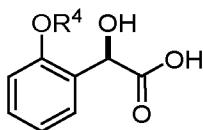
(b) poner en contacto un compuesto de fórmula (P), o un solvato o un hidrato del mismo, con una base en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (O):



(O)

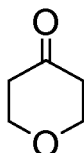
o una sal, un solvato o un hidrato de los mismos,

(c) poner en contacto un compuesto de fórmula (O), o una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, con un reductor y un catalizador en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (N):



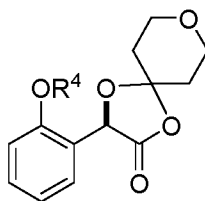
10 (N);

(d) poner en contacto un compuesto de fórmula (N) con un compuesto de fórmula (M):



20 (M)

25 en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (L):



35 (L);

40 y (g) poner en contacto un compuesto de fórmula (L) con un reductor en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (J),
donde R⁴ es alquilo C₁₋₃ y cada R⁵ es independientemente un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un arilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

45 3. El método de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde R⁴ es metilo.

4. El método de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde R⁵ es etilo.

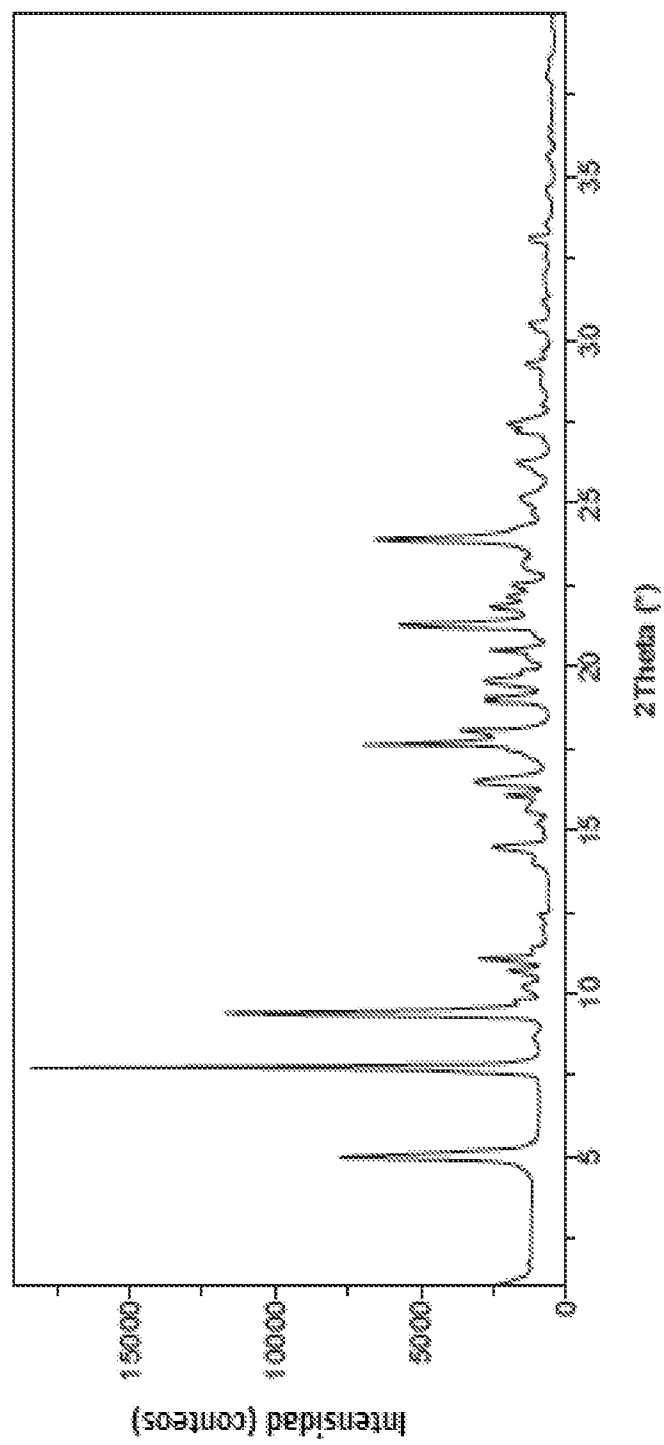


FIG. 1

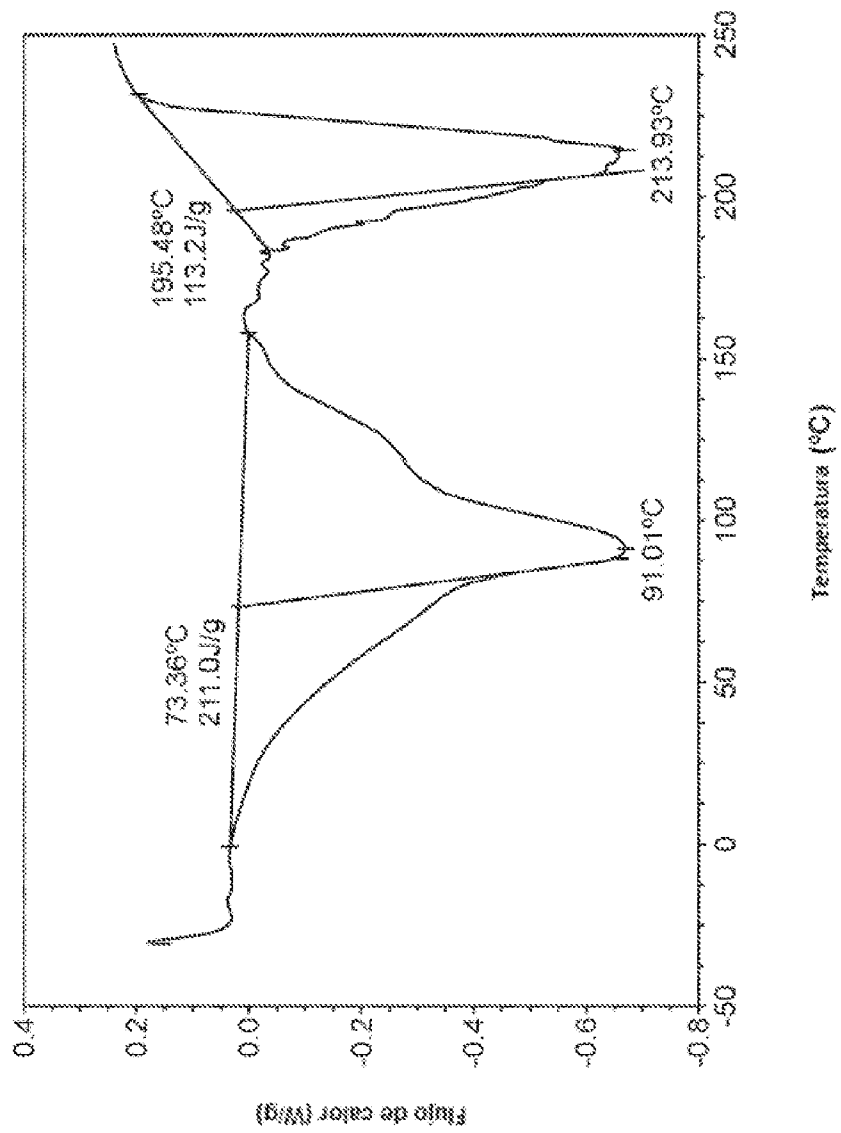


FIG. 2

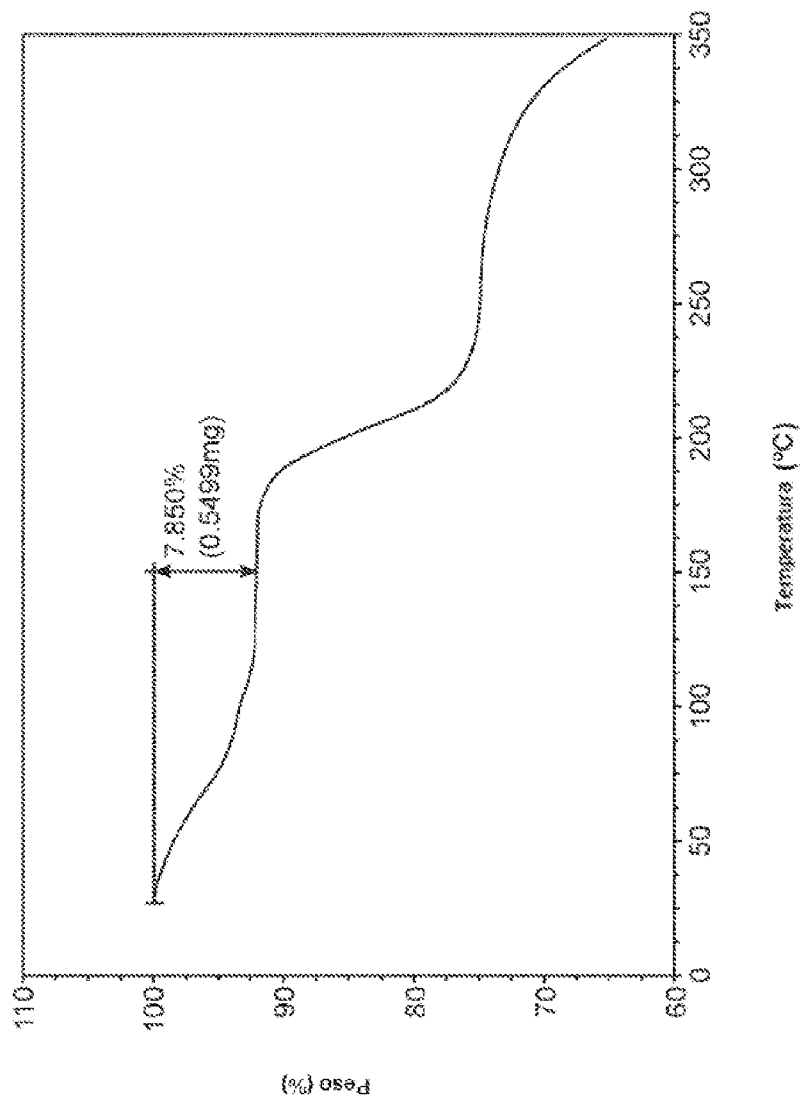


FIG. 3

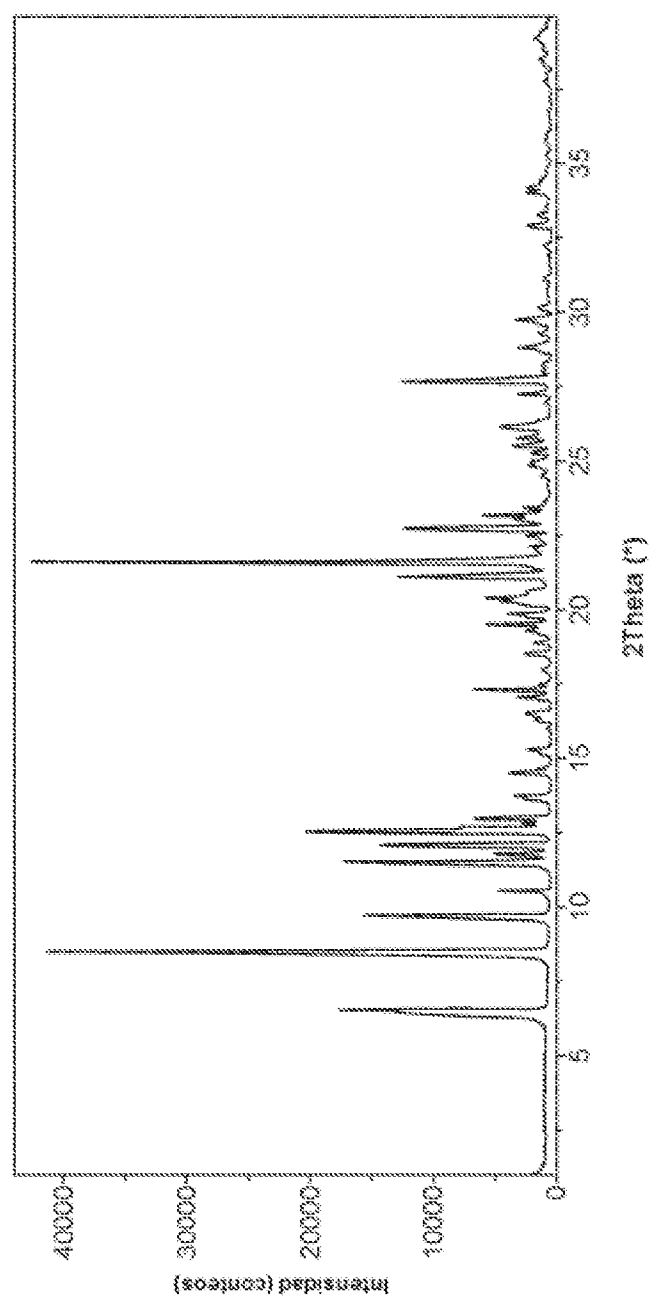


FIG. 4

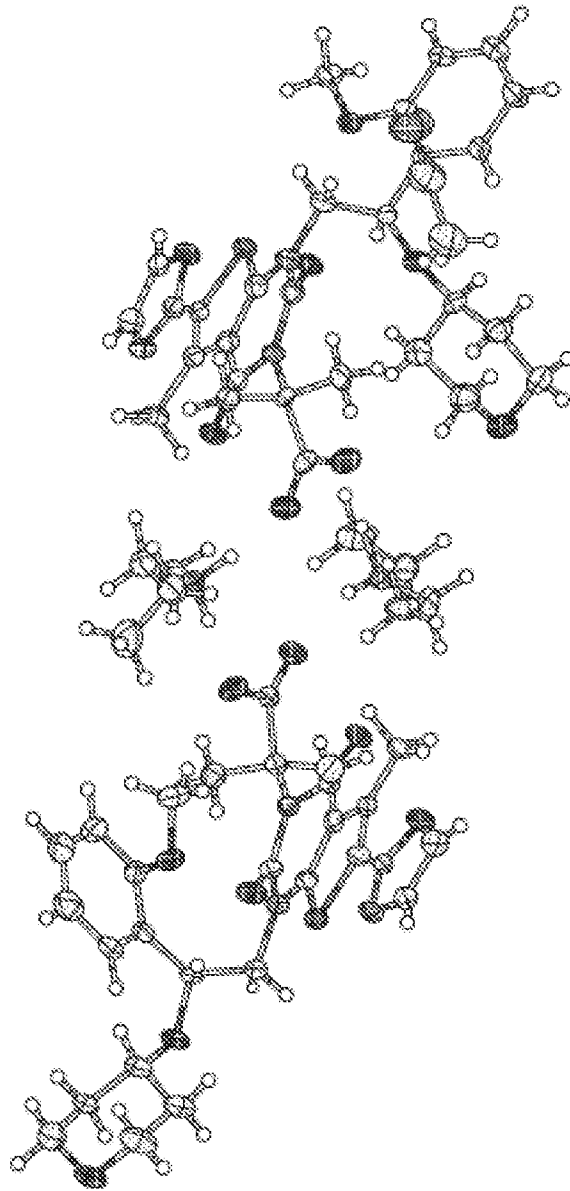


FIG. 5

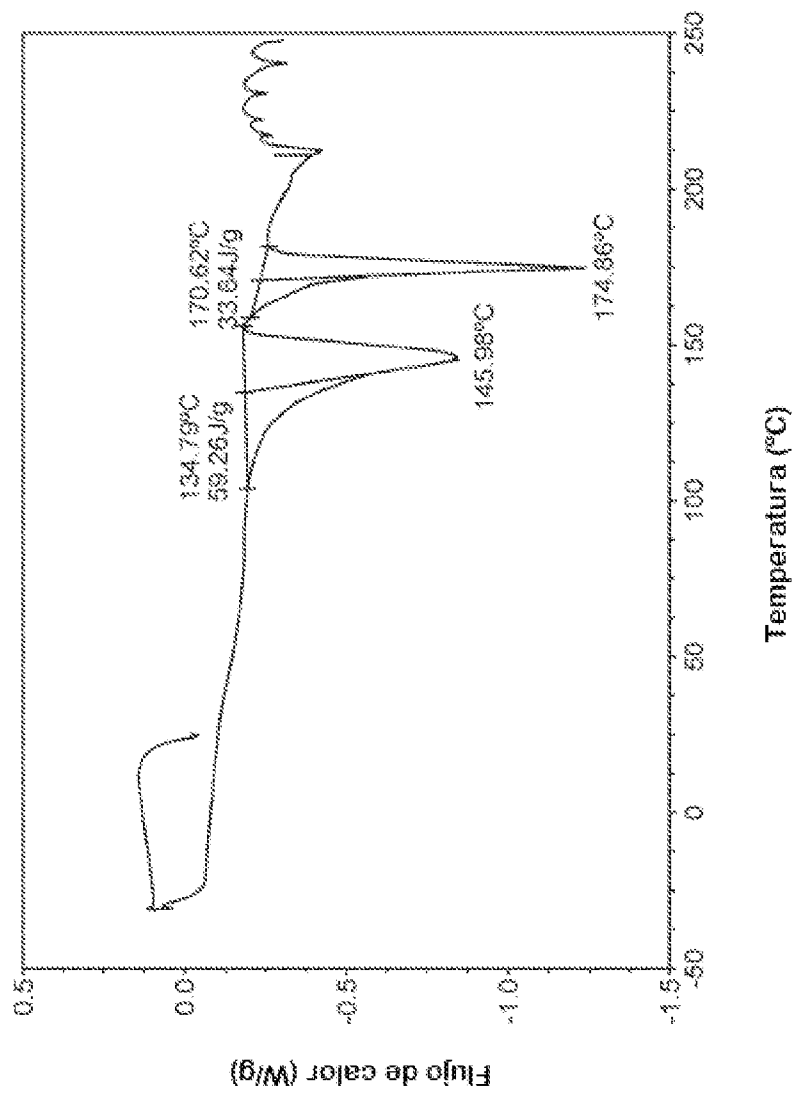


FIG. 6

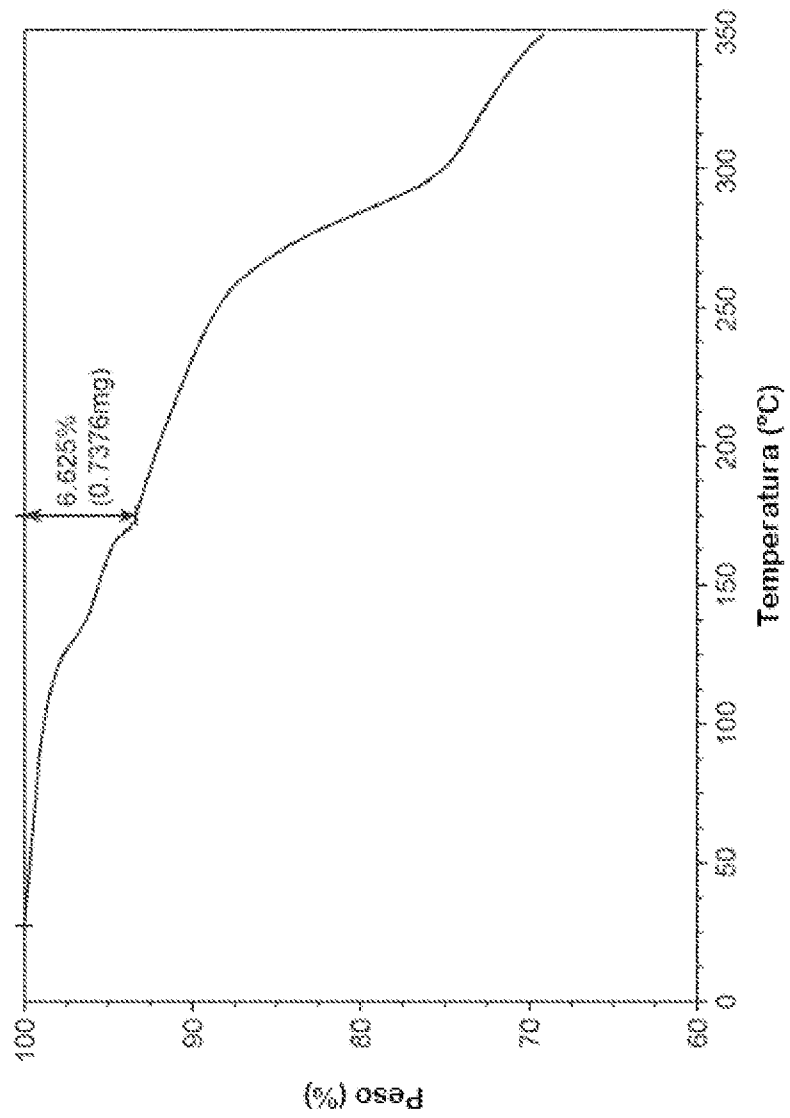


FIG. 7

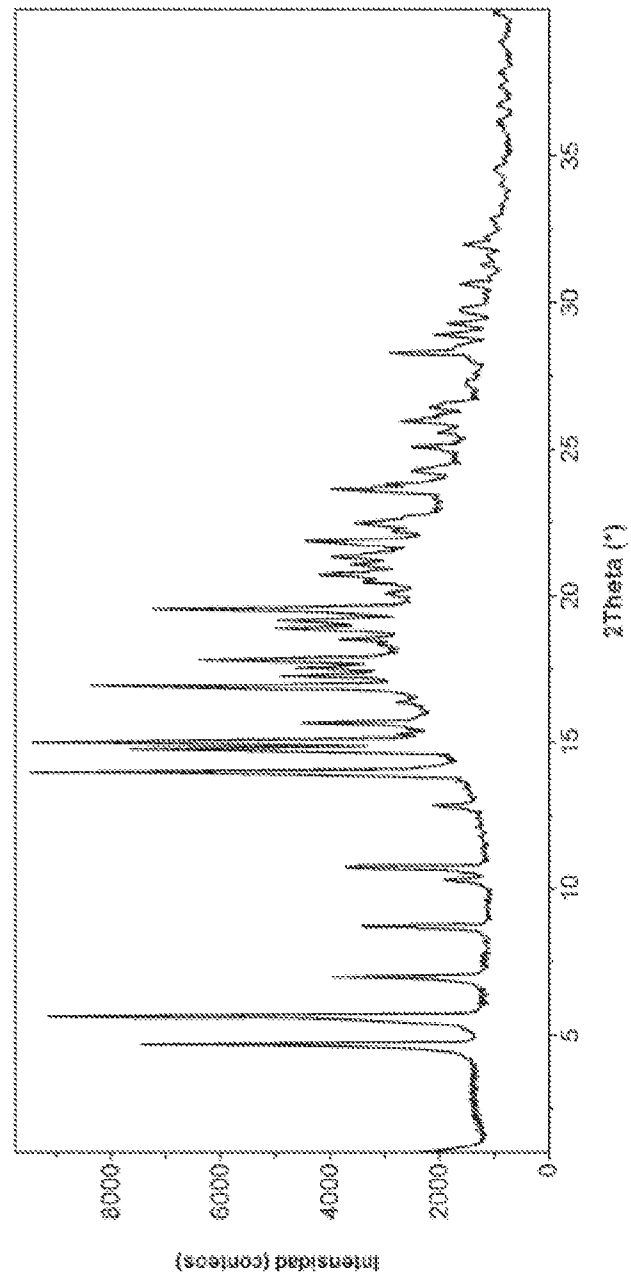


FIG. 8

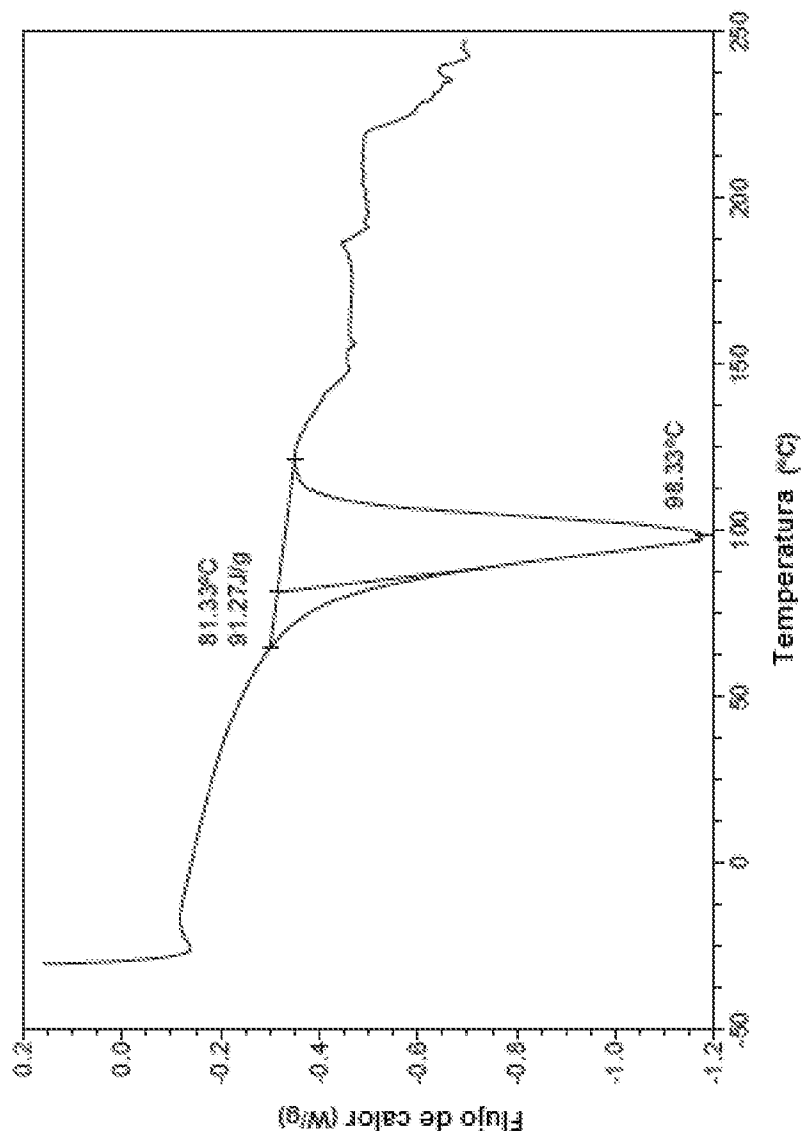


FIG. 9

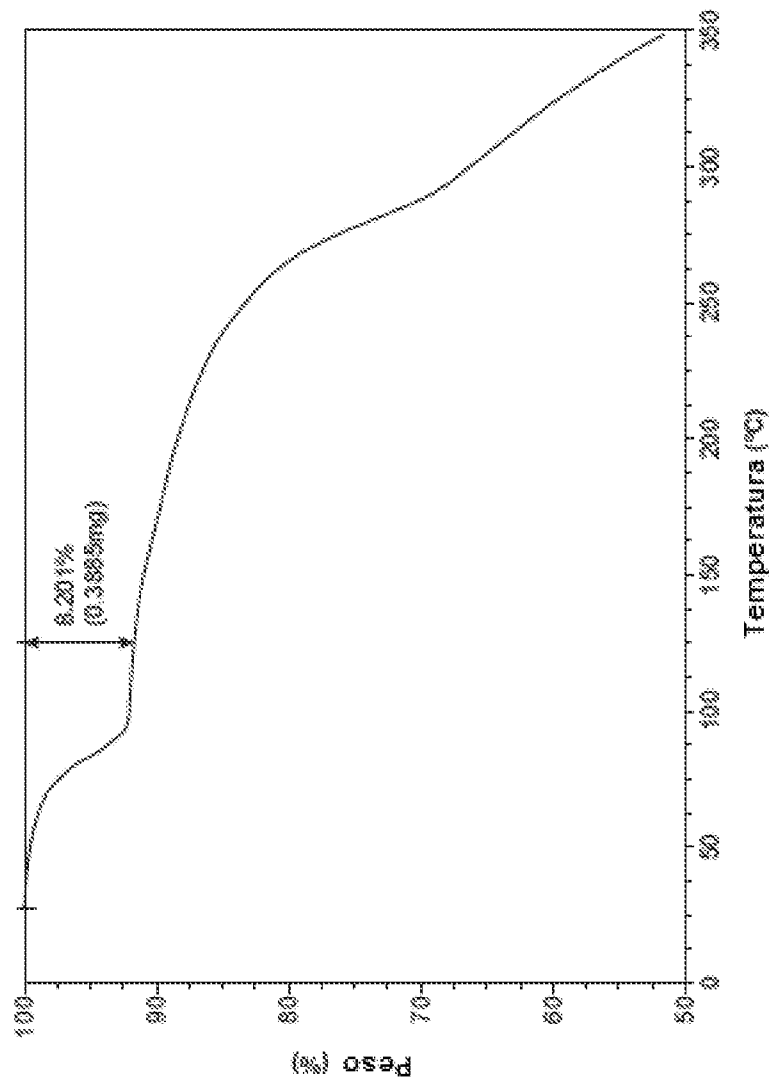


FIG. 10

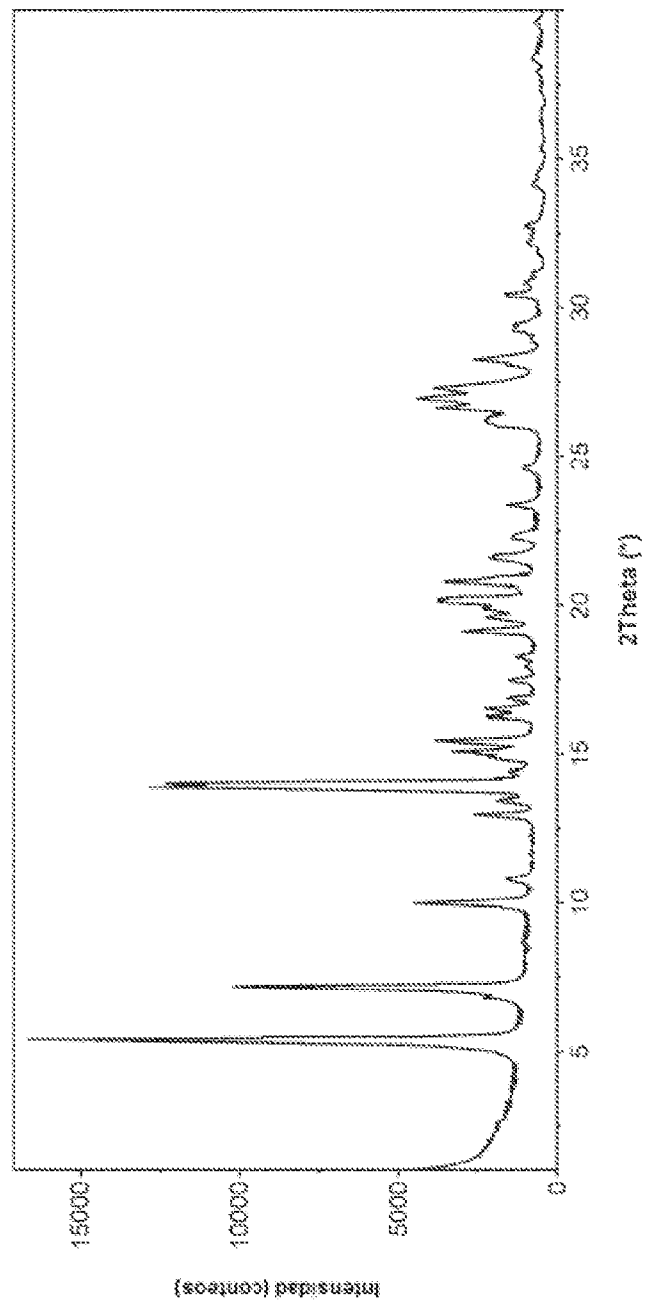


FIG. 11

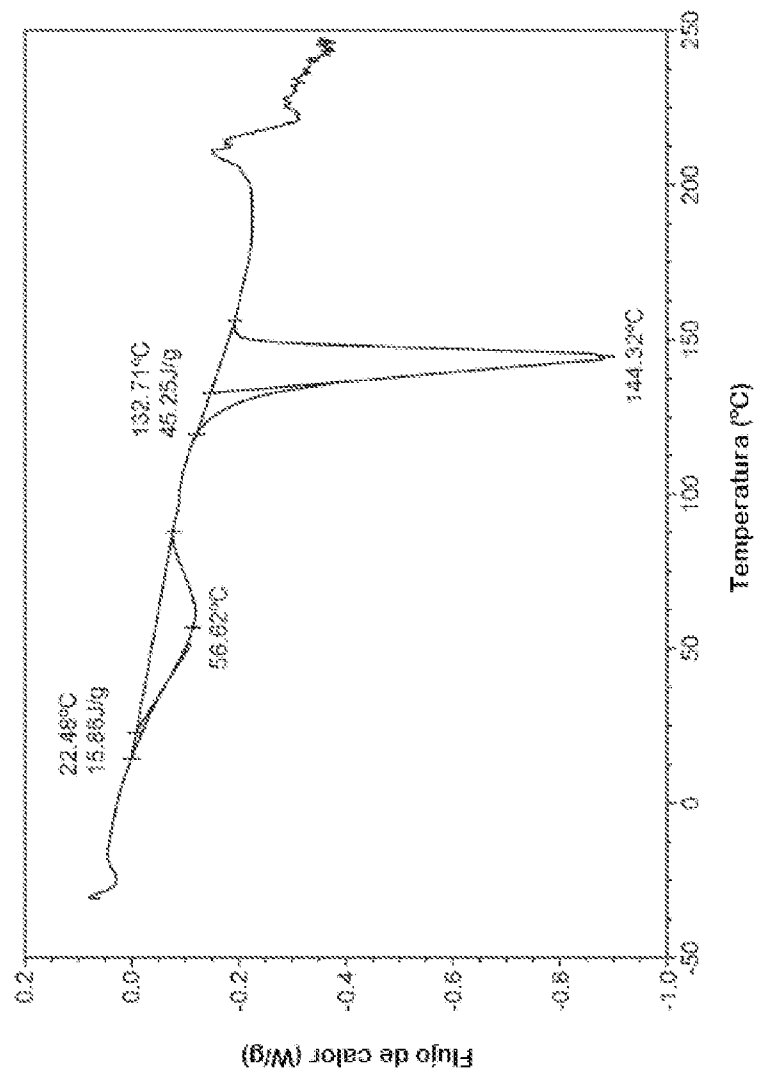


FIG. 12

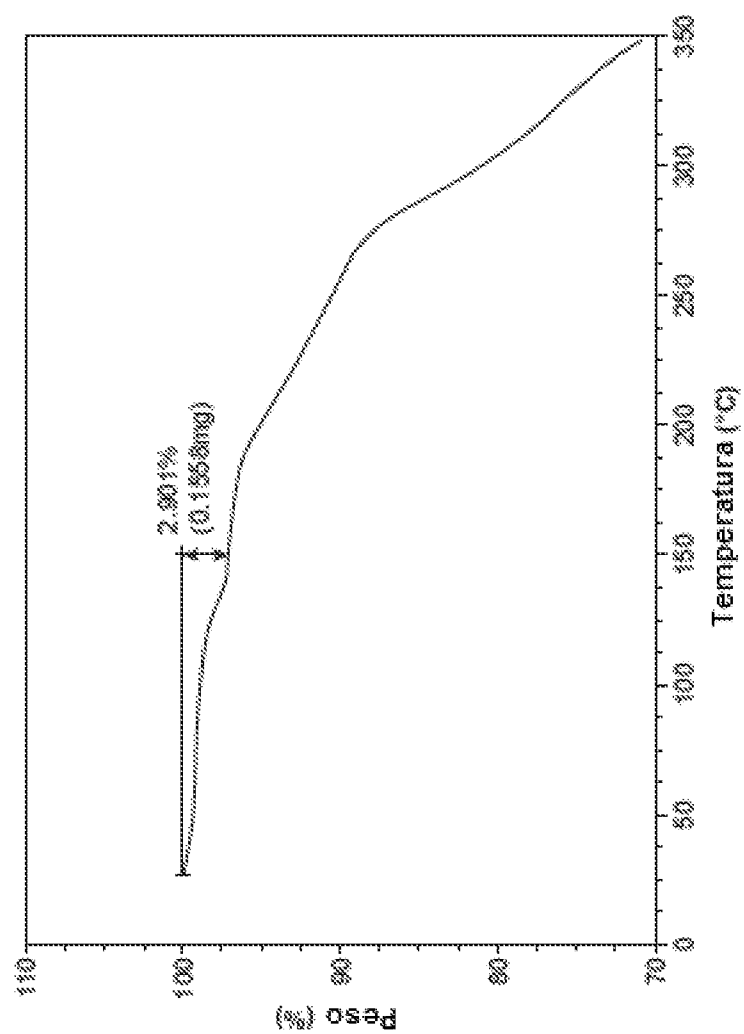


FIG. 13

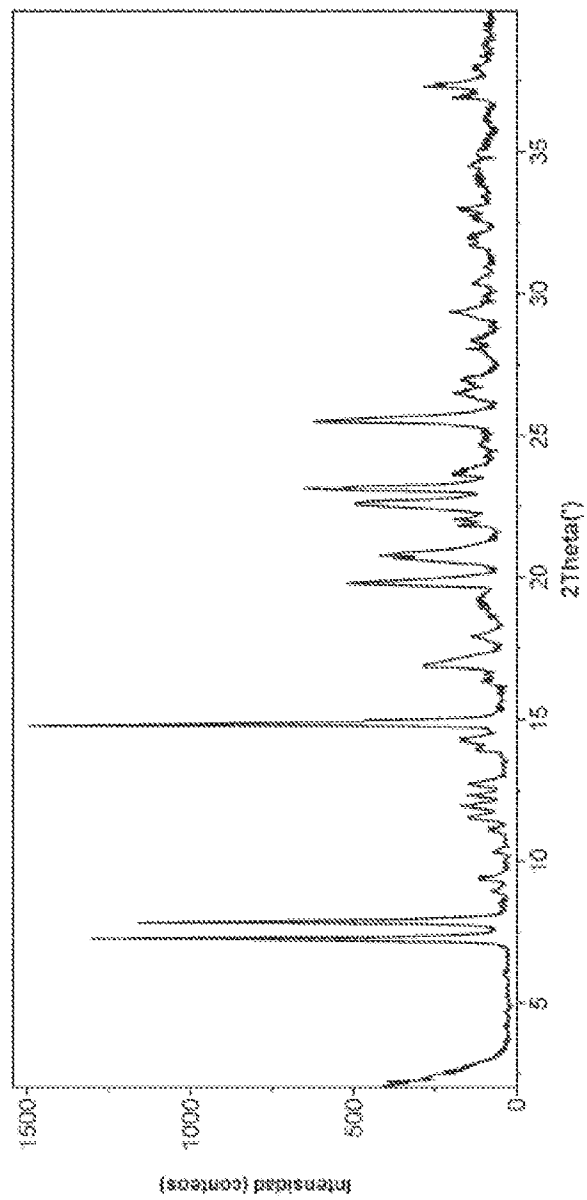


FIG. 14

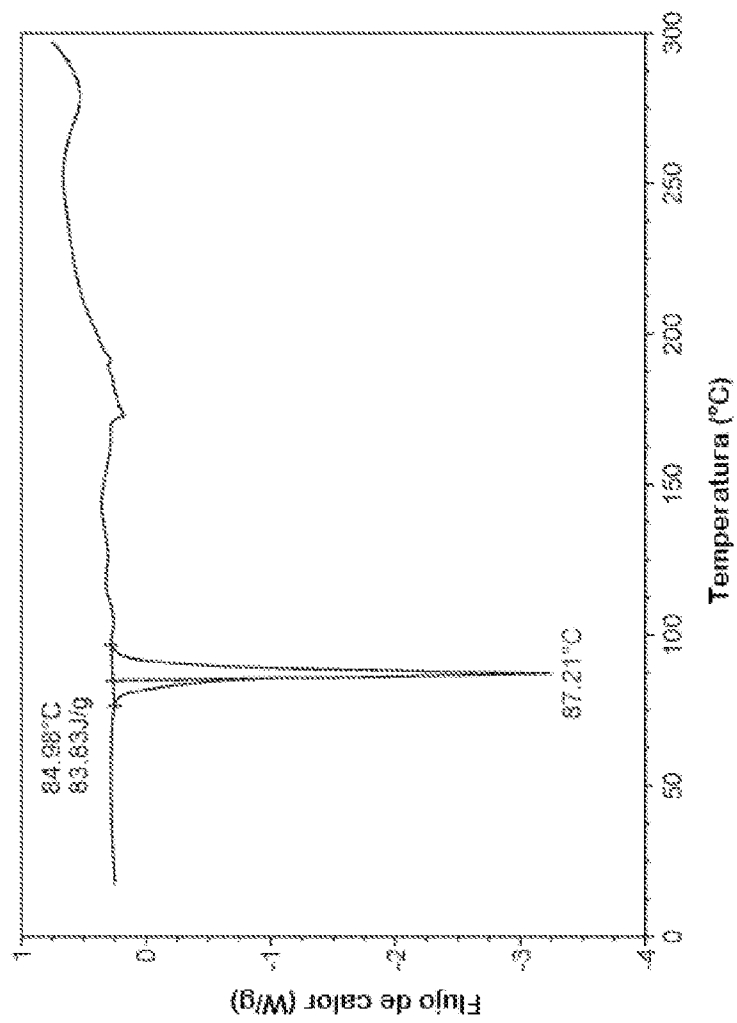


FIG. 15

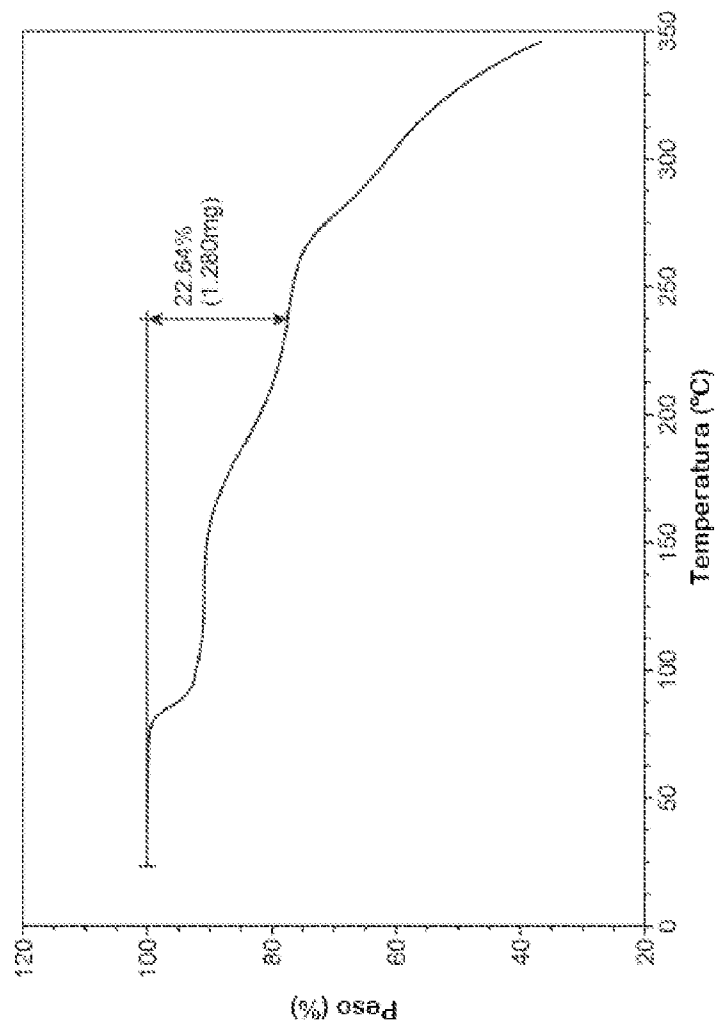


FIG. 16

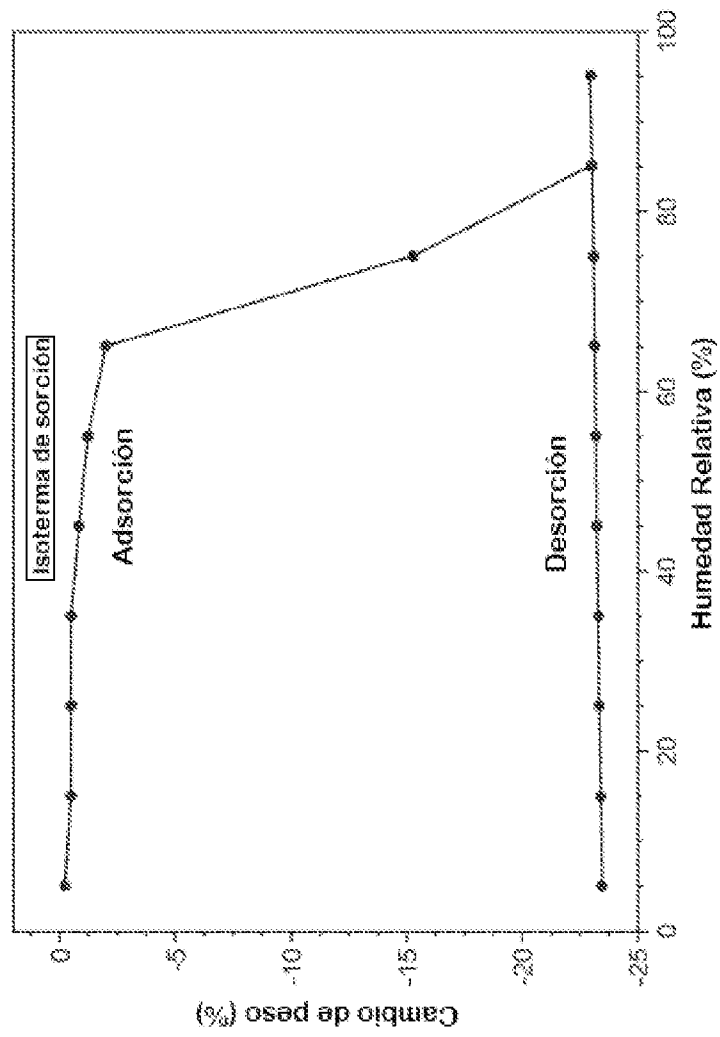


FIG. 17