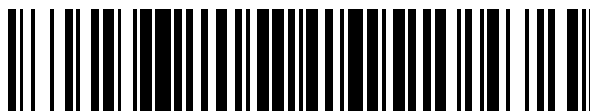


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 848 150**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2016 PCT/IL2016/051258**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017 WO17090036**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2016 E 16806299 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2020 EP 3380104**

54 Título: **Un ligando del receptor de adenosina A₃ para su uso en el tratamiento de la acumulación de grasa ectópica**

30 Prioridad:

23.11.2015 IL 24272315

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.08.2021

73 Titular/es:

**CAN-FITE BIOPHARMA LTD. (100.0%)
10 Bareket Street, Kiryat Matalon
4951778 Petach Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**FISHMAN, PNINA y
COHEN, SHIRA**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 848 150 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

Un ligando del receptor de adenosina A₃ para su uso en el tratamiento de la acumulación de grasa ectópica

Campo tecnológico

La presente divulgación se refiere a usos médicos de ligandos del A₃AR.

5 Técnica antecedente

A continuación se enumeran las referencias que se consideran relevantes como antecedentes de la materia objeto divulgada actualmente:

- Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO09/050707
- Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO2013/111132

10 Antecedentes

El receptor de adenosina A₃ de superficie celular asociado a la proteína Gi (A₃AR), se sobreexpresa en células cancerosas, así como en células inflamatorias y en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) derivadas de pacientes con diversas enfermedades inflamatorias autoinmunes, tales como la artritis reumatoide, la psoriasis y la enfermedad de Crohn.

- 15 Activación del receptor de adenosina A₃ de la superficie celular asociado a la proteína Gi (A₃AR) con ligandos altamente específicos, tales como el agonista del A₃AR 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (CI-IB-MECA) se encontró que induce la proliferación de hepatocitos como se divulga en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO09/050707.

- 20 Además, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO2013/111132 describe el uso de CI-IB-MECA para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC) y para mantener la función hepática en un sujeto que padece una enfermedad hepática crónica. Choi Ha-Neul et al: "Cordyceps militaris alleviates non-alcoholic fatty liver disease in ob/ob mice", NUTRITION RESEARCH AND PRACTICE APR 2014, (201404), vol. 8, no. 2, describe que *Cordyceps militaris* alivia la enfermedad del hígado graso no alcohólico en ratones.

Descripción general

- 25 La presente invención se refiere a las siguientes realizaciones definidas en los puntos 1-7:

- 30 1. Un agonista del receptor de adenosina A₃ (A₃AR) para su uso en la reducción de la acumulación de lípidos en un tejido hepático de un sujeto que tiene la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), en el que dicho agonista del A₃AR se selecciona del grupo que consiste en N⁶-2-(4-aminofenil)etil adenosina (APNEA), N⁶-(4-amino-3-yodobencil)adenosina-5'-N-metiluronamida (AB-MECA), N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (IB-MECA) y 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (CI-IB-MECA).
- 35 2. El ligando del A₃AR del punto 1, en el que la cantidad es eficaz para reducir el nivel de al menos los triglicéridos en dicho tejido.
3. El ligando del A₃AR del punto 1 o 2, en el que dicho tratamiento comprende la administración diaria de dicho ligando del A₃AR a dicho sujeto.
4. El ligando del A₃AR de una cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que dicho tratamiento comprende la administración crónica de dicho ligando del A₃AR.
5. El ligando del A₃AR de una cualquiera de los puntos 1 a 4, en el que dicha administración es una administración oral.
- 40 6. El ligando del A₃AR de una cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que dicha administración es una o dos veces al día.
7. El ligando del A₃AR de una cualquiera de los puntos 1 a 6, para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

- 45 La presente divulgación proporciona, de acuerdo con el primero de sus aspectos, un ligando del receptor de adenosina A₃ (A₃AR) para su uso en la reducción de la acumulación de lípidos ectópicos en un tejido de un sujeto.

La presente divulgación proporciona, de acuerdo con un segundo aspecto, un procedimiento de reducción de la acumulación de lípidos ectópicos en un tejido de un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar a dicho sujeto una cantidad del ligando del A₃AR.

La presente divulgación proporciona, de acuerdo con un tercer aspecto, el uso de un ligando del A₃AR para la preparación de una composición farmacéutica para reducir la acumulación de lípidos ectópicos.

Además, la presente divulgación proporciona, de acuerdo con un cuarto aspecto, una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo un ligando del A₃AR en una cantidad eficaz para reducir la acumulación de lípidos ectópicos en un tejido de un sujeto.

Finalmente, la presente divulgación proporciona, de acuerdo con su quinto aspecto, un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende un ligando del A₃AR e instrucciones para su uso de la composición farmacéutica para reducir la acumulación de lípidos ectópicos en un tejido de un sujeto.

En algunas realizaciones, el ligando del A₃AR se usa para reducir la acumulación de grasa en el hígado.

En algunas realizaciones adicionales, el ligando del A₃AR es un agonista del A₃AR, preferiblemente 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (*CI-IB-MECA*, también denominada en la presente memoria como CF102) para su uso en el tratamiento de la acumulación de grasa en el hígado o una afección asociada con la acumulación de grasa en el hígado de un sujeto.

Breve descripción de los dibujos

Para comprender mejor el tema que se divulga en la presente memoria y para ejemplificar cómo se puede llevar a cabo en la práctica, ahora se describirán realizaciones, a modo de ejemplo no limitante únicamente, con referencia a los dibujos adjuntos, en cual:

La figura 1 es un gráfico de barras que muestra la reducción de la relación entre el peso del hígado con el corporal en hígados de NASH en ratones después de la administración diaria de CF102 durante tres semanas en comparación con ratones no tratados (vehículo).

Las figuras 2A-2B son gráficos de barras que muestran la disminución en el nivel de ALT en plasma (**Figura 2A**) y en el nivel de triglicéridos (**Figura 2B**) en ratones NASH después de la administración diaria de CF102 durante tres semanas en comparación con ratones no tratados (vehículo).

Las figuras 3A-3D son secciones histológicas de hígado de los grupos tratados con CF102 a dos aumentos diferentes, X50 y X200 (**Figura 3A** y **3B** respectivamente) y grupo tratado con vehículo (DMSO) (**Figura 3C** y **3D** respectivamente).

La figura 4 es un gráfico que muestra la disminución en la puntuación de actividad de NAFLD después del tratamiento con CF102 a una concentración de 200 µg/kg.

La figura 5 es un gráfico que muestra el efecto de CF102, a una concentración de 200 µg/kg, en la reducción de la puntuación NAS de inflamación en comparación con el vehículo.

Descripción detallada

La presente divulgación se basa en el hallazgo de que la 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (*CI-IB-MECA*, también denominada en la presente memoria como CF102), una adenosina A₃ agonista del receptor (A₃AR), con alta afinidad y selectividad por el A₃AR, indujo una mejoría de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) en un modelo experimental murino. Esta mejora inesperada se mostró, *inter alia*, por la reducción de la relación entre el peso del hígado con el corporal en hígados con esteatohepatitis no alcohólica (NASH), por la disminución del nivel de triglicéridos en el hígado y, lo que es más importante, por la puntuación de NAFLD considerada el punto final (Figura 4) y por la reducción en la puntuación de inflamación NAS en comparación con el vehículo de control (Figura 5).

En base a estos hallazgos, los inventores han concluido que un activador del A₃AR, ya sea un agonista del A₃AR o un potenciador alostérico del A₃AR, es una herramienta eficaz para reducir la acumulación de grasa/lípido en sitios ectópicos, en particular y preferiblemente en el hígado.

De este modo, de acuerdo con el primero de sus aspectos, la presente divulgación proporciona un ligando del A₃AR para su uso en la reducción de la acumulación de grasa ectópica en un tejido de un sujeto que tiene una afección asociada con dicha acumulación de grasa, por ejemplo, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) o específicamente esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

En la siguiente descripción, cuando se hace referencia al ligando del A₃AR para su uso en la reducción de la acumulación de lípidos ectópicos, se debe entender que también abarca un procedimiento de reducción de la acumulación de lípidos ectópicos mediante la administración del ligando del A₃AR; al uso del ligando del A₃AR para la preparación de una composición farmacéutica para reducir la acumulación de lípidos ectópicos; a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo un ligando del A₃AR en una cantidad eficaz para reducir la acumulación de lípidos ectópicos; y a un kit que comprende

la composición farmacéutica y las instrucciones de uso de la composición para reducir la acumulación de lípidos ectópicos.

5 En el contexto de la presente divulgación, cuando se hace referencia a la acumulación de lípidos, se debe entender como una referencia equivalente a la acumulación de grasa. En el contexto de la presente invención, la acumulación de grasa ectópica se usa para indicar la deposición o almacenamiento de lípidos, especialmente triglicéridos en tejidos y órganos distintos del tejido adiposo, es decir, que en condiciones normales (saludables) carecen de células lipídicas (lipocitos/células grasas). La deposición de grasa ectópica se reconoce como acumulación de grasa en las regiones abdominales (a diferencia de la deposición de grasa subcutánea/periférica) y se sabe que ocurre en el hígado, músculo esquelético, corazón y páncreas. La deposición de grasa ectópica no es deseada y puede causar complicaciones de salud, tales como resistencia a la insulina, por lo que se desea su prevención o reducción.

En una realización preferida, el ligando del A₃AR se usa para reducir la acumulación de lípidos en el hígado.

En algunas realizaciones, la reducción de la acumulación de lípidos se produce en una población de sujetos a los que se les diagnostica que padecen NAFLD y/o NASH.

15 Se observa que NAFLD no implica necesariamente inflamación y puede ser que un hígado graso permanezca libre de inflamación. Se observa además que en el hígado graso, el hígado funciona normalmente y se ve normal bajo el microscopio, excepto por las acumulaciones de grasa dentro de las células. Además, en el hígado NAFLD por lo general los análisis de sangre son normales, o puede haber ligeros aumentos en dos de las enzimas producidas por el hígado, la ALT sérica (alanina aminotransferasa) y/o la AST sérica (aspartato aminotransferasa).

20 La grasa que se acumula por lo general en condiciones de acumulación de grasa ectópica incluye, sin limitarse a ello, glicéridos (monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos) y en ocasiones también esteroides tales como el colesterol.

25 En una realización, la reducción de los depósitos de lípidos se manifiesta por al menos una reducción del nivel de triglicéridos (TG) en el tejido. En este contexto, la reducción en el nivel de TG se debe determinar como significativa bajo parámetros médicos. Esto puede incluir, a veces, una reducción de al menos un 5% en el nivel de TG en comparación con el nivel del mismo en al menos un punto de tiempo de medición anterior (por ejemplo, uno o más días, semanas o meses).

Cuando el tejido depositado de lípidos es el hígado, la reducción de la deposición de lípidos también se puede presentar mediante uno de los siguientes:

- 30 - reducción de la relación entre el peso del hígado con el corporal;
 - niveles reducidos de alanina aminotransferasa (ALT);
 - Reducción de la puntuación NAS de inflamación.

En una realización, el ligando del A₃AR se usa para tratar la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

35 La NAFLD es una afección en la que se acumula grasa en el hígado de un paciente sin antecedentes de abuso de alcohol. NAFLD se clasifica en esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). En la NASH, no solo hay esteatosis, sino también inflamación intralobulillar y abombamiento hepatocelular, a menudo acompañados de fibrosis progresiva. En el contexto de la presente divulgación, cualquiera de los anteriores se trata, es decir, esteatosis simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), inflamación intralobulillar, abombamiento hepatocelular, fibrosis progresiva, cada uno de los cuales constituye una realización independiente de acuerdo con la presente divulgación.

La NASH de larga duración puede progresar a cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular (HCC) puede ser un resultado. Por lo tanto, en algunas realizaciones, mediante el tratamiento de NAFLD, o específicamente, NASH, la presente divulgación proporciona la prevención de enfermedades hepáticas, tales como cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (HCC).

45 De acuerdo con lo anterior, en una realización, la presente divulgación proporciona el uso del ligando del A₃AR para prevenir la enfermedad hepática en un sujeto que está en predisposición a desarrollar dicha enfermedad hepática. La predisposición del sujeto a desarrollar una enfermedad hepática está determinada por la presencia de grasa acumulada en el hígado o la existencia de NAFLD.

50 En el contexto de la presente divulgación, "*ligando del receptor de adenosina A₃*" o "*ligando del A₃AR*" indica cualquier compuesto capaz de potenciar directamente (por ejemplo, a través del sitio de unión al receptor) o indirectamente (por ejemplo, a través de un sitio de unión alostérico) la actividad del receptor de adenosina A₃, incluida la activación total o parcial del receptor de adenosina A₃. El ligando del A₃AR es, de este modo, una molécula que ejerce su efecto principal a través de la potenciación de la actividad del A₃AR independientemente

de si la activación es a través del sitio de unión o del sitio de unión alostérico. Esto significa que a las dosis que se están administrando afecta esencialmente solo al A₃AR.

En una realización, el "ligando del receptor de adenosina A₃" es un agonista del A₃AR.

En otra realización, el "ligando del receptor de adenosina A₃" es un potenciador alostérico del A₃AR.

5 Cuando se hace referencia a "agonista del receptor de adenosina A₃" o "agonista del A₃AR", se debe entender que significa cualquier ligando capaz de unirse específicamente al receptor de adenosina A₃, activando así total o parcialmente el receptor de adenosina A₃. El agonista del A₃AR es, de este modo, una molécula que ejerce su efecto principal mediante la unión y activación del A₃AR. Esto significa que a las dosis que se administra, esencialmente se une y activa solo el A₃AR.

10 En una realización, un agonista del A₃AR tiene una afinidad de unión (K_i) al A₃AR humano en el intervalo de menos de 100 nM, por lo general menos de 50 nM, preferiblemente menos de 20 nM, más preferiblemente menos de 10 nM e idealmente menos de 5 nM. Son particularmente preferidos los agonistas del A₃AR que tienen una K_i para el A₃R humano de menos de 2 nM y deseablemente menos de 1 nM.

15 Sin embargo, se debe entender que algunos agonistas del A₃AR también pueden interactuar con otros receptores y activarlos, sin embargo, con afinidades más bajas (es decir, una K_i más alta).

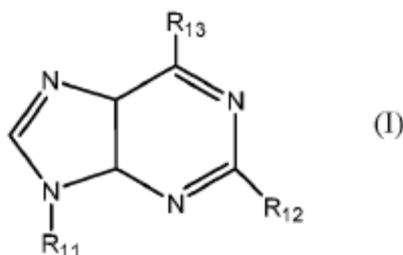
20 Una molécula se considerará un agonista del A₃AR en el contexto de la presente divulgación (es decir, una molécula que ejerce su efecto principal a través de la unión y activación del A₃AR) si su afinidad por A₃AR es al menos 3 veces (es decir, su K_i para el A₃AR es al menos 3 veces menor), preferiblemente 10 veces, deseablemente 20 veces y lo más preferiblemente al menos 50 veces mayor que la afinidad para cualquier otro de los receptores de adenosina (es decir, A₁, A_{2a} y A_{2b}).

25 La afinidad de un agonista del A₃AR por el A₃AR humano, así como su afinidad relativa por los otros receptores de adenosina humanos, se pueden determinar mediante un número de ensayos, tal como un ensayo de unión. Los ejemplos de ensayos de unión incluyen proporcionar membranas que contienen un receptor y medir la capacidad del agonista del A₃AR para desplazar un agonista radiactivo unido; usando células que presentan el receptor de adenosina humano respectivo y midiendo, en un ensayo funcional, la capacidad del agonista del A₃AR para activar o desactivar, según sea el caso, eventos de señalización aguas abajo tal como el efecto sobre la adenilato ciclasa medido a través del aumento o disminución del nivel de cAMP; etc. Si el nivel administrado de un agonista del A₃AR aumenta de tal manera que su nivel en sangre alcanza un nivel cercano al de K_i de los receptores de adenosina A₁, A_{2a} y A_{2b}, la activación de estos receptores puede ocurrir después de dicha administración, además de la activación del A₃AR. De este modo, un agonista del A₃AR se administra preferiblemente a una dosis tal que el nivel en sangre sea tal que esencialmente solo se active el A₃AR.

30 En una realización, el agonista del A₃AR es una molécula que tiene un esqueleto de purina. En alguna realización, el compuesto que contiene purina se puede determinar como un agonista del A₃AR en base a los ensayos de actividad estructura-función aceptables.

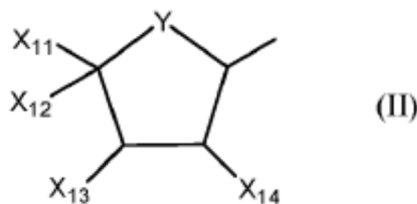
35 Las características de algunos agonistas del A₃AR y los procedimientos de su preparación se describen en detalle, *inter alia*, en los documentos US 5,688,774; US 5,773,423, US 5,573,772, US 5,443,836, US 6,048,865, WO 95/02604, WO 99/20284, WO 99/06053, WO 97/27173 y WO 01/19360.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, el agonista del A₃AR es un derivado de purina que cae dentro del alcance de la fórmula general (I):



40 en la que,

- R₁₁ representa un alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo o cianoalquilo o un grupo de la siguiente fórmula general (II):



en la que:

- **Y** representa oxígeno, azufre o CH₂;

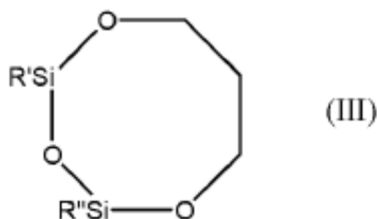
- **X₁₁** representa H, alquilo, R_eR_fNC(=O)- o HOR_g⁻, en el que

5 - **R_e** y **R_f** pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, amino, haloalquilo, aminoalquilo, BOC-aminoalquilo y cicloalquilo o se unen para formar un anillo heterocíclico que contiene de dos a cinco átomos de carbono; y

- **R_g** se selecciona del grupo que consiste en alquilo, amino, haloalquilo, aminoalquilo, BOC-aminoalquilo y cicloalquilo;

10 - **X₁₂** es H, hidroxilo, alquilamino, alquilamido o hidroxialquilo;

- **X₁₃** y **X₁₄** representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, amido, azido, halo, alquilo, alcoxi, carboxi, nitrilo, nitro, trifluoro, arilo, alcarilo, tio, tioéster, tioéter, -OCOPh, -OC(=S)OPh o tanto **X₁₃** como **X₁₄** son oxígenos conectados a > C=S para formar un anillo de 5 miembros, o **X₁₂** y **X₁₃** forman el anillo de fórmula (III):



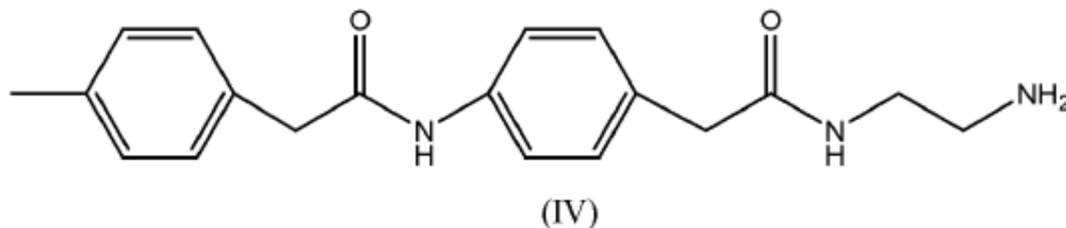
15 donde **R'** y **R''** representan independientemente un grupo alquilo;

- **R₁₂** se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiléter, amino, hidrazido, alquilamino, alcoxi, tioalcoxi, piridiltio, alquenilo; alquinilo, tio y alquiltio; y

- **R₁₃** es un grupo de fórmula -NR₁₅R₁₆ en la que

20 - **R₁₅** es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo, alquilo sustituido o aril-NH-C(Z)-, siendo **Z** O, S o NR_a, teniendo **R_a** los significados anteriores; en el que cuando R₁₅ es hidrógeno entonces

- **R₁₆** se selecciona del grupo que consiste en grupos R- y S-1-feniletilo, bencilo, feniletilo o anilida sin sustituir o sustituidos en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, amino, halo, haloalquilo, nitro, hidroxilo, acetoamido, alcoxi, y ácido sulfónico o una sal de los mismos; 25 benzodioxanometilo, fururilo, L-propilalanil-aminobencilo, β-alanilamino-bencilo, T-BOC-β-alanilaminobencilo, fenilamino, carbamoilo, fenoxi o cicloalquilo; o **R₁₆** es un grupo de la siguiente fórmula (IV):



o cuando **R₁₅** es un alquilo o aril-NH-C(Z)-, entonces, **R₁₆** se selecciona del grupo que consiste en heteroaril-NR_a-C(Z)-, heteroaril-C(Z)-, alcaril-NR_a-C(Z)-, alcaril-C(Z)-, aril-NR-C(Z)- y aril-C(Z)-; **Z** representa un oxígeno, azufre o amina.

30

El agonista A₃AR ejemplar (divulgado en el documento US 5,688,774 en la columna 4, líneas 67-columna 6, línea 16; columna 5, líneas 40-45; columna 6, líneas 21-42; columna 7, líneas 1-11; columna 7, líneas 34-36; y columna 7, líneas 60-61):

- N⁶-(3-yodobencil)-9-metiladenina;
- 5 N⁶-(3-yodobencil)-9-hidroxiethyladenina;
- R-N⁶-(3-yodobencil)-9-(2,3-dihidroxi-propil)adenina;
- S-N⁶-(3-yodobencil)-9-(2,3-dihidroxi-propil)adenina;
- Ácido N⁶-(3-yodobenciladenin-9-il)acético;
- N⁶-(3-yodobencil)-9-(3-cianopropil)adenina;
- 10 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-9-metiladenina;
- 2-amino-N⁶-(3-yodobencil)-9-metiladenina;
- 2-hidrazido-N⁶-(3-yodobencil)-9-metiladenina;
- N⁶-(3-yodobencil)-2-metilamino-9-metiladenina;
- 2-dimetilamino-N⁶-(3-yodobencil)-9-metiladenina;
- 15 N⁶-(3-yodobencil)-9-metil-2-propilaminoadenina;
- 2-hexilamino-N⁶-(3-yodobencil)-9-metiladenina;
- N⁶-(3-yodobencil)-2-metoxi-9-metiladenina;
- N⁶-(3-yodobencil)-9-metil-2-metiltioadenina;
- N⁶-(3-yodobencil)-9-metil-2-(4-piridiltio)adenina;
- 20 (1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-amino-2-feniletilamino-9H-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol; (1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-amino-2-cloro-9H-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol;
- (±)-9-[2 α ,3 α -dihidroxi-4 β -(N-metilcarbamoil)ciclopent-1 β -il]-N⁶-(3-yodobencil)-adenina;
- 2-cloro-9-(2'-amino-2',3'-didesoxi- β -D-5'-metil-arabino-furonamido)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 2-cloro-9-(2',3'-didesoxi-2'-fluoro- β -D-5'-metil-arabino furonamido)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 25 9-(2-acetil-3-desoxi- β -D-5-metil-ribofuronamido)-2-cloro-N⁶(3-yodobencil)adenina;
- 2-cloro-9-(3-desoxi-2-metanosulfonil- β -D-5-metil-ribofuronamido)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 2-cloro-9-(3-desoxi- β -D-5-metil-ribofuronamido)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 2-cloro-9-(3,5-1,1,3,3 -tetraisopropildisiloxil- β -D-5-ribofuranosil)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 2-cloro-9-(2',3'-O-tiocarbonil- β -D-5-metil-ribofuronamido)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 30 9-(2-fenoxitiocarbonil-3-desoxi- β -D-5-metil-ribofuronamido)-2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 1-(6-bencilamino-9H-purin-9-il)-1-desoxi-N,4-dimetil- β -D-ribofuranosiduronamida;
- 2-cloro-9-(2,3-didesoxi- β -D-5-metil-ribofuronamido)-N⁶ benciladenina;
- 2-cloro-9-(2'-azido-2',3'-didesoxi- β -D-5'-metil-arabino-furonamido)-N⁶-benciladenina;
- 2-cloro-9-(β -D-eritrofuranosida)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 35 N⁶-(benzodioxanometil)adenosina;
- 1-(6-furfurilamino-9H-purin-9-il)-1-desoxi-N-metil-P-D-ribofuranosiduronamida;
- N⁶-[3-(L-prolilamino)bencil]adenosina-5'-N-metiluronamida;

N⁶-[3-(β-alanilamino)bencil]adenosina-5'-N-metiluronamida;

N⁶-[3-(N-T-Boc-β-alanilamino)bencil]adenosina-5'-N-metiluronamida
 ribofuranosida-5'-N-metiluronamida;

6-(N'-fenilhidrazinil)purina-9-β-

6-(O-fenilhidroxilamino)purina-9-β-ribofuranosida-5'-N-metiluronamida;

5 9-(β-D-2',3'-didesoxieritrofuranosil)-N⁶-[(3-β-alanilamino)bencil]adenosina;

9-(β-D-eritrofuranosida)-2-metilamino-N⁶-(3-yodobencil)adenina;

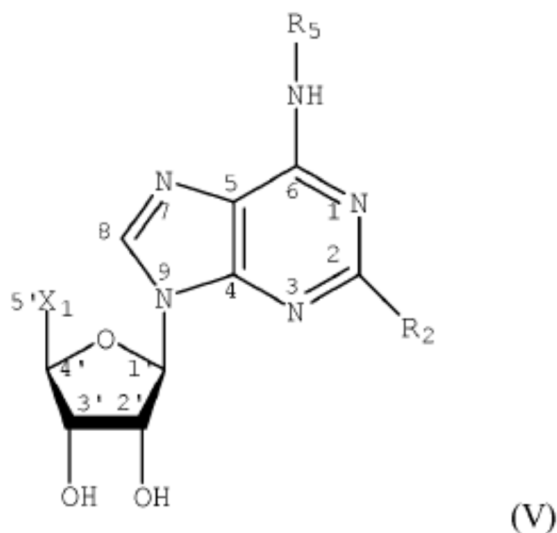
2-cloro-N-(3-yodobencil)-9-(2-tetrahidrofuril)-9H-purin-6-amina;
 arabinosil)adenina;

2-cloro-(2'-desoxi-6'-tio-L-

y

10 2-cloro-(6'-tio-L-arabinosil)adenina.

Otros agonistas del A₃AR ejemplares, divulgados en el documento US 5,773,423, son compuestos de fórmula (V):



en la que

15 X₁ es R^aR^bNC(=O), en la que R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, amino, haloalquilo C₁-C₁₀, aminoalquilo C₁-C₁₀ y cicloalquilo C₃-C₁₀;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₁₀, amino, alqueno C₂-C₁₀ y alquino C₂-C₁₀; y

20 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en R- y S-1-feniletilo, un grupo bencilo no sustituido, y un grupo bencilo sustituido en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, amino, halo, haloalquilo C₁-C₁₀, nitro, hidroxilo, acetamido, alcoxi C₁-C₁₀ y sulfo.

Los compuestos más específicos incluyen aquellos de la fórmula anterior en la que R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₁₀, particularmente cuando R₂ es hidrógeno o halo, especialmente hidrógeno.

25 Los compuestos específicos adicionales son aquellos compuestos en los que R^a es hidrógeno y R₂ es hidrógeno, particularmente cuando R₅ es bencilo no sustituido.

Los compuestos más específicos son tales compuestos en los que R^b es un alquilo C₁-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₁₀, particularmente un alquilo C₁-C₁₀, y más particularmente metilo.

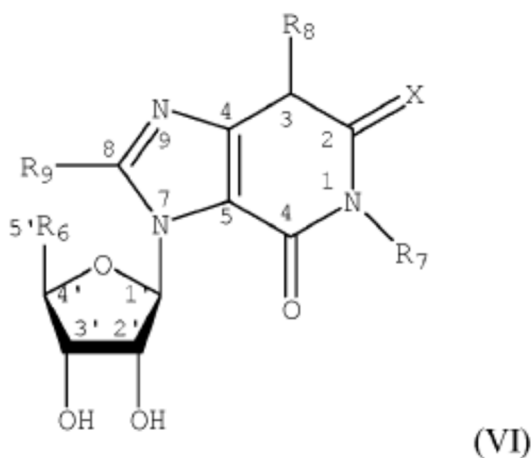
30 Son especialmente específicos aquellos compuestos en los que R^a es hidrógeno, R^b es alquilo C₁-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₁₀ y R⁵ es R- o S-1-feniletilo o un bencilo sustituido en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, amino, acetamido, haloalquilo C₁-C₁₀ y sulfo, donde el derivado sulfo es una sal, tal como una sal de trietilamonio.

Un ejemplo de un compuesto especialmente preferido divulgado en el documento US 5,773,423 es N⁶-(3-yodobencil)-2-metilamino-9-[5-(metilamido)-β-D-ribofuranosil]-adenina, también conocida como N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida o conocida como 1-desoxi-1-[6-[[[3-yodofenil]metil]amino]-9H-purina-9-il]-N-metil-D-ribofuranuronamida, o por la abreviatura IB-MECA.

- 5 Además, aquellos compuestos en los que R₂ es un alquenileno C₂-C₁₀ de fórmula R^d-C=C- donde R^d es un alquilo C₁-C₈ también se mencionan particularmente en el documento US 5,773,423.

También son específicos aquellos compuestos en los que R₂ es distinto de hidrógeno, particularmente aquellos en los que R₂ es halo, alquilamino C₁-C₁₀ o alquiltio C₁-C₁₀ y, más preferiblemente, cuando R^a es adicionalmente hidrógeno, R^b es un alquilo C₁-C₁₀ y/o R₅ es un bencilo sustituido.

- 10 Otros agonistas del A₃AR ejemplares divulgados en el documento US 5,773,423 son xantina-7-ribósidos modificados que tienen la fórmula (VI):



en la que

X es O;

- 15 R₆ es R^aR^bNC(=O), en la que R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, amino, haloalquilo C₁-C₁₀, aminoalquilo C₁-C₁₀ y cicloalquilo C₃-C₁₀;
- R₇ y R₈ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, R- y S-1-feniletilo, un grupo bencilo no sustituido y un grupo bencilo sustituido en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, amino, halo, haloalquilo C₁-C₁₀, nitro, hidroxilo, acetamido, alcoxi C₁-C₁₀ y sulfuro; y
- 20 R₉ se selecciona del grupo que consiste en halo, bencilo, fenilo y cicloalquilo C₃-C₁₀.

El documento WO 99/06053 revela en los ejemplos 19-33 compuestos seleccionados de:

- N⁶-(4-bifenil-carbonilamino)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
- N⁶-(2,4-diclorobencil-carbonilamino)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
- 25 N⁶-(4-metoxifenil-carbonilamino)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
- N⁶-(4-clorofenil-carbonilamino)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
- N⁶-(fenil-carbonilamino)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
- N⁶-(bencilcarbamoilamino)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
- N⁶-(4-sulfonamido-fenilcarbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
- 30 N⁶-(4-acetil-fenilcarbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
- N⁶-((R)-α-feniletilcarbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
- N⁶-((S)-α-feniletilcarbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;

N⁶-(5-metil-isoxazol-3-il-carbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;

N⁶-(1,3,4-tiadiazol-2-il-carbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;

N⁶-(4-n-propoxi-fenilcarbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;

N⁶-bis-(4-nitrofenilcarbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida; y

5 N⁶-bis-(5-cloro-piridin-2-il-carbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida.

Los compuestos divulgados más específicamente incluyen:

2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-9-[5-(metilamido)-β-D-ribofuranosil]-adenina también conocido como 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida o por la abreviatura CI-IB-MECA;

10 N⁶-(3-yodobencil)-2-metilamino-9-[5-(metilamido)-β-D-ribofuranosil]-adenina, también conocido como N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida o conocido como 1-desoxi-1-[6-[[3-yodofenil]metil]amino]-9H-purina-9-il]-N-metil-D-ribofuranuronamida o por la abreviatura IB-MECA;

N⁶-2-(4-aminofenil)etiladenosina (APNEA);

N⁶-(4-amino-3-yodobencil)adenosina-5'-(N-metiluronamida) (AB-MECA).

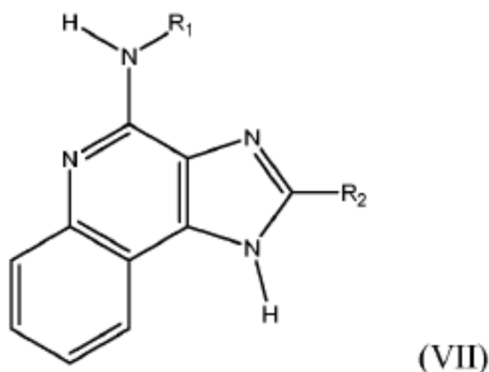
15 En una realización particular, el CI-IB-MECA se usa para reducir la acumulación de lípidos ectópicos, de acuerdo con la presente divulgación.

Cuando se hace referencia a "*potenciación alostérica del A₃AR*" se debe entender que se refiere a la regulación positiva, activación o incienso de la actividad del receptor mediante la unión de la molécula efectora alostérica en el sitio alostérico del receptor, que puede ser diferente del sitio de unión del ligando endógeno o agonista del mismo.

20 En una realización, "*potenciación*" indica un efecto del compuesto efector sobre el receptor exhibido por un aumento de al menos 15% en la eficacia del receptor de adenosina A₃ mediante la unión del compuesto efector al sitio alostérico del receptor y/o por una disminución en la tasa de disociación de adenosina o un agonista del A₃AR al sitio de unión ortostérico.doble

25 En una realización, la potenciación es mediante un "*potenciador alostérico de A₃AR*" o "*A₃ARAE*" que es un derivado de imidazoquinolina.

En una realización, el potenciador del A₃AR o derivado de imidazoquinolina tiene la siguiente fórmula general (VII):



en la que:

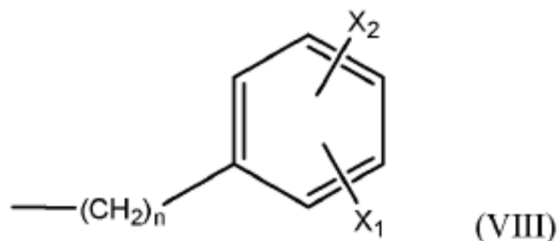
30 - R₁ representa un arilo o alcarilo que está opcionalmente sustituido en el anillo aromático con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, halo, alcohol C₁-C₁₀, hidroxilo, acilo C₁-C₁₀, alcoxilo C₁-C₁₀; alcocarbonato C₁-C₁₀, alcóxilalquilo C₁-C₁₀; tioalcoxi C₁-C₁₀; alquiléter C₁-C₁₀, amino, hidrazido, alquilamino C₁-C₁₀, piridiltio, alquenilo C₂-C₁₀; alquinilo C₂-C₁₀, tio, alquiltio C₁-C₁₀, acetoamido, ácido sulfónico; o dichos sustituyentes pueden formar juntos un cicloalquilo o cicloalquenilo condensado con dicho arilo, comprendiendo opcionalmente el cicloalquilo o cicloalquenilo uno o más heteroátomos; con la condición de que dicho arilo no sea un grupo fenilo no sustituido;

35 - R₂ representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀; alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₁₀, cicloalquenilo C₄-C₁₀, un anillo aromático

heterocíclico de cinco a siete miembros, cicloalquilo C₅-C₁₅ condensado, anillos aromáticos o heteroaromáticos bicíclicos; éter alquilico C₁-C₁₀, amino, hidrazido, alquilamino C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, alcocarbonato C₁-C₁₀, alcohol C₁-C₁₀, acilo C₁-C₁₀, tioalcoxi C₁-C₁₀, piridiltio, tio y alquiltio C₁-C₁₀, acetoamido y ácido sulfónico;

5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

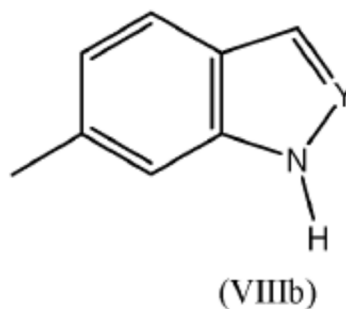
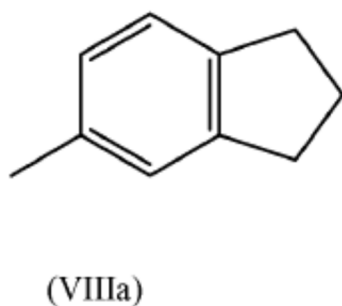
Según algunas realizaciones, el sustituyente R₁ en A₃ARAE tiene la siguiente fórmula general (VIII):



en la que n es 0 o un número entero seleccionado desde 1-5; preferiblemente, n es 0, 1 o 2; y

10 - X₁ y X₂, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alcohol o alcoxi, indanilo, pirrolina con la condición de que cuando dicho n sea 0, X₁ y X₂ no sean hidrógeno.

En aún algunas realizaciones adicionales, R₁ en A₃ARAE es un sustituyente que tiene la fórmula (VIII) anterior, en la que X₁ o X₂, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan entre hidrógeno, cloro, metoxi, metanol o un sustituyente que tiene las fórmulas (VIIIa) o (VIIIb):



15 en la que Y se selecciona de N o CH.

En algunas realizaciones adicionales, R₂ en A₃ARAE se selecciona de H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₄₋₁₀, la cadena de alquilo puede ser lineal o ramificada o formar un anillo cicloalquilo de cuatro a siete miembros.

En una realización, R² en A₃ARAE se selecciona de un anillo aromático heterocíclico de cinco a siete miembros.

20 En algunas realizaciones, los sustituyentes R₂ en A₃ARAE se seleccionan de H, n-pentilo o un anillo aromático heterocíclico de cinco miembros que tiene la siguiente fórmula (IX):



en la que Z se selecciona de O, S o NH, preferiblemente O.

De acuerdo con una realización, R₂ en A₃ARAE comprende uno o más anillos condensados, particularmente para formar sustituyentes bicíclicos.

25 Los ejemplos no limitantes de compuestos bicíclicos que se pueden usar para formar los sustituyentes en el contexto de la invención comprenden biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[4.1.0]heptano, ácido biciclo[4.1.0]heptan-3-

carboxílico, ácido biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico, ácido biciclo[4.1.0]heptan-2-carboxílico, ácido biciclo[3.1.0]hexan-2-carboxílico, y ácido biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico.

De acuerdo con algunas otras realizaciones más, R² en A₃ARAE se puede seleccionar entre 2-ciclohexeno y 3-ciclohexeno.

5 Los derivados de imidazoquinolina específicos que se pueden usar como efectores alostéricos del A₃AR se enumeran a continuación:

N-(4-Metil-fenil)-2-ciclopentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-(4-Metoxi-fenil)-2-ciclopentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-(3,4-Dicloro-fenil)-2-ciclopentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

10 N-(4-cloro-fenil)-2-ciclopentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-(3-Metanol-fenil)-2-ciclopentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-([3,4-c]Indan)-2-ciclopentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-(1H-indazol-6-il)-2-ciclopentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-(4-Metoxi-bencil)-2-ciclopentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

15 N-(1H-Indol-6-il)-2-ciclopentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-(Bencil)-2-ciclopentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-(Feniletíl)-2-ciclopentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-(3,4-Dicloro-fenil)-2-cicloheptil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-(3,4-Dicloro-fenil)-2-furil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

20 N-(3,4-Dicloro-fenil)-2-ciclobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-(3,4-Dicloro-fenil)-2-ciclohexil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-(3,4-Dicloro-fenil)-2--1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

N-(3,4-Dicloro-fenil)-2-pentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina.

25 Los derivados de imidazoquinolina anteriores se consideran efectores alostéricos (que modulan la actividad) ya que se demostró que tienen, por un lado, afinidad reducida, si la hay, por los sitios de unión ortostéricos de los receptores de adenosina A₁ y A_{2A}, A_{2B} y afinidad reducida por el sitio de unión ortostérico del receptor de adenosina A₃ y, por otro lado, alta afinidad para el sitio alostérico del receptor de adenosina A₃ [Solicitud de Patente Internacional No. WO07/089507].

30 Un derivado de imidazoquinolina específicamente preferido de acuerdo con la presente divulgación es N-(3,4-diclorofenil)-2-ciclohexil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (también denominada a veces por la abreviatura LUF6000 o CF602), siendo un potenciador alostérico.

En el contexto de las fórmulas generales divulgadas en la presente memoria, se debe considerar el siguiente significado para los diversos términos:

35 El término "*alquilo*" se usa en la presente memoria para referirse a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene desde 1 a 10 átomos de carbono y más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono que incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-heptilo, octilo y similares.

De manera similar, los términos "*alquenilo*" y "*alquinilo*" indican una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene, respectivamente, desde 2 a 10, o desde 3 a 10 átomos de carbono y más preferiblemente de 2 a 6 o de 3 a 6 átomos de carbono, teniendo el alquenilo o alquinilo al menos un enlace insaturado.

40 Los sustituyentes alquilo, alquenilo o alquinilo pueden estar sustituidos con un grupo que contiene heteroátomos. De este modo, se debe entender que, aunque no se indique explícitamente, cualquiera de las modificaciones de alquilo definidas anteriormente y a continuación, tales como alquiltio, alcoxi, alcanol, alquilamina, etc., también incluyen las modificaciones de alquenilo o alquinilo correspondientes, tales como aqueniltio, aqueniloxi, alquenol, alquenilamina, o respectivamente, aquiniltio, alquiniloxi, alquinol, alquinilamina.

El término "*arilo*" indica un grupo carbocíclico aromático insaturado desde 5 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo, indanilo, bencimidazol.

5 El término "*alcarilo*" se refiere a grupos -alquilen-arilo que tienen preferiblemente desde 1 a 10 átomos de carbono en la fracción alquilen y desde 6 a 14 átomos de carbono en la fracción arilo. Tales grupos alcarilo están ejemplificados por bencilo, fenetilo y similares.

10 El término "*arilo sustituido*" se refiere a una fracción aromática que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes como se definió anteriormente. Es posible una variedad de sustituyentes, como apreciarán los expertos en la técnica. No obstante, algunos sustituyentes preferidos incluyen, sin limitarse a ellos, halógeno, amino (sustituido), nitro, ciano, alquilo, alcoxi, aciloxi o alcanol, sulfonilo, sulfínilo.

El término "*halo*" o "*halógeno*" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente a cloro.

El término "*acilo*" se refiere a los grupos H-C(O)- así como a alquil-C(O)-.

El término "*alcanol*" se refiere al grupo -COH así como alq-OH, "alq" indica una cadena de alquilen, alquilenilo o alquinileno.

15 El término "*alcoxi*" se usa en la presente memoria para significar -O-alquilo, que incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi y similares.

El término "*alquiltio*" se usa en la presente memoria para significar -S-alquilo, que incluye, pero no se limita a, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio y similares.

20 El término "*alcoxialquilo*" se usa en la presente memoria para significar -alquil-O-alquilo, que incluye, pero no se limita a, metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, n-butoximetilo, isobutoximetilo, t-butoximetilo y similares.

El término "*cicloalquilo*" se usa en la presente memoria para significar radicales hidrocarburo cíclicos que incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

25 El término "*alcoxicarbonilo*" se usa en la presente memoria para significar -C(O)O-alquilo, que incluye, pero no se limita a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y similares.

30 El término "*cicloalquilo condensado*" se usa en la presente memoria para significar cualquier compuesto o sustituyente que comprenda al menos dos anillos alifáticos que estén conectados en un solo átomo (para formar una fracción espirocíclica), en dos átomos mutuamente unidos o en una secuencia de átomos (cabeza de puente). Los anillos condensados pueden incluir cualquier fracción bicíclica, tricíclica o policíclica. Se prefieren los sustituyentes bicíclicos de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación.

35 La presente divulgación también hace uso de sales fisiológicamente aceptables de un ligando del A₃AR, tales como los compuestos divulgados anteriormente. Unas "*sales fisiológicamente aceptables*" se refiere a cualquier sal no tóxica de metal alcalino, metal alcalinotérreo y amonio comúnmente usada en la industria farmacéutica, incluidas las sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, bario, amonio y protamina zinc, que se preparan mediante procedimientos conocidos en la técnica. El término también incluye sales de adición de ácido no tóxicas, que generalmente se preparan haciendo reaccionar el ligando con un ácido orgánico o inorgánico apropiado. Las sales de adición de ácido son aquellas que conservan la eficacia biológica y las propiedades cualitativas de las bases libres y que no son tóxicas o indeseables de otro modo. Los ejemplos incluyen, *inter alia*, ácidos derivados de ácidos minerales, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, metafosfórico y similares. Los ácidos orgánicos incluyen, *inter alia*, tartárico, acético, propiónico, cítrico, málico, malónico, láctico, fumárico, benzoico, cinámico, mandélico, glicólico, glucónico, pirúvico, succínico, salicílico y arilsulfónico, por ejemplo, ácidos p-toluenosulfónicos.

El ligando del A₃AR se puede administrar en una dosis única (medicación de una sola vez) o como un tratamiento continuo, durante un período de días, semanas o incluso meses.

45 En una realización, el ligando del A₃AR se usa para un tratamiento a largo plazo. En el contexto de la presente divulgación, se debe entender que el tratamiento a largo plazo abarca una ventana de tratamiento que dura al menos días, semanas o meses, hasta que, por ejemplo, no se detecta ningún nivel de lípidos médicamente significativo en el sitio donde se acumulan los lípidos fue detectado antes de que comenzara el tratamiento. Además, en el contexto de la presente divulgación, el tratamiento a largo plazo puede abarcar el tratamiento crónico, por ejemplo, la administración a largo plazo sin un punto de tiempo final del tratamiento previsto. En algunas realizaciones, el tratamiento a largo plazo comprende al menos una semana de administración diaria del ligando, a veces, un mes de tratamiento, a veces, al menos 2, 3, 4, 5, 6 o incluso 12 meses de administración diaria del ligando.

- 5 Cuando se hace referencia a "*tratamiento*" por el ligando del A₃AR, se debe entender que se refiere a cualquier efecto farmacológico y fisiológico deseado que conduzca a una mejora médicamente significativa en las condiciones del sujeto según lo determinado por parámetros conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, una mejora se puede determinar mediante una disminución de al menos un 5% en el nivel de triglicéridos en el sitio diana (sitio de grasa depositada).
- En una realización adicional o alternativa, la mejora se puede determinar mediante la reducción de la relación entre el peso del sitio diana con el corporal (por ejemplo, la relación entre el peso del hígado con el corporal).
- En otra realización más o adicional, la mejora se puede determinar mediante un cambio en uno o más parámetros indicativos de la funcionalidad del órgano diana. Por ejemplo, cuando el sitio diana es el hígado, la mejora se puede determinar mediante la disminución de los niveles de ALT.
- 10 Además, en otra realización, la mejora se puede determinar mediante la reducción en la puntuación NAS de inflamación. La puntuación NAS está determinada por diversos componentes denominados puntuación de actividad NAFLD (NAS) y estadificación de fibrosis. Estos incluyen, *inter alia*, puntuación de esteatosis, puntuación de inflamación lobular, abombamiento de hepatocitos y fibrosis. La puntuación NAS total representa la suma de las puntuaciones de esteatosis, inflamación lobular y abombamiento, y varía desde 0-8. Las puntuaciones NAS de 0-2 se consideran no diagnósticos de NASH y las puntuaciones de 5-8 se consideran diagnósticos de NASH.
- 15 En algunas realizaciones, el tratamiento es de un sujeto que se define como que padece una afección asociada con la acumulación de grasa.
- El ligando del A₃AR se puede administrar diariamente o con un día o más intervalos entre administraciones. En una realización, el ligando del A₃AR se usa a diario para el tratamiento crónico.
- 20 El ligando del A₃AR se puede administrar sistémica o localmente. Con este fin, el ligando del A₃AR se combina con portadores farmacéuticamente aceptables para formar una composición farmacéutica apropiada para un modo específico de administración y que comprende una cantidad eficaz del ligando del A₃AR.
- Por el término "portador farmacéuticamente aceptable" se entiende cualquiera de los materiales inertes, no tóxicos, que no reaccionan con el ligando del A₃AR y que se pueden agregar al ligando para facilitar su suministro al sujeto.
- 25 En una realización, el portador es uno que es aceptable para la preparación de una forma de dosificación unitaria para administración oral.
- Una formulación oral puede estar en forma de píldora, cápsula, en forma de jarabe, emulsión, polvo aromático y otras formas diversas. El portador se selecciona a veces en base a la forma deseada de la formulación. A veces, el portador también puede tener el efecto de mejorar el suministro o la penetración del ingrediente activo en el tejido diana, para mejorar la estabilidad del fármaco, para ralentizar las tasas de eliminación, para impartir propiedades de liberación lenta, para reducir los efectos secundarios no deseados, etc. El portador también puede ser una sustancia que estabiliza la formulación (por ejemplo, un conservante), para proporcionar a la formulación un sabor comestible, etc. Los portadores pueden ser cualquiera de los usados convencionalmente y están limitados solo por consideraciones químico-físicas, tales como solubilidad y falta de reactividad con el ligando del A₃AR, y por la vía de administración. El portador puede incluir aditivos, colorantes, diluyentes, agentes tamponadores, agentes desintegrantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y portadores farmacológicamente compatibles. Además, el portador puede ser un adyuvante, que, por definición, son sustancias que afectan la acción del ingrediente activo de manera predecible.
- 30 Los ejemplos típicos de portadores apropiados para la administración oral comprenden (a) suspensiones o emulsiones en un líquido apropiado tal como Cremophor RH40 o metilcelulosa (por ejemplo, Methocel A4M Premium); (b) cápsulas (por ejemplo, del tipo de gelatina de cáscara dura o blanda ordinaria que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes), comprimidos, comprimidos para deshacer en la boca (en las que la sustancia activa es un aroma, tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto o la sustancia activa está en una base inerte, tal como gelatina y glicerina) y pastillas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de tragacanto en forma de sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) solución, por lo general cuando se combina con un agente potenciador de la solubilización; (e) formulación de liposomas; y otros.
- 35 El ligando del A₃AR se usa en una cantidad eficaz para tratar la acumulación de grasa, es decir, una cantidad que muestra el efecto de reducir el depósito de lípidos en tejidos que normalmente (en condiciones saludables) no albergan tales células grasas, comparándose la reducción entre dos puntos de tiempo, al menos uno después del consumo del ligando. La "*cantidad eficaz*" se puede determinar fácilmente, de acuerdo con la presente divulgación, administrando a una pluralidad de sujetos sometidos a prueba diversas cantidades del ligando del A₃AR y luego trazando la respuesta (por ejemplo, combinando varios efectos beneficiosos) en función de la cantidad. A veces, la cantidad que se va a usar puede depender de una variedad de factores tales como modo de administración, edad, peso, área de superficie corporal, género, estado de salud y factores genéticos del sujeto; otros fármacos administrados; etc.
- 50
- 55

La cantidad eficaz del ligando del A₃AR se puede definir mediante una forma de dosificación unitaria. El término "*formas de dosificación unitaria*" se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico apropiado.

- 5 Cuando el ligando del A₃AR es un agonista del A₃AR, la cantidad eficaz puede ser, por ejemplo, una cantidad de al menos aproximadamente 10 mg/día, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 mg en un régimen de tratamiento de una vez al día, al menos aproximadamente 5 mg dos veces al día, al menos aproximadamente 3,3 mg tres veces al día, etc.).

- 10 Una dosis de al menos aproximadamente 10 mg/día puede ser una dosis de al menos aproximadamente 15 mg/día, al menos aproximadamente 20 g/día, al menos aproximadamente 25 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis es de 25±5 mg/día.

La cantidad total de ligando del A₃AR administrada al día a un paciente, independientemente del número de administraciones, se denomina en la presente memoria "*dosis de tratamiento diaria*".

- 15 De este modo, en una realización, el ligando del A₃AR se formula en una forma de dosificación unitaria para administrar la dosis de tratamiento diaria de al menos 10 mg/día. Cuando la forma de dosificación está destinada a administrarse a un paciente en un régimen de tratamiento que comprende n dosis por día, entonces una forma de dosificación unitaria puede comprender 1/n porción de la dosis de tratamiento diaria (por ejemplo, cuando la dosis de tratamiento diaria prevista es de 20 mg y el régimen de tratamiento es dos veces al día, entonces cada forma de dosificación unitaria tendrá una dosis de 10 mg; o cuando la dosis de tratamiento diaria prevista es de 25 mg y el régimen de tratamiento es dos veces al día, cada forma de dosificación unitaria tendrá una dosis de 12,5 mg).

- 20 Como se usa en la presente memoria, las formas "un", "una" y "el" incluyen referencias tanto en singular como en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, el término "*un ligando del A₃AR*" incluye uno o más compuestos que son capaces de afectar específicamente, directa o indirectamente, total o parcialmente, la actividad del A₃AR.

- 25 Además, como se usa en la presente memoria, el término "*que comprende*" pretende significar que la composición incluye el agente activo mencionado, es decir, el ligando del A₃AR, pero sin excluir otros elementos, tales como portadores y excipientes fisiológicamente aceptables, así como otros agentes activos. El término "*que consiste esencialmente en*" se usa para definir composiciones que incluyen los elementos enumerados pero excluyen otros elementos que pueden tener un significado esencial en el tratamiento de la acumulación de grasa. De este modo, "que consiste en" significará excluir más de los oligoelementos de otros elementos.

- 30 Además, todos los valores numéricos, por ejemplo, al referirse a las cantidades o rangos de los elementos que constituyen la composición que comprende el ligando del A₃AR como ingrediente activo, son aproximaciones que se varían (+) o (-) hasta en un 20%, en ocasiones hasta en un 10% de los valores indicados. Se debe entender, aunque no siempre se indique explícitamente, que todas las designaciones numéricas están precedidas por el término "*aproximadamente*".

- 35 La invención se ejemplificará ahora en la siguiente descripción de experimentos que se llevaron a cabo de acuerdo con la invención. Se debe entender que estos ejemplos están destinados a ser ilustrativos en lugar de limitativos. Obviamente, son posibles muchas modificaciones y variaciones de estos ejemplos a la luz de las enseñanzas anteriores.

Ejemplos no limitantes

Ejemplo 1 - Efecto de CF102 sobre el nivel de ALT y TG

Se usaron ratones macho C57BL/6 como modelo experimental murino.

- 45 El agonista del A₃AR, 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (CI-IB-MECA, denominado en la presente memoria por el nombre abreviado *CF102*), se sintetizó para Can-Fite BioPharma por Albany Molecular Research Inc, Albany, NY, USA. CF102. Se usó CF102 en forma líquida, disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO), usado como vehículo. Se administraron CF102 disuelto y el vehículo DMSO al mismo volumen.

- 50 Se inyectaron ratones macho C57BL/6 con una única inyección subcutánea de 200 µg de estreptozotocina (STZ) dos días después del nacimiento y se alimentaron con una dieta rica en grasas después de las 4 semanas de edad. A las 6 semanas de edad, los ratones se distribuyeron al azar en los grupos de tratamiento con vehículo y CF102 200 mg/kg, administrados por vía oral tres veces al día. El tratamiento se administró entre las 6 y las 9 semanas de edad.

Después de la terminación del estudio, se midió el peso del hígado y se calculó la relación entre el peso del hígado con el corporal.

Se midieron la ALT en plasma y los triglicéridos hepáticos y se realizaron análisis histológicos en las secciones de hígado para lo siguiente: tinción con hematoxilina & eosina para la estimación de la puntuación de actividad de NAFLD y tinción con rojo Sirius para la estimación del área de fibrosis.

Resultados:

- 5 CF102 200 µg/kg redujo la relación entre el peso del hígado con el corporal en hígados de NASH ($p = 0,05$) (Figura 1). Adicionalmente, CF102 disminuyó los niveles de ALT (Figura 2A) y los niveles de triglicéridos en el hígado (Figura 2B).

10 Las secciones de hígado del grupo de vehículo exhibieron una deposición grave de grasa micro y macrovesicular, abombamiento hepatocelular e infiltración de células inflamatorias. El grupo de tratamiento con CF102 mostró una disminución significativa de la esteatosis, el abombamiento e inflamación lobular en comparación con el vehículo (Figuras 3C y 3D, Figura 4, respectivamente).

Ejemplo 2- Efecto de CF102 en la puntuación NAS

15 Se inyectaron ratones macho con 200 µg/animal de STZ dos días después del nacimiento. A partir de las 4 semanas de edad, los ratones fueron alimentados con una dieta rica en grasas. A las 6 semanas de edad, los ratones se distribuyeron al azar en los grupos de tratamiento con vehículo y CF102 200 µg/kg. El tratamiento se administró por vía oral, tres veces al día. La terminación se realizó a las 9 semanas.

Se usó tinción con hematoxilina & eosina para la estimación de la actividad de NAFLD.

Resultados:

20 El CF102 (200 µg/kg) redujo la puntuación NAS de inflamación (puntuación de actividad NAFLD) en comparación con el vehículo (Figura 5).

REIVINDICACIONES

1. Un agonista del receptor de adenosina A₃ (A₃AR) para su uso en la reducción de la acumulación de lípidos en un tejido hepático de un sujeto que tiene la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), en el que dicho agonista del A₃AR se selecciona del grupo que consiste en N⁶-2-(4-aminofenil)etil adenosina (APNEA), N⁶-(4-amino-3-yodobencil)adenosina-5'-(N-metiluronamida) (AB-MECA), N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (IB-MECA) y 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (Cl-IB-MECA).
2. Ligando del A₃AR para su uso según la reivindicación 1, en el que la cantidad es eficaz para reducir el nivel de al menos los triglicéridos en dicho tejido.
3. El ligando del A₃AR para su uso de las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho tratamiento comprende la administración diaria de dicho ligando del A₃AR a dicho sujeto.
4. El ligando del A₃AR para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho tratamiento comprende la administración crónica de dicho ligando del A₃AR.
5. El ligando del A₃AR para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha administración es la administración oral.
6. El ligando del A₃AR para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha administración es una vez o dos veces al día.
7. El ligando del A₃AR de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

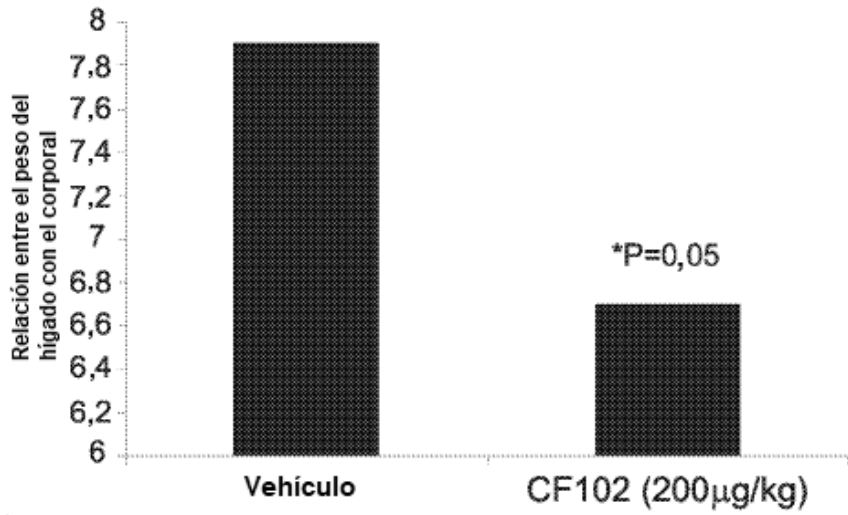


Fig. 1

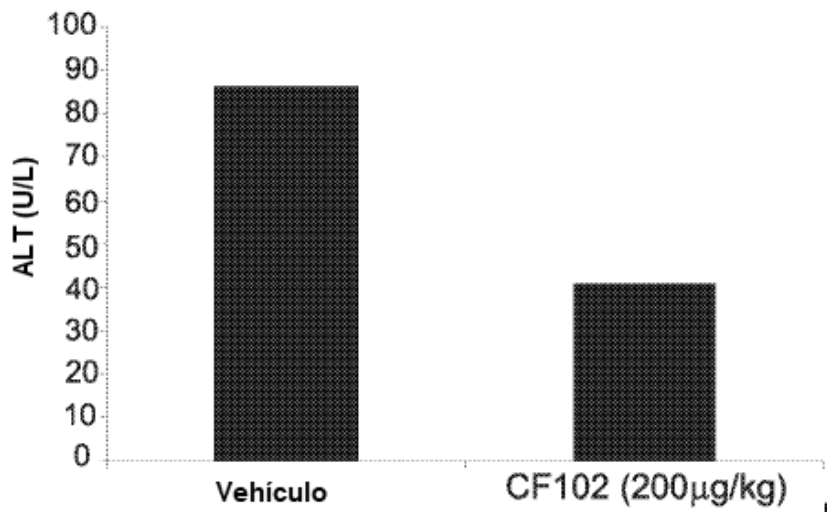


Fig. 2A

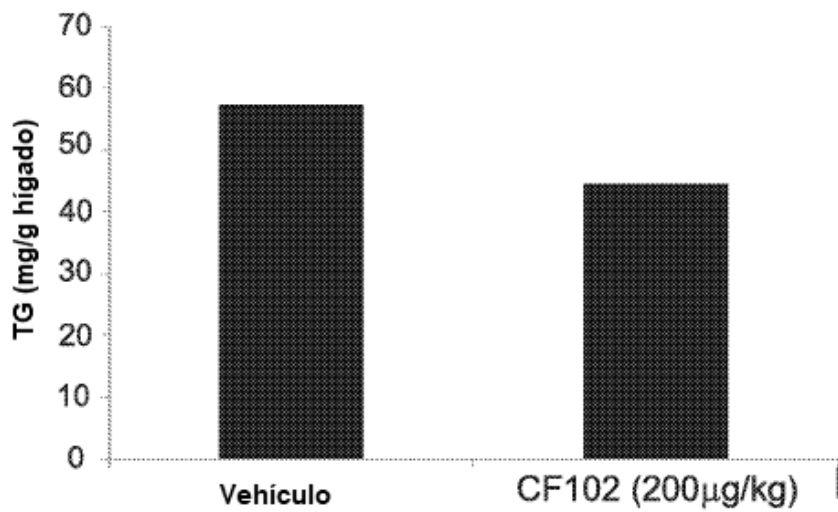
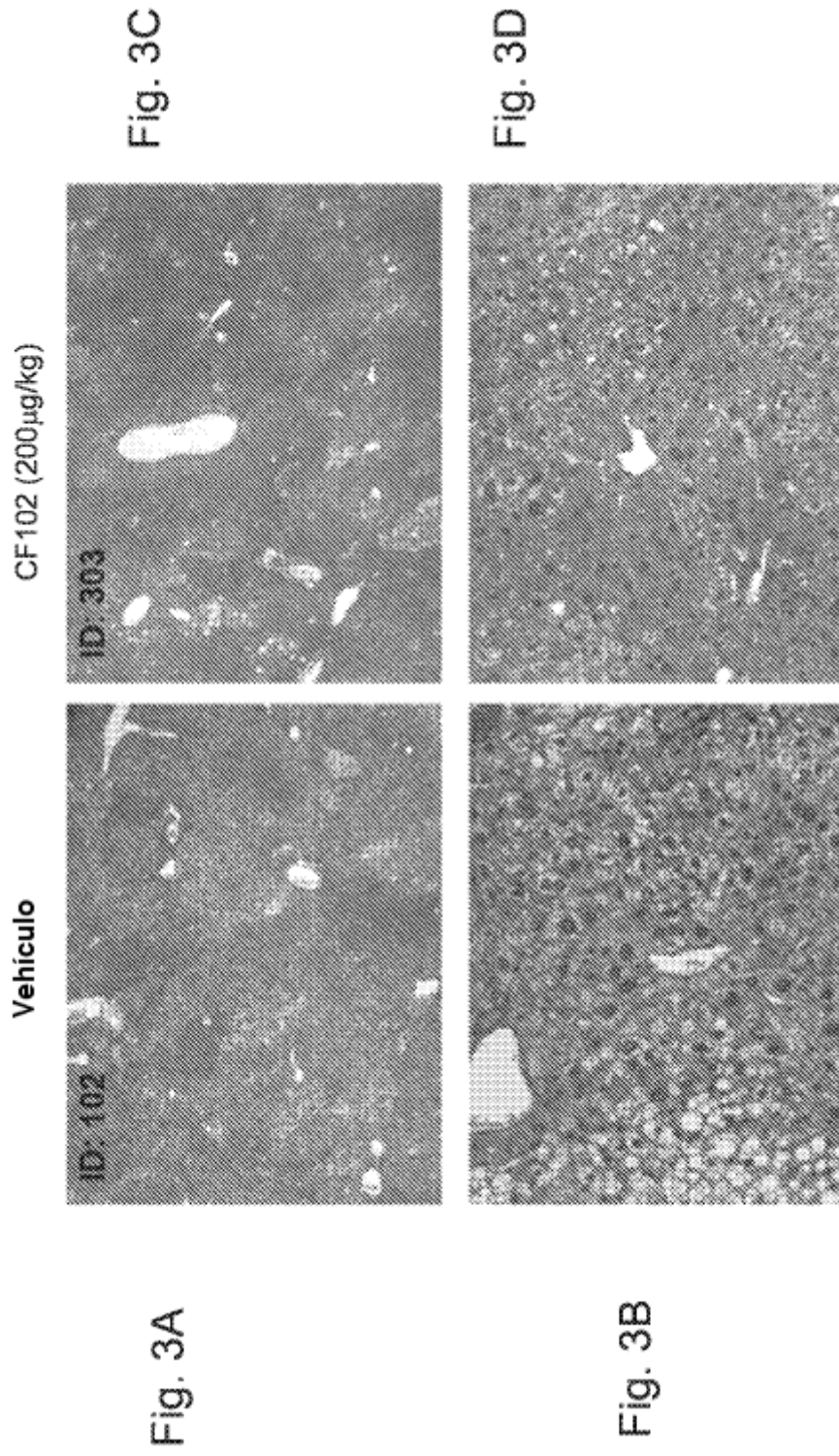


Fig. 2B



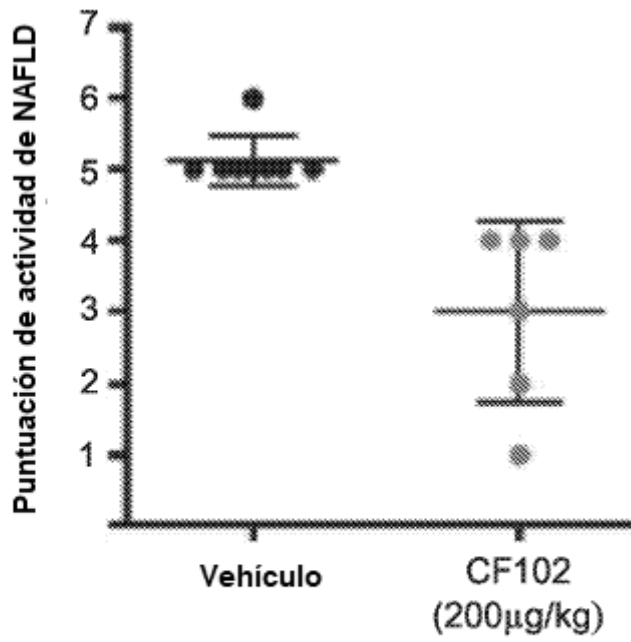


Fig. 4

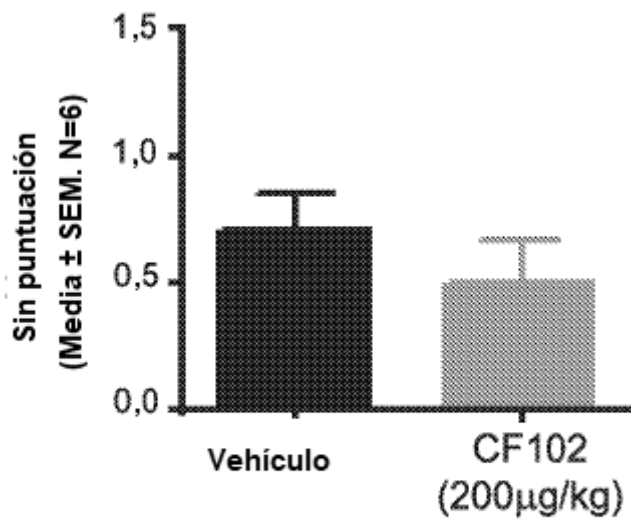


Fig. 5