

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 980 790**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2016 PCT/EP2016/058909**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16173923**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2016 E 16717933 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024 EP 3288550**

(54) Título: **Ácidos grasos estructuralmente mejorados que contienen azufre para su uso en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica**

(30) Prioridad:

28.04.2015 NO 20150514

(73) Titular/es:

**BASF AS (100.0%)
P.O. Box 420
1327 Lysaker, NO**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2024

(72) Inventor/es:

STEINEGER, HILDE

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 980 790 T3

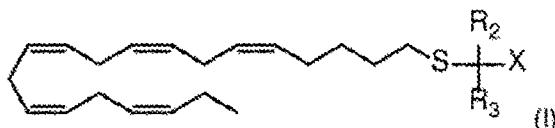
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Ácidos grasos estructuralmente mejorados que contienen azufre para su uso en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica

Campo de la invención

- 5 La presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica:



donde R₂ y R₃ se eligen independientemente del grupo de un átomo de hidrógeno y grupos alquilo lineales o ramificados de C₁-C₆, con la salvedad de que ambos R₂ y R₃ no sean hidrógeno; o

- 10 R₂ y R₃ pueden conectarse para formar un cicloalcano elegido entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano; X es un ácido carboxílico o un éster alquílico de C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de dicha sal.

Antecedentes de la invención

- 15 Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) de la dieta, incluidos los ácidos grasos omega-3, tienen efectos sobre diversos procesos fisiológicos que afectan a la salud normal y a las enfermedades crónicas, como la regulación de los niveles de lípidos en plasma, las funciones cardiovasculares e inmunitarias, la acción de la insulina, el desarrollo neuronal y la función visual.

- 20 Los ácidos grasos omega-3, por ejemplo, el ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icoso-5,8,11,14,17-pentaenoico (EPA) y el ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA), regulan los niveles de lípidos en plasma, las funciones cardiovasculares e inmunitarias, la acción de la insulina y el desarrollo neuronal y la función visual. Se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 tienen efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, la hipertensión y la hipertrigliceridemia (HTG).

- 25 En el estado de la técnica se ha sugerido el uso de compuestos omega-3, como EPA y DHA, para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). A modo de ejemplo, el documento WO 2014/057522 de Mochida se refiere a composiciones que comprenden icosapentato de etilo para su uso en el tratamiento o alivio de los síntomas de la NASH.

- 30 En Dignity Science LTD (WO2014/118097) han propuesto el uso de compuestos de omega-3 modificados, como el ácido 15-hidroxi eicosapentaenoico (15-OHEPA), para tratar trastornos del hígado graso, como la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). En Krisani Biosciences (WO2014/045293) también han propuesto el uso de compuestos de omega-3 modificados para tratar diferentes enfermedades, incluida la esteatohepatitis no alcohólica.

- 35 La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) se utilizan con frecuencia indistintamente a pesar del hecho de que la NAFLD abarca un espectro mucho más amplio de enfermedad hepática que incluye la esteatosis hepática simple (> 5% de hepatocitos histológicamente). Lo más probable es que la esteatosis hepática sea un trastorno relativamente benigno cuando no se acompaña de una respuesta inflamatoria y daño celular. Sin embargo, un subgrupo de pacientes con NAFLD presenta lesión e inflamación de las células hepáticas además de esteatosis hepática, una afección conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La NASH es prácticamente indistinguible histológicamente de la esteatohepatitis alcohólica (ASH). Mientras que la simple esteatosis observada en la NAFLD no se correlaciona con un aumento de la morbilidad o la mortalidad a corto plazo, la NASH aumenta drásticamente los riesgos de cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (CHC). La cirrosis debida a NASH es un motivo cada vez más frecuente de trasplante hepático. Aunque la morbilidad y la mortalidad por causas hepáticas aumentan considerablemente en los pacientes con NASH, su correlación con la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares es aún mayor.

- 45 Los criterios uniformes para diagnosticar y estadificar la NASH siguen siendo objeto de debate (véanse los detalles en secciones posteriores).

- 50 Los componentes histológicos clave de la NASH son la esteatosis, el abombamiento hepatocelular y la inflamación lobular; la fibrosis no forma parte de la definición histológica de NASH. Sin embargo, el grado de fibrosis en la biopsia hepática (estadio) es predictivo del pronóstico, mientras que el grado de inflamación y necrosis en la biopsia hepática (grado) no lo es.

Con respecto a los diversos componentes histológicos, se ha demostrado que el tratamiento con ácidos grasos omega-3 reduce eficazmente la esteatosis hepática en pacientes con NAFLD (Scorletti E, et al., *Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexanoic acids in non-alcoholic fatty liver disease: Results from the* WELCOME study*, Hepatology. 2014 Jul 4;1): y, si el tratamiento se establece en una fase temprana de la enfermedad, es conceible que pueda ralentizar la progresión a las últimas fases más graves de la enfermedad. Sin embargo, cabe preguntarse si los ácidos grasos omega-3 son suficientemente potentes para tratar y/o revertir la NASH cuando se han desarrollado cambios histológicos/inflamatorios pronunciados (Sanyal AJ, et al.; EPE-A Study Group, Gastroenterology. 2014 Agosto; 147(2):377-84.e1.doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.046. Epub 2014 Mayo 9).

- 10 La eficacia moderada de los ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la NASH puede ser secundaria a sus efectos leves sobre otras vías que subyacen a la patogénesis de la NASH. La investigación tanto en humanos como en modelos animales de NASH ha demostrado de forma convincente que existen múltiples factores implicados en el desarrollo de la esteatohepatitis, en contraposición a la esteatosis hepática aislada. Entre ellos se encuentran la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, la inflamación, la endotoxina de origen intestinal y el exceso de colesterol y ácidos biliares hepáticos. Se ha demostrado que todos estos factores contribuyen de forma importante en individuos genéticamente susceptibles y se están desarrollando fármacos dirigidos a estas vías para el tratamiento de la NASH.
- 15 Lancet 2015, 385, 956-965 divulga el ácido obeticólico para su uso en el tratamiento de la NASH y Cochrane Database of systematic Reviews 2013, 12, 1-20, divulga que la simvastatina conocida por afectar al colesterol plasmático no mostró ninguna mejora histológica en pacientes con NASH.

- 20 La eficacia de los agonistas sintéticos del receptor X farnesoide (FXR), como el ácido obeticólico, en el tratamiento de la NASH establecida sugiere que las vías que implican la producción y eliminación de colesterol/ácidos biliares desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, como los agonistas del FXR inhiben la principal vía por la que el hígado excreta el exceso de colesterol (conversión en ácidos biliares y excreción biliar), se observan efectos adversos sobre el colesterol plasmático.

- 25 El aumento de las concentraciones de colesterol hepatocelular también puede provocar la acumulación de cristales de colesterol y la muerte celular, con la consiguiente formación de células espumosas. El aumento del colesterol oxidado (derivado del plasma o formado *in situ*) también puede incitar una reacción inflamatoria hepática y el desarrollo de NASH.

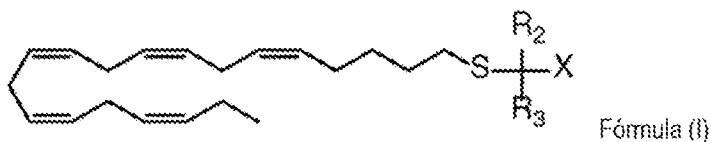
- 30 Los tratamientos dirigidos a reducir los niveles de colesterol hepático son una diana atractiva en la prevención y el tratamiento de la NASH, ya que limitan el sustrato para la formación de cristales y la oxidación, pero también disminuyen la disponibilidad de sustrato para la síntesis de ácidos biliares hepáticos. La ventaja de este enfoque anterior es que, además de abordar los componentes clave que inducen la inflamación asociados a la NASH, también deberían observarse efectos beneficiosos sobre los lípidos plasmáticos aterogénicos que suelen acompañar a la enfermedad hepática.

- 35 El documento WO2010/008299 divulga que los ácidos grasos estructuralmente mejorados que incluyen el ácido 2-etyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico y sus derivados influyen favorablemente en los perfiles lipídicos, es decir, reduciendo los triglicéridos plasmáticos, el colesterol plasmático, la insulina plasmática. Estos resultados demuestran que el ácido 2-etyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico y sus derivados pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de diversas afecciones.

- 40 Sorprendentemente se ha descubierto que el ácido 2-etyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico y sus derivados son útiles para tratar la esteatohepatitis no alcohólica.

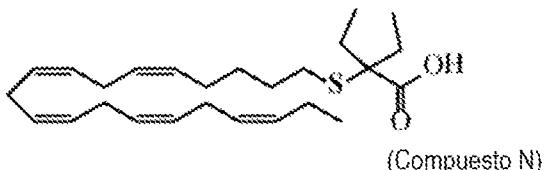
Breve resumen de la invención

- 45 La presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.

- La presente divulgación también incluye un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de ácido 2-etyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico:



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación también se refiere al ácido 2-etil-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icoso-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico (Compuesto N) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar la

5 esteatohepatitis no alcohólica.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 divulga los efectos del compuesto N sobre el colesterol hepático.

La figura 2 divulga los efectos del compuesto N sobre la inflamación hepática.

La figura 3 divulga los efectos del compuesto N sobre la esteatosis macrovesicular.

10 La figura 4 divulga los efectos del compuesto N en el contenido de ácidos biliares fecales.

La figura 5 divulga los efectos del compuesto N sobre la fibrosis hepática (contenido de colágeno).

La figura 6 divulga los efectos del compuesto N sobre el colesterol plasmático total.

Descripción detallada

Cabe señalar que las realizaciones y características descritas en el contexto de un aspecto de la presente

15 divulgación también se aplican a los demás aspectos de la invención. En particular, las realizaciones que se aplican al procedimiento de tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica según la presente divulgación también se aplican a un compuesto para tratar la esteatohepatitis no alcohólica, todo ello según la presente divulgación.

Aspectos particulares de la divulgación se describen con mayor detalle a continuación. Los términos y definiciones utilizados en la presente solicitud y aclarados en el presente documento pretenden representar el significado dentro de la presente divulgación.

20 Las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique lo contrario.

Los términos "aproximadamente" y "alrededor de" significan ser casi igual a un número o valor de referencia.

25 Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" deben entenderse en el sentido de que generalmente abarcan $\pm 5\%$ de una cantidad, frecuencia o valor especificados.

Los términos "tratar" y "tratamiento" incluyen cualquier aplicación terapéutica que pueda beneficiar a un mamífero humano o no humano. Tanto los tratamientos humanos como los veterinarios están dentro del ámbito de la presente divulgación. El tratamiento puede responder a una afección existente.

30 Los términos "administrar" y "administración", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a (1) proporcionar, dar, dosificar y/o prescribir, ya sea por un profesional de la salud o su agente autorizado o bajo su dirección, un compuesto o composición de acuerdo con la presente divulgación, y (2) poner en, tomar o consumir por el propio paciente humano o persona, o mamífero no humano, un compuesto o composición de acuerdo con la presente divulgación. Los compuestos de Fórmula (I) se utilizarán para el tratamiento, es decir, el tratamiento terapéutico de la NASH.

35 El término "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para lograr los efectos farmacológicos y/o terapéuticos deseados, es decir, una cantidad del compuesto divulgado que es eficaz para su propósito previsto. Aunque las necesidades de cada sujeto/paciente pueden variar, la determinación de los intervalos óptimos para las cantidades eficaces del compuesto divulgado está dentro de las habilidades en el

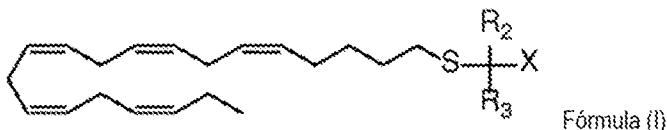
40 estado de la técnica. En general, el régimen de dosificación para el tratamiento de una enfermedad y/o afección con los compuestos divulgados actualmente puede determinarse en función de diversos factores, como el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y/o la afección médica del sujeto/paciente.

El término "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto según la presente divulgación en cualquier forma adecuada para uso médico.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en diversas formas estereoisoméricas, que incluyen enantiómeros, diastereoisómeros o mezclas de los mismos. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros ópticos de los compuestos de Fórmula (I), así como sus mezclas. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula (I) que existen como diastereoisómeros, racematos y/o enantiómeros están dentro del alcance de la presente divulgación.

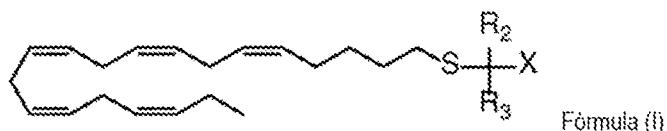
5

La presente divulgación se refiere a un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I):



- 10 donde R₂ y R₃ se eligen independientemente del grupo de un átomo de hidrógeno y grupos alquilo lineales, ramificados y/o cíclicos de C₁-C₆, con la salvedad de que ambos R₂ y R₃ no son hidrógeno; X representa un ácido carboxílico o un éster carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal.

En al menos un aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I):



15

en el que R₂ y R₃ se eligen independientemente del grupo de un átomo de hidrógeno y grupos alquilo lineales, ramificados y/o cíclicos de C₁-C₆, con la salvedad de que ambos R₂ y R₃ no son hidrógeno; X representa un ácido carboxílico o un éster carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, para tratar la esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que la necesite.

20

En al menos un aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



donde R₂ y R₃ se eligen independientemente del grupo de un átomo de hidrógeno y grupos alquilo lineales, ramificados y/o cíclicos C₁-C₆, con la salvedad de que ambos R₂ y R₃ no sean hidrógeno; X es un ácido carboxílico o un éster carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de dicha sal, para tratar la esteatohepatitis no alcohólica.

25

Para los compuestos de Fórmula (I), el uso de los mismos, y para el procedimiento de administración de los mismos, se incluyen los siguientes elementos de divulgación:

30

En los casos en que R₂ y R₃ sean diferentes, los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros ópticos de los compuestos de Fórmula (I) y sus mezclas.

En al menos una realización, R₂ y R₃ se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo y un grupo isopropilo.

En al menos una realización, R₂ y R₃ se eligen entre un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo.

35

En al menos una realización, uno de R₂ y R₃ es un átomo de hidrógeno y el otro de R₂ y R₃ se elige entre un grupo alquilo de C₁-C₃. En una realización, uno de R₂ y R₃ es un átomo de hidrógeno y el otro de R₂ y R₃ se elige entre un grupo metilo o un grupo etilo.

En al menos una realización, R₂ y R₃ son independientemente grupos alquilo de C₁-C₆. En una realización, tanto R₂ como R₃ son grupos alquilo de C₁-C₃. En una realización, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y cada uno se elige independientemente entre un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo o un grupo isopropilo. En

una realización, R₂ y R₃ son iguales y se seleccionan entre un par de grupos metilo, un par de grupos etilo, un par de grupos n-propilo y un par de grupos isopropilo. En al menos una realización preferida, R₂ y R₃ son grupos etilo. En una realización, uno de R₂ y R₃ es un grupo metilo y el otro es un grupo etilo. En una realización, uno de R₂ y R₃ es un grupo etilo y el otro es un grupo n-propilo.

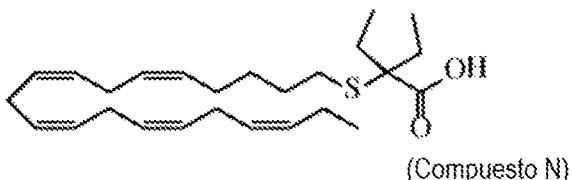
- 5 En al menos una realización, X es un ácido carboxílico. Cuando X es un éster carboxílico, se trata de un éster alquílico de C1-C6. Puede elegirse entre un éster metílico, un éster etílico, un éster isopropílico, un éster n-butílico y un éster terc-butílico. Preferiblemente, el éster se selecciona entre un éster metílico y un éster etílico.

En al menos una realización, el compuesto puede estar presente en sus diversas formas estereoisoméricas, como un enantiómero (R o S), diastereoisómero, o mezclas de los mismos.

- 10 En al menos una realización, el compuesto está presente en forma racémica. En una realización, el compuesto está presente en su forma R. En otra realización, el compuesto está presente en su forma S.

En los casos en que el compuesto según la Fórmula (I) es una sal de un contraión con al menos un centro estereogénico, o éster de un alcohol con al menos un centro estereogénico, el compuesto puede tener múltiples estereocentros. En esas situaciones, los compuestos de la presente divulgación pueden existir como diastereoisómeros. Así, en al menos una realización, los compuestos de la presente divulgación están presentes como al menos un diastereoisómero.

En al menos una realización, el compuesto de la presente divulgación es el ácido 2-etyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico:



- 20 Dados los efectos adversos establecidos sobre el colesterol hepático en la NASH tanto en estudios animales como en muestras de tejido humano, los ejemplos descritos sugieren claramente que los compuestos de Fórmula (I) como el Compuesto N pueden tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la NASH.

Anteriormente se demostró que tanto el Compuesto N como la Referencia A (ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoico preparado según el Ejemplo 2 del documento WO2010/128401) podían reducir significativamente el colesterol plasmático en ratones transgénicos APOE* 3Leiden.CETP dobles. Las reducciones absolutas conseguidas por ambos compuestos fueron comparables y el mecanismo o mecanismos propuestos por los que se consiguen estas reducciones parecen similares (activación de SREPB-2 y aumento de la expresión hepática de LDL-R). Por lo tanto, resultó sorprendente encontrar las claras diferencias observadas entre los compuestos en una serie de componentes clave de la NASH descritos en los ejemplos. Estas diferencias pueden estar relacionadas con distintos efectos sobre la biosíntesis hepática del colesterol, ya que las diferencias en los niveles hepáticos de ésteres de colesterol no pueden explicarse por un aumento de la captación hepática de colesterol (la tasa de captación es la misma para ambos compuestos, datos no mostrados).

- 35 Aunque en este modelo sólo se midió el contenido fecal de ácidos biliares, la reducción de la excreción de ácidos biliares junto con la disminución del contenido hepático de ésteres de colesterol sugiere que puede haber menos colesterol celular disponible para la síntesis de ácidos biliares. Como se evidencia por los efectos beneficiosos de los agonistas del FXR (aunque existen mecanismos adicionales por los que actúan estos compuestos), una reducción de la síntesis de ácidos biliares debería tener efectos tanto antiinflamatorios como antifibróticos en la NASH humana. Una menor disponibilidad de colesterol hepático también debería reducir la formación de cristales de colesterol y el contenido de colesterol oxidado, ambos mediadores potencialmente importantes de la NASH en humanos. La reducción significativa del tiempo de permanencia del colesterol en el plasma demostrada en estudios anteriores (datos no mostrados) también puede reducir la captación de colesterol oxidado.

45 Aunque la reducción del colesterol hepático tiene efectos antiinflamatorios en modelos animales de NASH, no se sabe con certeza si la diferencia en el colesterol hepático puede explicar los efectos superiores del compuesto N frente a la referencia A sobre la inflamación hepática (como se muestra en los ejemplos). El mecanismo por el que el compuesto N, y no la referencia A, reduce la esteatosis macrovesicular también es incierto, pero no parece estar mediado por un aumento de la betaoxidación de los ácidos grasos (datos no mostrados).

- 50 Como se ha descrito anteriormente, en el desarrollo de la NASH humana convergen múltiples componentes metabólicos, inflamatorios y, en última instancia, fibróticos independientes e interdependientes. Es probable

que cualquier tratamiento eficaz deba abordar todos los aspectos de la NASH, preferiblemente a través de dianas metabólicas/inflamatorias previas. El amplio, único, espectro de efectos metabólicos, inflamatorios e histológicos descritos en los ejemplos adjuntos justifica la comprobación de la eficacia del compuesto N en seres humanos con NASH.

- 5 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se describe, por ejemplo, en la solicitud PCT WO 2010/008299 presentada el 13 de julio de 2009, y según los Ejemplos a continuación.

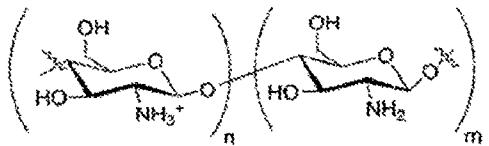
Los Ejemplos 1 -13 son ejemplares y un experto en la materia entendería cómo aplicar estos procedimientos generales para llegar a otros compuestos dentro del alcance de la Fórmula (I).

Los compuestos de la presente divulgación pueden estar en forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable.

- 10 Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden estar en forma de ésteres alquílicos de C₁-C₆. En al menos una realización, el éster se elige entre un éster alquílico de C₁-C₆. En al menos una realización, el éster se elige entre un éster metílico, un éster etílico, un éster propílico, un éster isopropílico, un éster n-butílico y un éster terc-butílico. En al menos una realización, el compuesto de Fórmula (I) está presente como un éster metílico, un éster etílico, un éster isopropílico, un éster n-butílico o un éster terc-butílico, por ejemplo, como un éster metílico o un éster etílico. Típicamente, los ésteres representados por la Fórmula (I) (por ejemplo, los ésteres etílicos) se hidrolizarán en el tracto gastrointestinal.

Las sales adecuadas para la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, sales de NH⁴⁺; iones metálicos tales como Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, o Ca²⁺; una amina primaria protonada como terc-butil amonio, (3S,5S,7S)-adamantan-1-amonio, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio, una aminopiridina protonada (por ejemplo, piridina-2-amonio); una amina secundaria protonada tal como dietilamonio, 2,3,4,5,6-pentahidroxi-N-metilhexano-1-amonio, N-etilnaftaleno-1-amonio, una amina terciaria protonada tal como 4-metilmorfolin-4-io, una amina cuaternaria protonada como 2-hidroxi-N,N,N-trimetiletan-1-amino y una guanidina protonada como amino((4-amino-4-carboxibutil)amino)metaniminio o un heterociclo protonado como 1H-imidazol-3-io. Ejemplos adicionales de sales adecuadas incluyen sales de una diamina diprotonada como etano-1,2-diamonio o

- 25 piperazina-1,4-dio. Otras sales según la presente divulgación pueden comprender quitosano protonado:



En al menos una realización, las sales se eligen entre una sal de sodio, una sal de calcio y una sal de colina. En una realización, la sal es una sal de sodio o una sal de calcio.

- 30 La presente divulgación proporciona compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de NASH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I). El sujeto puede ser un ser humano o un mamífero no humano. Los compuestos actualmente divulgados pueden administrarse como un medicamento, tal como en una composición farmacéutica. Por lo tanto, otro aspecto de la invención es una composición, tal como una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.

- 35 La composición actualmente divulgada puede comprender al menos un compuesto de Fórmula (I) y opcionalmente al menos un ingrediente farmacéutico no activo, es decir, excipiente. Los ingredientes no activos pueden solubilizar, suspender, espesar, diluir, emulsionar, estabilizar, preservar, proteger, colorear, aromatizar y/o formar ingredientes activos en una preparación aplicable y eficaz, de tal manera que pueda ser segura, conveniente y/o aceptable para su uso. Los ejemplos de excipientes incluyen, entre otros, disolventes, portadores, diluyentes, aglutinantes, cargas, edulcorantes, aromas, modificadores del pH, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, extensores, humectantes, agentes desintegradores, agentes retardadores de la disolución, aceleradores de la absorción, agentes humectantes, absorbentes, lubricantes, agentes colorantes, agentes dispersantes y conservantes. Los excipientes pueden tener más de un papel o función, o pueden clasificarse en más de un grupo; las clasificaciones son meramente descriptivas y no pretenden ser limitativas. En algunas realizaciones, por ejemplo, el al menos un excipiente puede elegirse entre almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, etanol, glicerol, sorbitol, polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa y sustancias grasas como grasa dura o mezclas adecuadas de las mismas. En algunas realizaciones, las composiciones actualmente divulgadas comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, tocoferol como alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gamma-tocoferol y delta-tocoferol, o mezclas de los mismos, BHA como 2-terc-butil-4-hidroxianisol y 3-terc-butil-4-hidroxianisol, o mezclas de los mismos y BHT (3,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno), o mezclas de los mismos.

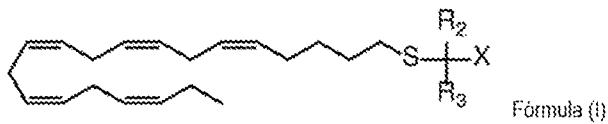
Las composiciones actualmente divulgadas pueden formularse en formas de administración oral, por ejemplo, comprimidos o cápsulas blandas o duras de gelatina. La forma de dosificación puede tener cualquier forma adecuada para la administración oral, como esférica, ovalada, elipsoidal, cúbica, regular y/o irregular. Para formular los compuestos según la presente divulgación pueden utilizarse técnicas de formulación convencionales conocidas en la técnica. En algunas realizaciones, la composición puede presentarse en forma de cápsula de gelatina o comprimido.

Una dosis diaria adecuada de un compuesto de Fórmula (I) puede oscilar entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 2 g. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis diaria oscila entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1,5 g, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 1 g, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1 g, entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 900 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 800 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 800 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 600 mg, entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 550 mg, o entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 500 mg. En al menos una realización, la dosis diaria oscila entre 200 mg y 600 mg. En al menos una realización, la dosis diaria es de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg o aproximadamente 900 mg. El compuesto o compuestos pueden administrarse, por ejemplo, una, dos o tres veces al día. En al menos una realización, el compuesto de Fórmula (I) se administra en una cantidad que oscila entre 200 mg y 800 mg por dosis. En al menos una realización, el compuesto de Fórmula (I) se administra una vez al día.

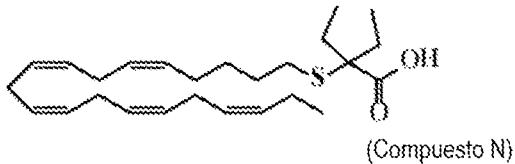
Los presentes inventores han descubierto que los compuestos de Fórmula (I), como el ácido 2-ethyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico, tienen una actividad farmacéutica notablemente buena. Sorprendentemente, los compuestos de Fórmula (I) divulgados en la actualidad presentan una actividad biológica mejorada en comparación con los ácidos grasos omega-3 de origen natural, como EPA y DHA para el tratamiento de NASH.

A continuación, se enumeran algunas realizaciones específicas de la invención:

Un compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I):

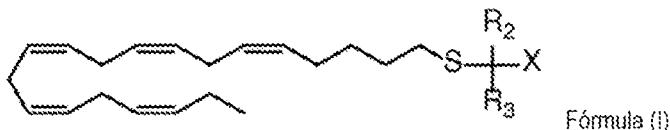


en la que R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo de un átomo de hidrógeno y grupos alquilo lineales, ramificados y/o cíclicos de C₁-C₆, con la salvedad de que ambos R₂ y R₃ no son hidrógeno; X es un ácido carboxílico o un derivado del mismo, en el que el derivado es un éster carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de dicha sal. Más específicamente, R₂ y R₃ se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo y un grupo isopropilo. Más específicamente R₂ y R₃ son independientemente grupos alquilo de C₁-C₆, tales como R₂ y R₃ son iguales o diferentes y cada uno se elige independientemente entre un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo o un grupo isopropilo. Preferiblemente, R₂ y R₃ son ambos grupos etilo. En una realización, X es un ácido carboxílico. En otra realización, X es un éster alquílico de C₁-C₆, tal como se elige entre un éster metílico, un éster etílico, un éster isopropílico, un éster n-butílico y un éster terc-butílico, tal como se elige entre un éster metílico y un éster etílico. En una realización el compuesto está presente en la forma de un enantiómero, diastereoisómero, o mezcla de los mismos. El procedimiento anterior en el que el compuesto está presente en su forma R. En una realización, el compuesto está presente en su forma S. En otra realización, el compuesto está presente en forma racémica. En una realización preferida, la invención proporciona un procedimiento como el anterior, en el que R₂ y R₃ son grupos etilo y X es un ácido carboxílico. La cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) varía de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 2 g por dosis, tal como de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg por dosis, tal como aproximadamente 600 mg. En una realización del procedimiento, el sujeto es un ser humano. El compuesto se administra preferentemente a diario, por ejemplo, una vez al día. El procedimiento según lo divulgado en donde el compuesto se formula como composición farmacéutica para la administración oral, tal como en forma de una cápsula de la gelatina o de un comprimido. La composición farmacéutica puede comprender además al menos un aglutinante, excipiente, diluyente o cualquier combinación de los mismos. La composición farmacéutica comprende además un antioxidante como, por ejemplo, uno elegido entre tocoferol, BHA y BHT, o una mezcla de los mismos. Un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de ácido 2-ethyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico:



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Uso de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I)



- 5 donde R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo de un átomo de hidrógeno y grupos alquilo lineales, ramificados y/o cíclicos de C₁-C₆, con la salvedad de que ambos R_2 y R_3 no sean hidrógeno; X es un ácido carboxílico o un derivado del mismo, en el que el derivado es un éster carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un solvato de dicha sal, en la fabricación de un medicamento para tratar la esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesite. Uso de una cantidad farmacéuticamente eficaz de ácido 2-ethyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico:



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar la esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesite.

- 15 El uso anterior, en el que la cantidad farmacéuticamente eficaz oscila entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 800 mg por dosis. El uso anterior, en el que el ácido 2-ethyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico se administra una vez al día.

Ejemplos

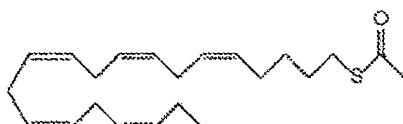
- 20 La presente divulgación puede describirse con más detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los que pueden utilizarse técnicas estándar conocidas por el químico experto y técnicas análogas a las descritas en estos ejemplos cuando sea apropiado. Se entiende que el artesano experto concebirá otras realizaciones coherentes con la divulgación proporcionada en el presente documento.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, normalmente entre 18-25°C con disolventes de grado HPLC en condiciones anhidras.

- 25 Las evaporaciones se realizaron por evaporación rotatoria en vacío. La cromatografía en columna se realizó mediante el procedimiento flash en gel de sílice de 40-63 µm (Merck) o mediante un Armen Spotflash utilizando las columnas de gel de sílice previamente empaquetadas "MiniVarioFlash", "SuperVarioFlash", "SuperVarioPrep" o "EasyVarioPrep" (Merck). Los valores de desplazamiento de resonancia magnética nuclear (NMR) se registraron en un instrumento Bruker Avance DPX 200 o 300 con multiplicidades de pico descritas como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; q, cuarteto; p, penteto; m, multiplete; br, amplio.
- 30 Los espectros de masas se registraron con un espectrómetro LC/MS. La separación se realizó utilizando un módulo Agilent de la serie 1100 en una columna Eclipse XDB-C18 de 2,1 × 150 mm con elución en gradiente. Como eluyente se utilizó un gradiente de 5-95% de acetonitrilo en tampones que contenían 0,01% de ácido trifluoroacético o 0,005% de formiato sódico. Los espectros de masas se registraron con un espectrómetro de masas G1956A (electrospray, 3000 V) comutando el modo de ionización positiva y negativa. Los rendimientos indicados son ilustrativos y no representan necesariamente el rendimiento máximo alcanzable.

35 Preparación de productos intermedios:

Ejemplo 1: Preparación de S-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaenil etanotioato



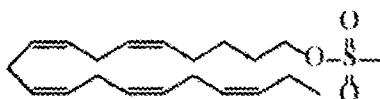
Se disolvió trifenilfosfina (21.0 g, 80 mmol) en THF seco (170 mL) a 0°C bajo atmósfera inerte y se añadió DIAD (15.8 mL, 80 mmol) gota a gota. Después de 40 minutos a 0°C, la suspensión blanca se añadió gota a gota a una solución de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosano-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (11.5 g, 40 mmol) y ácido tioacético (5.7 mL, 80 mmol) en THF seco (50 mL) durante 15 minutos. La mezcla turbia resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, y después a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió heptano (200 mL), la mezcla se agitó durante diez minutos y el sólido blanco precipitado se eliminó por filtración y se enjuagó con heptano (150 mL). El residuo se concentró para eliminar la mayor parte del THF y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtró, se concentró y se añadió heptano (200 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, utilizando EtOAc: Heptano (2:98), seguido de EtOAc: Heptano (4:96) y finalmente EtOAc: Heptano (5:95). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 11.0 g (79% de rendimiento) del compuesto del título como aceite. 1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.40 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.77 - 2.87 (m, 10H), 5.25 – 5.42 (m, 10H); MS (CI (CH₄)): 387 [M+C₃H₅]⁺, 375 [M+C₂H₅]⁺, 347 [M+H]⁺, 333 [M-CH₂]⁺, 305 [R-SH]⁺.

15 **Ejemplo 2:** Preparación de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosano-5,8,11,14,17-pentaeno-1-tiol



El etanotioato de S-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosano-5,8,11,14,17-pentaenilo (7.00 g, 20.2 mmol) se disolvió en MeOH (100 mL) agitando 10 minutos hasta que se disolvieron las gotitas de aceite, antes de añadir carbonato potásico anhídrico, K₂CO₃ (2.79 g, 20.2 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 1 hora y 20 minutos a temperatura ambiente y se apagó añadiendo HCl 1 M (50 mL) y agua (150 mL). A la mezcla turbia blanca se le añadió Et₂O (250 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (2×250 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL) y se secaron (MgSO₄). La filtración y evaporación dieron el compuesto del título como aceite (5.99 g, 97% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. 1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.31 (t, 1H, J=7.8 Hz), 1.44 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 2.51 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 8H), 5.28-5.41 (m, 10H); MS (CI (CH₄)): 345 [M+C₃H₅]⁺, 333 [M+C₂H₅]⁺, 305 [M+H]⁺, 271 [M-SH]⁺.

20 **Ejemplo 3:** Preparación de metanosulfonato de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosano-5,8,11,14,17-pentaenilo



30 Se añadió Et₃N (1.50 mL, 10.8 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (402 μL, 5.20 mmol) a una solución de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosano-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (1.15 g, 4.0 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) mantenida a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante una hora, se vertió en agua helada (100 g) y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (50 mL). A los extractos orgánicos combinados se les añadió H₂SO₄ de 0.5 M (35 mL), la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (sat. aq.) (25 mL), antes de secar (Mg₂SO₄, 10 gramos). La filtración y concentración en vacío proporcionó 1.24 gramos de aceite crudo. La purificación en columna Armen, SVP D26 empaquetada con 30 gramos de sílice Merck de 15-40 μm, flujo 20 mL/min, UV 210 nm y recogida de fracción de 15 mL, se realizó utilizando elución en gradiente: (heptano de partida: EtOAc (100:0) y aumentando durante 10 minutos a 10% EtOAc, luego aumentando 5 minutos a 20% EtOAc (mantener 10 minutos), luego aumentando en 5 minutos a 40% EtOAc (mantener 0 minutos)). Las fracciones 6-14 proporcionaron 1.16 g (79% de rendimiento) del compuesto del título en forma de aceite. 1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.76-2.86 (m, 8H), 2.99 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 5.27-5.40 (m, 10H); MS (electrospray): 389.2 [M+Na]⁺.

35 **Ejemplo 4:** Preparación de (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosano-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona y (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosano-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona

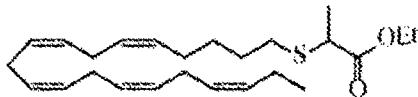


40 A una mezcla de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosano-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico (3.0 g, 7.9 mmol) en diclorometano seco (40 mL) mantenido a 0°C bajo nitrógeno se añadió DMAP (1.0 g, 9.5 mmol) y 1,3-diclohexilcarbodiimida (DCC) (1.8 g, 8.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos, se añadió (4S,5R)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (1.7 g, 9.5 mmol) y la mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto que contenía el producto deseado como una mezcla de dos diastereoisómeros. El residuo se

purificó mediante cromatografía flash en el instrumento Armen Spotflash sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 2% en heptano como eluyente. Se separaron los dos diastereoisómeros y se concentraron las fracciones apropiadas. La (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona eluyó primero y se obtuvo en 0.95 g (47% de rendimiento) como un aceite. Se obtuvieron 1.47 g (67% de rendimiento) de (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona como un aceite. (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (E1):¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.93-1.06 (m, 9H), 1.45-1.60 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 5H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.87 (m, 8H), 4.69 (t, 1H), 4.79 (p, 1H), 5.30-5.45 (m, 10H), 5.72 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (m, 3H). (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (d, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.05 (t, 3H), 1.40-1.56 (m, 4H), 1.50-1.75 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 5H), 2.47-2.65 (m, 2H), 2.83 (m, 8H), 4.62 (t, 1H), 4.85 (p, 1H), 5.25-5.45 (m, 10H), 5.70 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (m, 3H).

Preparación de moléculas diana:

15 **Ejemplo 5:** Preparación de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)propanoato de etilo



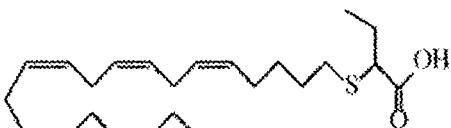
Se añadió (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeno-1-tiol (305 mg, 1.00 mmol) a una solución de NaH (60% en aceite mineral, 44 mg, 1.10 mmol) en DMF seca (10 mL) mantenida a 0°C bajo atmósfera inerte. Tras diez minutos, se añadió bromopropionato de etilo (136 μL, 1.05 mmol) y la mezcla se agitó durante 1.5 horas a 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió NH₄Cl sat. aq. (20 mL) y heptano (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con heptano (2x25 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar 376 mg del compuesto del título como aceite crudo. La purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando elución en gradiente (comenzando con heptano puro y aumentando paso a paso a heptano:EtOAc 95:5) proporcionó 318 mg (79% de rendimiento) del compuesto del título como aceite. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.71 - 2.85 (m, 8H), 3.36 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 5.25 - 5.40 (m, 10H); MS (Cl (CH₄)): 445 [M+C₃H₅]⁺, 433 [M+C₂H₅]⁺, 405 [M+H]⁺, 359 [M-OEt]⁺, 331 [M-CO₂Et]⁺, 303 [R-S]⁺.

15 **Ejemplo 6:** Preparación de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoato de etilo



30 A una solución de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeno-1-tiol (305 mg, 1.00 mmol) en DMF seca (10 mL) a 0°C bajo atmósfera inerte se añadió NaH (60% en aceite mineral, 44 mg, 1.1 mmol). Después de quince minutos, se añadió bromobutirato de etilo (154 μL, 1.05 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadieron NH₄Cl sat. aq. (20 mL), agua (20 mL) y heptano (50 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con heptano (2x25 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar 379 mg del compuesto del título como un aceite crudo. La purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando elución en gradiente (comenzando con heptano puro y aumentando paso a paso a heptano:EtOAc 95:5) proporcionó 345 mg (82% de rendimiento) del compuesto del título como aceite. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.93 – 1.00 (m, 6H), 1.25 (t, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.07 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.73 – 2.88 (m, 8H), 3.12 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 5.27 – 5.46 (m, 10H); MS (Cl (CH₄)): 459 [M+C₃H₅]⁺, 447 [M+C₂H₅]⁺, 419 [M+H]⁺, 373 [M-OEt]⁺, 345 [M-CO₂Et]⁺, 303 [R-S]⁺.

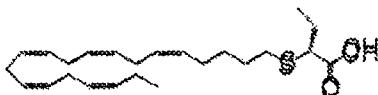
45 **Ejemplo 7:** Preparación del ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico



45 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoato de etilo (209 mg, 0.50 mmol) se disolvió en etanol (2.5 mL) y se añadió a una solución de LiOH × H₂O (168 mg, 4.0 mmol) en agua (2.5 mL). La solución turbia resultante se agitó a 70°C en atmósfera inerte durante 2 horas, se enfrió y se añadió agua (10 mL) y HCl de 1 M (5 mL) hasta pH = 1-2. La mezcla se extrajo con heptano (2 × 20 mL) y éter dietílico (20 mL). Los

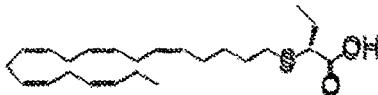
extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 154 mg del compuesto del título como aceite crudo. La purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando elución en gradiente (empezando con heptano puro y aumentando paso a paso a heptano:EtOAc (con 5% de HOAc) 80:20) proporcionó 151 mg (77% de rendimiento) del compuesto del título como aceite. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (t, 3H), 1.02 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.52 – 1.78 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.05 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.75 – 2.90 (m, 8H), 3.14 (t, 1H) (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 5.27 – 5.46 (m, 10H).

Ejemplo 8: Preparación del ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico



Se añadió peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 0.71 mL, 6.91 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (0.15 g, 3.46 mmol) a una disolución de (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (0.95 g, 1.73 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL) y agua (4 mL) mantenida a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió Na_2SO_3 (aq) al 10% (30 mL), se ajustó el pH a ~2 con HCl de 5M y se extrajo la mezcla dos veces con heptano (30 mL). El extracto orgánico combinado se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice usando mezclas cada vez más polares de heptano y acetato de etilo (98:8 → 1:1) como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 0.15 g (17% de rendimiento) del producto del título en forma de aceite. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (t, 3H), 1.07 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.60–1.75 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.80–2.90 (m, 8H), 3.21 (t, 1H), 5.35–5.45 (m, 10H); MS (electrospray): 389.3 [M-H]⁺; [49° (c=0.12, etanol)].

Ejemplo 9: Preparación del ácido (R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico



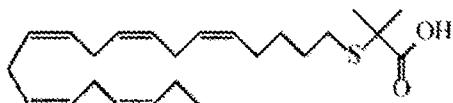
Se añadió peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 1.04 mL, 10.2 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (0.21 g, 5.09 mmol) a una disolución de (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (1.40 g, 2.55 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) y agua (5 mL) mantenida a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 minutos. Se añadió Na_2SO_3 (aq) al 10% (35 mL), se ajustó el pH a ~2 con HCl de 5M y se extrajo la mezcla dos veces con heptano (35 mL). El extracto orgánico combinado se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice usando mezclas cada vez más polares de heptano y acetato de etilo (98:8 → 1:1) como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 0.17 g (rendimiento del 22 %) del producto del título como un aceite. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (t, 3H), 1.07 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.60–1.75 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.80–2.90 (m, 8H), 3.21 (t, 1H), 5.35–5.45 (m, 10H); MS (electrospray): 389.3 [M-H]⁺; [50° (c=0.14, etanol)].

Ejemplo 10: Preparación de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)-2-metilpropanoato de etilo



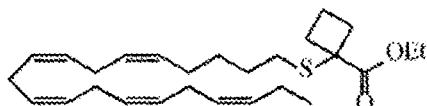
A una disolución de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeno-1-tiol (305 mg, 1.00 mmol) en DMF seca (10 mL) a 0°C bajo atmósfera inerte se añadió NaH (60% en aceite mineral, 44 mg, 1.1 mmol). Después de quince minutos, se añadió 2-bromo-2-metilbutirato de etilo (154 μL , 1.05 mmol) y la mezcla se agitó durante 1.5 horas a 0°C. La mezcla de reacción se apagó añadiendo NH_4Cl sat. aq. (20 mL). Se añadieron agua (20 mL) y heptano (50 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con heptano (2 × 25 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (25 mL) y salmuera (2 × 25 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para dar 377 mg del compuesto del título como un aceite crudo. La purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando elución isocrática (heptano:EtOAc 98:2) proporcionó 307 mg (77% de rendimiento) del compuesto del título como aceite. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.54 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.71 – 2.85 (m, 8H), 4.15 (m, 2H), 5.22 – 5.48 (m, 10H); MS (Cl (CH₄)): 459 [M+C₂H₅]⁺, 447 [M+C₂H₅]⁺, 419 [M+H]⁺, 373 [M-OEt]⁺, 345 [M-CO₂Et]⁺, 303 [R-S]⁺.

Ejemplo 11: Preparación del ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)-2-metilpropanoico



2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaenyl)-2-methylpropanoate de etilo (209 mg, 0.50 mmol) se disolvió en etanol (2.5 mL) y se añadió a una solución de LiOH × H₂O (168 mg, 4.0 mmol) en agua (2,5 mL). La solución turbia resultante se agitó a 70°C en atmósfera inerte durante 2 horas, se enfrió y se añadió agua (10 mL) y HCl 1 M (5 mL) hasta pH = 1-2. La mezcla se extrajo tres veces con heptano (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 101 mg del compuesto del título como aceite crudo. La purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando elución en gradiente (empezando con heptano puro y aumentando paso a paso a heptano:EtOAc (con 5% de HOAc) 80 : 20) proporcionó 78 mg (40%) del compuesto del título como aceite. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H), 1.35-1.66 (m, 4H), 1.50 (s, 6H), 2.07 (m, 4H), 2.63 (t, 3H), 2.70-2.92 (m, 8H), 5.13-5.50 (m, 10H).

Ejemplo 12: Preparación de 1-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaenyl)ciclobutanocarboxilato de etilo



A una disolución de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeno-1-tiol (305 mg, 1.00 mmol) en DMF seca (10 mL) a 0°C bajo atmósfera inerte se añadió NaH (60% en aceite mineral, 44 mg, 1.1 mmol). Despues de quince minutos se añadió 2-bromo-ciclobutano carboxilato de etilo (170 μL, 1.05 mmol) y la mezcla se agitó durante 1.5 horas a 0°C. La reacción se apagó añadiendo NH₄Cl sat. aq. (20 mL). Se añadió heptano (50 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con heptano (2x25 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar 409 mg del compuesto del título como un aceite crudo. La purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando elución isocrática (heptano:acetona 98:2) proporcionó 243 mg (56% de rendimiento) del compuesto del título como aceite. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.42 (d, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.84 (m, 1 H), 1.96-2.23 (m, 7H), 2.51 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.73-2.90 (m, 8H), 4.18 (m, 2H), 5.23-5.43 (m, 10H); MS (CI (CH₄)): 471 [M+C₃H₅]⁺, 459 [M+C₂H₅]⁺, 431 [M+H]⁺, 385 [M-OEt]⁺, 357 [M-CO₂Et]⁺, 303 [R-S]⁺.

Ejemplo 13: Preparación de ácido 2-etil-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaenyl)butanoico (Compuesto N).



Se añadió gota a gota NaOEt (21 % en peso en EtOH, 0.37 mL, 0.98 mmol) a una disolución de ácido 2-mercaptop-2-etil butírico (0.08 g, 0.49 mmol) en EtOH seco (7 mL) mantenida a 0°C bajo atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de añadir gota a gota una disolución de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaenyl metanosulfonato (0.15 g, 0.41 mmol) en EtOH seco (3 mL). La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió en NH₄Cl (sat.) (aq.) (15 mL), se añadió HCl de 3M hasta pH ~ 2 antes de extraer dos veces con EtOAc (2x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando un gradiente de 10-25% de acetato de etilo en heptano como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 0.12 g (rendimiento del 70%) del compuesto del título en forma de aceite. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88-1.02 (m, 9H), 1.45-1.58 (2xm, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 2.53 (t, 2H), 2.76-2.86 (m, 8H), 5.29-5.39 (m, 10H). MS (electrospray): 417.3 [M-H]⁻.

Ejemplos biológicos

Evaluación del compuesto N en un modelo de ratón NAFLDINASH inducido por dieta (ratones transgénicos dobles APOE*3Leiden.CETP)

El ratón transgénico doble APOE*3Leiden.CETP expresa una variante de la apolipoproteína humana E3 (APOE3), la APOE*3Leiden, además de la apolipoproteína humana C1 (APOC1) y la CETP. Los ratones transgénicos dobles APOE*3Leiden.CETP presentan niveles plasmáticos elevados de colesterol y triglicéridos, confinados principalmente a la fracción de lipoproteínas de tamaño VLDL/LDL. Al aumentar el contenido de colesterol de la dieta en este modelo, se desarrollan todas las características de la NASH humana.

Se realizaron estudios en ratones APOE*3Leiden.CETP sometidos a una dieta rica en grasas (24% de grasa p/p) con contenido variable de colesterol (0.25-1% de colesterol p/p). En un estudio (en el que se utilizó un 1% de colesterol p/p), tras un periodo de inserción de 3 semanas, se retiraron del estudio 17 (20%) ratones poco respondedores y los 65 ratones restantes se subdividieron en grupos de 12 ratones cada uno (+5 en el grupo de control), emparejados por colesterol plasmático, triglicéridos, glucosa en sangre, peso corporal y edad (t=0) y se inició el tratamiento. Los ratones recibieron una alimentación forzada diaria entre las 07hr00 y las 10hr00 con el Compuesto N, la Referencia A o el control (aceite de maíz). Tras 4, 8, 12, 16 y 20 semanas de tratamiento se tomaron muestras de sangre después de un periodo de ayuno de 5 horas (también 5 horas después de la administración del compuesto o del vehículo). Se midieron el colesterol y los triglicéridos plasmáticos. Tras 14 semanas de tratamiento, se sacrificaron 5 ratones representativos del grupo de control para evaluar el desarrollo de NASH y determinar la finalización del estudio. Tras 20 semanas de tratamiento, los ratones fueron sacrificados por asfixia con CO₂, se tomaron muestras de sangre del corazón con heparina y se recogieron tejidos. Se analizaron la esteatosis hepática, la inflamación y el contenido de colágeno.

Se realizó otro estudio en ratones APOE*3Leiden.CETP con un brazo de tratamiento activo de 4 semanas en ratones sometidos a una dieta rica en grasas (24% de grasa y 0.25% de colesterol, ambos p/p) para recopilar datos metabólicos adicionales.

Ejemplo biológico 1. Efectos del Compuesto N sobre el contenido hepático de colesterol.

El compuesto N administrado a ratones ApoE*3L-CETP (dieta con 0.25% de colesterol p/p) indujo una disminución significativa del éster de colesterol hepático ($p<0.001$). También se observó una leve disminución del éster de colesterol con la referencia A ($p<0.05$). Se observó una reducción del 43% del colesterol hepático total (estadísticas no realizadas). Los efectos del Compuesto N sobre el colesterol hepático se muestran en la Tabla 1 y en la Fig. 1.

Tabla 1. Lípidos hepáticos (μg de lípidos/mg de proteína hepática), Promedio \pm SD

Compuesto	Colesterol libre (FC en Fig 1)	Éster de colesterol (CE en la Fig. 1)
Controlar	12.3 ± 3.0	22.7 ± 5.9
Referencia A	9.5 ± 1.3	17.0 ± 3.7
Compuesto N	9.8 ± 1.2	10.6 ± 2.1

Ejemplo biológico 2. Efectos del Compuesto N sobre la inflamación hepática.

El compuesto N administrado a ratones ApoE*3L-CETP indujo una reducción significativa ($p<0.001$) del número de focos inflamatorios en aproximadamente un 85%, lo que condujo a una reducción significativa de la puntuación total de inflamación. La referencia A indujo una reducción más leve de los focos inflamatorios ($p<0.01$). El compuesto N tiene un efecto significativamente mejor sobre la inflamación hepática que la referencia A ($p<0.01$). Los efectos del Compuesto N sobre la inflamación hepática se muestran en la Tabla 2 y en la Fig. 2.

Tabla 2. Inflamación (número de focos y puntuación de inflamación), Media \pm SD.

Compuesto	Número de focos	Puntuación (0-3)
Controlar	4.9 ± 2.9	2.7 ± 0.9
Referencia A	1.9 ± 1.3	1.9 ± 1.2
Compuesto N	0.6 ± 0.6	0.6 ± 0.8
Rosiglitazona	1.6 ± 1.6	1.7 ± 1.2

Ejemplo Biológico 3. Efectos del Compuesto N sobre la esteatosis macrovesicular

El compuesto N administrado a ratones ApoE*3L-CETP abolió la esteatosis macrovesicular ($p<0.001$ frente al control). No se observó ningún efecto significativo sobre la esteatosis macrovesicular con la referencia A o la rosiglitazona. El compuesto N fue significativamente diferente de la referencia A y la rosiglitazona (ambos <0.001). Los efectos del Compuesto N sobre la esteatosis macrovesicular se muestran en la Tabla 3 y la Fig. 3.

Tabla 3. Esteatosis en % del hígado (Esteatosis macrovesicular y microvesicular), Media \pm SD.

Compuesto	Esteatosis en % del hígado	
	Macrovesicular	Microvesicular
Control	20.0 ± 15.2	53.6 ± 24.1
Referencia A	21.2 ± 15.0	34.6 ± 11.8

Compuesto N	1.1 ± 1.0	57.9 ± 25.4
Rosiglitazona	14.3 ± 20.2	52.5 ± 18.4

Ejemplo biológico 4. Efectos del compuesto N en el contenido de ácidos biliares fecales

El compuesto N administrado a ratones transgénicos dobles ApoE*3L-CETP demostró una reducción significativa ($p=0.006$ frente al control) del 50% en la excreción de ácidos biliares fecales. La referencia A indujo una disminución más leve pero significativa ($p<0.05$ frente al control). Los efectos del Compuesto N sobre el contenido de ácidos biliares fecales se muestran en la Tabla 4 y en la Figura 4.

Tabla 4. Ácidos biliares totales ($\mu\text{mol}/100 \text{ g ratón/día}$), Promedio \pm SD

Compuesto	Ácidos biliares totales ($\mu\text{mol}/100 \text{ gr ratón/día}$)
Control	6.5 ± 1.9
Referencia A	4.0 ± 1.2
Compuesto N	3.2 ± 0.6

Ejemplo biológico 5. Efectos del Compuesto N sobre la fibrosis hepática (contenido de colágeno)

El compuesto N administrado a ratones transgénicos dobles ApoE*3L-CETP mostró una reducción significativa ($p<0.005$) del 30% en el contenido de colágeno hepático en comparación con los animales de control. Los efectos del Compuesto N sobre la fibrosis hepática se muestran en la Tabla 5 y en la Figura 5.

Tabla 5. Fibrosis (hidroxiprolina/prolina), Media \pm SD.

Compuesto	Hidroxiprolina/Prolina
Control	0.039 ± 0.010
Compuesto N	0.027 ± 0.007
Rosiglitazona	0.036 ± 0.007

Ejemplo biológico 6. Efectos del Compuesto N sobre el colesterol plasmático total

El compuesto N administrado a ratones transgénicos dobles ApoE*3L-CETP demostró una reducción del 52% del colesterol plasmático total al cabo de 4 semanas frente al control ($p<0.001$). Los valores plasmáticos de colesterol HDL se duplicaron ($p<0.001$, datos no mostrados), lo que subyace al hecho de que la reducción del colesterol plasmático fue específica de la fracción de colesterol asociada a la partícula apoB aterogénica. Los efectos del Compuesto N sobre el colesterol plasmático total se muestran en la Tabla 6 y en la Figura 6.

Tabla 6. Colesterol plasmático total (mM) en función del tiempo en semanas, Promedio \pm SD.

Compuesto	Colesterol (nM)		
	t=0	t=2	t=4
Control	6.4 ± 1.5	8.1 ± 1.8	9.7 ± 2.6
Compuesto N	6.4 ± 1.1	4.2 ± 0.7	4.7 ± 1.3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica



donde

- 5 R₂ y R₃ se eligen independientemente del grupo de un átomo de hidrógeno y grupos alquilo lineales o ramificados de C₁-C₆, con la salvedad de que ambos R₂ y R₃ no sean hidrógeno; o
- R₂ y R₃ pueden conectarse para formar un cicloalcano elegido entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano;
- X es un ácido carboxílico o un éster alquílico de C₁-C₆;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de dicha sal.
2. El compuesto según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 1, en el que R₂ y R₃ se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo y un grupo isopropilo.
3. El compuesto según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 1, en el que R₂ y R₃ se eligen independientemente entre grupos alquilo de C₁-C₆.
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso según la reivindicación 1, en el que R₂ y R₃ son grupos etilo.
5. El compuesto según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 1, en el que X es un ácido carboxílico.
6. El compuesto según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 1, en el que X es un éster alquílico de C₁-C₆.
7. El compuesto según la reivindicación 1 o 6 para uso según la reivindicación 1, en el que X se elige del grupo de un éster metílico, un éster etílico, un éster isopropílico, un éster n-butílico y un éster terc-butílico.
8. El compuesto según la reivindicación 1, 6 o 7 para uso según la reivindicación 1, en el que X se selecciona entre un éster metílico y un éster etílico.
- 25 9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto está presente en forma de un enantiómero, un diastereoisómero o una mezcla de los mismos.
10. El compuesto según la reivindicación 9 para uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto está presente en su forma R, en su forma S o en forma racémica.
11. El compuesto según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 1, en el que R₂ y R₃ son grupos etilo y X es un ácido carboxílico.
- 30 12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se administra en una dosis de entre aproximadamente 5 mg a aproximadamente 2 g por dosis.
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2-12 para uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se administra en una dosis de entre aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg por dosis.
14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se administra una vez al día.
- 40 15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto está formulado como una composición farmacéutica para administración oral.
16. El compuesto según la reivindicación 15 para uso según la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica se presenta en forma de cápsula de gelatina o comprimido.

17. El compuesto según la reivindicación 15 para uso según la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica comprende además al menos un aglutinante, excipiente, diluyente o cualquier combinación de los mismos.

5 18. El compuesto según la reivindicación 15 para uso según la reivindicación 15, en el que la composición farmacéutica comprende además un antioxidante.

19. El compuesto según la reivindicación 18 para uso según la reivindicación 1, en el que el antioxidante se elige entre tocoferol, BHA y BHT, o mezclas de los mismos.

20. El compuesto según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 2-etil-2-((5Z,8Z, 11Z,14Z,17Z)-icos-5,8,11,14,17-pentaeniltio)butanoico



10

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto según la reivindicación 20 para el uso según la reivindicación 1, en el que éste se administra en una dosis de entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 800 mg por dosis.

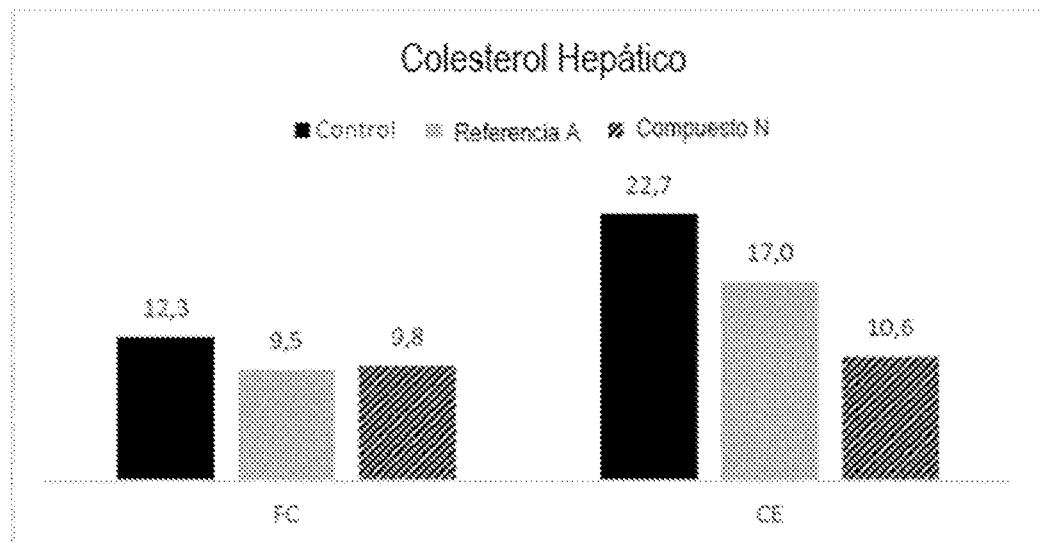


Figura 1.

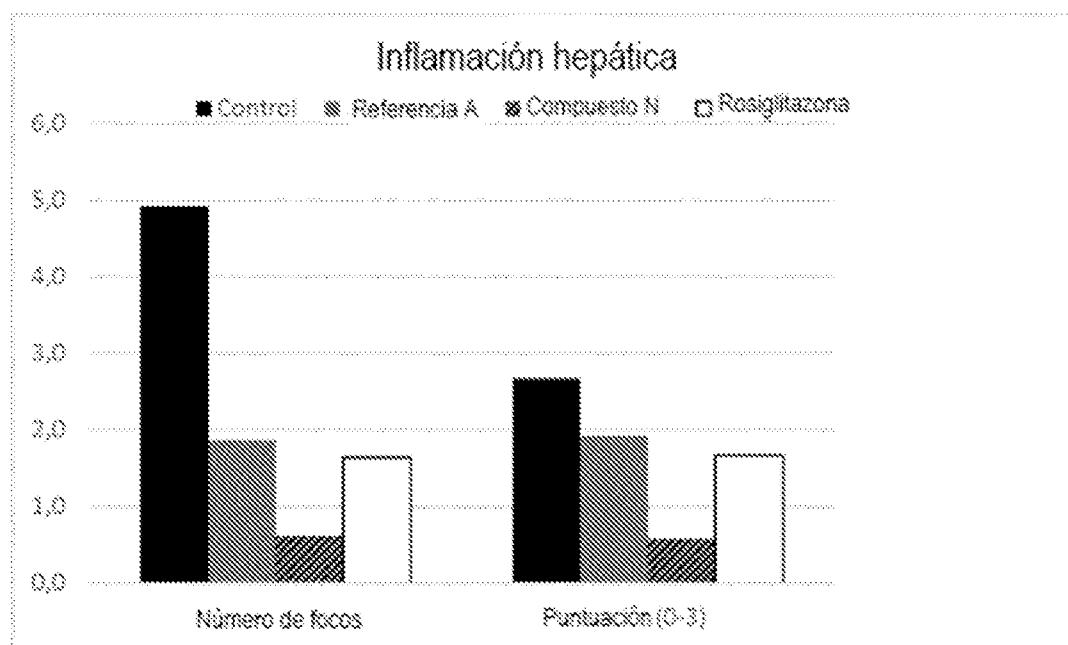


Figura 2.

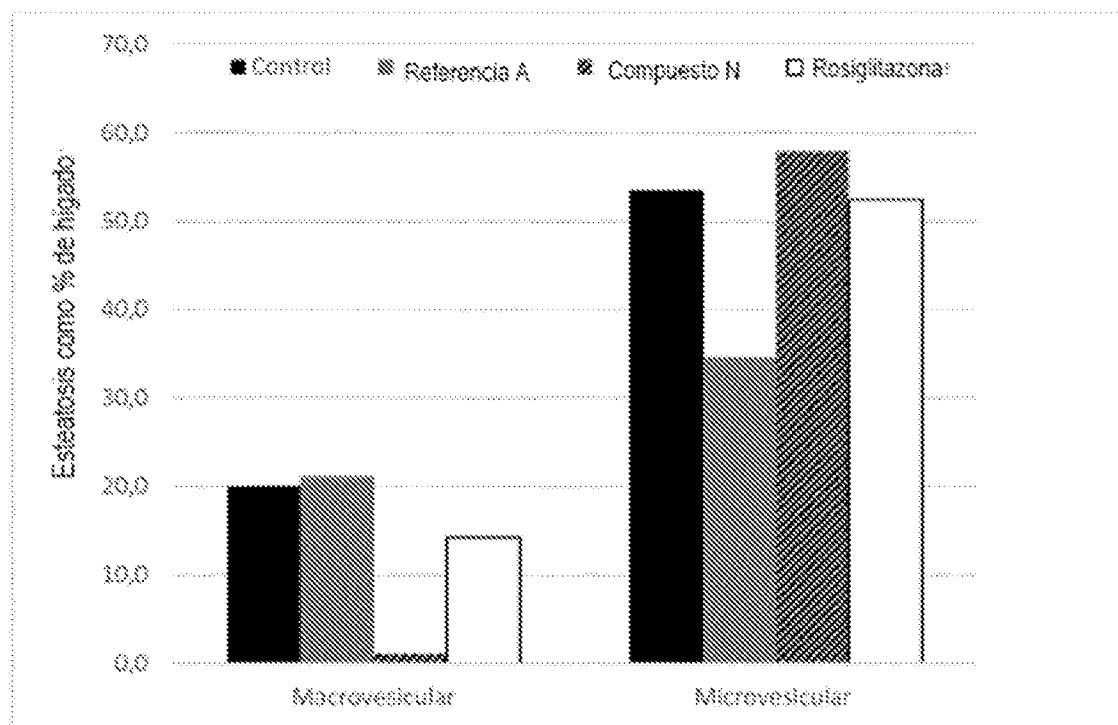


Figura 3.

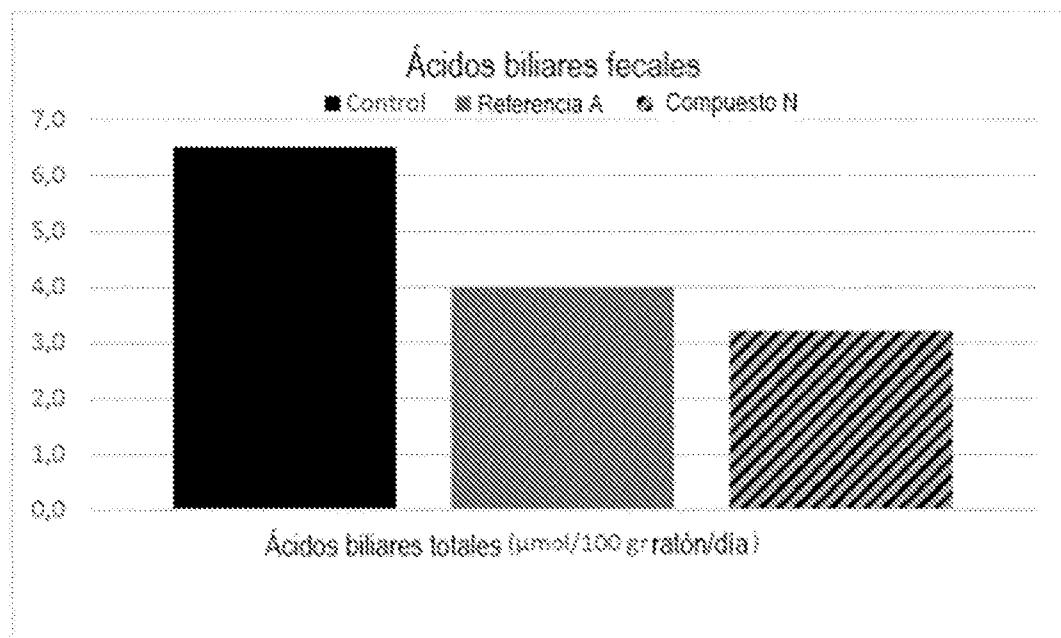


Figura 4.

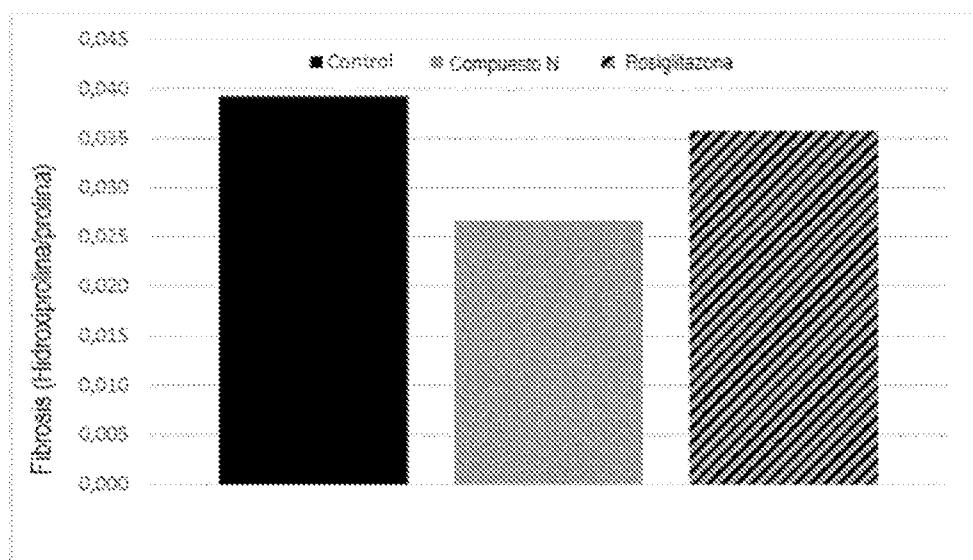


Figura 5.

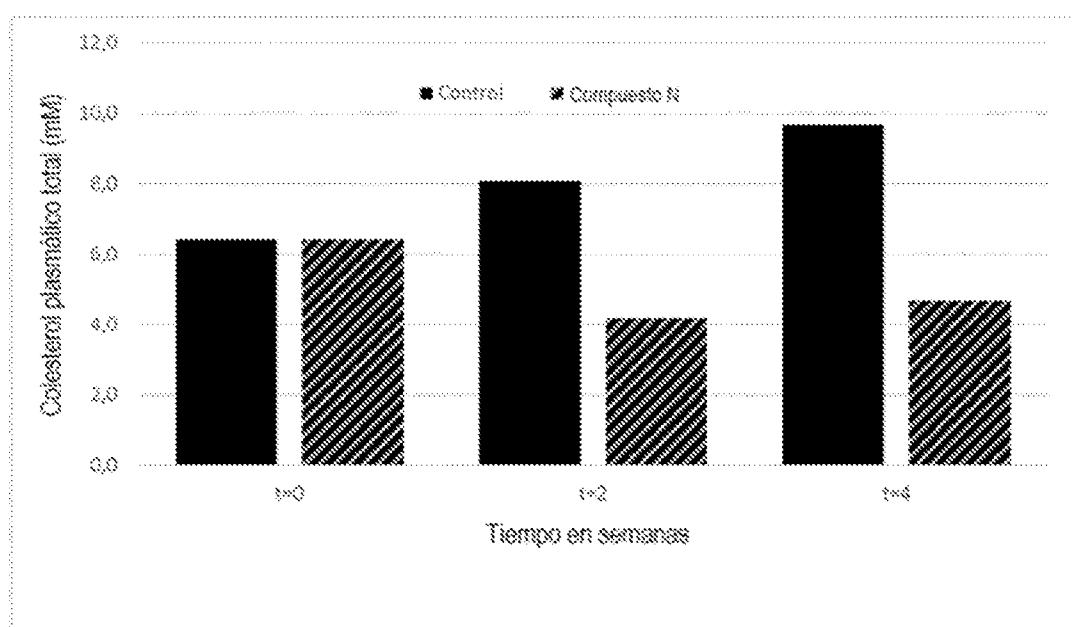


Figura 6.