

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 773**

51 Int. Cl.:

A61K 31/662 (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01)
A61P 5/38 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2017** **PCT/US2017/029120**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2017** **WO17185087**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2017** **E 17786798 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024** **EP 3445373**

54 Título: **Uso de beta-agonistas tiroideos**

30 Prioridad:

22.04.2016 US 201662326436 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.12.2024

73 Titular/es:

VIKING THERAPEUTICS, INC. (50.0%)
12340 El Camino Real Suite 250
San Diego, CA 92130, US y
METABASIS THERAPEUTICS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

JIANG, HONGJIAN;
LIAN, BRIAN;
HANLEY, ROCHELLE;
DINERMAN, MISHA;
ERION, MARK y
BOYER, SERGE

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 992 773 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

Uso de beta-agonistas tiroideos

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad para la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número de serie 62/326,436, presentada el 22 de abril de 2016.

10 Antecedentes de la invención

La adrenoleucodistrofia (también conocida como adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, X-ALD) es un trastorno de la beta-oxidación de los ácidos grasos peroxisomales que da como resultado la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en los tejidos de todo el cuerpo. Los tejidos más gravemente afectados son la mielina en el sistema nervioso central, la corteza suprarrenal y las células de Leydig en los testículos. Como trastorno ligado al cromosoma X, la X-ALD se manifiesta principalmente en varones; sin embargo, aproximadamente el 50 % de las mujeres heterocigotas muestran algunos síntomas más tarde en la vida. La forma más grave de X-ALD se conoce como ALD cerebral, y se caracteriza por un proceso de desmielinización inflamatoria rápidamente progresiva en el tejido cerebral. Esta forma es más común en la primera infancia y se presenta típicamente en niños menores de 12 años. Los pacientes con ALD cerebral experimentan típicamente una degeneración rápida hacia un estado vegetativo en un plazo de 3 a 5 años. La forma más común de la X-ALD se conoce como adrenomieloneuropatía (AMN). Esta forma de la enfermedad se manifiesta más tarde en la vida, típicamente entre los 25 y 45 años. La AMN afecta la médula espinal y las neuronas motoras, pero no tiene componente inflamatorio ni afectación cerebral. Los pacientes con AMN presentan primero problemas para caminar que conduce a un deterioro motor progresivo con parálisis de las piernas.

La ALD es provocada por mutaciones en el gen para el transportador de casetes de unión a ATP d1 (ABCD1) ubicado en el cromosoma X. La función de ABCD1 es transportar ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) al peroxisoma para su degradación. En la X-ALD, el ABCD1 defectuoso conduce a la acumulación de VLCFA. Los individuos con X-ALD muestran niveles muy altos de ácidos grasos saturados no ramificados de cadena muy larga, particularmente ácido cerótico (26:0). Las opciones de tratamiento para la X-ALD son limitadas, ya que no existe cura ni terapia aprobada.

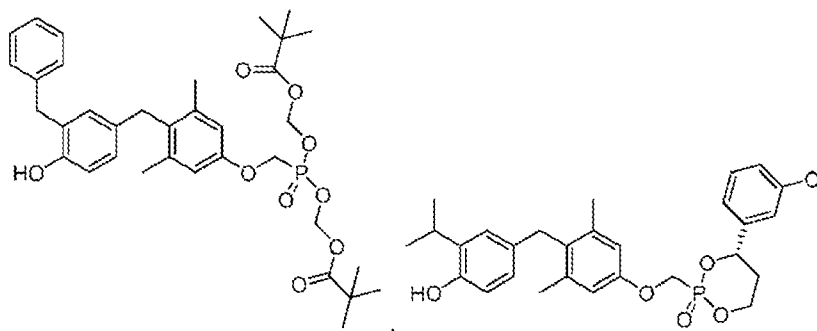
Por lo tanto, existe una necesidad de métodos mejorados para tratar la X-ALD.

El documento WO2014/178892 describe un agonista del receptor de la hormona tiroidea (tiromimético) sobetirome para tratar a un sujeto con adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.

Resumen

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier materia que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente para propósitos informativos. Las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

En la presente descripción se proporcionan métodos para tratar la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, que comprenden administrar a un sujeto un compuesto que tiene la estructura



o una sal o éster del mismo. En ciertas modalidades, el compuesto se administra a una dosis de 5 mg/día, 10 mg/día, 10 mg cada dos días o 15 mg cada dos días.

En ciertas modalidades, el compuesto se administra diariamente, cada dos días o de manera intermitente durante tres meses, seguido de un período de tiempo de un mes en el que no se administra la composición farmacéutica.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico de barras que muestra el efecto de los compuestos evaluados en la expresión de ABCD2. Los números entre paréntesis indican la concentración del respectivo compuesto en μM .

La Figura 2 es un gráfico que muestra el análisis de qPCR de los compuestos evaluados a los 3 y 10 días de incubación.

La Figura 3 incluye tres paneles (Paneles A-C) que muestran los efectos de la incubación de líneas celulares de X-ALD con los Compuestos 2 y 4 sobre la beta-oxidación de VLCFA (Panel A), la síntesis de D3C26:0 (Panel B) y la inducción de ABCD2 (Panel C).

La Figura 4 incluye dos paneles (Paneles A y B) que muestran los efectos de la incubación de líneas celulares de X-ALD durante 10 días con los compuestos 1, 2, 3 y 4 y 4-PBA y sobetirome sobre la beta-oxidación de VLCFA (Panel A) y la síntesis de novo de VLCFA (Panel B).

La Figura 5 incluye tres paneles (Paneles A-C) que muestran los efectos de la incubación de líneas celulares de X-ALD durante 3 días con los compuestos 1, 2, 3 y 4 y 4-PBA y sobetirome sobre la inducción de ABCD2 (Panel A), la beta-oxidación de VLCFA (Panel B) y la síntesis de novo de VLCFA (Panel C).

La Figura 6 es un gráfico de líneas que representa datos que muestran la evolución temporal de los niveles de C26:0-LPC en sangre completa de la cohorte inicial.

La Figura 7 es un gráfico de líneas que representa datos que muestran la evolución temporal de los niveles de C26:0-LPC en sangre completa de la segunda cohorte.

La Figura 8 es un gráfico de barras que representa datos que muestran el cambio a partir del valor inicial de C26:0 del compuesto 3 en sangre completa.

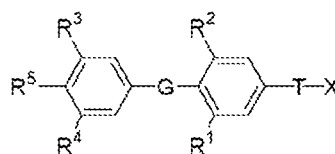
La Figura 9 es un gráfico de barras que representa datos que muestran la evolución temporal de los niveles de C26:0-LPC en plasma de la cohorte inicial.

Descripción detallada

En ciertos aspectos, en la presente descripción se proporcionan métodos relacionados con el tratamiento de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma (X-ALD). En ciertos aspectos, la invención proporciona métodos para tratar la X-ALD, que comprenden administrar a un sujeto un compuesto (por ejemplo, un agonista del receptor beta de la hormona tiroidea), por ejemplo, en una cantidad terapéuticamente efectiva.

En ciertas modalidades, que no forman parte de la presente invención, un agonista del receptor beta tiroideo es un compuesto que contiene ácido fosfónico o una sal, éster o profármaco del mismo, tal como los que se describen en la patente de Estados Unidos 7,829,552 y la publicación de patente de Estados Unidos 2009-0232879.

En ciertas modalidades, que no forman parte de la presente invención, el agonista del receptor beta tiroideo es un compuesto de Fórmula I:



en donde:

G se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S(O)_a-, -CH₂-, -CF₂-, -CHF-, -C(O)-, -CH(OH)-, -NH- y -N(alquilo C₁-C₄)-;

a es un número entero de 0 a 2;

T se selecciona del grupo que consiste en -(CR^a₂)_m-, -CH=CH-, -O(CR^b₂)(CR^a₂)_p-, -S(CR^b₂)(CR^a₂)_p-, -N(R^b)(CR^b₂)(CR^a₂)_p-, -N(R^b)C(O)(CR^a₂)_p-, -(CR^a₂)_pCH(NR^c₂)-, -C(O)(CR^a₂)_n-, -(CR^a₂)_nC(O)-, -(CR^a₂)C(O)(CR^a₂)- y -C(O)NH(CR^b₂)-;

m = 0-3;

n = 0-2;

p = 0-1;

cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, halógeno, -OH, -O-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -OCF₃, -S-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -NR^c₂, -alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido y -alquino C₂-C₄ opcionalmente sustituido;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido y -alquino C₂-C₄ opcionalmente sustituido;

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, -alquino C₂-C₄ opcionalmente sustituido y -C(O)-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -S-alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, -alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido, -alquino C₂-C₄ opcionalmente sustituido, -CF₃, -OCF₃, -O-alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido y ciano;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CF₃, -OCF₃, ciano, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, -(CR^a₂)_marilo opcionalmente sustituido, (CR^a₂)_mcicloalquilo opcionalmente sustituido, (CR^a₂)_mheterocicloalquilo opcionalmente sustituido, -OR^d, -SR^d, -S(O)₁₋₂R^e, -S(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -C(O)OR^h, -C(O)R^e, -N(R^b)C(O)R^e, -N(R^b)C(O)NR^fR^g, -N(R^b)S(O)₂R^e, -N(R^b)S(O)₂NR^fR^g y -NR^fR^g;

cada R^d se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, -(CR^b₂)_narilo opcionalmente sustituido, -(CR^b₂)_ncicloalquilo opcionalmente sustituido, -(CR^b₂)_nheterocicloalquilo opcionalmente sustituido y -C(O)NR^fR^g;

cada R^e se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, -(CR^a₂)_narilo opcionalmente sustituido, -(CR^a₂)_ncicloalquilo opcionalmente sustituido y -(CR^a₂)_nheterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^f y R^g se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, -(CR^b₂)_narilo opcionalmente sustituido, -(CR^b₂)_ncicloalquilo opcionalmente sustituido y -(CR^b₂)_nheterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o R^f y R^g pueden formar juntos un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, que puede contener un segundo heterogrupa seleccionado del grupo de O, NR^b y S, en donde cualquier sustituyente hasta cuatro se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -OR^b, oxo, ciano, -CF₃, fenilo opcionalmente sustituido y -C(O)OR^b;

cada R^h es -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, -(CR^b₂)_narilo opcionalmente sustituido, -(CR^b₂)_ncicloalquilo opcionalmente sustituido y -(CR^b₂)_nheterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en -OH, -Oalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -OC(O)R^e, -F, -NHC(O)R^e, -NHS(O)₁₋₂R^e, -NHC(S)NH(R^h) y -NHC(O)NH(R^h);

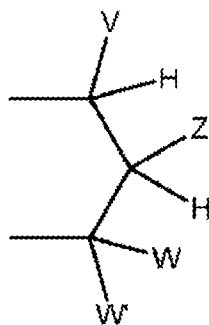
X es P(O)YR¹¹Y'R¹¹;

Y e Y' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -O- y -NR^v-;

cuando Y e Y' son -NR^v-, entonces R¹¹ unido a -NR^v- se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -[C(R^z)₂]_q-COOR^y, -C(R^x)₂COOR^y, -[C(R^z)₂]_q-C(O)SR^y y -cicloalquilo-COOR^y;

cuando Y e Y' son -O-, R¹¹ unido a -O- se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, CH₂-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido en donde el residuo cíclico contiene un carbonato o tiocarbonato, -alquilarilo opcionalmente sustituido, -C(R^z)₂OC(O)NR^z, -NR^z-C(O)-R^y, -C(R^z)₂-OC(O)R^y, -C(R^z)₂-O-C(O)OR^y, -C(R^z)₂OC(O)SR^y, -alquil-S-C(O)R^y, -alquil-S-S-alquilhidroxi y -alquil-S-S-alquilhidroxi; o

juntos R¹¹ y R¹¹ son -alquil-S-S-alquilo- para formar un grupo cíclico, o juntos R¹¹ y R¹¹ son el grupo:



en donde:

V, W y W' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, 1-alqueno opcionalmente sustituido y 1-alquino opcionalmente sustituido;

o juntos V y Z se conectan a través de 3-5 átomos adicionales para formar un grupo cíclico que contiene 5-7 átomos, en donde 0 - 1 átomos son heteroátomos y los átomos restantes son carbono, sustituido con hidroxilo, aciloxilo, alcóxicarboniloxilo o ariloxicarboniloxilo unidos a un átomo de carbono que está a tres átomos de ambos grupos Y unidos al fósforo; o

juntos V y Z se conectan a través de 3-5 átomos adicionales para formar un grupo cíclico, en donde 0 - 1 átomos son heteroátomos y los átomos restantes son carbono, que está fusionado a un grupo arilo en la posición beta y gamma al Y unido al fósforo;

juntos V y W se conectan a través de 3 átomos de carbono adicionales para formar un grupo cíclico opcionalmente sustituido que contiene 6 átomos de carbono y sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, aciloxilo, alcóxicarboniloxilo, alquiltiocarboniloxilo y ariloxicarboniloxilo, unido a uno de dichos átomos de carbono que está a tres átomos de un Y unido al fósforo;

juntos Z y W se conectan a través de 3-5 átomos adicionales para formar un grupo cíclico, en donde 0 - 1 átomos son heteroátomos y los átomos restantes son carbono, y V debe ser arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

juntos W y W' se conectan a través de 2-5 átomos adicionales para formar un grupo cíclico, en donde 0 - 2 átomos son heteroátomos y los átomos restantes son carbono, y V debe ser arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

Z se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CHR}^z\text{OH}$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{S})\text{R}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{S})\text{OR}^y$, $-\text{CHR}^z\text{OC}(\text{O})\text{SR}^y$, $-\text{CH}^z\text{R}^z\text{OCO}_2\text{R}^y$, $-\text{OR}^z$, $-\text{SR}^z$, $-\text{CHR}^z\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{arilo}$, $-\text{CH}(\text{arilo})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^z_2)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^z_2)\text{OH}$, $-\text{R}^z$, $-\text{NR}^z_2$, $-\text{OCOR}^y$, $-\text{OCO}_2\text{R}^y$, $-\text{SCOR}^y$, $-\text{SCO}_2\text{R}^y$, $-\text{NHCOR}^z$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^y$, $-\text{CH}_2\text{NH arilo}$, $-(\text{CH}_2)_q-\text{OR}^z$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{SR}^z$;

q es un número entero 2 o 3;

con las condiciones de que:

a) V, Z, W, W' no son todos -H; y

b) cuando Z es $-\text{R}^z$, entonces al menos uno de V, W y W' no es -H, alquilo, aralquilo o heterocicloalquilo;

cada R^z se selecciona del grupo que consiste en R^y y -H;

cada R^y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heterocicloalquilo y aralquilo;

cada R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H y alquilo, o juntos R^x y R^x forman un grupo alquilo cíclico;

cada R^v se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo inferior, aciloxialquilo, alcoxicarboniloxialquilo y acilo inferior; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los profármacos.

cundo G es -O-, T es $-\text{CH}_2-$, R^1 y R^2 son bromo, R^3 es isopropilo, R^4 es hidrógeno y R^5 es -OH, entonces X no es $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$;

o una sal, éster o profármaco del mismo.

En ciertas modalidades, G se selecciona del grupo que consiste en -O- y $-\text{CH}_2-$.

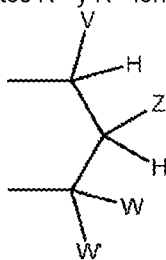
En ciertas modalidades, R^5 se selecciona de -OH, -Oalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido y $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$.

En ciertas modalidades, R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, ciano, -alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, -alqueno C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido y -alquino C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, en donde T es $-\text{O}(\text{CR}^{b_2})(\text{CR}^{a_2})_p-$ y p es 0 o 1.

En ciertas modalidades, Y e Y' son -O-, R^{11} unido a -O- se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y $-\text{C}(\text{R}^z)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$.

En ciertas modalidades, cuando Y e Y' son -O- juntos R^{11} y R^{11} forman el grupo:



en donde:

V, W y W' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, 1-alqueno opcionalmente sustituido y 1-alquino opcionalmente sustituido;

o juntos V y Z se conectan a través de 3-5 átomos adicionales para formar un grupo cíclico que contiene 5-7 átomos, en donde 0 - 1 átomos son heteroátomos y los átomos restantes son carbono, sustituido con hidroxilo, aciloxi, alcoxicarboniloxi o ariloxicarboniloxi unidos a un átomo de carbono que está a tres átomos de ambos grupos Y unidos al fósforo; o

juntos V y Z se conectan a través de 3-5 átomos adicionales para formar un grupo cíclico, en donde 0 - 1 átomos son heteroátomos y los átomos restantes son carbono, que está fusionado a un grupo arilo en la posición beta y gamma al Y unido al fósforo;

juntos V y W se conectan a través de 3 átomos de carbono adicionales para formar un grupo cíclico opcionalmente sustituido que contiene 6 átomos de carbono y sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, aciloxi, alcoxicarboniloxi, alquiltiocarboniloxi y ariloxicarboniloxi, unido a uno de dichos átomos de carbono que está a tres átomos de un Y unido al fósforo;

juntos Z y W se conectan a través de 3-5 átomos adicionales para formar un grupo cíclico, en donde 0 - 1 átomos son heteroátomos y los átomos restantes son carbono, y V debe ser arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

juntos W y W' se conectan a través de 2-5 átomos adicionales para formar un grupo cíclico, en donde 0 - 2 átomos son heteroátomos y los átomos restantes son carbono, y V debe ser arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

Z se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CHR}^Z\text{OH}$, $-\text{CHR}^Z\text{OC}(\text{O})\text{R}^Y$, $-\text{CHR}^Z\text{OC}(\text{S})\text{R}^Y$, $-\text{CHR}^Z\text{OC}(\text{S})\text{OR}^Y$, $-\text{CHR}^Z\text{OC}(\text{O})\text{SR}^Y$, $-\text{CH}^Z\text{R}^Z\text{OCO}_2\text{R}^Y$, $-\text{OR}^Z$, $-\text{SR}^Z$, $-\text{CHRN}_3$, $-\text{CH}_2\text{arilo}$, $-\text{CH}(\text{arilo})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^Z_2)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^Z_2)\text{OH}$, $-\text{R}^Z$, $-\text{NR}^Z_2$, $-\text{OCOR}^Y$, $-\text{OCO}_2\text{R}^Y$, $-\text{SCOR}^Y$, $-\text{SCO}_2\text{R}^Y$, $-\text{NHCOR}^Z$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^Y$, $-\text{CH}_2\text{NH arilo}$, $-(\text{CH}_2)_q-\text{OR}^Z$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{SR}^Z$;

q es un número entero 2 o 3;

con las condiciones de que:

a) V, Z, W, W' no son todos -H; y

b) cuando Z es $-\text{R}^Z$, entonces al menos uno de V, W y W' no es -H, alquilo, aralquilo o heterocicloalquilo;

cada R^Z se selecciona del grupo que consiste en R^Y y -H;

cada R^Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heterocicloalquilo y aralquilo;

cada R^X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H y alquilo, o juntos R^X y R^X forman un grupo alquilo cíclico;

cada R^V se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo inferior, aciloxialquilo, alcocarboniloxialquilo y acilo inferior.

En ciertas modalidades, V es arilo sustituido, y W y W' son hidrógeno. El agonista del receptor beta de la hormona tiroidea de acuerdo con la invención es un compuesto 1 o 3 como se muestra en la Tabla I o una sal o éster del mismo

Los compuestos 2 y 4 son compuestos de referencia.

Tabla 1. Agonistas del receptor beta tiroideo ilustrativos

Ejemplo	Estructura
1	
2	
3	
4	

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica para usar en un paciente humano en el tratamiento de la X-ALD, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto 1 o 3 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En ciertas modalidades, el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Composiciones farmacéuticas ilustrativas

5 En ciertas modalidades, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquier reivindicación anterior y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 Las composiciones y los métodos de la presente invención pueden usarse para tratar a un individuo que lo necesite. En ciertas modalidades, el individuo es un mamífero tal como un ser humano, o un mamífero no humano. Cuando se administra a un animal, tal como un ser humano, la composición o el compuesto se administra preferentemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas tales como agua o solución salina fisiológicamente tamponada u otros solventes o vehículos tales como glicoles, glicerol, aceites tales como el aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. En una modalidad preferida, cuando tales composiciones farmacéuticas son para administración en humanos, particularmente para vías de administración invasivas (es decir, vías, tales como inyección o implantación, que evaden el transporte o la difusión a través de una barrera epitelial), la solución acuosa está libre de pirógenos, o sustancialmente libre de pirógenos. Los excipientes pueden elegirse, por ejemplo, para efectuar la liberación retardada de un agente o para seleccionar selectivamente una o más células, tejidos u órganos. La composición farmacéutica puede estar en forma de unidad de dosificación, tal como comprimido, cápsula (que incluye cápsula dispersable y cápsula de gelatina), gránulo, liofilizado para reconstitución, polvo, solución, jarabe, supositorio, inyección o similares. La composición también puede presentarse en un sistema de suministro transdérmico, por ejemplo, un parche para la piel. La composición también puede estar presente en una solución adecuada para la administración tópica, tal como una gota para los ojos.

25 Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener agentes fisiológicamente aceptables que actúan, por ejemplo, para estabilizar, aumentar la solubilidad o aumentar la absorción de un compuesto tal como un compuesto de la invención. Tales agentes fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, carbohidratos, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como el ácido ascórbico o el glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizadores o excipientes. La elección de un portador farmacéuticamente aceptable, que incluye un agente fisiológicamente aceptable, depende, por ejemplo, de la vía de administración de la composición. La preparación o composición farmacéutica puede ser un sistema de suministro de fármacos autoemulsionantes o un sistema de suministro de fármacos automicroemulsionantes. La composición farmacéutica (preparación) también puede ser un liposoma u otra matriz polimérica, que puede haber incorporado en ella, por ejemplo, un compuesto de la invención. Los liposomas, por ejemplo, que comprenden fosfolípidos u otros lípidos, son portadores no tóxicos, fisiológicamente aceptables y metabolizables que son relativamente simples de fabricar y administrar.

35 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente descripción para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sólido, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

40 La frase "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañino para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

55 Se puede administrar una composición farmacéutica (preparación) a un sujeto por cualquiera de una serie de vías de administración que incluyen, por ejemplo, por vía oral (por ejemplo, gotas como en soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, comprimidos, cápsulas (que incluyen cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua); absorción a través de la mucosa oral (por ejemplo, sublingual); anal, rectal o vaginalmente (por ejemplo, como pesario, crema o espuma); parenteralmente (incluyendo intramuscularmente, intravenosamente, por vía subcutánea o intratecalmente como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril); nasalmente; intraperitonealmente; por vía subcutánea, transdérmicamente (por ejemplo, como un parche aplicado a la piel); y tópicamente (por ejemplo, como una crema, ungüento o aerosol aplicado a la piel, o como una gota para los ojos). El compuesto también puede formularse para inhalación. En ciertas modalidades, un compuesto puede simplemente disolverse o resuspenderse en agua estéril. Los detalles de las vías de administración apropiadas y las

composiciones adecuadas para las mismas se pueden encontrar, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Núms. 6,110,973, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 y 4,172,896.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos que se conocen bien en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única variará en dependencia del huésped que se trata, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única generalmente será aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, fuera de cien por ciento, esta cantidad estará en el intervalo de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, con la máxima preferencia de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto activo, tal como un compuesto de la invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. Generalmente, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación un compuesto de la presente invención con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas (que incluyen cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (mediante el uso de una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), líofilo, polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (mediante el uso de una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, donde cada uno contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Las composiciones o los compuestos pueden administrarse además como un bolo, electuario o pasta.

Para preparar formas de dosificación sólidas para la administración oral (cápsulas (que incluye cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos; (10) agentes complejantes, tales como ciclodextrinas modificadas y no modificadas; y (11) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas (que incluyen cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas suaves y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos que se comprimen pueden prepararse mediante el uso de aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente de superficie activa o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas, tales como grageas, cápsulas (que incluyen cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), píldoras y gránulos, pueden lograrse o prepararse opcionalmente con recubrimientos y carcasas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo de la misma mediante el uso, por ejemplo, de hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímero, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse por, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de usar. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y pueden ser de una composición que solo libere el(los) ingrediente(s) activo(s), o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen las sustancias poliméricas y las ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

- Las formas de dosificación líquidas útiles para la administración oral incluyen emulsiones aceptables farmacéuticamente, liofilizados para reconstitución, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, ciclodextrinas y derivados de las mismas, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.
- Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.
- Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para administración rectal, vaginal o uretral pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos activos con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para administración en la boca pueden presentarse como un enjuague bucal, o un aerosol oral o un ungüento oral.
- Alternativa o adicionalmente, las composiciones pueden formularse para el suministro a través de un catéter, endoprótesis, alambre, u otro dispositivo intraluminal. El suministro a través de tales dispositivos puede ser especialmente útil para el suministro en la vejiga, la uretra, el uréter, el recto, o el intestino.
- Las formulaciones que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen tales portadores que se conocen en la técnica como apropiados.
- Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El componente activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquiera de los conservantes, tampones, o propelentes que se puedan requerir.
- Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.
- Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.
- Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden fabricarse mediante disolución o dispersión del compuesto activo en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse ya sea al proporcionar una membrana que controla la velocidad o dispersar el compuesto en una matriz polimérica o gel.
- Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares, se contemplan además dentro del alcance de la invención. Las formulaciones oftálmicas ilustrativas se describen en las publicaciones de los Estados Unidos núms. 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 y 2005/004074 y la patente de Estados Unidos núm. 6,583,124. Si se desea, las formulaciones oftálmicas líquidas tienen propiedades similares a las de los fluidos lagrimales, el humor acuoso o el humor vítreo o son comparables con tales fluidos. Una vía de administración preferida es la administración local (por ejemplo, administración tópica, tal como gotas para los ojos, o administración a través de un implante).
- Los términos "administración parenteral" y "administrados parenteralmente" como se usan en la presente significan modos de administración distintos a la administración enteral y tópica, generalmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital,

intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos activos en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y por el uso de surfactantes.

Estas composiciones pueden también contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar por la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, y similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede efectuarse por la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es conveniente ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene pobre solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, una absorción retardada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral se logra por la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo de aceite.

Las formas de depósito inyectables se fabrican mediante la formación de matrices de microencapsulación del compuesto de interés en polímeros biodegradables tal como polilactida-poliglicólido. En dependencia de la relación del fármaco respecto al polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del fármaco puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan mediante el atrapamiento del fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

Para su uso en los métodos de esta invención, los compuestos activos se pueden administrar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0,1 a 99,5 % (con mayor preferencia, de 0,5 a 90 %) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los métodos de introducción también pueden proporcionarse por dispositivos recargables o biodegradables. En los últimos años se desarrollaron y probaron varios dispositivos poliméricos de liberación lenta *in vivo* para el suministro controlado de fármacos, que incluyen los biofarmacéuticos proteicos. Una variedad de polímeros biocompatibles (que incluyen los hidrogeles), que incluye tanto polímeros biodegradables como no degradables, pueden usarse para formar un implante para la liberación sostenida de un compuesto en un sitio diana particular.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración en particular, sin ser tóxico para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular o la combinación de compuestos empleados, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del(de los) compuesto(s) particular(es) que se emplee(n), la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto o compuestos particulares empleados, la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud general y el historial médico previo del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico con conocimientos ordinarios en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico podría iniciar la administración de las dosis de la composición o compuesto farmacéutico en niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta lograr el efecto deseado. Por "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Generalmente se entiende que la cantidad efectiva del compuesto variará de acuerdo con el peso, el sexo, la edad, y el historial médico del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad efectiva pueden

incluir, entre otros, la gravedad de la afección del paciente, el trastorno que se está tratando, la estabilidad del compuesto y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico administrado con el compuesto de la invención. Una dosis total mayor se puede suministrar por múltiples administraciones del agente. Los expertos en la técnica conocen métodos para determinar la eficacia y la dosificación (Isselbacher y otros, (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882).

En general, una dosis adecuada de un compuesto activo usado en las composiciones y métodos de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Tal dosis efectiva dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente.

En ciertas modalidades, el agonista del receptor beta de la hormona tiroidea puede administrarse diariamente. Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas separadamente en intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. En ciertas modalidades de la presente invención, el compuesto activo puede administrarse dos o tres veces al día. En ciertas modalidades, el agonista del receptor beta de la hormona tiroidea puede administrarse cada dos días.

En algunas modalidades, el agonista del receptor beta de la hormona tiroidea se administra de manera intermitente a un sujeto en un esquema de administración diaria múltiple. En tales modalidades, el compuesto se administra al menos dos días y hasta cinco días diferentes. En un aspecto de los esquemas de administración diaria múltiple, el compuesto se administra al sujeto en días consecutivos, tal como de dos a cinco días consecutivos. En ciertas modalidades, el compuesto se administra al sujeto durante 3 días consecutivos con un día sin dosis antes de repetir el ciclo de administración.

En ciertas modalidades, el agonista del receptor beta de la hormona tiroidea se puede administrar diariamente, cada dos días o de manera intermitente durante dos, tres o cuatro meses, seguido de un período de tiempo en el que no se administra el agonista del receptor beta de la hormona tiroidea (por ejemplo, un descanso del fármaco). En algunas modalidades, el período de tiempo en el que no se administra el agonista del receptor beta de la hormona tiroidea puede ser de aproximadamente 56 días a aproximadamente 5 días, tal como aproximadamente 49 días, tal como aproximadamente 42 días, tal como aproximadamente 35 días, tal como aproximadamente 28 días, tal como aproximadamente 21 días, tal como aproximadamente 14 días, o tal como aproximadamente 7 días, preferentemente 28 días. En algunas modalidades, el período de tiempo en el que no se administra el agonista del receptor beta de la hormona tiroidea puede ser de aproximadamente 2 meses a aproximadamente 1 semana, tal como 1 mes.

En ciertas modalidades, el agonista del receptor beta de la hormona tiroidea se puede administrar a una dosis entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg por día, tal como entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg por día, tal como entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg por día, tal como entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg por día, tal como entre aproximadamente 5 mg y 25 mg por día, tal como entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 20 mg por día, o aproximadamente 5 mg y aproximadamente 15 mg por día. En ciertas modalidades, un agonista del receptor beta de la hormona tiroidea se puede administrar a una dosis de 100 mg/día, 50 mg/día, 25 mg/día, 20 mg/día, 15 mg/día, 10 mg/día, 5 mg/día o 1 mg/día.

En ciertas modalidades, un agonista del receptor beta de la hormona tiroidea se puede administrar a una dosis entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg cada dos días, tal como entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg cada dos días, tal como entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg cada dos días, tal como entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg cada dos días, tal como entre aproximadamente 5 mg y 25 mg cada dos días, tal como entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 20 mg cada dos días, o aproximadamente 5 mg y aproximadamente 15 mg cada dos días. En ciertas modalidades, un agonista del receptor beta de la hormona tiroidea se puede administrar a una dosis de 100 mg cada dos días, 50 mg cada dos días, 25 mg cada dos días, 20 mg cada dos días, 15 mg cada dos días, 10 mg cada dos días, 5 mg cada dos días o 1 mg cada dos días.

Esta invención incluye el uso de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención en las composiciones y métodos de la presente invención. El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, incluye sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, naftaleno-2-sulfónico y otros. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables pueden incluir formas en donde la relación de moléculas que comprenden la sal no es 1: 1. Por ejemplo, la sal puede comprender más de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de ácido clorhídrico por molécula de compuesto de la invención. Como otro ejemplo, la sal puede comprender menos de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de compuesto de la invención por molécula de ácido tartárico.

En modalidades adicionales, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales de alquilo, dialquilo, trialquilo o tetraalquilamonio. En ciertas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, pero

no se limitan a, sales de L-arginina, benentamina, benzatina, betaína, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, litio, L-lisina, magnesio, 4-(2-hidroxiethyl)morfolina, piperazina, potasio, 1-(2-hidroxiethyl)pirrolidina, sodio, trietanolamina, trometamina y zinc. En ciertas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a sales de Na, Ca, K, Mg, Zn u otras sales de metales.

Las sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente también pueden existir como diversos solvatos, tales como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, y similares. También pueden prepararse mezclas de tales solvatos. La fuente de tal solvato puede ser del solvente de cristalización, inherente al solvente de preparación o cristalización, o adventicio a tal solvente.

También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Definiciones

El término "acilo" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)-, preferentemente alquiloC(O)-.

El término "acilamino" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo acilo y puede representarse, por ejemplo, por la fórmula hidrocarbiloC(O)NH-.

El término "alcoilo" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)O-, preferentemente alquiloC(O)O-.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, preferentemente un grupo alquilo inferior, que tiene un oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares.

El término "alcoxilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede representarse por la fórmula general alquilo-O-alquilo.

El término "alquenilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace y pretende incluir tanto "alquenilos no sustituidos" como "alquenilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a residuos alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquenilo. Tales sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que participan o no en uno o más dobles enlaces. Además, tales sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para grupos alquilo, como se discute a continuación, excepto donde la estabilidad es no permisiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquenilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

Un grupo "alquilo" o "alcano" es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada completamente saturado. Típicamente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a aproximadamente 10, a menos que se defina de cualquier otra manera. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificada incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada también se denomina como grupo "alquilo inferior".

Además, el término "alquilo" (o "alquilo inferior") tal como se usa a lo largo de la especificación, los ejemplos y las reivindicaciones pretende incluir tanto "alquilos no sustituidos" como "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a residuos de alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal del hidrocarburo. Tales sustituyentes, si no se especifica de cualquier otra manera, pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcóxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquilio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o un residuo aromático o heteroaromático. Se comprenderá por los expertos en la técnica que los residuos sustituidos en la cadena de hidrocarburos pueden sustituirse ellos mismos, si es apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir las formas sustituidas y no sustituidas de amino, azido, imino, amino, fosforilo (incluyendo fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluido sulfato, sulfonamido, sulfamoilo y sulfonato), y grupos sililo, así como también éteres, alquilotos, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos, y ésteres), -CF₃, -CN y similares. Alquilos

sustituidos ilustrativos se describen a continuación. Los cicloalquilos pueden sustituirse además con alquilos, alquienilos, alcoxis, alquiltios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, y similares.

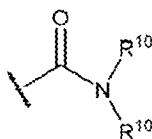
El término " C_{x-y} " cuando se usa junto con un residuo químico, tal como, acilo, aciloxi, alquilo, alquienilo, alquinilo, o alcoxi pretende incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término "alquilo C_{x-y} " se refiere a grupos de hidrocarburos saturados sustituidos o no sustituidos, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena, lo que incluye grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etcétera. Alquilo C_0 indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno. Los términos "alquienilo C_{2-y} " y "alquinilo C_{2-y} " se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple, respectivamente.

El término "alquilamino", como se usa en la presente, se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo.

El término "alquiltio", como se usa en la presente, se refiere a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y puede estar representado por la fórmula general alquiloS-

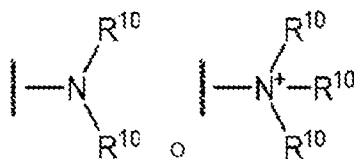
El término "alquinilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace y pretende incluir tanto "alquinitos no sustituidos" como "alquinitos sustituidos", el último de los cuales se refiere a residuos de alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquinilo. Tales sustituyentes pueden ocurrir en uno o más carbonos que se incluyen o no se incluyen en uno o más triples enlaces. Además, tales sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para los grupos alquilo, como se discutió anteriormente, excepto donde la estabilidad es prohibitiva. Por ejemplo, la sustitución de grupos alquinilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo se contempla.

El término "amida", como se usa en la presente, se refiere a un grupo



en donde cada R^{10} representa independientemente un hidrógeno o grupo hidrocarbilo, o dos R^{10} se toman junto con el átomo de N al que se unen y completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

Los términos "amina" y "amino" se reconocen en la técnica y se refieren tanto a aminas no sustituidas como aminas sustituidas y sales de las mismas, por ejemplo, un residuo que puede representarse por



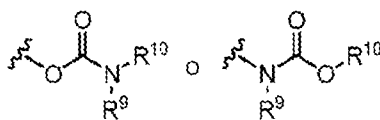
en donde cada R^{10} representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos R^{10} se toman junto con el átomo de N al que se unen y completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

El término "aminoalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

El término "aralquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

El término "arilo" como se usa en la presente incluye grupos aromáticos de anillo único sustituidos o no sustituidos en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferentemente, el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, con mayor preferencia un anillo de 6 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquienilos, cicloalquinitos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclilos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina, y similares.

El término "carbamato" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo



en donde R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, tal como un grupo alquilo, o R^9 y R^{10} tomados junto con el(los) átomo(s) interviniente(s) completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

Los términos "carbociclo", y "carbocíclico", como se usan en la presente, se refieren a un anillo saturado o insaturado en el que cada átomo del anillo es carbono. El término carbociclo incluye tanto carbociclos aromáticos como carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen tanto anillos de cicloalcano, en los que todos los átomos de carbono son saturados, como anillos de cicloalqueno, que contienen al menos un doble enlace. "Carbociclo" incluye anillos monocíclicos de 5-7 miembros y anillos bicíclicos de 8-12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "carbociclo fusionado" se refiere a un carbociclo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo fusionado puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. En una modalidad ilustrativa, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede fusionarse con un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano, o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia, se incluye en la definición de carbocíclico. Los "carbociclos" ilustrativos incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Los carbociclos fusionados ilustrativos incluyen decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los "carbociclos" pueden sustituirse en una o más posiciones capaces de contener un átomo de hidrógeno.

Un grupo "cicloalquilo" es un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado. "Cicloalquilo" incluye anillos monocíclicos y bicíclicos. Típicamente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más típicamente de 3 a 8 átomos de carbono a menos que se defina de cualquier otra manera. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El cicloalquilo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "cicloalquilo fusionado" se refiere a un cicloalquilo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico fusionado puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un grupo "cicloalquenilo" es un hidrocarburo cíclico que contiene uno o más dobles enlaces.

El término "carbociclilalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo carbociclo.

El término "carbonato" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo $-\text{OCO}_2-\text{R}^{10}$, en donde R^{10} representa un grupo hidrocarbilo.

El término "carboxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo representado por la fórmula $-\text{CO}_2\text{H}$.

El término "éster", como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ en donde R^{10} representa un grupo hidrocarbilo.

El término "éter", como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidrocarbilo enlazado a través de un oxígeno a otro grupo hidrocarbilo. En consecuencia, un sustituyente éter de un grupo hidrocarbilo puede ser hidrocarbilo-O-. Los éteres pueden ser ya sea simétricos o asimétricos. Los ejemplos de éteres incluyen, pero no se limitan a, heterociclo-O-heterociclo y arilo-O-heterociclo. Los éteres incluyen grupos "alcóxialquilo", que pueden representarse por la fórmula general alquilo-O-alquilo.

Los términos "halo" y "halógeno" como se usan en la presente significan halógeno e incluyen cloro, flúor, bromo y yodo.

Los términos "hetaralquilo" y "heteroaralquilo", como se usan en la presente, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo hetarilo.

El término "heteroalquilo", como se usa en la presente, se refiere a una cadena saturada o insaturada de átomos de carbono y al menos un heteroátomo, en donde no hay dos heteroátomos adyacentes.

Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" incluyen estructuras de anillo único aromático sustituidas o no sustituidas, preferentemente anillos de 5 a 7 miembros, con mayor preferencia anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, con mayor preferencia uno

o dos heteroátomos. Los términos "heteroarilo" y "heterarilo" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares.

El término "heteroátomo" como se usa en la presente significa un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, y azufre.

Los términos "heterociclilo", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo no aromático sustituidas o no sustituidas, preferentemente anillos de 3 a 10 miembros, con mayor preferencia anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, con mayor preferencia uno o dos heteroátomos. Los términos "heterociclilo" y "heterocíclico" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en donde al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas, y similares. Los grupos heterociclilo también pueden estar sustituidos por grupos oxo. Por ejemplo, "heterociclilo" abarca tanto pirrolidina como pirrolidinona.

El término "heterociclalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.

El término "hidrocarbilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo se enlaza a través de un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S, y típicamente tiene al menos un enlace carbono-hidrógeno y una cadena principal principalmente de carbono, pero opcionalmente puede incluir heteroátomos. Por lo tanto, los grupos como metilo, etoxietilo, 2-piridilo, y trifluorometilo se consideran hidrocarbilo para los fines de esta solicitud, pero los sustituyentes tales como el acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y el etoxi (que se enlaza a través de oxígeno, no carbono) no lo son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, pero no se limitan a arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclilo, alquilo, alqueno, alquino, y sus combinaciones.

El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo.

El término "inferior" cuando se usa junto con un residuo químico, tal como, acilo, aciloxi, alquilo, alqueno, alquino, o alcoxi pretende incluir grupos donde existen diez o menos átomos distintos de hidrógeno en el sustituyente, preferentemente seis o menos. Un "alquilo inferior", por ejemplo, se refiere a un grupo alquilo que contiene diez o menos átomos de carbono, preferentemente seis o menos. En ciertas modalidades, los sustituyentes acilo, aciloxi, alquilo, alqueno, alquino, o alcoxi definidos en la presente descripción son respectivamente acilo inferior, aciloxi inferior, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, o alcoxi inferior, ya sea que aparezcan solos o en combinación con otros sustituyentes, tal como en las recitaciones de hidroxialquilo y aralquilo (en cuyo caso, por ejemplo, los átomos dentro del grupo arilo no se cuentan al contar los átomos de carbono en el sustituyente alquilo).

Como se usa en la presente, el término "oxo" se refiere a un grupo carbonilo. Cuando un sustituyente oxo aparece en un grupo de cualquier otra manera saturado, tal como en el caso de un grupo cicloalquilo sustituido con oxo (por ejemplo, 3-oxo-ciclobutilo), se pretende que el grupo sustituido siga siendo un grupo saturado. Cuando se dice que un grupo está sustituido por un grupo "oxo", esto puede significar que un residuo carbonilo (es decir, -C(=O)-) reemplaza una unidad metileno (es decir, -CH₂-).

Los términos "policiclilo", "policiclo", y "policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclos) en los que dos o más átomos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Cada uno de los anillos del policiclo puede ser sustituido o no sustituido. En ciertas modalidades, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 7.

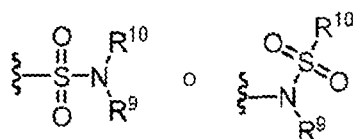
El término "sililo" se refiere a un residuo de silicio con tres residuos hidrocarbilo unidos a este.

El término "sustituido" se refiere a residuos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal. Se debe entender que la "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución es de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución resulta en un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre espontáneamente una transformación tal como por reorganización, ciclización, eliminación, etcétera. Como se usa en la presente, el término "sustituido" se contempla para incluir todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes de compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y el mismo o diferente para los compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquiera de los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos que se describen en la presente descripción que satisfacen las valencias de los

heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en la presente descripción, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tales como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo, o un acilo), un tiocarbonilo (tales como un tioéster, un tioacetato, o un tioformato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, una amida, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, una sulfonamida, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un residuo aromático o heteroaromático. Se entenderá por los expertos en la técnica que los sustituyentes pueden sustituirse ellos mismos, si es apropiado. A menos que se indique específicamente como "no sustituido", se entiende que las referencias a residuos químicos en la presente descripción incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o residuo "arilo" incluye implícitamente tanto variantes sustituidas como no sustituidas.

El término "sulfato" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo $-\text{OSO}_3\text{H}$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sulfonamida" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo representado por las fórmulas generales



en donde R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno o hidrocarbilo, tal como alquilo, o R^9 y R^{10} tomados junto con el(los) átomo(s) intervinientes completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

El término "sulfóxido" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$, en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "sulfonato" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo SO_3H , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

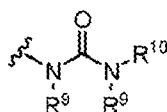
El término "sulfona" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "tioalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo tiol.

El término "tioéster", como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ o $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$ en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "tioéter", como se usa en la presente, es equivalente a un éter, en donde el oxígeno se reemplaza con un azufre.

El término "urea" se reconoce en la técnica y puede representarse por la fórmula general



en donde R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno o un hidrocarbilo, tal como alquilo, o cualquier ocurrencia de R^9 tomado junto con R^{10} y el(los) átomo(s) interviniente(s) completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

"Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector puede eliminarse selectivamente según se desee durante el curso de una síntesis. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3ra Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison y otros, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de nitrógeno representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxycarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsililo-etanosulfonilo ("TES"), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxycarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado (esterificado) o alquilado, tales como éteres de bencilo y tritilo, así como también éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirano, éteres de trialkilsililo (por ejemplo, grupos TMS o TIPS), éteres de glicol, tales como derivados de etilenglicol y propilenglicol y éteres de alilo.

El término "tratamiento" incluye tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. El término tratamiento "profiláctico o terapéutico" se reconoce en la técnica e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones de interés. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped) entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la afección no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, pretende disminuir, aliviar, o estabilizar la afección no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).

Ejemplos

La invención que ahora se describe generalmente se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen simplemente con propósitos de ilustración de ciertos aspectos y modalidades de la presente invención, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Otros compuestos distintos del compuesto 1 o 3 son compuestos de referencia.

Procedimientos experimentales

Fibroblastos primarios humanos. Los fibroblastos de piel humana se obtuvieron de pacientes con X-ALD a través de la Clínica Ambulatoria de Neurología del Centro Médico Académico. Se recibió de cada paciente el consentimiento informado por escrito. El diagnóstico de X-ALD se confirmó mediante análisis de las mutaciones VLCFA y ABCD1. Los fibroblastos de control se obtuvieron de voluntarios masculinos anónimos con consentimiento informado por escrito. Los fibroblastos se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) con L-glutamina y 4,5 g/l de glucosa, suplementado con suero bovino fetal al 10 %, 2,5 mM de HEPES, 100 U/ml de penicilina y 100 U/ml de estreptomicina. Las células se cultivaron a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO₂ humidificada. Todas las líneas celulares de fibroblastos usadas se probaron rutinariamente para detectar micoplasma. Todas las pruebas fueron negativas.

Preparación de soluciones madre. Se prepararon soluciones madre de 10 mM en DMSO pesando la cantidad de compuesto (1 y 3 y sus respectivos metabolitos activos, 2 y 4) como se indica en la Tabla 2. Las soluciones madre se almacenaron a temperatura ambiente en la oscuridad. Para cada incubación, se calculó la cantidad de medio de cultivo de tejidos necesaria y se preparó una solución madre de medio de cultivo de tejidos con la concentración final del compuesto a probar. Se retiró el medio de cultivo de tejido de las células, las células se lavaron una vez con PBS y se añadió el medio de cultivo de tejidos con los compuestos. Si un experimento duró más de tres días, el medio de cultivo de tejidos y los compuestos se renovaron (mediante el uso de una preparación nueva) después de tres días hasta el final del experimento.

Tabla 2

Compuesto	Concentración de ensayo			MW	Solución madre 100X	
	Bajo	Medio	Superior		10 mM	
2	100 nM	1 µM	10 µM	364	3,64	mg/ml
4	100 nM	1 µM	10 µM	412	4,12	mg/ml
1	1 µM	10 µM	100 µM	515	5,15	mg/ml
3	1 µM	10 µM	100 µM	641	6,41	mg/ml

Análisis de PCR cuantitativa (qPCR). El ARN total se aisló con TRIreagent (Sigma-Aldrich) de acuerdo con las directrices del fabricante con la adición de un tratamiento de ADNasa adicional (Promega). Para la cuantificación y calificación de las muestras de ARN se usó Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific). El ADNc se sintetizó mediante el uso del kit de síntesis de ADNc de primera hebra (Roche). Para el análisis de qPCR se usó LightCycler 480 SYBR Green I Master (Roche). Para el análisis de datos, se usaron la versión 1.5.0 del software Light Cyclor 480 y la versión 2014.5 de LinRegPCR (Ramakers y otros, Neuroscience Letters 339: 62-66 (2003)). Para la normalización de los datos de qPCR, se usó la media geométrica de los niveles de expresión de dos genes de mantenimiento validados, RPS14 y H3F3A (sus niveles de expresión no se ven afectados por el tratamiento).

El efecto del tratamiento sobre la beta-oxidación de D₃-C22:0 en células intactas. La actividad de beta-oxidación peroxisomal se midió esencialmente como se describió incubando células con 30 µM de C22:0 marcado con deuterio (D₃-C22:0) (Kemp y otros, Clinical Chemistry 50: 1824-1826 (2004)). Las células se sembraron a aproximadamente un 40 % de confluencia en matraces T75 en DMEM. Al día siguiente, el medio se reemplazó con medio que contenía 30 µM de D₃-C22:0 y los compuestos se analizaron a su concentración final. La concentración final de DMSO en el medio de cultivo de tejidos no superó el 1 %. Cada 72 h, se renovó el medio de cultivo de tejidos y los compuestos. Al final del experimento se cosecharon las células y se analizaron los VLCFA como se describió (Valianpour y otros, Molecular Genetics and Metabolism, 79: 189-196 (2003)).

El efecto del tratamiento sobre la síntesis de D₃-C26:0 en células intactas. Se midió el efecto de ciertos compuestos de la invención sobre la síntesis de D₃-C26:0 a partir de D₃-C22:0 en fibroblastos de piel cultivados de controles y

pacientes con X-ALD. Las células se sembraron a aproximadamente un 40 % de confluencia en matraces T75 en DMEM. Al día siguiente, el medio se reemplazó con medio que contenía 30 μM de D3-C22:0 y los compuestos se analizaron a su concentración final. La concentración final de DMSO en el medio de cultivo de tejidos no superó el 1 %. Cada 72 h, se renovó el medio de cultivo de tejidos y los compuestos. Al final del experimento se cosecharon las células y se analizaron los VLCFA como se describió (Valianpour y otros, Molecular Genetics and Metabolism, 79: 189-196 (2003)).

Medición de VLCFA. Los VLCFA se analizaron mediante espectrometría de masas con ionización por electropulverización (ESI-MS) como se describió (Valianpour y otros, Molecular Genetics and Metabolism, 79: 189-196 (2003)).

Ejemplo 1 - Evaluación de dosificaciones de tratamiento variables

Se incubaron dos líneas celulares de fibroblastos de X-ALD diferentes por duplicado con cuatro compuestos en tres dosificaciones, como se destaca en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	Bajo	Medio	Superior
2	100 nM	1 μM	10 μM
4	100 nM	1 μM	10 μM
1	1 μM	10 μM	100 μM
3	1 μM	10 μM	100 μM

Ambas líneas celulares de X-ALD que se incubaron con 100 μM de 1 y 3 murieron dentro de 24 horas. Esto indica claramente que 1 y 3 son tóxicos a 100 μM . Después de 72 horas, las células que habían recibido 0,1, 1 o 10 μM de 2 o 4 o 0,1 o 10 μM de 1 o 3 parecían saludables a juzgar por su proliferación y morfología.

Después de 72 h, se cosecharon las células y se aisló el ARNm para el análisis de QPCR. El efecto de los compuestos sobre la expresión de ABCD2 se comparó con el nivel de expresión de ABCD2 en las líneas celulares no tratadas (DMSO) como se muestra en la Figura 1. De los 4 compuestos probados, 10 μM fue la más efectiva. A esta concentración, no se observó ningún impacto negativo sobre la proliferación y la morfología celular.

Ejemplo 2 - Evaluación después de incubación prolongada

Se incubaron 4 líneas celulares de X-ALD con 10 μM de 4 compuestos 1, 2, 3 y 4. El efecto del tratamiento sobre la expresión de ABCD2 se analizó el día 3 y el día 10. Para la incubación de 10 días, el medio de cultivo de tejidos y los compuestos se renovaron el día 3 y el día 6.

Días 3, 6 y 10: todas las células parecen saludables, la proliferación es normal, la morfología es normal. No se observó nada inusual. Después de 3 días, se cosecharon las células y se aisló el ARNm para el análisis de QPCR. Después de 10 días, se cosecharon las células y se aisló el ARNm para el análisis de QPCR. Para todas las muestras, la síntesis de ADNc y la QPCR se realizaron el mismo día.

El efecto del tratamiento con los compuestos sobre la expresión de ABCD2 se comparó con el nivel de expresión de ABCD2 en las líneas celulares no tratadas (DMSO) el día 3 y el día 10, como se muestra en la Figura 2. La exposición prolongada dio como resultado un efecto comparable en la inducción de ABCD2.

Ejemplo de 3-10 días de tratamiento sobre la síntesis *de novo* de VLCFA

Se incubaron 5 líneas celulares de X-ALD diferentes durante 6 días con los compuestos 1, 2, 3 y 4 a 10 μM , 5 mM de 4PBA (4-fenilbutirato de sodio) o 0,1 μM de sobetirome. El día 6, se añadieron 30 μM de D3C22:0 para evaluar el efecto del tratamiento sobre la beta-oxidación y la síntesis *de novo* de D3C26:0. Se incluyeron 6 células de control no tratadas, así como también 5 células de X-ALD diferentes no tratadas para permitir la evaluación del efecto del tratamiento. El conjunto total consistió de 41 experimentos

En las células de X-ALD no tratadas, la capacidad de beta-oxidación se reduce en un -80 % y la síntesis *de novo* de C26:0 aumenta ~4 veces, como se muestra en la Figura 4. El control positivo, 4PBA, restauró la beta-oxidación al -50 % de los controles y normalizó la síntesis de VLCFA a niveles casi normales. El control positivo, sobetirome, no mostró ningún efecto beneficioso sobre la beta-oxidación o la síntesis *de novo* de VLCFA.

El compuesto 1, que también fue el más activo en el experimento 3, dio como resultado una reducción del -40 % en la síntesis *de novo* de D3C26:0.

Ejemplo de 4-3 días de tratamiento sobre la síntesis *de novo* de VLCFA

Se incubaron 3 líneas celulares de X-ALD diferentes durante la noche durante 16 horas con los compuestos 1, 2, 3 y 4 a 10 μM , 5 mM de 4PBA o 0,1 μM de sobetirome. Después de 16 horas, el medio de cultivo de tejidos se reemplazó con medio que contenía los compuestos anteriores y se añadieron 30 μM de D3C22:0 para evaluar el efecto del tratamiento sobre la beta-oxidación y la síntesis de novo de D3C26:0. Se incluyeron 6 células de control no tratadas, así como también 3 células de X-ALD diferentes no tratadas para permitir la evaluación del efecto del tratamiento. El conjunto total consistió de 27 experimentos. Simultáneamente, se cultivaron células para análisis de QPCR que recibieron el mismo tratamiento. Ver la Figura 5.

Ejemplo 5 - Evaluación de dosis múltiples en roedores (profético)

A dos a cuatro grupos de 12 ratones machos con desactivación génica de ABCD1 de al menos 6 semanas de edad se les administrará el compuesto 1 o el compuesto 3 en una formulación que comprende 0,5 % de carboximetilcelulosa y agua a una dosis de 3-5 mg/kg y 10 mg/kg. Se obtendrá una suspensión homogénea por sonicación en un baño sonicador durante aproximadamente 20 minutos a temperatura ambiente. A los ratones se les administrará la suspensión homogénea mediante inyección intraperitoneal diaria durante 6 semanas.

Después de 6 semanas, se evaluarán los cambios en los niveles de expresión de ABCD2 y los niveles de VLCFA junto con los niveles en plasma y tejidos.

Ejemplo 6 - Evaluación del compuesto 3 en un modelo *in vivo* de X-ALD

Materiales y Métodos

Animales. Se desarrollaron ratones machos ABCD1-/- mediante el uso de la cepa de fondo Taconic 129SvEv. Los animales se alojaron de 3-4/jaula bajo un ciclo de iluminación de 12 horas (luz de 7 a.m. a 7 p.m.) y temperatura controlada (22 °C) en la instalación para roedores. Se les alimentó con alimento balanceado estándar para ratones y tuvieron acceso a agua potable ad libitum. Los ratones tenían entre 2 y 3 meses de edad al comienzo de cada estudio.

Protocolo de estudio. A los ratones se les inyectó una vez al día por vía intraperitoneal el fármaco o el vehículo. Para la recolección de sangre, se obtuvieron ~50 μl de sangre por punción de la vena facial mediante el uso de una lanceta estéril. La sangre se recolectó en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml que contenía EDTA dipotásico seco y se mezcló mediante inversión suave al menos diez veces antes de almacenarla a -20 °C. La sangre se obtuvo de esta manera después de dos, cuatro y seis semanas de tratamiento. Después de la recolección de sangre a las seis semanas, los animales se sacrificaron por dislocación cervical. Se obtuvo sangre adicional para la preparación de plasma mediante punción cardíaca, y la sangre se colocó en tubos Microtainer. Se extirparon el cerebro, la médula espinal, las glándulas suprarrenales, los testículos y el hígado y se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido para futuros análisis.

Resultados

Una cohorte inicial de 16 ratones se aleatorizó 3:1 para recibir el compuesto 3 o el placebo, una vez al día durante seis semanas. Los resultados de esta cohorte inicial se presentan en la Figura 6 y se resumen en la Tabla 4. Los ratones que recibieron el compuesto 3 demostraron reducciones rápidas en los niveles de C26:0-LPC en sangre completa en tan sólo dos semanas después del inicio de la administración. Los animales tratados continuaron experimentando disminuciones progresivas en C26:0-LPC a lo largo de las seis semanas. En comparación, los animales de control no demostraron reducciones en la media de C26:0-LPC en ningún punto temporal. Después del período de tratamiento de seis semanas, los animales que recibieron el compuesto 3 demostraron una reducción del 40 % en los niveles de C26:0-LPC en sangre completa con relación a los controles de vehículo ($p < 0,0001$).

Tabla 4. Niveles medios en sangre de C26:0-LPC

Semana	Niveles de C26:0-LPC (μM)		
	2	4	6
Vehículo	0,268	0,311	0,214
Compuesto 3	0,262	0,276	0,356
Diferencia en % frente al vehículo	0 %	-11 %	-40 %
Valor de p (frente al vehículo)	NS	NS	<0,0001
Diferencia en cambio medio a partir del valor inicial	-0,052	-0,081	-0,188

Se obtuvieron resultados similares con otras mediciones de VLCFA-LPC; se observaron reducciones altamente significativas estadísticamente en los niveles medios de C20:0-, C22:0- y C24:0-LPC.

Basado en los resultados alentadores de la cohorte inicial, se evaluó una segunda cohorte más grande. Se asignaron aleatoriamente un total de 20 ratones en relación 1:1 para recibir diariamente el compuesto 3 o el vehículo, mediante administración intraperitoneal, durante seis semanas.

Los resultados de la segunda cohorte confirmaron los datos iniciales: los ratones tratados demostraron reducciones significativas y progresivas en los niveles de VLCFA en sangre completa con relación a los controles. La Figura 7 muestra la evolución temporal de los cambios en los niveles de C26:0-LPC a lo largo del tratamiento. Los animales que recibieron el compuesto 3 demostraron una disminución estadísticamente significativa en los VLCFA, tanto en términos de comparación con el vehículo en la semana 6, como en términos de cambio a partir del valor inicial (ver la Figura 8 y la Tabla 5). Para los otros VLCFA analizados (C20:0, C22:0, C24:0) se observaron cambios similares. Curiosamente, se observó en esta cohorte un efecto vehículo que no se observó en el experimento anterior. Esto podría ser el resultado de la naturaleza lipídica del vehículo, a través de un mecanismo similar al observado con agentes tales como el aceite de Lorenzo.

Los animales que recibieron el compuesto 3 demostraron una reducción de aproximadamente 0,11 μM en los niveles de C26:0-LPC en sangre completa después de seis semanas de tratamiento (Figura 8). El cambio a partir del valor inicial fue significativo en las semanas cuatro y seis. Con relación a los animales tratados con el vehículo, el tratamiento con el compuesto 3 condujo a una reducción del 52 % en C26:0-LPC a las seis semanas ($p < 0,005$, Tabla 5).

Tabla 5: Cambio medio de los mínimos cuadrados a partir del valor inicial de C26:0-LPC en sangre completa en ratones tratados con el compuesto 3 frente al vehículo

	VLCFA-LPC (μM)		
Semana	2	4	6
Vehículo	-0,0052	-0,036	-0,076
compuesto 3	-0,021	-0,096	-0,12
Valor de p (frente al vehículo)	NS	<0,01	<0,005

Durante el estudio con la segunda cohorte, se obtuvo sangre como se describió en la sección de Métodos. En el punto temporal de la sexta semana, se recolectó suficiente sangre para permitir los análisis de VLCFA en plasma en las semanas dos, cuatro y seis. Los resultados de los análisis del plasma se presentan en la Figura 7 y la Tabla 6. Muchos consideran que el plasma es una medida más confiable de los niveles de VLCFA, debido a la menor interferencia analítica de otros analitos, así como también a la menor variabilidad de las mediciones.

Como se muestra en la Figura 9 y la Tabla 6, la exposición al compuesto 3 condujo a reducciones en una amplia gama de VLCFA, que incluye C26:0, C24:0, C22:0 y C20:0. Estos efectos fueron altamente significativos estadísticamente con relación a los ratones tratados con el vehículo, y sirvieron para confirmar las observaciones en la sangre completa, así como también los datos iniciales generados en la primera cohorte de tratamiento. Curiosamente, una tendencia hacia una disminución del impacto sobre los analitos de cadena más larga puede sugerir que el efecto del compuesto 3 en los VLCFA de cadena más corta da como resultado una reducción en el fondo de sustrato para las enzimas elongasas.

Tabla 6: Por ciento de cambio en los niveles plasmáticos medios de LPC de ratones tratados con el compuesto 3 frente al vehículo en la semana 6.

	VLCFA-LPC (μM)			
	C26:0	C24:0	C22:0	C20:0
Vehículo	0,29	1,44	0,35	1,63
compuesto 3	0,20	1,14	0,20	0,76
Diferencia en %	-29 %	-21 %	-43 %	-54 %
valor de p	<0,0001	<0,005	<0,0001	<0,0001

Discusión

El tratamiento de ratones con desactivación génica de ABCD1 con el compuesto 3 durante seis semanas dio como resultado una reducción de todos los analitos VLCFA-liso-PC medidos en este experimento. Las diferencias entre los animales tratados con el compuesto 3 y los tratados con el vehículo en el analito clave C26:0-LPC fueron significativas en los puntos temporales de cuatro y seis semanas, y los efectos se observaron tanto en sangre completa como en plasma. La respuesta al compuesto 3 pareció ser progresiva; las diferencias entre los efectos del tratamiento y del vehículo sobre C26:0-LPC aumentaron generalmente a lo largo del estudio.

También se observaron reducciones significativas en el cambio a partir de los análisis iniciales. El tratamiento con el compuesto 3 condujo a reducciones significativas a partir del valor inicial en los VLCFA en sangre completa con relación al vehículo en los puntos temporales de cuatro y seis semanas. Además del efecto progresivo del tratamiento, las diferencias con relación al vehículo se volvieron estadísticamente más significativas con el tiempo.

La exposición al compuesto 3 dio como resultado amplios efectos sobre los niveles de VLCFA. Después de seis semanas de tratamiento, se observaron reducciones significativas en C20:0-, C22:0- y C24:0-LPC. Una tendencia hacia efectos mayores sobre las longitudes de cadena más cortas de VLCFA puede sugerir un agotamiento del fondo de sustratos para las elongasas, lo que conduce potencialmente a mayores reducciones en los VLCFA de cadena más larga, tales como C26:0, con el tiempo.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

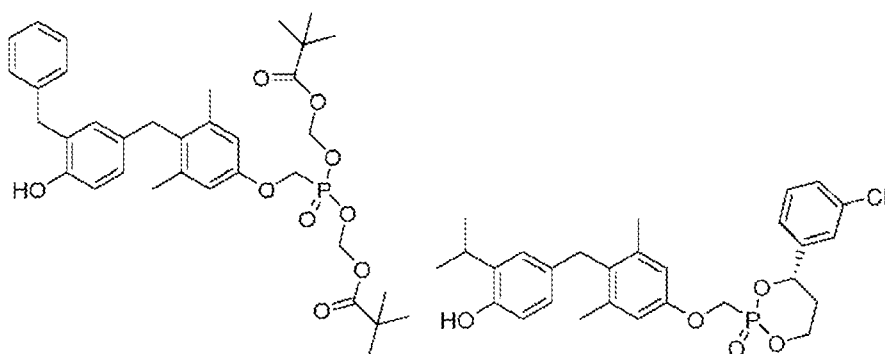
55

60

65

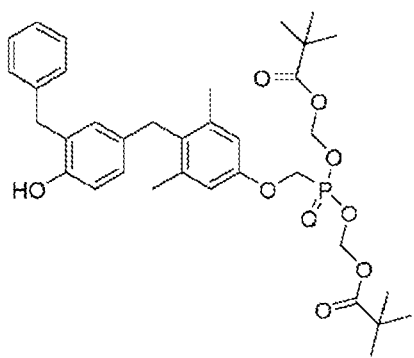
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



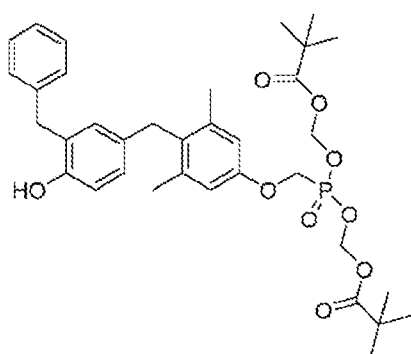
o una sal o éster del mismo
para su uso en el tratamiento de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.

2. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es

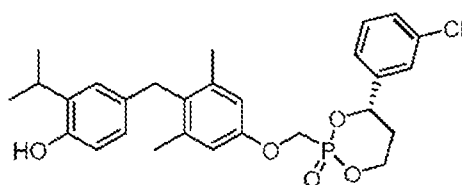


o una sal o éster del mismo.

3. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es

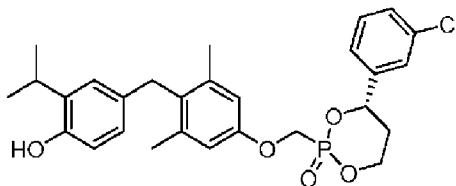


4. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



o una sal o éster del mismo.

5. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto es



6. El compuesto para el uso de cualquier reivindicación anterior, en donde el compuesto se administra a una dosis de 5 mg/día.
7. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto se administra a una dosis de 10 mg/día.
8. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto se administra a una dosis entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg por día.
9. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto se administra diariamente.
10. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto se administra a una dosis de 10 mg cada dos días.
11. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto se administra a una dosis de 15 mg cada dos días.
12. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto se administra a una dosis entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg cada dos días.
13. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto se administra cada dos días.
14. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 10 o 11, en donde el compuesto se administra de manera intermitente durante tres meses seguido de un período de tiempo de un mes en el que no se administra el compuesto.

Figura 1

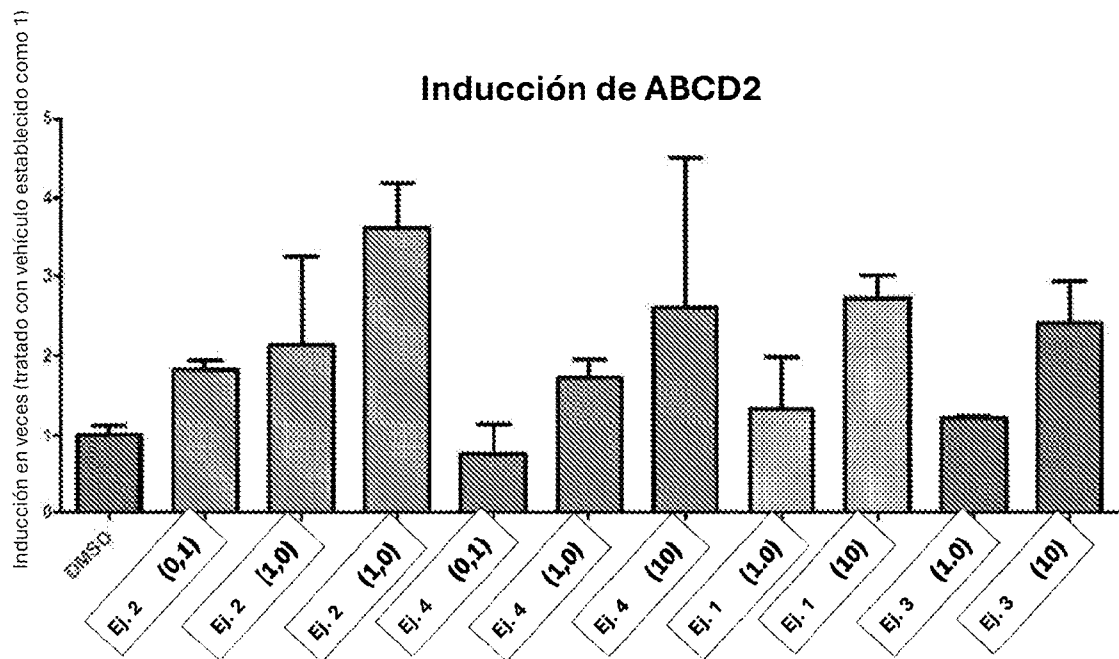


Figura 2

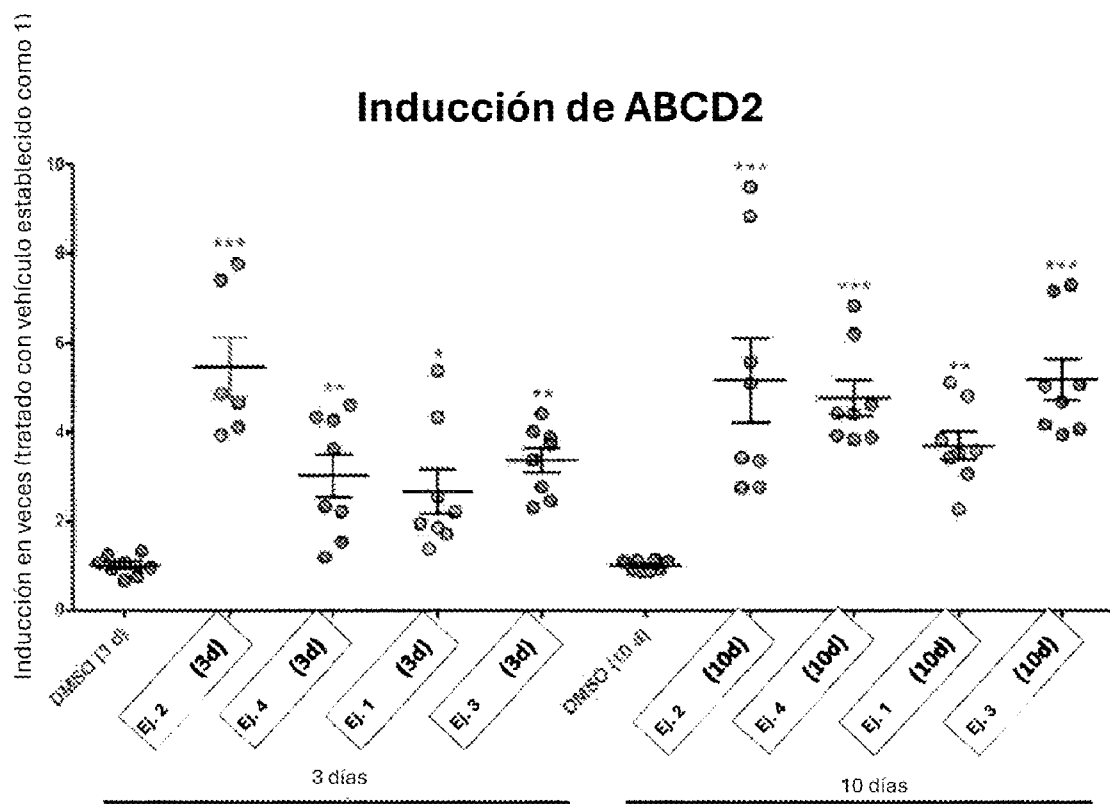


Figura 3

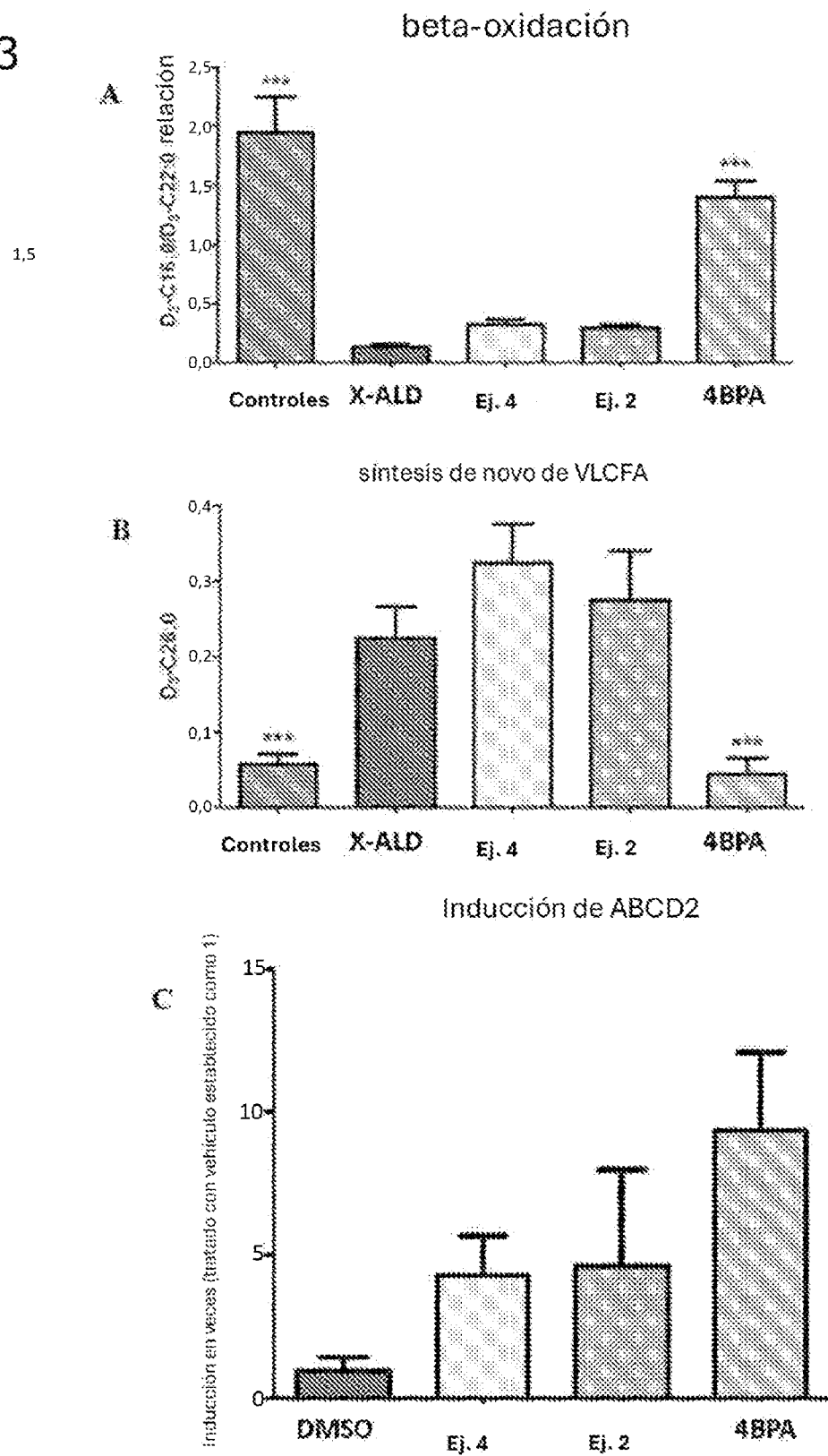


Figura 4

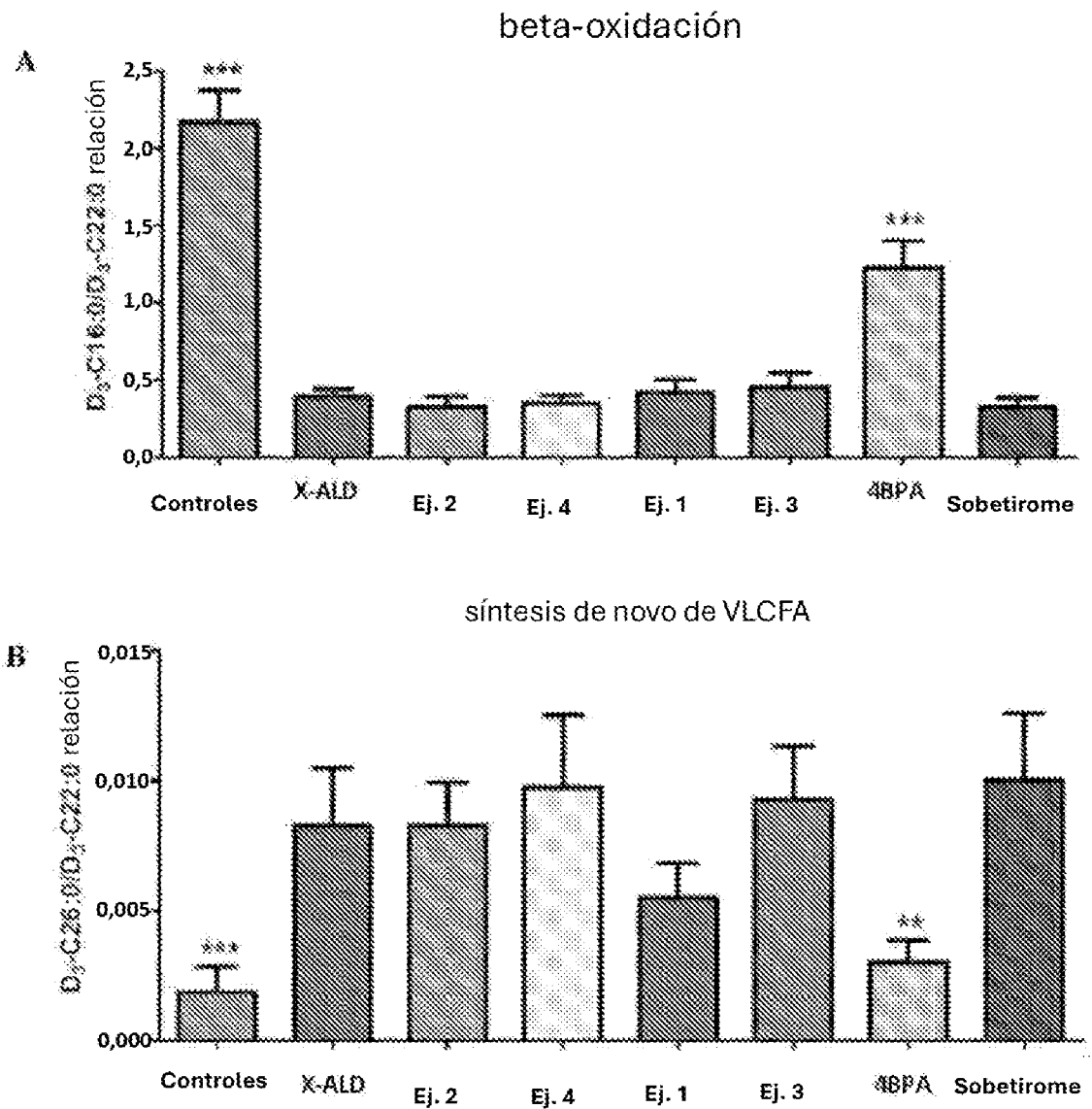


Figura 5

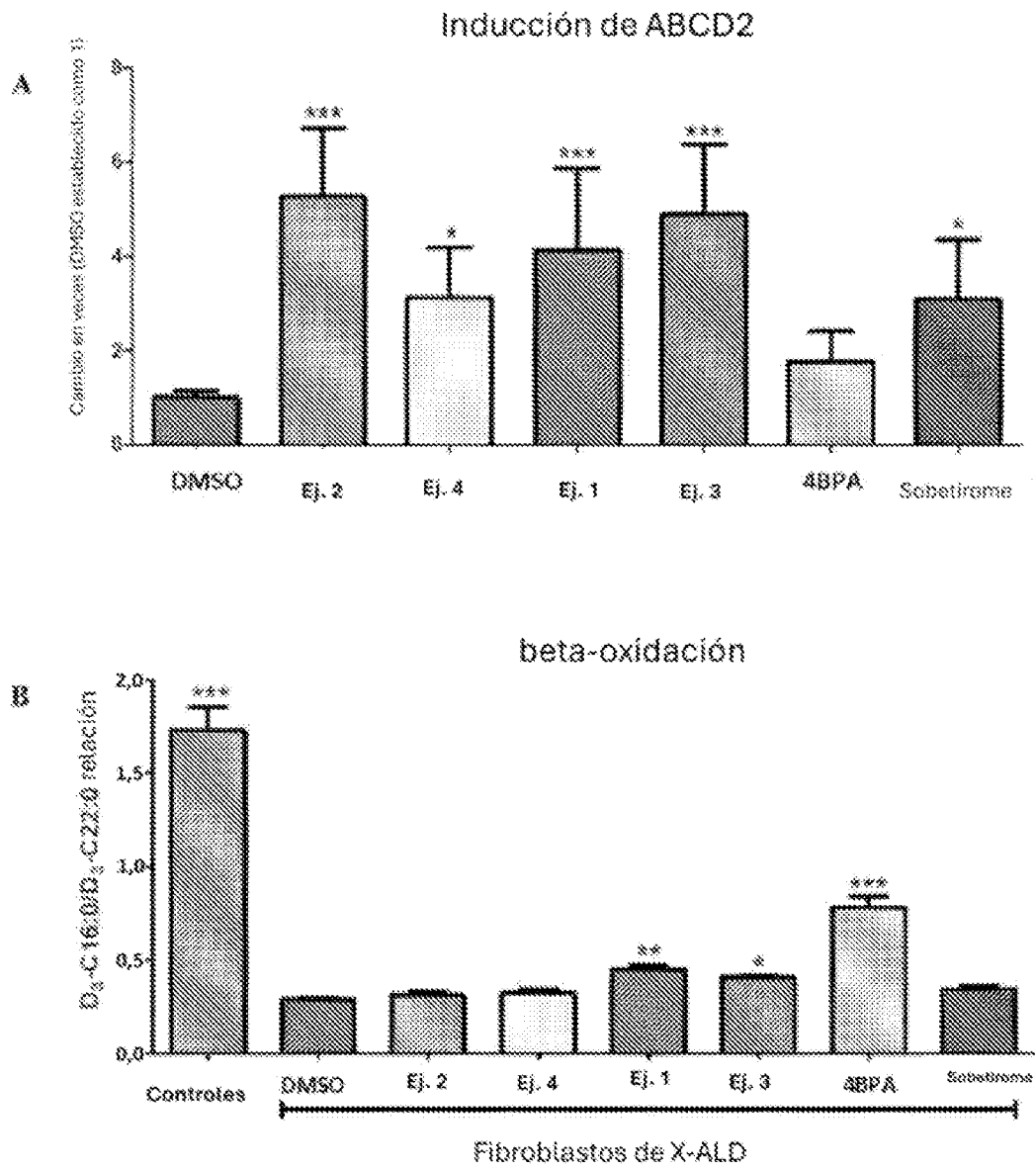


Figura 5 (continuación)

c

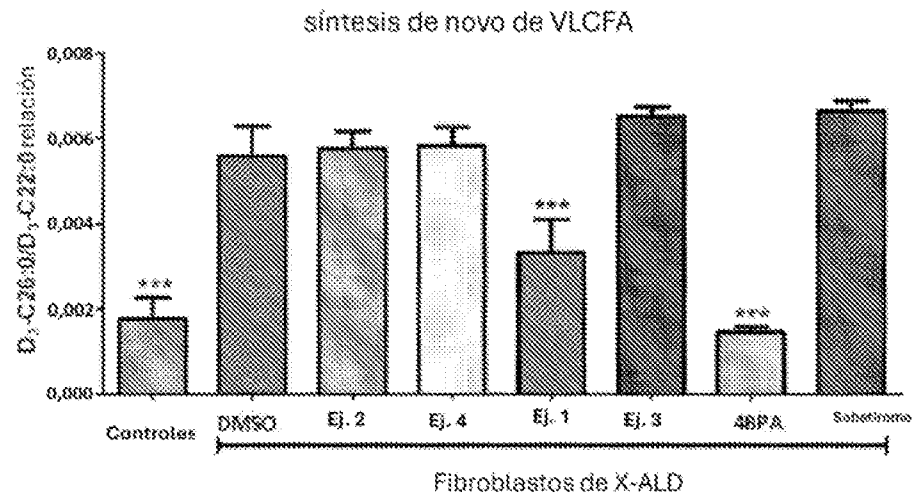


Figura 6

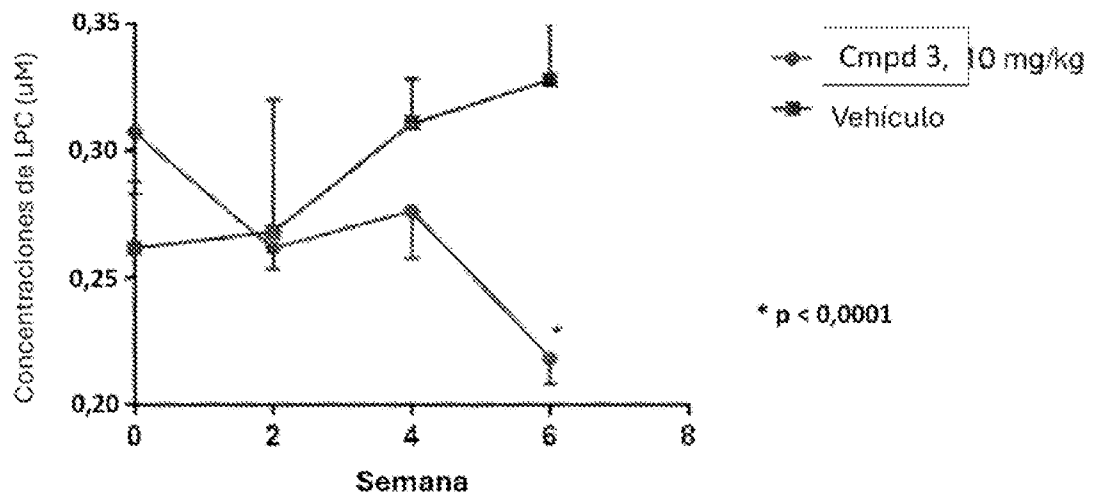


Figura 7

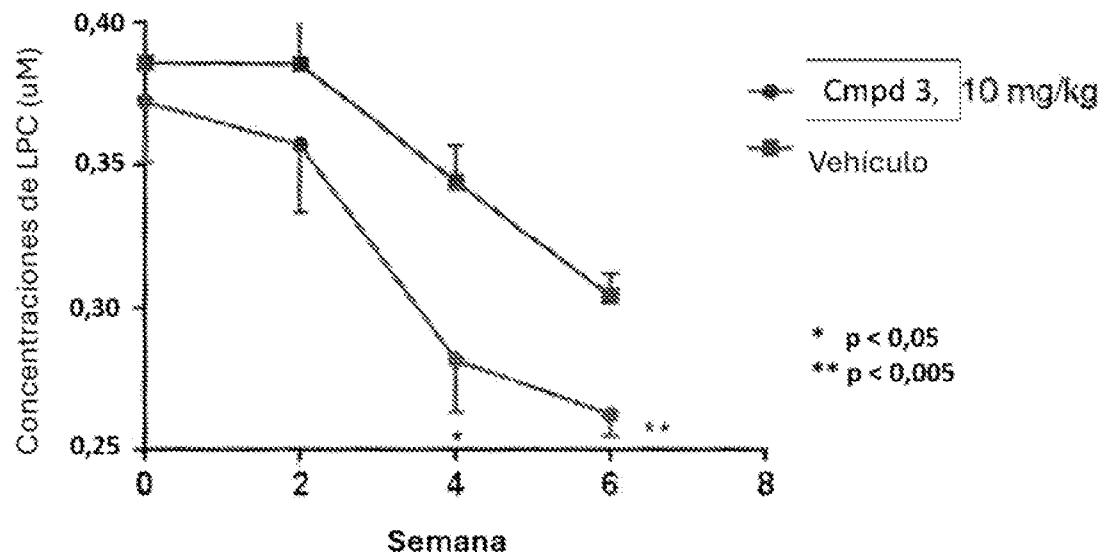


Figura 8

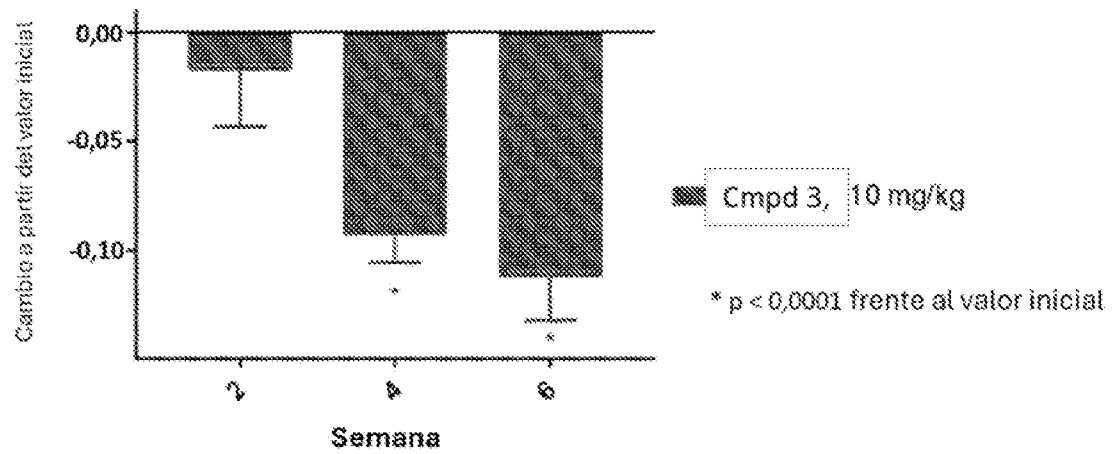


Figura 9

