



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 978 871**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/513 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2015 PCT/US2015/055487**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16061195**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2015 E 15851238 (4)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024 EP 3206692**

④ Título: Tratamiento de la esteatosis hepática usando antagonistas de los receptores de glucocorticoides y de mineralocorticoides

⑩ Prioridad:

15.10.2014 US 201462064358 P
15.12.2014 US 201462092041 P

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2024

⑦ Titular/es:

CORCEPT THERAPEUTICS INCORPORATED (100.0%)
149 Commonwealth Drive
Menlo Park, CA 94025, US

⑦ Inventor/es:

BELANOFF, JOSEPH K.;
HUNT, HAZEL;
MEIJER, ONNO C. y
VAN DEN HEUVEL, JOSE

⑦ Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 978 871 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

Tratamiento de la esteatosis hepática usando antagonistas de los receptores de glucocorticoides y de mineralocorticoides

5

Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad respecto de la solicitud provisional de Patente de los Estados Unidos N.º 62/092.041, presentada el 15 de diciembre de 2014 y la solicitud provisional de patente de Estados Unidos N.º 62/064.358, presentada el 15 de octubre de 2014.

10

Antecedentes de la invención

Los trastornos hepáticos se pueden clasificar en diferentes grupos de enfermedades, tales como la esteatosis hepática inducida por el alcohol (AFLD), la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), hepatopatías relacionadas con drogas o alcohol, enfermedades víricas, hepatopatías inmunomedidas, hepatopatías metabólicas y complicaciones asociadas con insuficiencia hepática y/o trasplante de hígado. La esteatosis hepática no alcohólica es un trastorno hepático común con características histológicas similares a las de la esteatosis hepática inducida por el alcohol, en personas que consumen poco o nada de alcohol. La esteatosis hepática se debe a una retención anormal de lípidos (grasas) dentro de los hepatocitos.

Los tratamientos eficaces para AFLD y NAFLD siguen siendo insuficientes. Hasta la fecha, no se ha establecido ningún tratamiento terapéutico farmacológico para estos pacientes. Existe la necesidad de nuevas opciones terapéuticas para tratar la esteatosis hepática.

20

En la mayoría de las especies, incluyendo el ser humano, el glucocorticoide fisiológico es cortisol (hidrocortisona). Los glucocorticoides se secretan en respuesta a ACTH (corticotropina), que muestra tanto variaciones en el ritmo circadiano como elevaciones en respuesta a sobrecarga y alimentos. Los niveles de cortisol son sensibles en unos minutos a muchas sobrecargas físicas y fisiológicas, incluyendo traumatismos, cirugía, ejercicio, ansiedad y depresión.

El cortisol es un esteroide y actúa uniéndose a un receptor intracelular de glucocorticoides (GR). En el ser humano, los receptores de glucocorticoides están presentes en dos formas: un ligando de unión a GR-alfa de 777 aminoácidos; y, una isoforma GR-beta que carece de los 50 restos carboxi terminales. Como estos incluyen el dominio de unión a ligando, GR-beta no puede unirse al ligando natural y está constitutivamente localizado en el núcleo. El GR también es conocido como el GR II.

25

El cortisol y otros glucocorticoides también pueden actuar sobre el receptor de mineralocorticoides (MR), en cuyo caso se les conoce como antagonistas de mineralocorticoides o del receptor de mineralocorticoides (MRA). El receptor de mineralocorticoides regula principalmente la concentración de sal en el cuerpo. El MR puede tener una afinidad sustancialmente igual por los mineralocorticoides y los glucocorticoides.

30

Los efectos biológicos del cortisol, incluyendo los causados por hipercortisoolemia, pueden modularse a nivel de GR usando moduladores de receptor, tales como agonistas, agonistas parciales y antagonistas. Varias clases diferentes de agentes pueden bloquear los efectos fisiológicos de la unión GR-agonista. Estos antagonistas incluyen composiciones que, por unión a GR, bloquean la capacidad de un agonista de unirse de forma eficaz a y/o activar el GR. Uno de dichos antagonistas de GR conocidos, mifepristona, se ha encontrado que es un agente antiglucocorticoide eficaz en seres humanos (Bertagna (1984) J. Clin. Endocrinol. Metab. 59:25). La mifepristona se une al GR con alta afinidad, con una constante de disociación (K_d) de 10^{-9} M (Cadepond (1997) Annu. Rev. Med. 48:129).

35

Ray et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 4901-4905 describe el descubrimiento y optimización de moduladores del receptor de glucocorticoides no esteroideos que son pirimidindionas 5-bencilo, 6-amino sustituidas, útiles para tratar la depresión. Hunt et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 7376-7380 describe el descubrimiento de un antagonista de GR no esteroideo de fórmula (Id) con actividad sobre la función de la insulina. Wada et al, Endocrinology (2010), 151(5) 2040-2049 describe la actividad de un antagonista del receptor de mineralocorticoides, espironolactona, en un modelo en ratón de esteatosis hepática no alcohólica. El documento WO 2003/105838 describe la modulación del metabolismo de los glucocorticoides, en particular, relacionado con la modulación de la actividad funcional del receptor de glucocorticoides por productos de degradación metabólica reducidos en 5α de los glucocorticoides. El documento US 2007/0066557 describe compuestos, composiciones y métodos para modular la expresión del receptor de glucocorticoides; y usos de dichos compuestos para la modulación de la expresión del receptor de glucocorticoides y para el tratamiento de enfermedades. El documento US 2013/0072486 describe, dentro de una clase de derivados de pirimidindiona ciclohexilo, compuestos de fórmula (Id) como antagonistas del receptor de glucocorticoides. Los compuestos del documento US 2013/0072486 se pueden usar en el tratamiento de afecciones tales como trastornos psicóticos, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares e hipertensión.

40

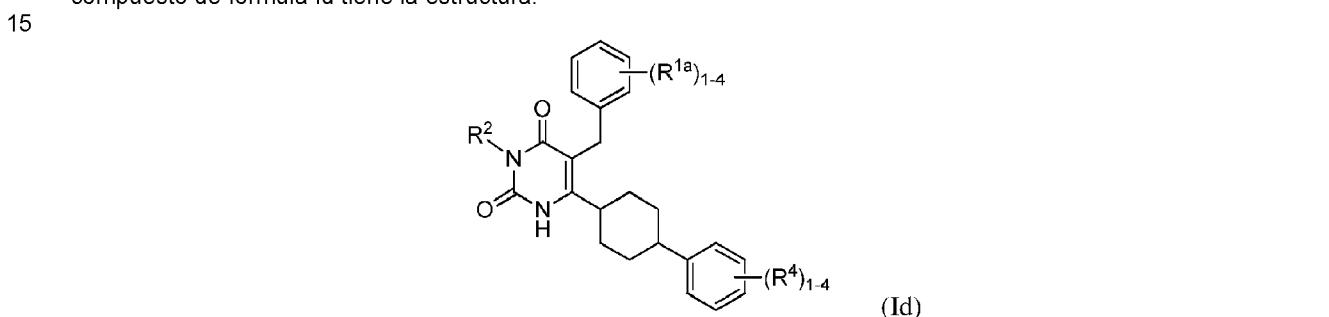
Además del cortisol, los efectos biológicos de otros esteroides pueden modularse a nivel de GR usando moduladores

de receptor, tales como agonistas, agonistas parciales y antagonistas. Cuando se administran a sujetos que lo necesitan, los esteroides pueden proporcionar los efectos terapéuticos deseados, por ejemplo, estimulando la transrepresión del receptor de glucocorticoides, así como efectos secundarios negativos, por ejemplo, por transactivación crónica del receptor de glucocorticoides.

5 Lo que se necesita en la técnica son nuevas composiciones y métodos para modular los receptores GR para tratar la esteatosis hepática. Sorprendentemente, la presente invención cumple estas y otras necesidades.

Breve sumario de la invención

10 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula Id para su uso en un método para tratar esteatosis hepática, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula Id, tratando de este modo la esteatosis hepática, en donde el compuesto de fórmula Id tiene la estructura:



en donde

20 cada R^{1a} es independientemente H, alquilo C₁₋₆, halógeno o haloalquilo C₁₋₆;
 R² es H o alquilo C₁₋₆; y
 cada R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, halógeno o haloalquilo C₁₋₆;
 o es una sal del mismo.

25 **Breve descripción de los dibujos**

La **figura 1** muestra el porcentaje de grasa (gotitas de lípidos) en hígados teñidos con Oil Red O de ratones que recibieron una dieta rica en grasas y el compuesto 1 (60 mg/kg/día) en relación con ratones de control que recibieron una dieta rica en grasas y vehículo.

30 La **figura 2A y 2B** muestran la tinción con Oil Red O de gotitas de lípidos de hígados de un ratón que recibió una dieta rica en grasas ("HF") y el compuesto 1 (figura 2A) y un ratón de control que recibió una dieta rica en grasas y vehículo (figura 2B).

35 La **figura 3** muestra el porcentaje de grasa (gotitas de lípidos) en hígados teñidos con Oil Red O de ratones que recibieron una dieta rica en grasas y mifepristona o compuesto 1 (60 mg/kg/día) en relación con ratones de control que recibieron una dieta rica en grasas y vehículo. * p<0,05 "Compuesto 1" en comparación con "CTRL"

40 La **figura 4** muestra los niveles de triglicéridos en el hígado de ratones que recibieron una dieta normal (el grupo "PIENSO"), ratones que recibieron una dieta rica en grasas durante 3 semanas (el grupo "HF-3semanas"), ratones que recibieron una dieta rica en grasas durante 6 semanas (el grupo "HF-6semanas"), ratones que recibieron una dieta rica en grasas y el compuesto 1 durante 6 semanas (el grupo "HF+118335-6semanas"), y ratones que recibieron una dieta rica en grasas durante 6 semanas con administración del compuesto 1 sólo durante las últimas 3 semanas (el grupo "HF-118335 rev"). ** p<0,01 en comparación con "PIENSO"; # p<0,05 en comparación con "HF-6semanas"; ## p<0,01 en comparación con "HF-6semanas".

Descripción detallada

I. General

50 La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para el tratamiento de la esteatosis hepática mediante la administración de un compuesto de la presente invención a un paciente que padece una esteatosis hepática. Sin quedar ligado a teoría alguna, contrariamente al entendimiento aceptado en la técnica de que los compuestos para su uso en la presente invención se unen específicamente al receptor de glucocorticoides, el tratamiento de la esteatosis hepática en la presente invención se logra mediante la unión a los receptores tanto de glucocorticoides como de mineralocorticoides, en lugar de unirse específicamente al receptor de glucocorticoides

sobre otros receptores nucleares tales como el receptor de mineralocorticoides y el receptor de progesterona.

II. Definiciones

- 5 Las abreviaturas utilizadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de los campos químico y biológico.
- 10 Cuando los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, estas también incluyen los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.
- 15 "Alquilo" se refiere a un radical lineal o ramificado, saturado, alifático que tiene el número de átomos de carbono indicado. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, etc.
- 20 "Alquieno" se refiere a un alquieno de cadena lineal o ramificada de 1 a 7 átomos de carbono, es decir, un radical hidrocarbonado divalente de 1 a 7 átomos de carbono; por ejemplo, siendo el alquieno de cadena lineal el radical bivalente de fórmula $-(\text{CH}_2)_n-$, donde n es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7. Preferentemente alquieno representa alquieno de cadena lineal de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, una cadena de metileno, etileno, propileno o butileno, o la cadena de metileno, etileno, propileno o butileno monosustituida por alquilo C₁-C₃ (preferentemente metilo) o disustituida en el mismo o diferentes átomos de carbono por alquilo C₁-C₃ (preferentemente metilo), siendo el número total de átomos de carbono hasta 7 inclusive. Un experto en la técnica apreciará que un único carbono del alquieno puede ser divalente, tal como en $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n\text{CH}_3)-$, en donde n = 0-5.
- 25 "Alquenilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene al menos un enlace doble. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, vinilo, propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, isopentenilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 1,5-hexadienilo, 2,4-hexadienilo o 1,3,5-hexatrienilo. Los grupos alquenilo también pueden tener de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 3 a 4, de 3 a 5, de 3 a 6, de 4 a 5, de 4 a 6 y de 5 a 6 carbonos. Los grupos alquenilo normalmente son monovalentes, pero pueden ser divalentes, tal como cuando el grupo alquenilo une dos restos entre sí.
- 30 "Alquinilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene al menos un enlace triple. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, isobutinilo, sec-butinilo, butadiinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, isopentinilo, 1,3-pentadiinilo, 1,4-pentadiinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 1,3-hexadiinilo, 1,4-hexadiinilo, 1,5-hexadiinilo, 2,4-hexadiinilo o 1,3,5-hexatriinilo. Los grupos alquinilo también pueden tener de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 3 a 4, de 3 a 5, de 3 a 6, de 4 a 5, de 4 a 6 y de 5 a 6 carbonos. Los grupos alquinilo normalmente son monovalentes, pero pueden ser divalentes, tal como cuando el grupo alquinilo une dos restos entre sí.
- 35 40 "Alcoxi" se refiere a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente que también lleva un sustituyente de oxígeno capaz de unirse covalentemente a otro hidrocarburo, por ejemplo, grupo metoxi, etoxi o *t*-butoxi.
- 45 "Halógeno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.
- 50 55 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente donde algunos o todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno. Halógeno (halo) representa preferentemente cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo. Por ejemplo, haloalquilo incluye trifluorometilo, fluorometilo, 1,2,3,4,5-pentafluorofenilo, etc. El término "perfluoro" define un compuesto o radical que tiene al menos dos hidrógenos disponibles sustituidos con flúor. Por ejemplo, perfluorometano se refiere a 1,1,1-trifluorometilo.
- 60 55 "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente donde algunos o todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno. "Haloalcoxi" pretende incluir monohaloalquil(oxi) y polihaloalquil(oxi).
- 65 "Alquilamina" se refiere a un grupo alquilo como se define dentro, que tiene uno o más grupos amino. Los grupos amino pueden ser primarios, secundarios o terciarios. La alquilamina puede estar además sustituida con un grupo hidroxi. Las alquilaminas útiles en la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, etilamina, propilamina, isopropilamina, etilendiamina y etanolamina. El grupo amino puede unir la alquilamina al punto de unión con el resto del compuesto, estar la posición omega del grupo alquilo, o unir entre sí al menos dos átomos de carbono del grupo alquilo. Un experto en la técnica apreciará que son útiles otras alquilaminas en la presente divulgación.
- "Cicloalquilo" se refiere a un conjunto de anillo monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico con puente, saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 3 a 12 átomos en el anillo, o el número de átomos indicado. Por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₈ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Cicloalquilo también

incluye norbornilo y adamantilo.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos que tiene de 3 miembros de anillo a aproximadamente 20 miembros de anillo y de 1 a aproximadamente 5 heteroátomos tales como N, O y S. También pueden ser útiles 5 heteroátomos adicionales, incluyendo, pero sin limitación, B, Al, Si y P. Los heteroátomos también pueden estar oxidados, tales como, pero sin limitación, -S(O)- y -S(O)₂. Por ejemplo, el heterociclo incluye, pero no se limita a, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, piperidinilo, indolinilo, quinuclidinilo y 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilo.

10 "Alquieno-heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que está unido a otro grupo mediante un alquieno. El heterocicloalquilo y el grupo al que está unido el heterocicloalquilo mediante un alquieno pueden estar unidos al mismo átomo o a un átomo diferente del alquieno.

15 "Arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente de hidrocarbono poliinsaturado, aromático que puede ser un solo anillo o varios anillos (preferentemente de 1 a 3 anillos), que están fusionados o unidos covalentemente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo y bencilo.

20 "Heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzoimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas anulares arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan entre el grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

30 Por razones de brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye anillos tanto arilo como heteroarilo, como se han definido anteriormente. Por tanto, el término "arilalquilo" está destinado a incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares), incluidos aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) ha sido reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares). Análogamente, el término "heteroarilalquilo" está 35 destinado a incluir aquellos radicales en los que un grupo heteroarilo está unido a un grupo alquilo.

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo") pretenden incluir formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. A continuación, se proporcionan ejemplos de sustituyentes para cada tipo de radical.

40 Los sustituyentes de los radicales alquilo y heteroalquilo (que incluyen aquellos grupos denominados a menudo alquieno, alquenilo, heteroalquieno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) pueden ser uno o más de una diversidad de grupos seleccionados entre, pero no limitados a: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R'R", -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR'R", -NR"C(O)R", -NR-C(NR'R'R")=NR", -NR-C(NR'R")=NR", -S(O)R', -S(O)R₂', -S(O)R'R", -NR(SO₂)R', -CN y -NO₂ en un número que varía entre cero y (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R", R''' y R'''' preferentemente se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi o grupos tioalcoxi o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la presente invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como un grupo R', R", R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R" pretende incluir, aunque no de forma limitativa, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Del anterior análisis de los sustituyentes, 55 un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir los grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ y similares).

60 Al igual que los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de, por ejemplo: halógeno, -OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R'R", -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR'R", -NR"C(O)R", -NR-C(NR'R'R")=NR", -NR-C(NR'R")=NR", -S(O)R', -S(O)R₂', -S(O)R'R", -NR(SO₂)R', -CN y -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi(C₁-C₄) y fluoroalquilo(C₁-C₄), en un número que varía entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R', R", R''' y R'''' preferentemente se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

Cuando un compuesto de la presente invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como un grupo R', R'', R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

5 Cuando dos sustituyentes están "opcionalmente unidos para formar un anillo", los dos sustituyentes están unidos covalentemente entre sí con el átomo o átomos a los que están unidos los dos sustituyentes para formar un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

10 "Sal" se refiere a sales de ácidos o bases de los compuestos usados en los métodos de la presente invención. Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de ácido mineral (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, y similares), sales de ácido orgánico (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares), sales de amonio cuaternario (yoduro de metilo, yoduro de etilo, y similares). Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Se puede encontrar más información sobre las sales farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, 15 Pa., 1985.

"Hidrato" se refiere a un compuesto que está complejado a al menos una molécula de agua. Los compuestos usados en los métodos de la presente invención pueden estar complejados con de 1 a 10 moléculas de agua.

20 "Isómeros" se refiere a compuestos con la misma fórmula química pero que son estructuralmente distinguibles.

"Tautómero" se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma a otra.

25 "Excipiente farmacéuticamente aceptable" y "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda en la administración de un agente activo y en la absorción por parte de un sujeto, y puede incluirse en las composiciones de la presente invención sin que produzcan un efecto toxicológico significativamente adverso en el paciente. Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, solución de Ringer lactada, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, cargas, disgregantes, 30 lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, aromas y colores, y similares. Un experto en la técnica reconocerá que son útiles otros excipientes farmacéuticos en la presente invención.

35 "Tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo, tal como atenuación; remisión; disminución de los síntomas o creación de la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; ralentización de la tasa de degeneración o disminución; hacer que el punto final de degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental del paciente. El tratamiento o mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos, y/o evaluación psiquiátrica.

40 "Receptores nucleares" se refiere a una clase de proteínas responsables de detectar y responder a las hormonas esteroideas y tiroideas, así como hormonas y compuestos sintéticos. Hay varias subfamilias, incluyendo similares al receptor de hormona tiroidea, similar al receptor de retinóide X, similar al receptor de estrógenos y similar al factor IB de crecimiento nervioso, entre otras. La subfamilia similar al receptor de estrógeno incluye las familias receptor de estrógeno, receptor relacionado con estrógenos y receptores de 3-cetosteroideos. La familia de receptores de 3-cetosteroideos incluye numerosos receptores tales como, pero sin limitación, el receptor de glucocorticoides (GR), el receptor de mineralocorticoides (MR), el receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR) y el receptor de andrógenos (AR).

50 "Receptor de glucocorticoides" ("GR") se refiere a una familia de receptores intracelulares que se unen específicamente a cortisol y/o análogos de cortisol. El receptor de glucocorticoides también se conoce como el receptor de cortisol. La expresión incluye isoformas de GR, GR recombinante y GR mutado. "Receptor de glucocorticoides" ("GR") se refiere al GR de tipo II que se une específicamente al cortisol y/o análogos de cortisol tales como dexametasona (Véase, por ejemplo, Turner y Müller, J Mol Endocrinol 1 de octubre de 2005 35 283-292). Las constantes de inhibición (K_i) para los compuestos utilizados en la presente invención contra los receptores nucleares humanos están entre 0,0001 nM y 1000 nM; preferentemente entre 0,0005 nM y 10 nM, y lo más preferentemente entre 0,001 nM y 1 nM.

55 "Modulación de un receptor de nuclear" se refiere a métodos para ajustar la respuesta de un receptor de glucocorticoides hacia glucocorticoides, antagonistas, agonistas y agonistas parciales de glucocorticoides, así como un receptor de mineralocorticoides hacia mineralocorticoides, antagonistas, agonistas y agonistas parciales de MR. Los métodos incluyen poner en contacto un GR y MR con una cantidad eficaz de un antagonista, un agonista, o un agonista parcial y detectar un cambio en la actividad de GR, o actividad de GR y MR.

60 "Modulador de receptor nuclear" se refiere a cualquier composición o compuesto que modula la unión de un agonista del receptor de glucocorticoides (GR), tal como cortisol o análogos de cortisol, sintéticos o naturales, a un GR, además de modular la unión de un agonista de MR, tales como aldosterona, o análogos de la misma, a un MR. La modulación

puede incluir inhibir (antagonizar) parcial o completamente la unión de un agonista de GR a un GR, y/o un agonista de MR a un MR.

5 "Antagonizar" se refiere al bloqueo de la unión de un agonista a una molécula receptora o a la inhibición de la señal producida por un receptor-agonista. Un antagonista de receptor bloquea o atenúa las respuestas mediadas por el agonista.

10 "Antagonista del receptor de glucocorticoides" se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe parcial o completamente (antagoniza) la unión de un agonista del receptor de glucocorticoides (GR), tal como cortisol o análogos de cortisol, sintéticos o naturales, a un GR.

15 "Antagonista específico del receptor de glucocorticoides" o "antagonista específico del receptor de mineralocorticoides" se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un GR y/o un MR a un agonista. Por "específico", se entiende que el fármaco se une preferentemente al GR y/o MR en lugar de a otros receptores nucleares, tales como el receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PR) o el receptor de andrógenos (AR).

20 "Receptor de mineralocorticoides" se refiere a una familia de receptores intracelulares que se unen a mineralocorticoides tales como la aldosterona y glucocorticoides tales como el cortisol, con afinidad sustancialmente igual. El receptor de mineralocorticoides (MR) también se conoce como receptor de aldosterona o subfamilia 3 de receptores nucleares, grupo C, miembro 2, (NR3C2). El MR pertenece a la familia de receptores citosólicos. El MR es activado por mineralocorticoides tales como la aldosterona y su precursora la desoxicorticosterona, así como por glucocorticoides, como el cortisol.

25 "Antagonista del receptor de mineralocorticoides" se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe parcial o completamente (antagoniza) la unión de un agonista del receptor de mineralocorticoides (MR), tales como aldosterona o análogos de aldosterona, sintéticos o naturales, a un MR.

30 "Paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo vivo que padece o es propenso a una afección que puede tratarse por la administración de una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento. Los ejemplos no limitantes incluyen seres humanos, otros mamíferos y otros animales no mamíferos.

35 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente funcional conjugado o de una composición farmacéutica útil para tratar o mejorar una enfermedad o afección identificada, o para mostrar un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto puede detectarse por cualquier método de ensayo conocido en la técnica.

40 Los términos "un", "una", o "un(a)", cuando se usan en referencia a un grupo de sustituyentes o "grupo sustituyente" en el presente documento, significan al menos uno. Por ejemplo, cuando un compuesto está sustituido con "un" alquilo o arilo, el compuesto está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo y/o al menos un arilo, en donde cada alquilo y/o arilo es opcionalmente diferente. En otro ejemplo, donde un compuesto está sustituido con "un" grupo sustituyente, el compuesto está sustituido con al menos un grupo sustituyente, en donde cada grupo sustituyente es opcionalmente diferente.

45 "Esteatosis hepática" se refiere a una enfermedad o afección patológica causada por, al menos en parte, depósitos anómalos de lípidos hepáticos. La esteatosis hepática incluye, por ejemplo, esteatosis hepática alcohólica, esteatosis hepática no alcohólica y esteatosis hepática aguda del embarazo. La esteatosis hepática puede ser, por ejemplo, esteatosis macrovesicular o esteatosis microvesicular.

50 "Hepatopatía alcohólica" o "ARLD" se refiere a enfermedades del hígado que son total o parcialmente, causadas por, o atribuibles a, consumo excesivo de alcohol. Existen cuatro tipos principales de ARLD, esteatosis hepática alcohólica (AFL, un subtipo de esteatosis hepática), esteatohepatitis alcohólica (ASH), cirrosis inducida por el alcohol y cáncer hepatocelular alcohólico. Como se usa en el presente documento, "consumo excesivo de alcohol" generalmente se refiere al consumo de más de aproximadamente 15 - 30 g/día de etanol.

55 Los efectos fisiológicos del consumo de alcohol sobre la función o enfermedad hepática dependen de una variedad de factores genéticos y no genéticos que modifican tanto la susceptibilidad individual como la evolución clínica de ARLD. Por tanto, en ciertos pacientes, ARLD puede desarrollarse a tasas mucho más bajas de consumo de alcohol, incluyendo un consumo de al menos aproximadamente 12 g/día, 15 g/día, 20 g/día, 25 g/día o más. Es más, se entiende que en algunos pacientes, las estimaciones del consumo diario de alcohol son un valor promedio que incluye períodos de consumo excesivo de alcohol y períodos de poco o ningún consumo de alcohol. Dicho valor promedio puede incluir un promedio de consumo de alcohol durante al menos aproximadamente una semana, dos semanas, un mes, tres meses, seis meses, nueve meses, un año, 2, 3, 4 años o más. En algunos casos, la determinación de si una disfunción hepática es una ARLD se basa en la referencia a una variedad de factores que incluyen, pero no limitados a: la cantidad y el tipo de consumo de bebidas alcohólicas (por ejemplo, cerveza o licores); la duración del abuso de alcohol; patrones de conducta de consumo de alcohol (por ejemplo, consumo compulsivo de alcohol, beber sin consumo conjunto de alimentos, etc.); sexo; etnia; enfermedades coexistentes tales como síndrome metabólico o

diabetes, sobrecarga de hierro o infección por el virus de la hepatitis, marcadores genético; antecedentes familiares; los niveles de enzimas hepáticas; los niveles de citocinas proinflamatorias; análisis de expresión de genes o proteínas; o examen histopatológico del tejido o células del hígado.

- 5 El "trastorno hepático no relacionado con la ingestión excesiva de alcohol" es un trastorno hepático que se distingue de la ARLD. Por lo tanto, este trastorno se refiere a una amplia gama de hepatopatías que no son causadas por el consumo de alcohol. Por ejemplo, la hepatitis puede ser causada por una infección vírica. Un trastorno hepático causado por el consumo excesivo de alcohol y otros factores, se considera una ARLD en lugar de un trastorno hepático no relacionado con la ingestión excesiva de alcohol. En cambio, un trastorno hepático simplemente exacerbado por el consumo excesivo de alcohol se considera un trastorno hepático no relacionado con la ingestión excesiva de alcohol.
- 10

"Esteatosis hepática no alcohólica" o "NAFLD" se refiere a una esteatosis hepática caracterizada por la presencia de grasa (lípidos) en el hígado y sin inflamación o daño hepático sustancial. La NAFLD puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica y a continuación a cicatrización hepática avanzada o cirrosis irreversible.

- 15
- 15 "Esteatohepatitis no alcohólica" o "NASH" se refiere a una esteatosis hepática, que se parece a la esteatosis hepática alcohólica, pero se produce en personas que beben poco o nada de alcohol. La característica principal de la NASH es la grasa en el hígado, junto con inflamación y daño. La NASH puede provocar cirrosis, en la que el hígado queda permanentemente dañado y cicatrizado y ya no puede funcionar correctamente. Se puede determinar un diagnóstico diferencial de NASH frente a NAFLD mediante una biopsia hepática.
- 20

25 Las descripciones de los compuestos para su uso en la presente invención están limitadas por los principios de enlace químico conocidos para los expertos en la técnica. Por consiguiente, cuando un grupo puede sustituirse con uno o más de un número de sustituyentes, dichas sustituciones se seleccionan para cumplir con los principios de enlace químico y para dar compuestos que no son intrínsecamente inestables y/o que un experto en la técnica conocería que son inestables en condiciones ambientales, tales como condiciones acuosas, neutras o fisiológicas.

III. Esteatosis hepática

- 30 La esteatosis hepática (FLD, también conocida como hepatoesteatosis) es una afección hepática prevalente que se produce cuando los lípidos se acumulan en las células del hígado. La acumulación de lípidos provoca daño celular y hace que el hígado sea susceptible a mayores daños. La esteatosis hepática se caracteriza por la acumulación excesiva de grasa (lípidos) en las células del hígado, generalmente causada por la retención anormal de lípidos por las células del hígado (es decir, esteatosis). Además de la grasa, proteínas y agua son retenidas en los hepatocitos, lo que puede provocar un abombamiento de los hepatocitos. La acumulación de grasa en el hígado puede atribuirse a una perturbación de una de las siguientes etapas en el metabolismo lipídico de hepatocitos y adipocitos: (1) aumento del suministro de ácidos grasos libres al hígado; (2) aumento de la síntesis de ácidos grasos libres en el hígado; (3) disminución de la beta-oxidación de ácidos grasos; y (4) disminución de la síntesis o secreción de lipoproteínas de muy baja densidad. (Bacon *et al.*, Gastroenterology, 1994, 107:1103-1109).
- 40

40 La FLD puede surgir de varias fuentes, incluyendo el consumo excesivo de alcohol y trastornos metabólicos, tales como los asociados con resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión. La enfermedad es más prevalente en personas obesas o que tienen diabetes. En la esteatosis hepática inducida por el alcohol (AFL), inicialmente la grasa se acumula en las células del hígado, pero a continuación la enfermedad puede progresar a hepatitis alcohólica que hace que el hígado se hinche y se dañe si el individuo continúa consumiendo alcohol. El individuo también puede desarrollar cirrosis alcohólica o cicatrización del hígado que a su vez puede causar insuficiencia hepática. Los bebedores empedernidos pueden progresar de AFL a hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica con el tiempo.

- 50 La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) es un trastorno hepático con características histológicas de AFL pero en personas que consumen poco o nada de alcohol. Como la AFL, la NAFLD se debe a la retención anómala de grasas (lípidos) por parte de los hepatocitos. Otras esteatosis hepáticas pueden desarrollarse en un paciente con otros tipos de hepatopatías, tales como, pero sin limitación, hepatitis C vírica crónica (HCV), hepatitis B vírica crónica (VHB), hepatitis autoinmunitaria crónica (AIH), diabetes y enfermedad de Wilson. El hígado graso también puede estar asociado con indicaciones causadas por alteraciones en el metabolismo de los lípidos, tales como trastornos debidos a drogas, por ejemplo, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, gastroparesia y síndrome del intestino irritable), quimioterapia, cirugías gastrointestinales para la obesidad, desnutrición y defectos genéticos en las proteínas que procesan los lípidos.
- 55

60 En algunas realizaciones, la esteatosis hepática es hepatopatía alcohólica (ARLD) o esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD). En algunos casos, la hepatopatía alcohólica es la esteatosis hepática alcohólica (AFL), esteatohepatitis alcohólica (ASH) o cirrosis alcohólica. En algunos casos, la esteatosis hepática no alcohólica es la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o cirrosis no alcohólica.

A. Hepatopatía alcohólica (ARLD)

- 65
- 65 La hepatopatía alcohólica (ARLD) describe una familia de patologías hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas

- por el alcohol, incluyendo esteatosis hepática inducida por el alcohol (AFL), hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica. Prácticamente todas las personas que consumen mucho alcohol de forma crónica desarrollarán AFL. Adicionalmente, debido a la alta prevalencia de factores que complican la situación, tales como obesidad, diabetes y síndrome metabólico en la población general, muchas personas que no satisfacen los criterios de grandes consumidores crónicos de alcohol son susceptibles de desarrollar AFL.
- La AFL se puede diagnosticar mediante ecografía. Normalmente, el hígado de un paciente con AFL se presenta como "ecógeno", es decir, más denso de lo habitual para las ondas sonoras de imágenes. Además, el hígado normalmente está agrandado debido a la hinchazón y la presencia de grandes cantidades de grasa.
- La AFL también puede indicarse y, por tanto, diagnosticarse debido a, la presentación de uno o más síntomas o factores de riesgo (por ejemplo, obesidad, diabetes, hábito de beber, etc.). La esteatosis hepática puede presentar síntomas tales como fatiga, debilidad muscular, malestar abdominal, pérdida de peso y confusión. Sin embargo, la esteatosis hepática generalmente no presenta síntomas físicos evidentes. La esteatosis hepática también puede ir acompañada de, o preceder a, inflamación del hígado o fibrosis hepática. Los pacientes con esteatosis hepática generalmente presentan niveles elevados de enzimas hepáticas en suero. Es más, se alteran los niveles relativos de varias enzimas hepáticas. La AFL generalmente se presenta con un nivel sérico de aspartato aminotransferasa (AST) que es mayor que el nivel de alanina aminotransferasa (ALT). Esto se distingue de la esteatosis hepática no alcohólica, en la que la ALT es mayor que la AST.
- Hay cuatro factores patógenos principales para la AFL: (1) Mayor generación de NADH causada por la oxidación del alcohol, que favorece la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos e inhibe la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. (2) Incremento de la afluencia hepática de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo y de quilomicrones desde la mucosa intestinal. (3) Inhibición mediada por etanol de la actividad de la cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK), lo que da como resultado un aumento de la lipogénesis y una disminución de la lipólisis al inhibir el receptor α activado por proliferación de peroxisomas (PPAR α) y estimular la proteína de unión al elemento regulador de esteroles 1c (SREBP1c). Y, (4) Daño a las mitocondrias y microtúbulos por acetaldehído, lo que da como resultado una reducción de la oxidación de NADH y la acumulación de VLDL, respectivamente.
- El tratamiento exitoso de la AFL está indicado por la mejora de uno o más síntomas clínicos, de laboratorio o histopatológicos. Por ejemplo, el tratamiento exitoso puede estar indicado por una reducción en el volumen del hígado graso, por ejemplo, como lo demuestra el examen ecográfico. Como otro ejemplo, el tratamiento exitoso puede estar indicado por una reducción de uno o más síntomas clínicos tales como fatiga, debilidad o cese de la pérdida de peso. Como otro ejemplo, el tratamiento exitoso puede estar indicado por una normalización de los niveles de enzimas hepáticas o niveles relativos (por ejemplo, normalización de la proporción aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa).
- La hepatitis alcohólica o la esteatohepatitis alcohólica (ASH), es la siguiente fase de ARLD después de AFL. Así pues, la AFL es un requisito previo para el desarrollo de ASH. El diecisiete por ciento de todas las biopsias hepáticas de pacientes admitidos para desintoxicación del alcohol revelan ASH y el 40 % de los pacientes con cirrosis alcohólica también tienen ASH en un hígado cirrótico. El veinticinco por ciento de los pacientes desarrollan necrosis hepática excesiva con signos clínicos de insuficiencia hepática y encefalopatía hepática. En casos graves, la ASH puede causar daño hepático profundo, aumento de la resistencia al flujo sanguíneo y se asocia con un mal pronóstico. La mortalidad aguda de la ASH grave se sitúa entre aproximadamente el 15 % y el 25 %. La ASH se caracteriza por una inflamación del hígado. Diversos factores pueden contribuir al desarrollo de ASH, incluyendo: (1) efectos tóxicos inducidos por el acetaldehído; (2) generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la peroxidación lipídica resultante; (3) regulación positiva de citocinas proinflamatorias; y (4) función alterada de la vía ubiquitina-proteosoma.
- El acetaldehído se une a las proteínas y al ADN dando como resultado alteraciones funcionales y aductos proteicos. Estos aductos pueden activar el sistema inmunitario formando autoantígenos. El acetaldehído también induce daño a las mitocondrias y altera la función del glutatión, provocando estrés oxidativo y apoptosis.
- Las principales fuentes de ROS son el transporte de electrones mitocondrial dependiente de CYP2E1, citocromo reductasa dependiente de NADH y xantina oxidasa. La ingesta crónica de alcohol regula positivamente el CYP2E1, lo que exacerba la generación de ROS. Es más, CYP2E1 metaboliza el etanol a acetaldehído, lo que produce una mayor alteración de las proteínas y el ADN.
- Los metabolitos del alcohol y las ROS estimulan vías de señalización tales como las mediadas por NF- κ B, STAT-JAK y JNK en células residentes hepáticas, lo que lleva a la síntesis local de mediadores inflamatorios tales como las quimiocinas TNF α y CXC (por ejemplo, interleucina-8), así como osteopontina. El abuso de alcohol también provoca cambios en la microbiota del colon y un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que lleva a niveles séricos elevados de lipopolisacáridos que inducen acciones inflamatorias en las células de Kupffer a través de CD14/TLR4. El entorno inflamatorio resultante en el hígado alcohólico conduce a la infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN), la formación de ROS y el daño hepatocelular.
- La histopatología de la ASH se puede caracterizar por una degeneración por abombamiento de los hepatocitos

asociada con necrosis, apoptosis potenciada, y frecuentemente, la aparición de cuerpos de Mallory Denk (MDB). La histopatología de ASH también puede presentar infiltración de células inmunitarias, incluyendo células polimorfonucleares, linfocitos T o linfocitos citolíticos naturales. Los MDB se asocian con un mal pronóstico. Además de los MDB, se pueden observar mitocondrias gigantes en las células hepáticas de pacientes con ASH. Las 5 características histopatológicas adicionales de ASH incluyen esteatosis macrovesicular, esteatosis microvesicular, hepatitis lobulillar, vacuolas nucleares, proliferación ductular, fibrosis perivenular y cirrosis.

Los pacientes con ASH pueden desarrollar fibrosis progresiva. En ARLD, el tejido fibrótico normalmente se localiza en 10 zonas pericentrales y perisinusoidales. En fases avanzadas, las bandas de colágeno son evidentes y se desarrolla fibrosis en puente. Esta afección precede al desarrollo de nódulos de regeneración y cirrosis hepática. Los mecanismos celulares y moleculares de la fibrosis en ARLD no se comprenden completamente. Los metabolitos del alcohol, tal como el acetaldehído, pueden activar directamente las células estrelladas hepáticas (HSC), las principales 15 células productoras de colágeno en el hígado dañado. Las HSC también pueden activarse de forma paracrina por hepatocitos dañados, células de Kupffer activadas y células PMN que infiltrantes. Estas células liberan mediadores fibrógenos como factores de crecimiento (TGF-β1, PDGF), citocinas (leptina, angiotensina II, interleucina-8 y TNFα), mediadores solubles (óxido nítrico) y ROS. De manera destacada, las ROS estimulan las vías de señalización intracelular profibrógena en HSC, incluidas las mediadas por ERK, PI3K/AKT y JNK. También regulan positivamente TIMP-1 y disminuyen las acciones de las metaloproteinasas, promoviendo así la acumulación de colágeno. Otras 20 células además de HSC también pueden sintetizar colágeno en ARLD. Estas incluyen fibroblastos portales y células derivadas de la médula ósea.

La ASH se puede clasificar en formas leves, moderadas y graves debido a la intensidad y frecuencia de una amplia variedad de hallazgos clínicos subjetivos y objetivos. Los síntomas clínicos de ASH incluyen: dolor inespecífico en el cuadrante superior derecho, náuseas y vómitos, frecuentemente acompañados de fiebre e ictericia. Otros síntomas 25 incluyen: fatiga, boca seca y aumento de la sed, o sangrado por venas agrandadas en las paredes de la parte inferior del esófago. Otras afecciones de la piel indicativas de ASH incluyen: pequeñas venas rojas parecidas a arañas en la piel, piel muy oscura o pálida, enrojecimiento en los pies o las manos, o picazón. Los pacientes con ASH también 30 pueden presentar síntomas de abstinencia de alcohol y signos de desnutrición. Otros marcadores clínicos incluyen hepatomegalia, ascitis, anorexia, encefalopatía, esplenomegalia, pérdida de peso, pancreatitis o hemorragia gastrointestinal. En casos graves, los pacientes pueden presentar problemas con el pensamiento, la memoria y el estado de ánimo, desmayos o aturdimiento, o entumecimiento en piernas y pies.

Los marcadores séricos y sanguíneos de ASH incluyen un aumento en la actividad de la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa, acompañado de un mayor nivel de aspartato aminotransferasa que de alanina aminotransferasa. Normalmente, la gamma glutamil peptidasa también está elevada en pacientes con ASH. 35 Generalmente se considera que la gamma glutamil peptidasa elevada se debe a la inducción enzimática por el etanol; sin embargo, los niveles de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa se consideran marcadores de daño a las células hepáticas. El 40-80 % de los pacientes también presentan niveles elevados de actividad de fosfatasa alcalina. En ASH grave, los niveles de beta y gamma globulina están elevados. Además, la ASH puede presentarse 40 con un recuento elevado de leucocitos con granulación tóxica y fiebre. Las anomalías hematológicas de la ASH incluyen anemia hipercrómica macrocítica y trombocitosis. La ASH grave también puede presentar una reducción de los parámetros indicativos de la función hepática primaria, tales como el tiempo de protrombina, la bilirrubina sérica o la albúmina sérica. En algunos casos, la ASH se puede detectar por la presencia de bilirrubina en la orina.

45 La ASH generalmente es indistinguible de la AFL mediante ecografía. Sin embargo, la ecografía puede ser útil para excluir la colestasis extrahepática, que puede presentar síntomas clínicos similares (por ejemplo, ictericia). Si el diagnóstico no puede establecerse mediante el examen de marcadores clínicos, marcadores séricos o sanguíneos, y ecografía, se puede realizar una biopsia hepática. La biopsia hepática también puede ser útil para determinar la gravedad de la enfermedad o guiar la intervención farmacológica.

50 El tratamiento exitoso de la ASH está indicado por la mejora de uno o más síntomas clínicos, de laboratorio o histopatológicos. Por ejemplo, el tratamiento exitoso puede estar indicado por una reducción en el volumen del hígado graso, por ejemplo, como lo demuestra el examen ecográfico. Como otro ejemplo, el tratamiento exitoso puede estar indicado por una reducción de uno o más síntomas clínicos tales como fatiga, debilidad o cese de la pérdida de peso. 55 Como otro ejemplo, el tratamiento exitoso puede estar indicado por una normalización de los niveles o niveles relativos de enzimas hepáticas (por ejemplo, normalización de la proporción aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa). Como otro ejemplo más, el tratamiento exitoso puede estar indicado por una reducción en los niveles de beta y gamma globulina o de fosfatasa alcalina. Como otro ejemplo, la restauración o mejora de parámetros de la función hepática primaria, tales como el tiempo de protrombina, la bilirrubina sérica u urinaria y la albúmina sérica 60 puede indicar un tratamiento exitoso. Como todavía un ejemplo más, el tratamiento exitoso puede estar indicado por la mejora o el cese, de una o más de hepatomegalia, ascitis, anorexia, encefalopatía, esplenomegalia, pérdida de peso, pancreatitis o hemorragia gastrointestinal.

65 La cirrosis alcohólica es una fase tardía de una hepatopatía grave caracterizada por inflamación, hinchazón, fibrosis, membranas celulares dañadas, cicatrización y necrosis. Entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 20 % de los bebedores empedernidos desarrollarán cirrosis hepática. Los síntomas de la cirrosis incluyen, pero no se limitan

a, ictericia, agrandamiento del hígado y dolor y sensibilidad a la palpación. El tratamiento exitoso puede estar indicado por cualquier reducción en la tasa de progresión del deterioro de la función hepática.

Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD)

- 5 La NAFLD incluye un espectro de formas histológicas que incluyen esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), que se caracteriza por inflamación del hígado, esteatosis, necrosis y fibrosis debido a la rotura de las células del hígado. Las afecciones asociadas con NAFLD son variadas e incluyen diabetes tipo 2, obesidad, dislipidemia, síndrome metabólico, tratamiento con fármacos hepatotóxicos, toxinas, agentes infecciosos u otras causas exógenas.
- 10 10 Por ejemplo, la NAFLD puede ser el resultado de trastornos metabólicos tales como, por ejemplo, galactosemia, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, homocistinuria y tirosemia, así como afecciones dietéticas tales como desnutrición, nutrición parenteral total, inanición y sobrenutrición. En determinados casos, la NAFLD se asocia con la cirugía de derivación yeyunal. Otras causas incluyen la exposición a determinados productos químicos tales como, por ejemplo, disolventes de hidrocarburo y determinados medicamentos, tales como, por ejemplo, amiodarona, estrógenos (por ejemplo, estrógenos sintéticos), tamoxifeno, maleato, metotrexato, análogos de nucleósidos y perhexilina. Las afecciones agudas del hígado graso también pueden surgir durante el embarazo.
- 15 La NAFLD normalmente sigue una evolución clínica benigna, no progresiva, sin embargo, la NASH es una afección potencialmente grave. Hasta el 25 % de los pacientes con NASH pueden progresar a fibrosis avanzada, cirrosis y experimentar complicaciones de hipertensión portal, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (Yeh y Brunt, Am J Clin Pathol, 2007, 128(5):837-47).
- 20 20 Las personas con NAFLD pueden ser asintomáticas, pero las pruebas de laboratorio clínicas pueden mostrar niveles elevados de enzimas hepáticas. Las personas pueden presentar síntomas de NAFLD, tales como malestar abdominal (por ejemplo, malestar en el cuadrante abdominal superior derecho), acantosis nigricans, desmotilidad intestinal, coma, estreñimiento, coagulopatía intravascular diseminada, dolor epigástrico, fatiga, malestar general, hepatomegalia (generalmente con una superficie lisa y firme a la palpación), hipoglucemia, ictericia, lipomatosis, lipoatrofia, lipodistrofia, náuseas, defectos neurológicos, eritema de Palmer, paniculitis, dolor periumbilical, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, araña vascular, esplenomegalia, insuficiencia hepática subaguda y vómitos. La evaluación clínica para descartar la esteatosis hepática relacionada con el alcohol puede incluir determinar si el individuo consume exceso de alcohol (por ejemplo, > 60 g/día para hombres y > 20 g/día para mujeres en los últimos 5 años. La presencia o el nivel de anticuerpos contra la hepatitis C y los niveles de ceruloplasmina sérica se pueden utilizar para indicar que el individuo tiene NAFLD.
- 25 30 35 40 45 50 55 60 65 Las personas con NAFLD pueden ser asintomáticas, pero las pruebas de laboratorio clínicas pueden mostrar niveles elevados de enzimas hepáticas. Las personas pueden presentar síntomas de NAFLD, tales como malestar abdominal (por ejemplo, malestar en el cuadrante abdominal superior derecho), acantosis nigricans, desmotilidad intestinal, coma, estreñimiento, coagulopatía intravascular diseminada, dolor epigástrico, fatiga, malestar general, hepatomegalia (generalmente con una superficie lisa y firme a la palpación), hipoglucemia, ictericia, lipomatosis, lipoatrofia, lipodistrofia, náuseas, defectos neurológicos, eritema de Palmer, paniculitis, dolor periumbilical, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, araña vascular, esplenomegalia, insuficiencia hepática subaguda y vómitos. La evaluación clínica para descartar la esteatosis hepática relacionada con el alcohol puede incluir determinar si el individuo consume exceso de alcohol (por ejemplo, > 60 g/día para hombres y > 20 g/día para mujeres en los últimos 5 años. La presencia o el nivel de anticuerpos contra la hepatitis C y los niveles de ceruloplasmina sérica se pueden utilizar para indicar que el individuo tiene NAFLD.
- 35 Se puede utilizar una evaluación no invasiva de la bioquímica y el metabolismo para diagnosticar NAFLD y NASH. Al utilizar una muestra biológica tal como sangre, plasma o suero, alto nivel de enzimas tales como alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (AP) y/o y glutamil transpeptidasa (GGT), así como la presencia de otras proteínas de origen hepático (incluyendo haptoglobina, bilirrubina total, alfa-2-microglobulina, resistina, citoqueratina-18 escindida o intacta) comúnmente se miden además de los parámetros de glucosa sérica y resistencia a la insulina. Dado que el nivel de actividad de ALT aumenta con frecuencia en pacientes con EHNA (Angulo y Lindor, Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2002, 16(5):797-810), este criterio se considera un marcador sustituto para evaluar la lesión hepática.
- 40 En un individuo sospechoso de tener NAFLD o NASH, los análisis iniciales del suero pueden incluir medir o determinar los niveles de AST, ALT, bilirrubina total y directa y glucosa sérica en ayunas, así como un panel lipídico. Por ejemplo, la esteatosis puede estar indicada por niveles séricos elevados (a menudo moderadamente elevados, por ejemplo, elevado aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11 o 12 veces por encima de los niveles normales) de enzimas hepáticas (tales como, por ejemplo, AST, ALT, GGT y fosfatasa alcalina) cuando otras causas (tales como, por ejemplo, hepatitis aguda, enfermedad autoinmunitaria, hepatitis crónica, cirrosis, hepatitis fulminante, carcinoma hepatocelular, carcinoma metastásico, insuficiencia cardíaca en el lado derecho y hepatitis vírica) han sido eliminadas. Por ejemplo, los valores de ALT superiores a 32, 24 o 56 unidades por litro de suero o al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más veces los valores normales pueden ser indicativos de una trastorno asociado con depósitos de lípidos hepáticos, o por valores de AST superiores a 40 unidades por litro de suero o al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más veces los valores normales. Lo más común es una elevación leve a moderada de los niveles séricos de aminotransferasas (intervalo medio, 100-200 UI/L). La proporción de AST/ALT suele ser inferior a uno en NAFLD, pero puede ser mayor que uno en pacientes con hepatopatía alcohólica o hepatopatía avanzada o si el paciente avanza hacia la fibrosis. Los niveles de GGT también pueden estar significativamente elevados, por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más veces los valores normales definidos por un individuo sano normal. Los niveles de enzimas hepáticas pueden ser normales en un gran porcentaje de pacientes con NAFLD, por tanto, los niveles normales de AST o ALT no excluyen la presencia de enfermedad avanzada. Los niveles séricos de fosfatasa alcalina y GGT pueden ser levemente anómalos. Dado que más del 80 % de los pacientes con NAFLD tienen algunos componentes del síndrome metabólico, se pueden determinar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos en ayunas, así como glucosa e insulina en ayunas. Los niveles de albúmina, bilirrubina y plaquetas pueden ser normales a menos que la enfermedad haya evolucionado a cirrosis. Algunos pacientes con NAFLD tienen títulos bajos de anticuerpos autoinmunitarios (por ejemplo, anticuerpo antinuclear y anti-músculo liso) y una elevación de ferritina (Carey *et al.*, "Nonalcoholic Fatty Liver Disease" en Current Clinical Medicine, 2^a edición, Elsevier, Nueva York. En

algunas realizaciones, una proporción AST/ALT superior a 1 puede predecir una esteatosis hepática más avanzada.

Métodos radiológicos tales como, pero sin limitación, radiografía, ultrasonografía, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (MRI) y la espectroscopia por resonancia magnética se pueden utilizar para detectar NAFLD.

5 Con la ultrasonografía, el aumento de la ecogenicidad del hígado en comparación con los riñones puede indicar esteatosis hepática.

10 La NASH se puede diagnosticar mediante métodos histopatológicos en muestras de hígado (por ejemplo, biopsias) para evaluar la esteatosis macrovesicular, degeneración por abombamiento, necrosis de hepatocitos, inflamación lobular, megamitocondrias, infiltración de células inflamatorias, apoptosis y fibrosis (véase, por ejemplo, Brunt y Tiniakos, *World J. Gastroenterol.*, 2010, 16(42):5286-8296). El abombamiento hepatocítico se caracteriza por hinchazón y agrandamiento de las células y, en ocasiones, por la aparición de alteraciones citoplasmáticas que contienen cuerpos de Mallory-Denk. La fibrosis también puede desarrollarse con el tiempo, inicialmente como fibrosis pericelular/pervenular y eventualmente a fibrosis en puente portal-central y cirrosis.

15 15 Se pueden realizar tinción con hematoxilina y eosina (H&E), tricrómico de Masson, Oil Red O e inmunohistoquímica y otros métodos histológicos estándar conocidos por los expertos en la técnica se pueden realizar para analizar características tisulares y celulares. Un sistema de puntuación (por ejemplo, una puntuación de actividad de NAFLD) que incluye una o más características histológicas se puede utilizar para puntuar y diagnosticar NAFLD, incluyendo NASH. En algunas realizaciones, el sistema de puntuación de la red de investigación clínica de NASH desarrollado por el Comité de Patología de la red de investigación clínica de NASH (véase, por ejemplo, Kleiner *et al.*, *Hepatology*, 2005, 41(6): 1313-1321) se puede utilizar para predecir si un individuo tiene NAFLD o NASH. Las pautas de práctica publicadas por la Asociación Estadounidense de Gastroenterología, Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y el Colegio Estadounidense de Gastroenterología (Chalasani *et al.*, *Gastroenterology*, 2012, 142: 1592-1609) pueden ser seguidas por un médico para diagnosticar o monitorizar NAFLD, incluyendo esteatosis hepática no alcohólica, NASH y cirrosis asociada a NASH.

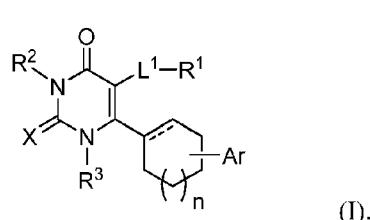
20 30 Se puede considerar que el hígado de un individuo es esteatósico cuando una biopsia revela al menos entre un 5 y un 10 % p/p de depósitos grasos (véase, por ejemplo, Clark *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.*, 2003, 289:3000-3004 (2003) y Adams *et al.*, *Can. Med. Assoc. J.*, 2005, 172:899-905). Un hígado con depósitos grasos que comprenden hasta el 25 % (p/p) puede considerarse levemente esteatósico, y un hígado con depósitos grasos que comprenden más del 25 % (p/p) puede considerarse gravemente esteatósico.

25 35 Los tratamientos para NAFLD, incluida NASH, incluyen ejercicio, pérdida de peso y evitar hepatotoxinas o cualquier sustancia que pueda dañar el hígado. En algunas realizaciones, las terapias incluyen la administración de antioxidantes, agentes citoprotectores, agentes antidiabéticos, agentes sensibilizantes a la insulina (por ejemplo, metformina), agentes antihiperlipidémicos, otros compuestos químicos, tales como fibratos, tiazolidinedionas (es decir, rosiglitazona o pioglitazona), biguanidas, estatinas, cannabinoides y otros compuestos o moléculas terapéuticas que se dirigen a receptores nucleares, receptores de angiotensina, receptores de cannabinoides o HMG-CoA reductasa.

40 40 La eficacia del tratamiento puede determinarse detectando una reducción en uno o más síntomas o manifestaciones clínicas de una enfermedad, así como cualquiera de las pruebas descritas anteriormente para el diagnóstico.

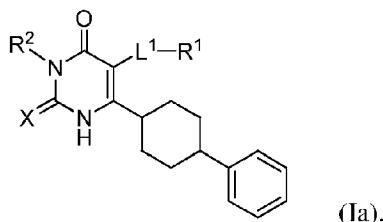
IV. Compuestos

45 45 Además de los compuestos de fórmula Ia descritos en las reivindicaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I



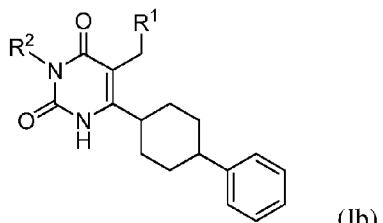
50 55 en donde la línea discontinua está ausente o es un enlace. X es O o S. R¹ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos R^{1a}. Cada R^{1a} es independientemente H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OR^{1b}, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, haloaloxi C₁₋₆, -OR^{1b}, -NR^{1b}R^{1c}, -C(O)R^{1b}, -C(O)OR^{1b}, -OC(O)R^{1b}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}C(O)R^{1c}, -SO₂R^{1b}, -SO₂NR^{1b}R^{1c}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. R^{1b} y R^{1c} son, cada uno, H o alquilo C₁₋₆. R² es H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OR^{1b}, alquil C₁₋₆-NR^{1b}R^{1c} o alquenilo C₁₋₆-heterocicloalquilo. R³ es H o alquilo C₁₋₆. Ar es arilo, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R⁴. Cada R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆. L¹ es un enlace o alquieno C₁₋₆. El subíndice n es un número entero de 0 a 3. También se incluyen las sales e isómeros de los compuestos citados en el presente documento.

La presente divulgación también proporciona un compuesto que tiene la fórmula Ia:

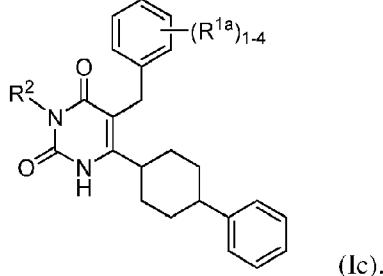


- 5 En algunos aspectos, L¹ es metileno. En otros aspectos, Ar es fenilo.

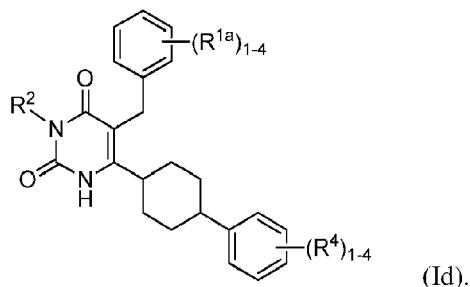
La presente divulgación también proporciona un compuesto que tiene la fórmula Ib:



- 10 La presente divulgación también proporciona un compuesto que tiene la fórmula Ic:



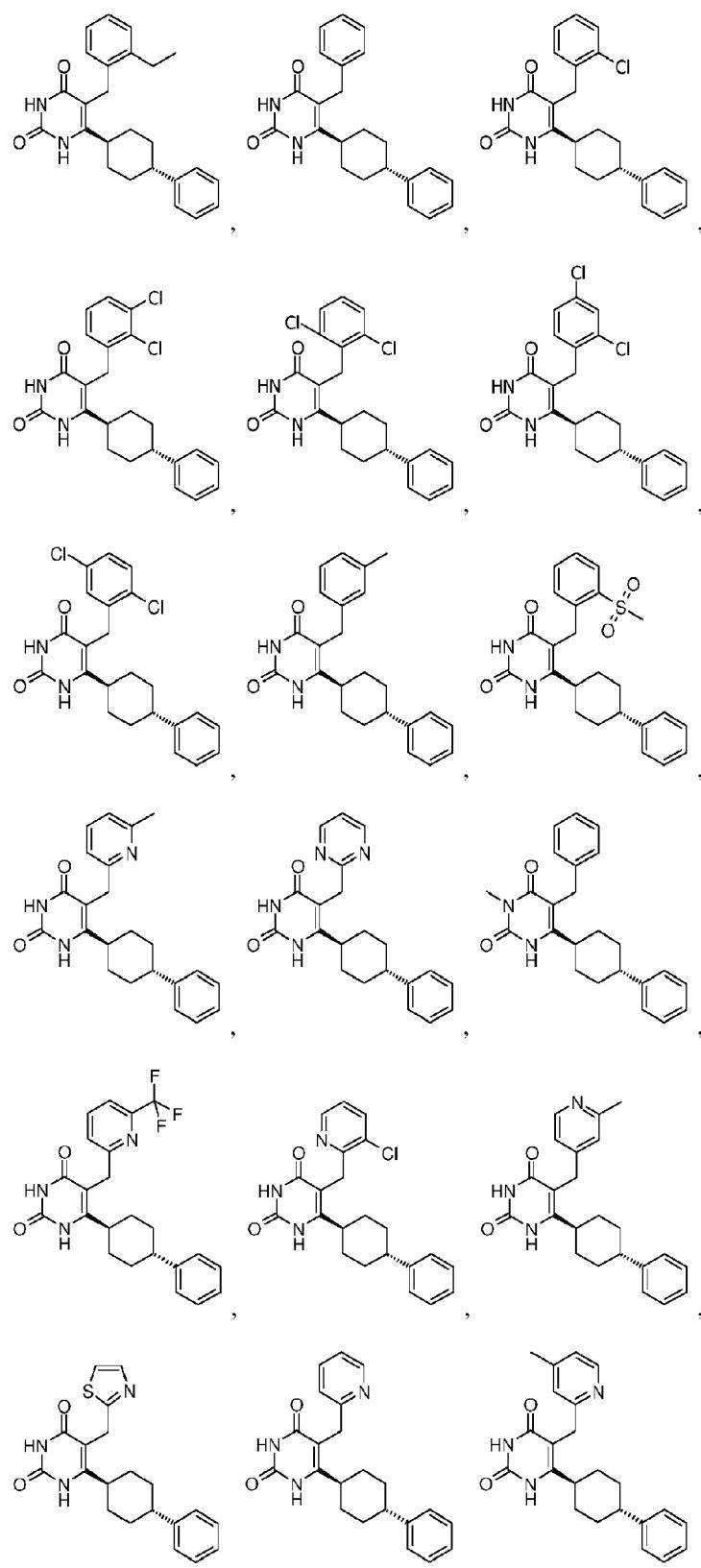
- 15 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto que tiene la fórmula Id:

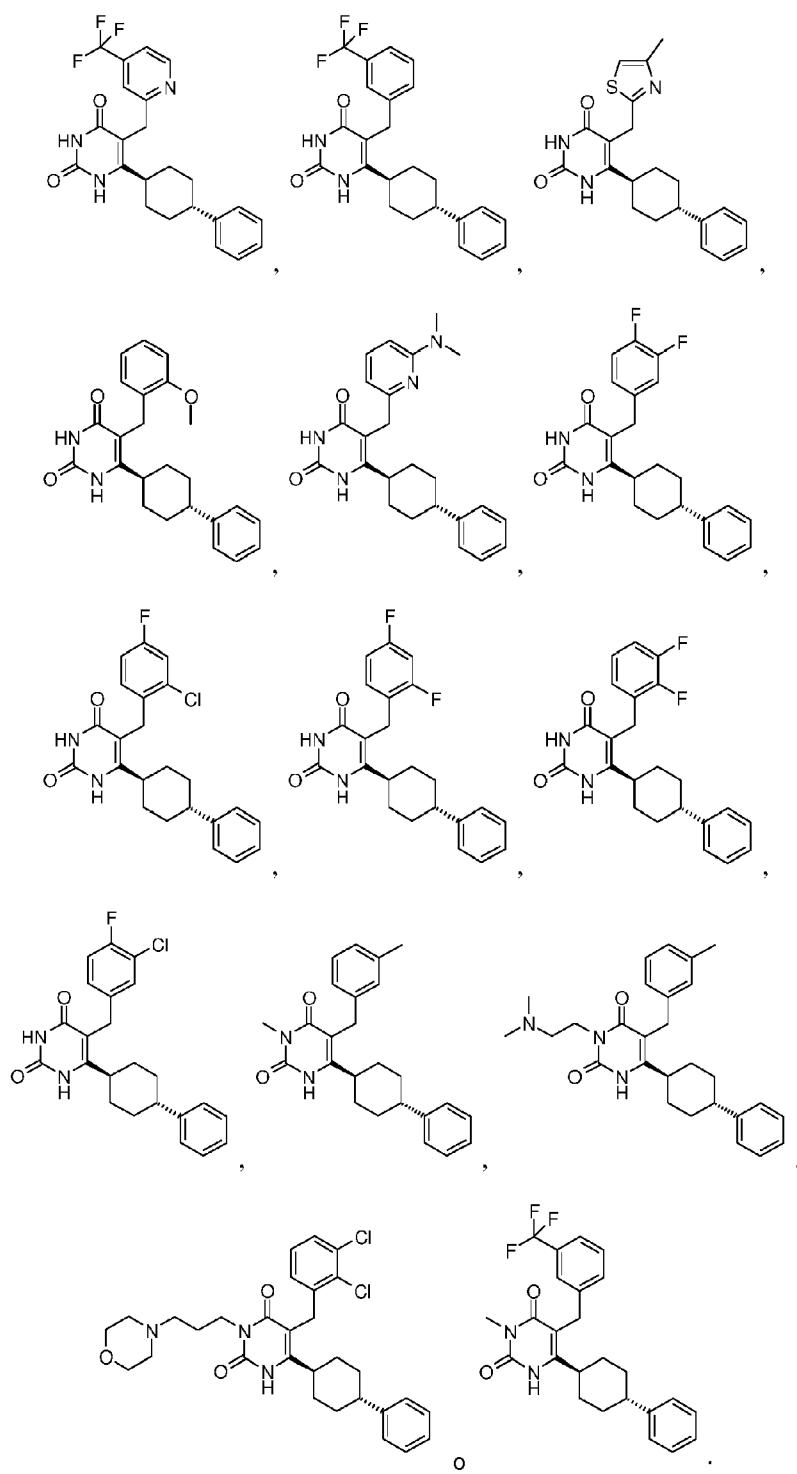


- 20 Cada R^{1a} es independientemente H, alquilo C₁₋₆, halógeno o haloalquilo C₁₋₆; R² es H o alquilo C₁₋₆; y cada R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, halógeno o haloalquilo C₁₋₆.

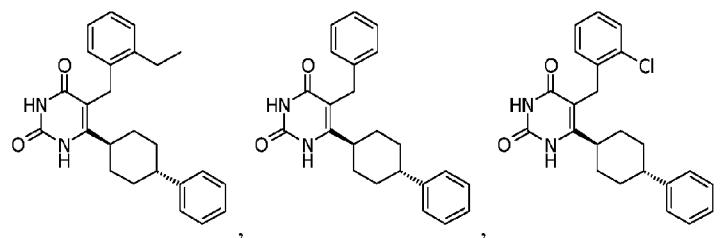
- 25 En las fórmulas I, la y Ib, R¹ puede ser arilo o heteroarilo. En otros aspectos, R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidina y tiazol. En algunos aspectos diferentes, cada R^{1a} es independientemente H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -NR^{1b}R^{1c} o -SO₂R^{1b}. En otras realizaciones más, cada R^{1a} es haloalquilo C₁₋₆. En algunos aspectos diferentes, cada R^{1a} es independientemente H, Me, Et, -OMe, F, Cl, -CF₃, -NMe₂ o -SO₂Me. En algunos aspectos, cada R^{1a} es independientemente H, Me, Et, F, Cl o -CF₃. En otros aspectos, cada R^{1a} es -CF₃. En algunos aspectos diferentes, R² es H o alquilo C₁₋₆. En otras realizaciones, R² es H.

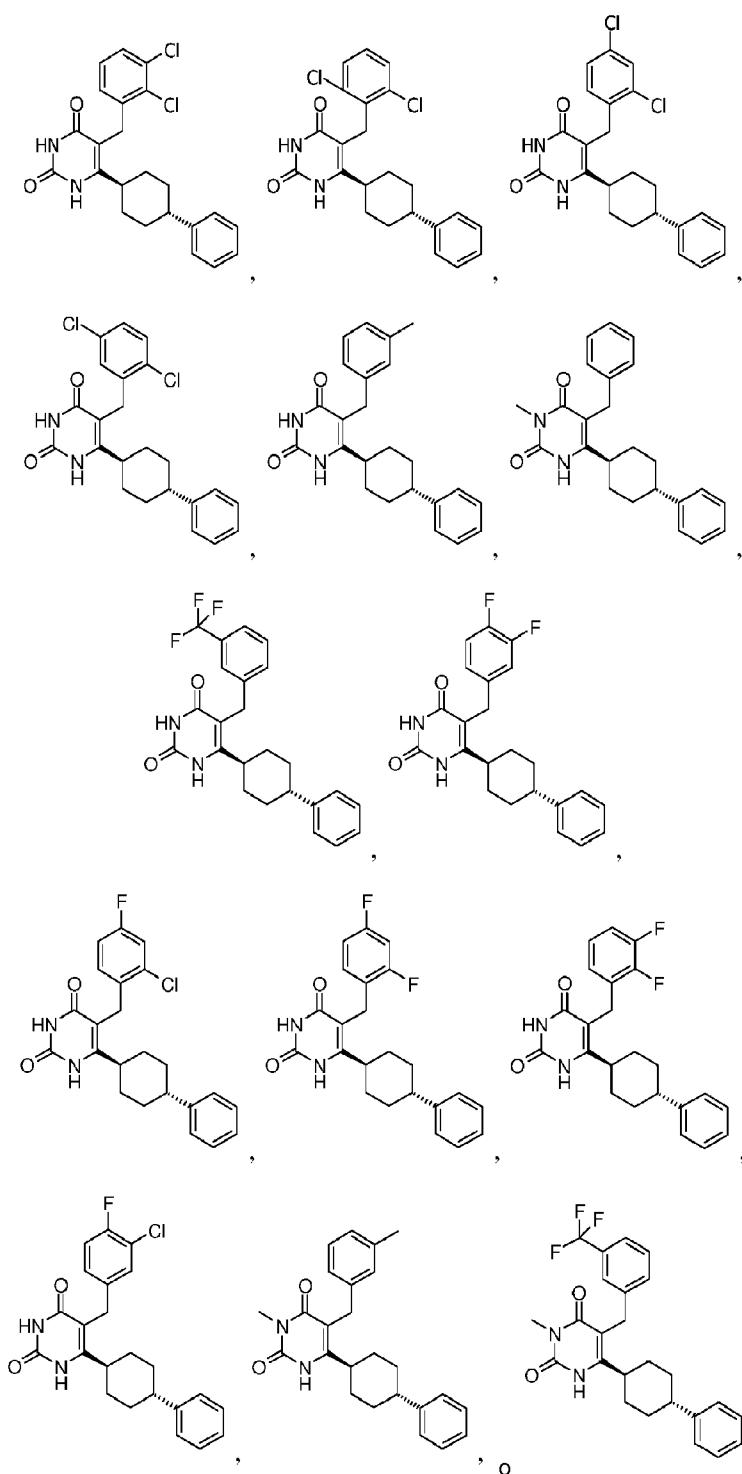
- 30 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado entre los siguientes:

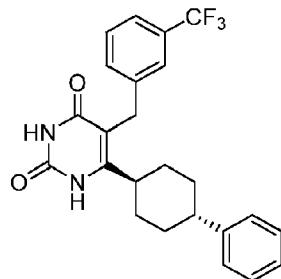




10 En algunas realizaciones de la invención, el compuesto es







Los compuestos para su uso en la presente invención pueden existir como sales. En el presente documento se describen dichas sales. Los ejemplos de formas de sal aplicables incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos, o mezclas de los mismos incluyendo mezclas racémicas, succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos, tales como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos para los expertos en la materia. También se incluyen sales de adición de bases tales como sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o sal de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos para su uso en la presente invención contienen funcionalidades relativamente

5 básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, así como las sales obtenidas de ácidos orgánicos como

10 acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunórico y similares. Determinados compuestos específicos para su uso en la presente invención contienen funcionalidades tanto

15 básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos.

20

Otras sales incluyen sales de ácidos o bases de los compuestos usados en los métodos de la presente invención. Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de ácido mineral (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, y similares), sales de ácido orgánico (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares) y sales de amonio cuaternario (yoduro de metilo, yoduro de etilo, y similares). Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Se puede encontrar más información sobre las sales farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

25

30 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos para su uso en la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, potasio, calcio, amonio,

35 amino orgánico, o sal de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos para su uso en la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las procedentes de

40 ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico,

45 maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunórico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Determinados compuestos específicos para su uso en la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos.

50

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de un modo convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

Determinados compuestos para su uso en la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, que incluyen las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos para su uso en la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorphas. En general, todas las formas

físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

5 Determinados compuestos para su uso en la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S) o, como (D) o (L) para aminoácidos, y los isómeros individuales están abarcados en el alcance de la presente invención. Los compuestos para su uso en la presente invención no incluyen aquellos que son conocidos en la técnica por ser demasiado inestables para sintetizarlos y/o aislarlos. La presente invención pretende incluir compuestos en formas 10 racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos, o (D) y (L), se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales.

Los isómeros incluyen compuestos que tienen el mismo número y clase de átomos, y por tanto el mismo pero molecular, pero difieren con respecto a la disposición estructural o configuración de los átomos.

15 15 Será evidente para un experto en la técnica que determinados compuestos para su uso en la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención. Tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

20 20 A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S de cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos, se encuentran dentro del alcance de la invención.

25 25 A menos que se indique lo contrario, los compuestos para su uso en la presente invención también pueden contener proporciones innaturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos para su uso en la presente invención pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, deuterio (²H), tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I), carbono-13 (¹³C) o carbono-14 (¹⁴C). Todas las 30 variaciones isotópicas de los compuestos para su uso en la presente invención, ya sean o no radiactivas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

35 35 Además de las formas de sal, la presente divulgación proporciona compuestos, que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos para su uso en la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos para su uso en la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado.

40 40 Los compuestos para su uso en la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos n.º 8.685.973.

V. Composiciones farmacéuticas

45 45 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto de la presente invención.

50 50 Los compuestos para su uso en la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales, parenterales y tópicas. Las preparaciones orales incluyen comprimidos, píldoras, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas para chupar, geles, jarabes, suspensiones densas, suspensiones, etc., adecuadas para su ingestión por parte del paciente. Los compuestos para su uso en la presente invención también se pueden administrar mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intracutánea, por vía subcutánea, por vía intraduodenal o por vía intraperitoneal. También, los compuestos descritos en el presente 55 documento pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos para su uso en la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica. Los moduladores de GR para su uso en esta invención también se pueden administrar por vías intraocular, intravaginal e intrarrectal incluyendo supositorios, insuflación, polvos y formulaciones de aerosol (para ejemplos de inhalantes de esteroides, véase Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35:1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. 75:107-111, 1995). Por consiguiente, en el 60 presente documento se describen composiciones farmacéuticas que incluyen un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

65 65 Para preparar composiciones farmacéuticas para los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o

más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. Los detalles sobre las técnicas para la formulación y administración están bien descritos en la bibliografía científica y de patentes, véase, por ejemplo, la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's").

- 5 En los polvos, el vehículo es un sólido dividido finamente, que está en una mezcla con el componente activo dividido finamente. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.
- 10 Los polvos y comprimidos contienen preferentemente entre un 5 % o un 10 % y un 70 % del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Se pretende que el término "preparación" incluya la formulación del compuesto activo con material encapsulante tal como un vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está de esta manera asociado con él. De manera similar, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas para chupar se pueden usar como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para su administración oral.
- 15 Los excipientes sólidos adecuados son cargas de carbohidratos o proteínas e incluyen, pero sin limitación azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa, tal como metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio; y gomas incluyendo goma arábiga y tragacanto; así como proteínas tales como gelatina y colágeno. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes o solubilizantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.
- 20 25 A los núcleos de gragea se les proporcionan recubrimientos adecuados tales como soluciones de azúcar concentradas, que también pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación del producto o para 30 caracterizar la cantidad de compuesto activo (es decir, la dosis). Las preparaciones farmacéuticas de la divulgación también pueden usarse por vía oral usando, por ejemplo, cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un recubrimiento tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener modulador de GR mezclado con una carga o aglutinantes tales como lactosa o almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los 35 compuestos moduladores de GR se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.
- 40 Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se mezcla primero y el componente activo se dispersa de forma homogénea con la misma, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de un tamaño conveniente, se deja enfriar, y por tanto solidificar.
- 45 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones acuosas de propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en una solución acuosa de polietilenglicol.
- 50 Las soluciones acuosas para el uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se deseé. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmethylcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectantes tales como fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquíleno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol) o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano). La suspensión acuosa también 55 puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones pueden ajustarse para su osmolaridad.
- 60 También se incluyen preparaciones en forma sólida, que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para su administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

- Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo un compuesto de la presente invención en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida; o una mezcla de estos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tales como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral sabrosa, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Como ejemplo de un vehículo oleoso inyectable, véase Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997. Las composiciones farmacéuticas de la divulgación también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descrito anteriormente, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietilen sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes saborizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante o un agente colorante.
- Los compuestos para su uso en la invención se pueden administrar por vía transdérmica, por vía tópica, formularse en forma de barritas de aplicador, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, gelatinas, pinturas, polvos y aerosoles.
- Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento también pueden administrarse como microesferas para su liberación lenta en el organismo. Por ejemplo, las microesferas que se pueden administrar mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármacos, que se liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); o, como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Tanto la vía transdérmica como la vía intradérmica producen un suministro constante durante semanas o meses.
- Las formulaciones farmacéuticas de la divulgación pueden proporcionarse como una sal y pueden formarse con muchos ácidos, incluyendo sin limitación clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que son las formas de base libre correspondientes. En otros casos, la preparación puede ser un polvo liofilizado en histidina 1 mM-50 mM, sacarosa al 0,1 %-2 %, manitol al 2 %-7 % a un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, eso se combina con tampón antes de su uso.
- En otro aspecto, las formulaciones descritas en el presente documento pueden administrarse mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitan, es decir, empleando ligandos adheridos al liposoma, o adheridos directamente al oligonucleótido, que se unen a los receptores de proteína de membrana superficial de la célula que provocan la endocitosis. Mediante el uso de liposomas, en particular cuando la superficie del liposoma lleva ligandos específicos para las células diana o se dirigen de otro modo a un órgano específico, se puede centrar la administración del modulador de GR en las células diana *in vivo*. (Véanse, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989).
- La preparación farmacéutica está preferentemente en una forma farmacéutica unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. También, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o pastilla para chupar en sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en forma envasada.
- La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar de 0,1 mg a 10000 mg, más normalmente de 1,0 mg a 1000 mg, más normalmente de 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede, si se desea, contener también otros agentes terapéuticos compatibles.
- La pauta posológica también tiene en consideración parámetros farmacocinéticos bien conocidos en la técnica, es decir, la velocidad de absorción, la biodisponibilidad, el metabolismo, la eliminación y similares (véanse, por ejemplo, Hidalgo-Aragonés (1996) J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 58:611-617; Groning (1996) Pharmazie 51:337-341; Fotherby (1996) Contraception 54:59-69; Johnson (1995) J. Pharm. Sci. 84: 1144-1146; Rohatagi (1995) Pharmazie 50:610-613; Brophy (1983) Eur. J. Clin. Pharmacol. 24:103-108; el último Remington's, citado anteriormente). El estado de la técnica permite al profesional sanitario determinar la pauta posológica para cada paciente individual, modulador de GR y enfermedad o afección tratada.
- Se pueden administrar formulaciones individuales o múltiples dependiendo de la posología y la frecuencia según lo necesite y tolere el paciente. Las formulaciones deben proporcionar una cantidad suficiente de agente activo para

tratar de manera eficaz el cuadro clínico. Por tanto, en un aspecto, las formulaciones farmacéuticas para la administración oral del compuesto de la presente invención están en una cantidad diaria de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal por día. En un aspecto alternativo, se usan dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg por kg de peso corporal por paciente por día. Pueden usarse dosis

- 5 menores, particularmente cuando el fármaco se administra en un sitio anatómicamente aislado, tal como el espacio
10 del líquido cefalorraquídeo (LCR), en contraste con la administración por vía oral, en el torrente sanguíneo, en una
15 cavidad corporal o en la luz de un órgano. En la administración tópica se pueden usar dosis sustancialmente más altas. Los métodos reales para preparar formulaciones administrables por vía parenteral serán conocidos o evidentes para los expertos en la técnica y se describen con más detalle en publicaciones tales como Remington's, citado anteriormente. Véase también Nieman, en "Receptor Mediated Antisteroid Action", Agarwal, *et al.*, eds., De Gruyter, Nueva York (1987).

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación entre sí, con otros agentes activos que se sabe que son útiles en la modulación de un receptor de glucocorticoides o con agentes adyuvantes que 15 pueden no ser eficaces en solitario, pero que pueden contribuir a la eficacia del agente activo.

En algunos aspectos, la administración conjunta incluye administrar un agente activo en 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, o 24 horas de un segundo agente activo. La administración conjunta incluye administrar dos agentes activos simultáneamente, aproximadamente simultáneamente (por ejemplo, dentro de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, o 30 20 minutos entre sí), o secuencialmente en cualquier orden. En algunos aspectos, la administración conjunta puede lograrse mediante formulación conjunta, es decir, preparando una única composición farmacéutica que incluye ambos agentes activos. En otros aspectos, los agentes activos se pueden formular por separado. En otro aspecto, los agentes activos y/o adyuvantes pueden unirse o conjugarse entre sí.

25 Despues de que se haya formulado una composición farmacéutica que incluye un modulador de GR de la divulgación en un vehículo aceptable, puede colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. Para la administración de compuestos para su uso en la presente invención, dicho etiquetado incluiría, por ejemplo, instrucciones sobre la cantidad, frecuencia y método de administración.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden proporcionarse como una sal y pueden formarse con muchos ácidos, incluyendo sin limitación clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que son las formas de base libre correspondientes. En otros casos, la preparación puede ser un polvo liofilizado en histidina 1 mM-50 mM, 35 sacarosa al 0,1 %-2 %, manitol al 2 %-7 % a un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, eso se combina con tampón antes de su uso.

En otro aspecto, las composiciones de la presente divulgación son útiles para la administración parenteral, tal como administración intravenosa (IV) o administración en una cavidad corporal o luz de un órgano. Las formulaciones para administración habitualmente comprenderán una solución de las composiciones de la presente divulgación disuelta 40 en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua y solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, asimismo pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. Estas soluciones son estériles y están generalmente libres de materia 45 no deseada. Estas formulaciones pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales, bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según lo necesario para 50 aproximarse a las condiciones fisiológicas tales como agentes de ajuste del pH y tamponantes, agentes de ajuste de la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares. La concentración de las composiciones de la presente divulgación en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basándose en los volúmenes de líquido, viscosidades, peso corporal 55 y similares, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado y las necesidades del paciente. Para administración IV, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución de 1,3-butanodiol.

VI. Tratamiento de la esteatosis hepática

60 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno o afección mediante la modulación de un receptor de glucocorticoides, incluyendo el método administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

65 En algunos aspectos diferentes, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno o afección mediante la antagonización de un receptor de glucocorticoides, incluyendo el método administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos de modulación de la actividad del receptor nuclear usando las técnicas descritas en el presente documento. En un aspecto ilustrativo, el método incluye poner en contacto un GR y un MR con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente divulgación, tal como el compuesto de fórmula I, y detectar un cambio en la actividad de GR y MR.

5 En una realización ilustrativa, el modulador nuclear es un antagonista de la actividad de GR y MR. Un antagonista del receptor nuclear, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe (antagoniza) parcial o completamente la unión de un agonista del receptor de glucocorticoides (GR) (por ejemplo, cortisol y análogo de cortisol sintético o natural) a un GR, e inhibe (antagoniza) parcial o completamente la unión de

10 un agonista del receptor de mineralocorticoides (MR) (por ejemplo, aldosterona y análogo de aldosterona sintético o natural) a un MR, inhibiendo de este modo cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un GR y un MR al agonista. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor nuclear se une preferentemente al GR y/o MR sobre el receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PR) y/o el receptor de andrógenos (AR). La preferencia del 15 antagonista del receptor nuclear por GR y/o MR sobre el ER, PR y/o AR puede ser mayor que al menos 10:1. Por ejemplo, la preferencia puede ser al menos 10:1, 50:1, 100:1, 500:1 o al menos 1000:1. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor nuclear se une preferentemente al GR y/o MR sobre el ER, PR y/o AR en al menos 100:1.

20 En algunas realizaciones, el antagonista del receptor nuclear se puede usar en combinación con uno o más tratamientos para mejorar o reducir uno o más síntomas de esteatosis hepática. El antagonista nuclear puede administrarse a un paciente con esteatosis hepática que esté experimentando o haya experimentado modificaciones en su estilo de vida, tales como, adopción de un régimen de pérdida de peso o restricción calórica, aumentar el ejercicio y/o evitar el alcohol o las heptatoxinas. El paciente puede someterse o haber sido sometido a una cirugía de reducción de peso (cirugía bariátrica). En algunas realizaciones, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se 25 administra a un individuo en combinación con un agente terapéutico, tal como, pero sin limitación, propiltiouracilo, infliximab, insulina, glucagón, bloqueantes de los canales de calcio, antioxidantes (por ejemplo, vitamina E), S-adenosil-L-metionina (SAMe), silimarina y pentoxifilina para tratar la esteatosis hepática relacionada con el alcohol, incluidas AFL y ASH. En otras realizaciones, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se administra a un individuo con un agente terapéutico, tal como, pero sin limitación, un inhibidor de la recaptación de serotonina, 30 sibutramina, orlistat, agente sensibilizante a la insulina (por ejemplo, tiazolidinadiona, rosiglitazona y pioglitazona), agente hipolipemiante (por ejemplo, probucol), antioxidantes (por ejemplo, vitamina E, pentoxifilina, betaína y N-acetilcisteína), terapia hepatoprotectora (por ejemplo, ácido ursodesoxicólico), inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueante del receptor de angiotensina, metformina, ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados y combinaciones de los mismos para tratar la esteatosis hepática no alcohólica, incluida NASH.

35 **VII. Ensayos y métodos para poner a prueba compuestos para tratar la esteatosis hepática**

Los compuestos para su uso en la presente invención pueden ensayarse para determinar sus propiedades ant glucocorticoides. En el presente documento se presentan métodos para analizar compuestos capaces de modular 40 la actividad del receptor de glucocorticoides. Normalmente, los compuestos para su uso en la presente invención son capaces de modular la actividad del receptor nuclear uniéndose a los receptores nucleares tales como GR y MR, o impidiendo que los ligandos de GR y MR se unan a los correspondientes GR y MR. En algunas realizaciones, los compuestos presentan poco o ningún efecto citotóxico.

45 **A. Ensayos de unión**

En algunas realizaciones, los moduladores de receptor nuclear se identifican mediante la detección de moléculas que compiten con un ligando del receptor nuclear, tales como dexametasona. Los expertos en la técnica reconocerán que hay varias maneras de realizar ensayos de unión competitiva. En algunas realizaciones, el receptor nuclear se 50 preincuba con un ligando de receptor nuclear marcado y a continuación se pone en contacto con un compuesto de prueba. Este tipo de ensayo de unión competitiva también puede mencionarse en el presente documento como ensayo de desplazamiento de unión. La alteración (por ejemplo, una disminución) de la cantidad de ligando unido al receptor nuclear indica que la molécula es un modulador potencial de receptor nuclear. Como alternativa, la unión de un compuesto de ensayo al receptor nuclear puede medirse directamente con un compuesto de ensayo marcado. Este 55 último tipo de ensayo se llama ensayo de unión directa.

Tanto los ensayos de unión directa como los ensayos de unión competitiva pueden usarse en una diversidad de formatos diferentes. Los formatos pueden ser similares a los usados en inmunoensayos y ensayos de unión al receptor. Para una descripción de diferentes formatos para ensayos de unión, incluyendo ensayos de unión competitiva y 60 ensayos de unión directa, véase *Basic and Clinical Immunology* 7^a edición (D. Stites y A. Terr ed.) 1991; *Enzyme Immunoassay*, E.T. Maggio, ed., CRC Press, Boca Ratón, Florida (1980); y "Practice and Theory of Enzyme Immunoassays", P. Tijssen, *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology*, Elsevier Science Publishers B.V. Ámsterdam (1985).

65 En ensayos de unión competitiva en fase sólida, por ejemplo, el compuesto de muestra puede competir con un analito marcado por los sitios de unión específica en un agente de unión unido a una superficie sólida. En este tipo de formato,

el analito marcado puede ser un ligando de receptor nuclear y el agente de unión puede ser un receptor nuclear unido a una fase sólida. Como alternativa, el analito marcado puede ser receptor nuclear marcado y el agente de unión puede ser un ligando de receptor nuclear en fase sólida. La concentración de analito marcado unido al agente de captura es inversamente proporcional a la capacidad de un compuesto de ensayo de competir en el ensayo de unión.

- 5 Como alternativa, el ensayo de unión competitivo puede realizarse en fase líquida, y puede usarse cualquiera de una diversidad de técnicas conocidas en la técnica para separar la proteína marcada unida de la proteína marcada no unida. Por ejemplo, se han desarrollado varios procedimientos para distinguir entre el ligando unido y el exceso de ligando unido o entre el compuesto de ensayo unido y el exceso de compuesto de ensayo no unido. Estos incluyen la identificación del complejo unido por sedimentación en gradientes de sacarosa, electroforesis en gel o enfoque isoelectrónico en gel; precipitación del complejo de receptor-ligando con sulfato de protamina o adsorción en hidroxilapatita; y la eliminación de los compuestos o ligandos no unidos por adsorción en carbón vegetal recubierto con dextrano (DCC) o unión a anticuerpo inmovilizado. Después de la separación, se determina la cantidad de ligando o compuesto de ensayo unido.
- 10 15 Como alternativa, puede realizarse un ensayo de unión homogénea en que no se necesita una etapa de separación. Por ejemplo, puede alterarse un marcador en el receptor nuclear por la unión del receptor nuclear a su ligando o compuesto de ensayo. Esta alteración en el receptor nuclear marcado provoca una disminución o aumento en la señal emitida por el marcador, de modo que la medición del marcador al final del ensayo de unión permite la detección o cuantificación del receptor nuclear en el estado unido. Puede usarse una amplia variedad de marcadores. El componente puede marcarse por uno cualquiera de varios métodos. Los marcadores radiactivos útiles incluyen aquellos que incorporan ^3H , ^{125}I , ^{35}S , ^{14}C o ^{32}P . Los marcadores no radiactivos útiles incluyen aquellos que incorporan fluoróforos, agentes quimioluminiscentes, agentes fosforescentes, agentes electroquimioluminiscentes y similares. Los agentes fluorescentes son especialmente útiles en técnicas analíticas que se usan para detectar desplazamientos en la estructura de la proteína tales como anisotropía de fluorescencia y polarización de fluorescencia. La elección del marcador depende de la sensibilidad requerida, la facilidad de conjugación con el compuesto, las necesidades de estabilidad y la instrumentación disponible. Para una revisión de los diversos sistemas de marcaje y producción de señales que pueden usarse, véase la Patente de los Estados Unidos n.º 4.391.904. El marcador puede acoplarse directa o indirectamente al componente deseado del ensayo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.
- 20 25 30 35 30 Pueden usarse métodos de cribado de alto rendimiento para ensayar una gran cantidad de compuestos moduladores potenciales. Dichas "bibliotecas de compuestos" entonces se criban en uno o más ensayos, como se describe en el presente documento, para identificar aquellos miembros de la biblioteca (especies o subclases químicas particulares) que presentan una actividad característica deseada. La preparación y cribado de bibliotecas químicas son bien conocidos por los expertos en la materia. Los dispositivos para la preparación de bibliotecas químicas están disponibles en el mercado (véase, por ejemplo, 357 MPS, 390 MPS, Advanced Chem Tech, Louisville KY, Symphony, Rainin, Woburn, MA, 433A Applied Biosystems, Foster City, CA, 9050 Plus, Millipore, Bedford, MA).

B. Ensayos basados en células

- 40 Los ensayos basados en células implican células enteras o fracciones de células que contienen un receptor nuclear para ensayar la unión o modulación de la actividad del receptor nuclear mediante un compuesto para su uso en la presente invención. Los tipos celulares ilustrativos que pueden usarse de acuerdo con los métodos de la invención incluyen, por ejemplo, cualquier célula de mamífero incluyendo leucocitos tales como neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos, tales como linfocitos T y linfocitos B, leucemias, linfomas de Burkitt, células tumorales (incluyendo células con virus del tumor mamario del ratón), células endoteliales, fibroblastos, células cardíacas, miocitos, células de tumor de mama, carcinomas de cáncer de ovario, carcinomas de cuello de útero, glioblastomas, células hepáticas, células renales y células neuronales, así como células fúngicas, incluyendo levaduras. Las células pueden ser células primarias o células tumorales u otros tipos de líneas celulares inmortales.
- 45 50 60 Por supuesto, el receptor nuclear se puede expresar en células que no expresan una versión endógena del receptor nuclear.
- En algunos casos, se pueden usar fragmentos de receptor nuclear, así como fusiones proteínicas, para el cribado. Cuando se desean moléculas que compitan por la unión con los ligandos de receptor nuclear, los fragmentos de receptor nuclear usados son fragmentos capaces de unirse a los ligandos (por ejemplo, dexametasona). Como alternativa, cualquier fragmento de receptor nuclear puede usarse como dirigir para identificar moléculas que se unen al receptor nuclear. Los fragmentos de receptores nucleares pueden incluir cualquier fragmento de, por ejemplo, al menos 20, 30, 40, 50 aminoácidos hasta una proteína que contenga todos salvo un aminoácido de receptor nuclear. Normalmente, los fragmentos de unión a ligando comprenderán regiones transmembrana y/o la mayoría o todos los dominios extracelulares del receptor nuclear.

- 65 En algunas realizaciones, la señalización desencadenada por la activación del receptor nuclear se usa para identificar moduladores del receptor nuclear. La actividad de señalización de receptor nuclear puede determinarse de muchas maneras. Por ejemplo, pueden controlarse los eventos moleculares posteriores para determinar la actividad de señalización. Los eventos posteriores incluyen aquellas actividades o manifestaciones que se producen como resultado de la estimulación de un receptor de receptor nuclear. Los eventos posteriores ilustrativos útiles en la

evaluación funcional de la activación transcripcional y el antagonismo en células inalteradas incluyen la regulación por aumento de varios genes dependientes del elemento de respuesta (RE) (PEPCK, tirosina amino transferasa, aromatasa). Además, pueden usarse tipos celulares específicos susceptibles a la activación por receptor nuclear, tal como la expresión de osteocalcina en osteoblastos que están regulados por disminución por los glucocorticoides; 5 hepatocitos primarios que muestran regulación positiva mediada por receptor nuclear de PEPCK y glucosa-6-fosfato (G-6-Pasa). La expresión génica mediada por RE también se ha demostrado en líneas celulares transfectadas usando secuencias reguladas por RE bien conocidas (por ejemplo, el promotor del virus del tumor mamario del ratón (MMTV) transfectado en dirección 5' de una construcción de un gen indicador). Los ejemplos de construcciones de genes 10 indicadores útiles incluyen luciferasa (luc), fosfatasa alcalina (ALP) y cloranfenicol acetil transferasa (CAT). La evaluación funcional de la represión transcripcional puede realizarse en líneas celulares tales como monocitos o fibroblastos de piel humana. Los ensayos funcionales útiles incluyen aquellos que miden la expresión de IL-6 estimulada por IL-1beta; la regulación negativa de colagenasa, ciclooxygenasa-2 y diversas quimiocinas (MCP-1, RANTES); o la expresión de genes regulada por los factores de transcripción NF- κ B o AP-1 en líneas celulares 15 transfectadas.

15 Normalmente, los compuestos que se ensayan en ensayos de células completas también se ensayan en un ensayo de citotoxicidad. Los ensayos de citotoxicidad se usan para determinar el grado al que un efecto modulador percibido se debe a efectos celulares que no son de unión a receptor nuclear. En una realización ilustrativa, el ensayo de citotoxicidad incluye poner en contacto una célula constitutivamente activa con el compuesto de ensayo. Cualquier 20 disminución en la actividad celular indica un efecto citotóxico.

C. Especificidad

25 Los compuestos para su uso en la presente invención pueden someterse a un ensayo de especificidad (también mencionado en el presente documento como ensayo de selectividad). Normalmente, los ensayos de especificidad incluyen ensayar un compuesto que se une a receptor nuclear *in vitro* o en un ensayo basado en células para el grado de unión a proteínas que no son receptor nuclear. Los ensayos de selectividad pueden realizarse *in vitro* o en sistemas basados en células, como se ha descrito anteriormente. La unión al receptor nuclear puede probarse frente a cualquier 30 proteína receptora no nuclear apropiada, incluyendo anticuerpos, receptores, enzimas y similares. En una realización ilustrativa, la proteína de unión que no es receptor nuclear es un receptor de superficie celular o un receptor nuclear. En otra realización ilustrativa, la proteína que no es receptor nuclear es un receptor de esteroides, tal como un receptor de estrógenos, receptor de progesterona o receptor de andrógenos.

35 Los términos y expresiones que se han empleado en el presente documento se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay ninguna intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir equivalentes de las características mostradas y descritas, o partes de las mismas, reconociéndose que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Es más, una cualquiera o más de las características de cualquier realización de la invención pueden combinarse con una cualquiera o más de otras características de cualquier otra realización de la invención, sin alejarse del alcance de la invención. Por ejemplo, las características de 40 los compuestos moduladores de receptor nuclear son igualmente aplicables a los métodos de tratamiento de estados patológicos y/o las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

VIII. Ejemplos

45 Ejemplo 1. Ensayo de gen indicador de GR usando células SW1353/MMTV-5

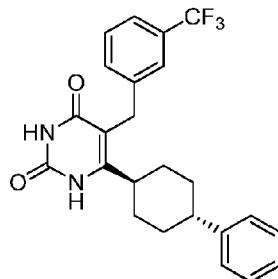
SW1353/MMTV-5 es una línea celular adherente de condrosarcoma humano que contiene receptores de glucocorticoides endógenos. Fue transfectada con un plásmido (pMAMneo-Luc) que codifica *luciferasa de luciérnaga* ubicado detrás de un elemento sensible a glucocorticoides (GRE) derivado de un promotor viral (repetición terminal larga del virus del tumor mamario de ratón). Se seleccionó una línea celular estable SW1353/MMTV-5 con genetina, lo que era necesario para mantener este plásmido. Por tanto, esta línea celular era sensible a los glucocorticoides (dexametasona), lo que lleva a la expresión de luciferasa (CE_{50}^{dex} 10 nM). Esta respuesta inducida por la dexametasona se perdió gradualmente con el tiempo y cada tres meses se inició un nuevo cultivo de un pase anterior (a partir de una alícuota crioalmacenada).

55 Para probar si hay un antagonista de GR, tal como el compuesto 1, se incubaron células SW1353/MMTV-5 con varias diluciones de los compuestos en presencia de $5 \times CE_{50}^{dex}$ (50 nM), y la inhibición de la expresión de luciferasa inducida se midió usando luminiscencia detectada en un Topcount (kit Britelite Plus, Perking Elmer). Para cada ensayo, se preparó una curva de dosis-respuesta de dexametasona para determinar la CE_{50}^{dex} requerida para calcular la K_i a partir de la CI_{50} del compuesto de prueba, por ejemplo, el compuesto 1.

60 Las células SW1353/MMTV-5 se distribuyeron en placas de 96 pocillos y se incubaron en medio (sin genetina) durante 24 horas. Se añadieron diluciones del compuesto de prueba en medio + dexametasona 50 nM y las placas se incubaron adicionalmente durante otras 24 horas después de lo cual se midió la expresión de luciferasa.

65 El compuesto 1 se denomina (E)-6-(4-fenilciclohexil)-5-(3-trifluorometilbencil)-1H-pirimidin-2,4-diona o 6-((1r,4r)-4-

fenilciclohexil)-5- (3-(trifluorometil)bencil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona y tiene la estructura química que se muestra a continuación.



- 5 El compuesto 1 es un antagonista del receptor de glucocorticoides (GR II). En ensayos de gen indicador, el compuesto 1 tiene una K_i de 24 nM para GR.

Ejemplo 2. Ensayos de gen indicador de MR y PR usando células T47D/MMTV-5.

- 10 T47D/MMTV-5 es una línea celular adherente de carcinoma de mama humano que contiene receptores endógenos de mineralocorticoides y de progesterona (PR). Como se describe para la línea celular SW1353 anteriormente, las células T47D se transfecaron con el mismo plásmido pMAMneo-Luc y se seleccionaron líneas estables con genética. Se aisló una línea celular T47D/MMTV-5, que respondió a la aldosterona (CE₅₀ 100 nM) y progesterona (CE₅₀ 10 nM), provocando la expresión de luciferasa. Para realizar pruebas de antagonistas de MR o PR, las células T47D/MMTV-5 se incubaron con varias diluciones de los compuestos en presencia de 5 veces la CE₅₀ del agonista aldosterona o progesterona. Para cada ensayo, se preparó una curva de dosis-respuesta tanto para aldosterona como para progesterona.
- 20 Las células T47D/MMTV-5 se distribuyeron en placas de 96 pocillos (100 μ l) en medio RPMI640 + FCS tratado con carbón al 10 %. Las células se incubaron durante 24 horas en un horno de CO₂. Se añadió un volumen de 100 μ l de las diluciones del compuesto en medio + agonista (aldosterona 500 nM, progesterona 50 nM) y las placas se incubaron durante otras 24 horas, después de lo cual se midió la expresión de luciferasa.
- 25 El compuesto 1 es un antagonista del receptor de mineralocorticoides (MR, GRI). En ensayos de gen indicador, el compuesto 1 tiene una K_i de 148 nM para MR. El compuesto 1 es inactivo en un ensayo de gen indicador del receptor de progesterona.

Ejemplo 3. Determinación de lípidos hepáticos en ratones alimentados con una dieta rica en grasas

- 30 A ratones C57B16/J (n = 8 por grupo) se les dio una dieta rica en grasas (60 % de grasa) durante tres semanas y a continuación se sacrificaron. Se recogieron y pesaron los hígados. Se prepararon rodajas de hígado y se analizaron los niveles de lípidos mediante tinción con Oil Red O (figuras 1 y 3). Un grupo de ratones recibió el compuesto 1 mezclado con el alimento (60 mg/kg/día) mientras que otro grupo de ratones recibió vehículo mezclado con el alimento.
- 35 Los hígados de los ratones alimentados con el compuesto 1 tenían un nivel bajo o nulo de gotitas de lípidos (figura 2A), mientras que los ratones de control tenían más gotitas de lípidos (figura 2B). Un grupo adicional recibió mifepristona (RU-486; 60 mg/kg/día) en el alimento. El compuesto 1 tiene actividad antagonista de GR y cierta actividad antagonista de MR. Los datos muestran que la mifepristona provocó un aumento del hígado graso en comparación con los controles. El compuesto 1 tuvo un efecto opuesto y no indujo hígado graso.
- 40 En un experimento separado (figura 4), la acumulación de grasa en los hígados de ratones alimentados con una dieta rica en grasas (60 % de grasa) y a continuación sacrificados se determinó homogeneizando los hígados y extrayendo los triglicéridos. Este experimento incluyó 5 grupos de ratones:

- 45 Grupo 1 ("PIENSO"): dieta normal durante 6 semanas;
- 50 Grupo 2 ("HF-3semanas"): dieta rica en grasas durante 3 semanas;
- 55 Grupo 3 ("HF-6semanas"): dieta rica en grasas durante 6 semanas;
- 55 Grupo 4 ("HF+118335-6semanas"): dieta rica en grasas y compuesto 1 durante 6 semanas;
- 55 Grupo 5 ("HF-118335 rev"): dieta rica en grasas durante 3 semanas seguida de dieta rica en grasas y compuesto 1 durante 3 semanas.

Ejemplo 4. Ensayo de interacción proteína de GR:proteína

Se usaron ensayos de interacción proteína:proteína para determinar la capacidad de los compuestos de prueba para actuar como antagonistas del receptor de glucocorticoides y/o del receptor de mineralocorticoides. Estos ensayos utilizan una plataforma de ensayo comercial proporcionada por DiscoveRx Corp. (Fremont, CA). La tecnología

- 5 DiscoveRx se basa en la complementación de fragmentos de la enzima β -galactosidasa usando un sustrato luminógeno. Resumiendo, se han diseñado células de ovario de hámster chino (CHO-K1) para expresar GR o MR recombinantes humanos junto con una proteína coactivadora sensible a esteroides (SRCP) llamada PGC1 α (coactivador 1 α del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas). El ensayo mide el resultado neto de la activación de GR o MR, es decir, translocación nuclear desde el citoplasma e interacción del GR o MR con el coactivador PGC1 α en el núcleo celular. El ensayo se puede configurar en modo agonista y antagonista.
- 10

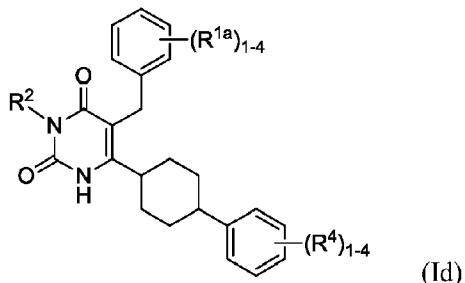
- 15 Las células (100 μ l) se sembraron en placas de 96 pocillos y se colocaron en una incubadora a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 24 horas. Después de retirar las células de la incubadora, se añadieron 5 μ l de compuesto de prueba o vehículo a cada pocillo y las placas se incubaron durante 1 hora a 37 °C, CO₂ al 5 %. Se añadió dexametasona (5 μ l de solución 792 nM) o vehículo a cada pocillo de las placas y las placas se incubaron durante 6 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. Se añadió el reactivo de detección, 55 μ l por pocillo y las placas se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad sin mezclar. Las placas se leyeron para determinar la luminiscencia usando un lector de placas EnVision® (lectura de 3 horas). Los valores de luminiscencia se expresaron como porcentaje de inhibición (% de inhibición) de dexametasona 36 nM y los valores de K_i se calcularon a partir de los valores de C₅₀ determinados experimentalmente 20 usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Se determinó que el compuesto 1 tiene una K_i de 118 nM en este ensayo.

Ejemplo 5. Ensayo de interacción proteína de MR:proteína

- 25 Las células (100 μ l) se sembraron en placas de 96 pocillos y se colocaron en una incubadora a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 24 horas. Después de retirar las células de la incubadora, se añadieron 5 μ l de compuesto de prueba o vehículo a cada pocillo y las placas se incubaron durante 1 hora a 37 °C, CO₂ al 5 %. Se añadió aldosterona (5 μ l de solución 88 nM) o vehículo a cada pocillo de las placas y las placas se incubaron durante 6 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. Se añadió el reactivo de detección, 55 μ l por pocillo y las placas se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad sin mezclar. Las placas se leyeron para determinar la luminiscencia usando un lector de placas EnVision® (Perkin 30 Elmer, Waltham, MA) (lectura de 3 horas). Los valores de luminiscencia se expresaron como porcentaje de inhibición (% de inhibición) de aldosterona 4 nM y los valores de K_i se calcularon a partir de los valores de C₅₀ determinados experimentalmente usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Se determinó que el compuesto 1 tiene una K_i de 125 nM en este ensayo.

REIVINDICACIONES

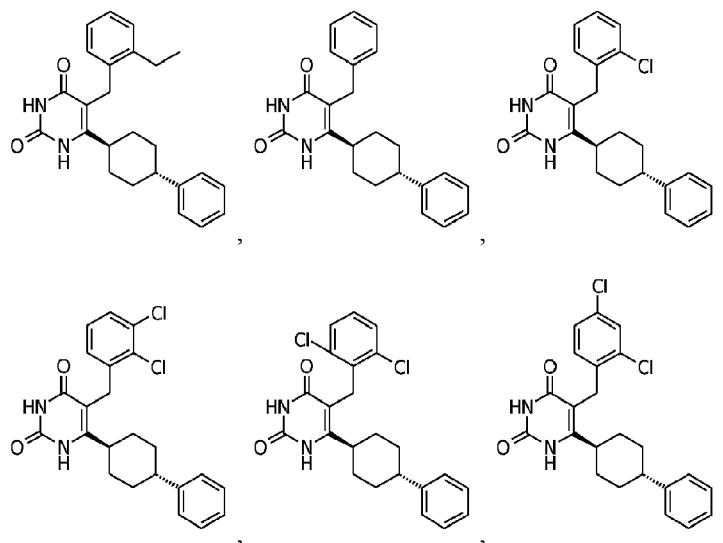
- 5 1. Un compuesto de fórmula Id para su uso en un método para tratar la esteatosis hepática, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula Id, tratando de este modo la esteatosis hepática, en donde el compuesto de fórmula Id tiene la estructura:

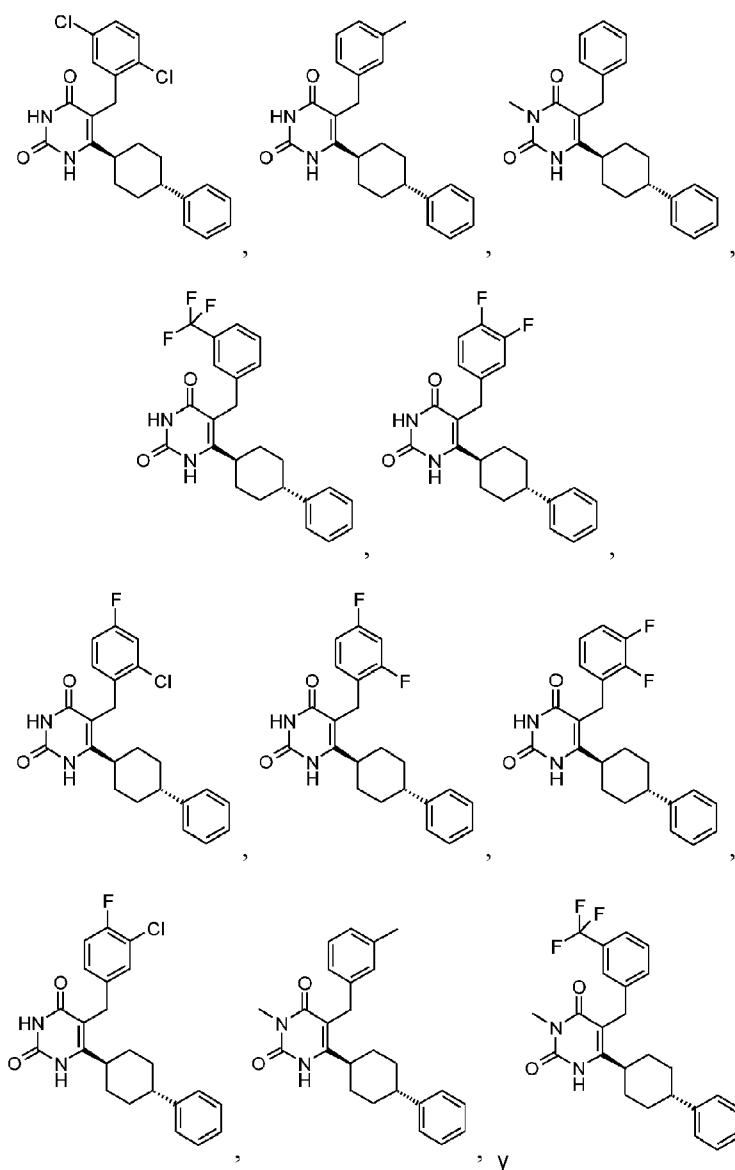


en donde

- 10 cada R^{1a} es independientemente H, alquilo C₁₋₆, halógeno o haloalquilo C₁₋₆;
 R² es H o alquilo C₁₋₆; y
 cada R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, halógeno o haloalquilo C₁₋₆;
 o es una sal del mismo.

- 15 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la esteatosis hepática es una hepatopatía alcohólica (ARLD) o una esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD).
- 20 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la hepatopatía alcohólica es esteatosis hepática alcohólica (AFL), esteatohepatitis alcohólica (ASH) o cirrosis alcohólica.
4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la esteatosis hepática no alcohólica es la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o cirrosis no alcohólica.
- 25 5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada R^{1a} es haloalquilo C₁₋₆.
6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada R^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, Me, Et, F, Cl o -CF₃.
- 30 7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada R^{1a} es -CF₃.
8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es H.
- 35 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

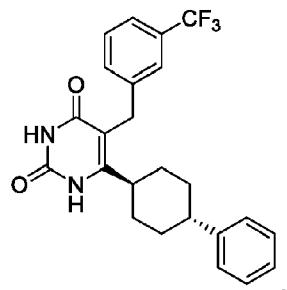




y sales de los mismos.

10

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula:



15 o una sal del mismo.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un antagonista de la actividad del receptor de glucocorticoides y del receptor de mineralocorticoides.

20 12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un antagonista del receptor de mineralocorticoides y tiene una constante de inhibición (Ki) contra el receptor de glucocorticoides humano de entre 0,0001 nanomolar (nM) y 1000 nM.

Figura 1

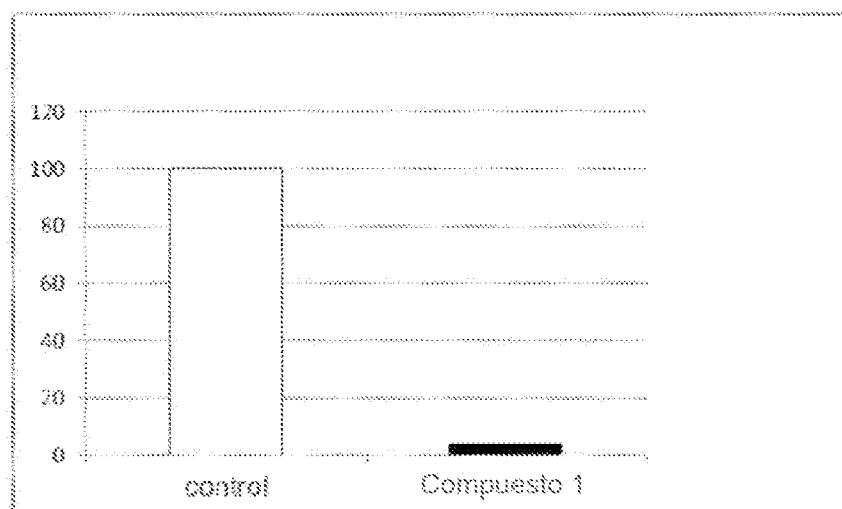


Figura 2A

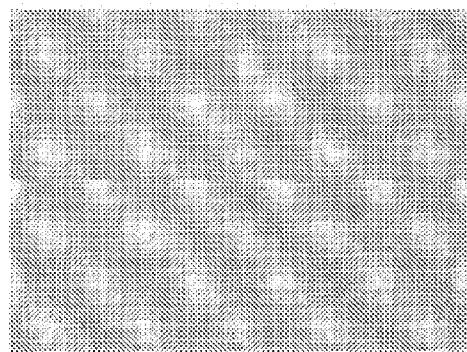


Figura 2B

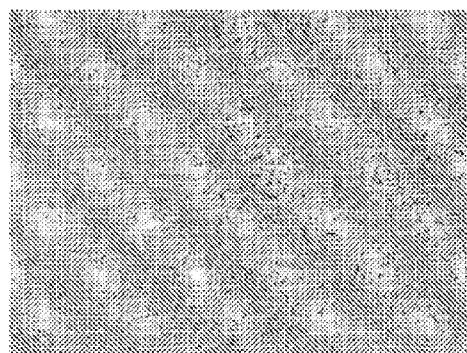


Figura 3

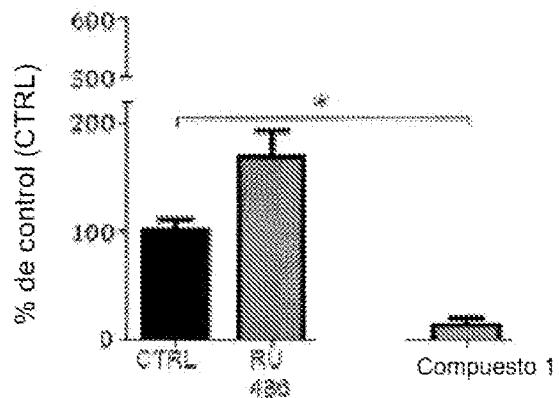


Figura 4

