

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 181**

51 Int. Cl.:

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2007 E 07762033 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2032134**

54 Título: **Métodos de tratar la enfermedad del hígado graso mediante inhibición de la síntesis de glucoesfingolípidos**

30 Prioridad:

09.05.2006 US 746811 P

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

21.09.2015

73 Titular/es:

**GENZYME CORPORATION (100.0%)
500 KENDALL STREET
CAMBRIDGE, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**ZHAO, HONGMEI;
YEW, NELSON S.;
CHENG, SENG H.;
JIANG, CANWEN y
ARBEENY, CYNTHIA MARIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 546 181 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

Métodos de tratar la enfermedad del hígado graso mediante inhibición de la síntesis de glucoesfingolípidos

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de EE.UU. N° 60/746.811, presentada el 9 de mayo de 2006, que se incorpora en esta memoria como referencia.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere, en general, al campo de la hepatología y la inhibición de la síntesis de glucoesfingolípidos tales como, p. ej., el gangliósido GM3, en el hígado. Más particularmente, la invención se refiere al uso de inhibidores de la síntesis de glucoesfingolípidos para el tratamiento de la enfermedad de hígado graso y afecciones asociadas. En determinados aspectos, la invención se refiere al uso de inhibidores de la síntesis de glucoesfingolípidos tales como, p. ej., inhibidores de glucosilceramida sintasa, lactosilceramida sintasa y/o GM3 sintasa, para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso, incluidas afecciones asociadas.

Antecedentes de la invención

La enfermedad del hígado graso (FLD - siglas en inglés, también conocida como hepatoesteatosis) es una afección del hígado frecuente que se produce cuando los lípidos se acumulan en las células del hígado. La acumulación de lípidos provoca una lesión celular y sensibiliza al hígado a otras lesiones. Los lípidos acumulados también pueden poner en peligro la circulación microvascular hepática.

La FLD puede surgir de un cierto número de fuentes, incluyendo el consumo excesivo de alcohol y trastornos metabólicos tales como los asociados con resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión. La enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD) también puede resultar de trastornos metabólicos tales como, p. ej., galactosemia, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, homocistinuria y tiroseemia, así como condiciones dietéticas tales como desnutrición, nutrición parenteral total, hambre y sobrealimentación. En determinados casos, la NAFLD se asocia con la cirugía de baipás del yeyuno. Otras causas incluyen la exposición a ciertos productos químicos tales como, p. ej., disolventes hidrocarbonados y determinados medicamentos tales como, p. ej., amiodarona, corticosteroides, estrógenos (p. ej., estrógenos sintéticos), tamoxifeno, maleato, metotrexato, análogos de nucleósidos, y perhexilina. Afecciones agudas del hígado graso también pueden surgir durante el embarazo.

La FLD es una afección frecuente. Se ha estimado la NAFLD sola afecta tanto como a 25-33% de la población adulta en el mundo desarrollado. Véase, p. ej., Cortez-Pinto et al., *J. Am. Med. Assoc.* 282:1659-1664 (1999); Adams et al., *Can. Med. Assoc. J.* 172:899-905 (2005); y Clark et al., *J. Am. Med. Assoc.* 289:3000-3004 (2003). Además de ello, también se cree que la NAFLD afecta a tanto como el 3-10% de los niños obesos.

La FLD puede progresar a una enfermedad hepática más avanzada tal como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH; esteatohepatitis metabólica), una afección caracterizada por la inflamación y la lesión del hígado, a menudo acompañada de fibrosis o cirrosis hepática. La NASH puede progresar a una lesión adicional del hígado, conduciendo en última instancia a insuficiencia hepática crónica y, en algunos casos, carcinoma hepatocelular.

La NASH tiene una prevalencia de hasta el 9% de la población general. Véase, p. ej., Cortez-Pinto et al., *J. Am. Med. Assoc.* 282:1659-1664 (1999). Pacientes con NASH tienen una incidencia incrementada a la mortalidad relacionada con el hígado. Adams et al., *Can. Med. Assoc. J.* 172: 899-905 (2005). Se estima que aproximadamente 640.000 adultos en los EE.UU. padecen cirrosis que resulta de la NAFLD. Clark et al., *J. Am. Med. Assoc.* 289: 3000-3004 (2003). Este número puede subestimar la incidencia real, ya que se cree que la NAFLD no detectada es una causa importante de la cirrosis hepática criptogénica. Véase, p. ej., Clark et al., *J. Am. Med. Assoc.* 289:3000-3004 (2003) y Adams et al., *Can. Med. Assoc. J.* 172:899-905 (2005).

No hay tratamientos para la NAFLD, cuya eficacia haya sido demostrada por estudios clínicos rigurosos a gran escala. En general, se recomienda a los pacientes con NAFLD hacer ejercicio, perder peso y evitar hepatotoxinas. Otras terapias experimentales incluyen antioxidantes, agentes citoprotectores, agentes antidiabéticos, agentes sensibilizantes a la insulina y agentes anti-hiperlipidémicos. Véase, p. ej., Clark et al., *J. Am. Med. Assoc.* 289:3000-3004 (2003) y Adams et al., *Can. Med. Assoc. J.* 172:899-905 (2005).

A la vista del alto predominio de trastornos asociados con depósitos de lípidos hepáticos, la gravedad de estas afecciones y la falta de tratamientos probados, es importante desarrollar nuevos tratamientos para afecciones de este tipo.

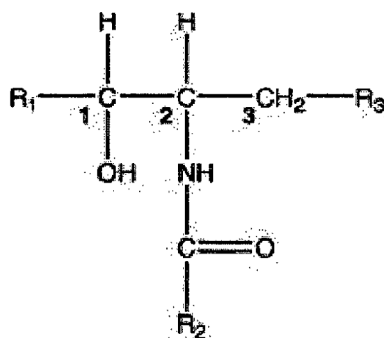
COMPENDIO

La presente invención proporciona una composición para uso en el tratamiento de FLD en un mamífero (tal como, p. ej., un ser humano) en necesidad de tratamiento mediante la inhibición de la síntesis de glucoesfingolípidos en el mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es diagnosticado con esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática o cirrosis hepática y/o está en riesgo de desarrollar la enfermedad de hígado graso.

La síntesis de glucoesfingolípidos (GSL) puede ser inhibida mediante la inhibición de la actividad o expresión enzimática de una o más enzimas de GSL. En general, el tratamiento del mamífero resulta en una reducción de los niveles séricos de al menos una enzima hepática (tal como, p. ej., alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, γ -glutamilttransferasa o fosfatasa alcalina) y/o una disminución de depósitos de lípidos hepáticos.

10 El glucoesfingolípidido, cuya síntesis es inhibida, se elige, p. ej., de glucosilceramida, gangliósidos, glucoesfingolípidos de la serie globo, glucoesfingolípidos de la serie neolacto, glucoesfingolípidos de la serie isoglobo y glucoesfingolípidos de la serie muco. En determinadas realizaciones, el glucoesfingolípidido, cuya síntesis es inhibida, es el gangliósido GM3. La inhibición de GM3 se puede lograr mediante la inhibición de una enzima de la síntesis de GM3 elegida de glucosilceramida sintasa, lactosilceramida sintasa y GM3 sintasa.

15 El compuesto, o la composición para uso en la invención, comprende un inhibidor de la glucosilceramida sintasa de Fórmula I:



Fórmula I

20 en donde R_1 se elige entre arilo sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido, y alquilo sustituido o no sustituido; R_2 se elige entre alquilo sustituido y no sustituido; y R_3 es un amino cíclico terciario sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R_3 no es morfolino cuando R_1 es fenilo no sustituido y R_2 es *n*-nonilo.

25 En determinadas realizaciones, R_1 es un fenilo sustituido o no sustituido tal como, p. ej., 1,4-benzodioxan-6-ilo. En realizaciones particulares, R_2 comprende al menos 1 átomo de carbono, tal como, p. ej., hidrocarburos C_1 - C_2 , C_1 - C_4 , C_1 - C_6 , C_2 - C_{10} , C_2 - C_{20} , C_6 - C_{10} , C_{10} - C_{14} , C_6 - C_{14} , C_6 - C_9 y C_7 - C_8 , saturados e insaturados. En algunas realizaciones, R_2 está sustituido, p. ej., mediante hidroxilo, alcoxi o ariloxi. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R_2 es alquilo C_2 sustituido con alcoxi o ariloxi. En algunas realizaciones, R_2 comprende al menos 7 átomos de carbono tales como, p. ej., 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono. En algunos aspectos, R_2 se elige entre alquilo C_7 sustituido y no sustituido tal como, p. ej., 1-(1-hidroxiheptilo) y 1-(6-hidroxiheptilo), y de alquilo C_8 sustituido y no sustituido tal como, p. ej., 1-(1-hidroxiocilo) y 1-(7-hidroxiocilo).

30 En algunas realizaciones, R_3 es pirrolidino. En realizaciones más particulares, el compuesto de Fórmula I es un 1-(1,4-benzodioxan-6-il)-2-nonanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol tal como, p. ej., 1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-nonanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol. En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un 1-(1,4-benzodioxan-6-il)-2-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol tal como, p. ej., 1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol.

35 Lo que antecede y la siguiente descripción son sólo ilustrativos y explicativos y no son restrictivos de la invención, según se reivindica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** es un diagrama de las vías de síntesis de glucoesfingolípidos. En el gráfico, una barra ancha indica la etapa de síntesis inhibida por inhibidores de la glucosilceramida sintasa. Se utilizan las siguientes abreviaturas: Cer,

ceramida; GalCer, galactosilceramida; GlcCer, glucosilceramida; LacCer, lactosilceramida. No se representan las vías de síntesis muco e isogloblo.

5 Las **Figuras 2A-2C** son una serie de fotografías que comparan secciones de hígado teñidas con hematoxilina y eosina de (A) ratones C57BL/6 obesos inducidos por la dieta (DIO) tratados con agua (control), (B) ratones DIO
 10 tratados con D-treo-1-(3',4'-etilendioxi)fenil-2-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (fórmula XI) y (C) ratones delgados tratados con agua (control). Los ratones fueron tratados mediante sonda nasogástrica oral diaria durante 10 semanas y luego fueron sacrificados. En la Figura 1A, son visibles grandes vacuolas a lo largo del parénquima de los hígados de los ratones control tratados con agua. En la Figura 1B, un número significativamente menor de vacuolas son visibles en los hígados de los ratones tratados con la Fórmula XI. En la Figura 1C, los hígados de los ratones normales, delgados, están desprovistos de cualesquiera vacuolas llenas de lípidos.

15 La **Figura 3** es un gráfico que compara los niveles medios de triglicéridos del hígado en ratones DIO tratados con agua, ratones DIO tratados con 75 mg/kg de Fórmula XI, ratones DIO tratados con 125 mg/kg de Fórmula XI y ratones delgados tratados con agua. Los ratones fueron tratados mediante sonda nasogástrica oral diaria durante 16 semanas y luego sacrificados. Los hígados se recogieron y se homogeneizaron. Los niveles de triglicéridos se midieron en los extractos de lípidos hepáticos. Se observó una reducción dependiente de la dosis en los niveles totales de triglicéridos tras tratamiento con la Fórmula XI.

20 La **Figura 4** es un gráfico que compara las relaciones peso del hígado a peso corporal de ratones DIO trató con agua, ratones DIO tratados con la Fórmula XI y ratones delgados tratados con agua después de 9 y 17 semanas de tratamiento. Se observó una reducción en la relación peso del hígado a peso corporal en ratones DIO tratados con Fórmula XI durante 9 y 17 semanas.

25 Las **Figuras 5A-5D** son una serie de gráficos que comparan los niveles de enzimas del hígado en ratones DIO tratados con agua y ratones DIO tratados con la Fórmula XI durante 9 semanas. En la Figura 1A, se observan menores niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en los animales control tratados con placebo frente a los tratados con fármacos. En la Figura 1B, se observan niveles más bajos de aspartato aminotransferasa (AST) en los animales control tratados con fármacos frente a los tratados con placebo. En la Figura 1C, se observan niveles más bajos de fosfatasa alcalina en los animales control tratados con fármacos frente a los tratados con placebo. En la Figura 1D, se observan niveles más bajos de γ -glutamilttransferasa (GGT) en los animales control tratados con fármacos frente a los tratados con placebo.

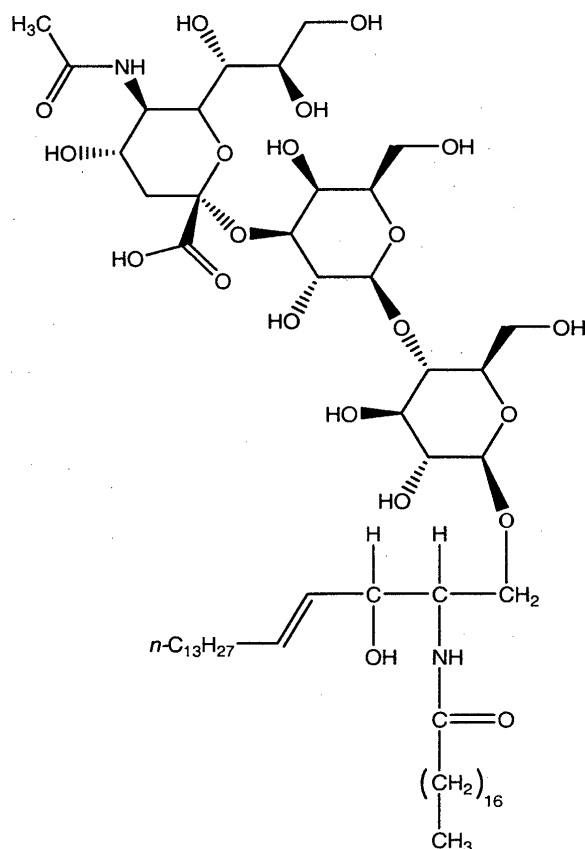
30 La **Figura 6** es un gráfico que compara las relaciones de peso del hígado a peso corporal de ratones ob/ob tratados con agua, ratones ob/ob tratados con la Fórmula X y ratones delgados tratados con agua después de 6 semanas de tratamiento. Se observó una reducción en la relación de peso del hígado a peso corporal en ratones ob/ob tratados con la Fórmula X durante 6 semanas.

35 Las **Figuras 7A-G** son una serie de gráficos que comparan la expresión de genes hepáticos implicados en la lipogénesis, la gluconeogénesis, la inflamación y la fibrosis en ratones ob/ob tratados con agua, ratones ob/ob tratados con la Fórmula X y ratones delgados tratados con agua después de 6 semanas de tratamiento. En la Figura 7A, los niveles más bajos de ARN de la proteína de unión al elemento regulador del esteroil 1c (SREBP-1c) se observan en los animales control tratados con fármacos frente a los tratados con placebo. En la Figura 7B, los niveles más bajos de ácido citrato liasa 1 (ACL1) se observan en los animales control tratados con fármacos frente a los tratados con placebo. En la Figura 7C, niveles más bajos de acetil coenzima A carboxilasa 1 (ACC1) se observan en los animales control tratados con fármacos frente a los tratados con placebo. En la Figura 7D, los niveles más bajos de ácido graso sintasa (FAS) se observan en los animales control tratados con fármacos frente a los tratados con placebo. En la Figura 7E, los niveles más bajos de factor de necrosis tumoral alfa 1 (TNF- α) se observan en los animales control tratados con fármacos frente a los tratados con placebo. En la Figura 7F, los niveles más bajos de glucosa 6-fosfatasa (G6P) se observan en los animales control tratados con fármacos frente a los tratados con placebo. En la Figura 7G, los niveles más bajos de procolágeno (colágeno) de tipo 1 se observan en los animales control tratados con fármacos frente a los tratados con placebo. Así, el tratamiento con la Fórmula X redujo la expresión de genes implicados en la lipogénesis (SREBP-1c, ACL1, ACC1, FAS), la gluconeogénesis (G6P), inflamación (TNF- α) y fibrosis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

50 Glucoesfingolípidos, glucolípidos compuestos de ceramidas glicosiladas, se encuentran en la membrana plasmática y están implicados en una diversidad de procesos fisiológicos y patógenos tales como el reconocimiento célula-célula, la inmunidad y la metástasis de tumores. La Figura 1 es un diagrama que representa las vías de síntesis de glucoesfingolípidos a partir de ceramida. Glucoesfingolípidos (GSL), tal como se utiliza en esta memoria, son glucoesfingolípidos que contienen glucosa, incluyendo GlcCer y glucoesfingolípidos derivados de GlcCer.

GM3, representado más abajo, es un gangliósido compuesto de una molécula de ceramida glicosilada con un trisacárido monosialilado. Gangliósidos tales como GM3 se encuentran generalmente en microdominios de la cara externa de la membrana plasmática (Nojiri et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83: 782-786 (1986)), en donde están implicados en la señalización celular y actúan como moduladores de la actividad del receptor (Yamashita et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100:3445-3449 (2003)).



GM3

GM3 es sintetizado en la célula mediante la adición enzimática escalonada de moléculas de azúcar activadas a una molécula de ceramida. La primera etapa en la síntesis de GM3 es la adición de glucosa a ceramida para formar glucosilceramida (GlcCer; glucocerebrósido). Esta etapa es catalizada por la enzima glucosilceramida sintasa (UDP-glucosa:ceramida glucosiltransferasa; ceramida glucosiltransferasa; GlcCer sintasa; EC 2.4.1.80). En la segunda etapa, que es catalizada por lactosilceramida sintasa (UDP-Gal:glucosilceramida β -1,4-galactosiltransferasa), se añade un resto de galactosa para formar lactosilceramida. En la tercera etapa, un ácido siálico (*N*/acetilneuraminato) se añade al residuo galactosa terminal de lactosilceramida para formar GM3. Esta etapa es catalizada por GM3 sintasa (CMP-NeuAc:lactosilceramida α 2,3-sialiltransferasa; EC 2.4.99.9).

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que la inhibición de la síntesis de GlcCer reduce los depósitos de lípidos hepáticos en un modelo murino de la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Por consiguiente, se espera que la reducción de niveles de GSL (tales como, p. ej., GM3) aguas abajo sea útil en el tratamiento de FLD. En determinados aspectos, se espera que la reducción de los niveles de GM3, p. ej., mediante inhibición de GlcCer sintasa, LacCer sintasa, o cualquiera de las enzimas implicadas en la síntesis de GM3 sea útil en el tratamiento de FLD.

I. Inhibición de la Síntesis de Glucosilesfingolípidos

La inhibición de la síntesis de GSL incluye la inhibición de la expresión y/o actividad enzimática de una o más enzimas de la síntesis de GSL. En algunas realizaciones, el uso de la invención incluye la inhibición de la expresión y/o actividad enzimática de al menos 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 enzimas de la síntesis de GSL.

Una enzima de la síntesis de GSL es una enzima que cataliza cualquier etapa de la síntesis de los siguientes glucosilesfingolípidos a partir de ceramida: GlcCer, LacCer, GA2, GA1, GM1b, GD1c, GD1 α , GM3, GM2, GM1a,

GD1a, GT1a, GD3, GD2, GD1b, GT1b, GQ1b, GT3, GT2, GT1c, GQ1c, GP1c, Gb3, Gb4, Lc3, paraglobósido, NeuAc (α -2,3)paraglobósido o NeuAc (α -2,6)paraglobósido.

Una enzima de la síntesis de GSL se puede elegir, p. ej., de GlcCer sintasa (glucosilceramida sintasa), LacCer sintasa (lactosilceramida sintasa), GA2 sintasa, GA1 sintasa, GM1b sintasa, GD1c sintasa, GD1 α sintasa, GM3 sintasa, GM2 sintasa (β -1,4-*N* acetilgalactosaminiltransferasa), GM1a sintasa, GD1a sintasa, GT1a sintasa, GD3 sintasa, GD2 sintasa, GD1b sintasa, GT1b sintasa, GQ1b sintasa, GT3 sintasa, GT2 sintasa, GT1c sintasa, GQ1c sintasa, GP1c sintasa, Gb3 sintasa, Gb4 sintasa, Lc3 sintasa, paraglobósido sintasa, NeuAc (α -2,3)paraglobósido sintasa y NeuAc (α -2,6)paraglobósido sintasa. Se entiende que cada una de las sintasas anteriores es la enzima que cataliza la última etapa de la síntesis del respectivo glucoesfingolípido. Por ejemplo, se entiende que Gb3 sintasa es la enzima que cataliza la etapa final de la síntesis de Gb3.

Inhibidores de las enzimas de la síntesis de GSL pueden ser inhibidores competitivos o no competitivos. Los inhibidores competitivos incluyen análogos de sustrato (incluyendo análogos de una porción de un sustrato) que se unen al sitio activo de la enzima de interés y, con ello, impiden la unión al sustrato. Un inhibidor puede inhibir una enzima con una CI50 de, por ejemplo, menos de 200, 150, 100, 75, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 3, 2 ó 1 μ M. En determinadas realizaciones, un inhibidor puede inhibir una enzima con una CI50 de menos de 1 μ M tal como, por ejemplo, menos de 750, 500, 400, 300, 200, 100 nM. En otras realizaciones, un inhibidor puede inhibir una enzima con una CI50 de, por ejemplo, menos de 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ó 1 nM.

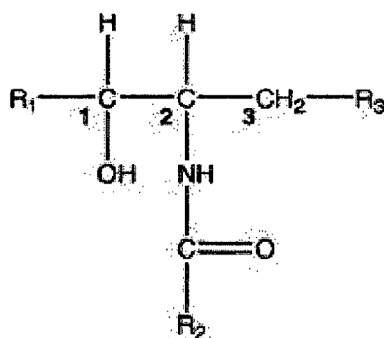
En determinadas realizaciones, el uso de la composición para tratar FLD provoca una disminución en la síntesis de al menos un glucoesfingolípido elegido entre giucosilceramida, un gangliósido (tal como, p. ej., un gangliósido de la serie a, un gangliósido de la serie b, un gangliósido de la serie c y un gangliósido de la serie o), un glucoesfingolípido de la serie globo, un glucoesfingolípido de la serie neolacto, un glucoesfingolípido de la serie isoglobo y un glucoesfingolípido de la serie muco. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el uso de la composición provoca una disminución en la síntesis de un gangliósido de la serie a tal como, p. ej., el gangliósido GM3.

II. Inhibición de la síntesis de GM3

En determinadas realizaciones, la inhibición de la síntesis de GSL comprende la inhibición de la síntesis de GM3. La inhibición de la síntesis de GM3 incluye la inhibición de la expresión y/o actividad enzimática de una o más enzimas de la síntesis de GM3, que incluyen (a) giucosilceramida sintasa, (b) lactosilceramida sintasa y (c) GM3 sintasa.

Inhibidores de la Glucosilceramida Sintasa

La invención proporciona el uso de un inhibidor de la glucosilceramida sintasa, que es un análogo de la ceramida 2-amino-1-propanol de Fórmula I:



Fórmula I

en donde R_1 , R_2 y R_3 se exponen más adelante. Inhibidores de este tipo se pueden preparar según se describe, p. ej., en la Patente de EE.UU. N° 6.855.830.

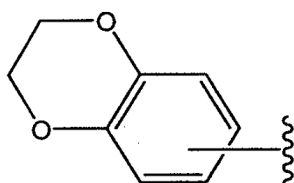
En determinadas realizaciones, R_1 se elige de arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En determinados aspectos, uno o más átomos de hidrógeno de R_1 pueden ser reemplazados por un sustituyente adecuado tal como, p. ej., acilo, acilamino, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alquilo, alquinilo, amido, amino (p. ej., amino sustituido o no sustituido), arilo, ariloxi, azido, carbamoilo, carboalcoxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, formilo, guanidino, halo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, iminoamino, nitro, oxo, fosfonoamino, sulfonato, sulfonilo, tio, tioacilamino,

tioureido y ureido. En determinadas realizaciones, uno o más grupos metileno de un sustituyente pueden estar sustituidos con un heteroátomo tal como, p. ej., oxígeno, nitrógeno o azufre.

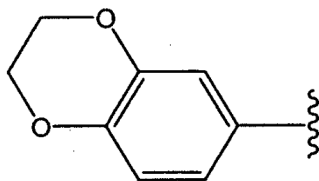
Por ejemplo, R_1 puede ser fenilo sustituido tal como, p. ej., fenilo sustituido con hidroxilo, alcoxi (tal como, p. ej., alcoxi C_1-C_{20} , C_1-C_{10} , $C_{10}-C_{20}$, C_3-C_{15} o C_7-C_{12} , incluyendo, p. ej., etoxi y metoxi), o halo (p. ej., yodo, bromo, cloro o flúor).

5 En realizaciones particulares, R_1 se elige entre 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-yodofenilo, 3-yodofenilo o 4-yodofenilo. En otras realizaciones, R_1 se elige entre 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo y 3-(trifluorometoxi)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo.

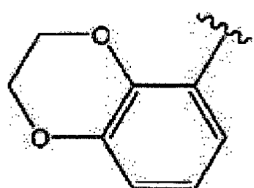
10 En determinados aspectos, R_1 se elige entre fenilo condensado con al menos un anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo. Por ejemplo, R_1 puede ser un anillo de fenilo condensado con un anillo de 1,4-dioxano, es decir, 3,4-etilendioxifenilo o 1,4-benzodioxanilo (Fórmula II). En realizaciones particulares, R_1 puede ser 1,4-benzodioxan-6-ilo (Fórmula IIa) o 1,4-benzodioxan-5-ilo (Fórmula IIb).



Fórmula II



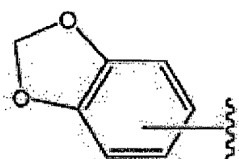
Fórmula IIa



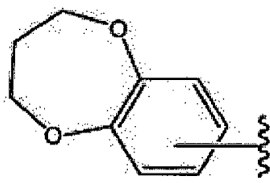
Fórmula IIb

15

En otras realizaciones, R_1 puede ser, p. ej., 3,4-metilendioxifenilo (1,3-benzodioxolilo; Fórmula III) o 3,4-propilendioxifenilo (Fórmula IV).



Fórmula III



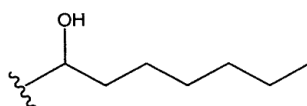
Fórmula IV

En algunas realizaciones, R_1 se elige entre alquilo sustituido o no sustituido, lineal y ramificado. El hidrocarburo saturado puede elegirse, p. ej., de hidrocarburos C_2 - C_{20} , C_2 - C_{12} , C_2 - C_6 , C_3 - C_{15} y C_7 - C_{12} saturados.

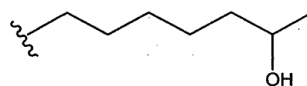
5 El hidrocarburo saturado puede estar sustituido con un sustituyente adecuado tal como, p. ej., acilo, acilamino, aciloxi, alquenoilo, alcoxi, alquilo, alquinilo, amido, amino (p. ej., amino sustituido o no sustituido), arilo, ariloxi, azido, carbamoilo, carboalcoxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, formilo, guanidino, halo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, iminoamino, nitro, oxo, fosfonamino, sulfinilo, sulfonamino, sulfonato, sulfonilo, tio, tioacilamino, tioureido y ureido. En determinadas realizaciones, uno o más grupos metileno del hidrocarburo saturado, o de un sustituyente del mismo, puede estar sustituido con un heteroátomo tal como, p. ej., oxígeno, nitrógeno o azufre. En determinadas realizaciones, el hidrocarburo saturado puede estar sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Por ejemplo, el hidrocarburo saturado puede estar sustituido con un grupo hidroxilo situado a 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono de distancia del carbono 1 o carbono 2 de la Fórmula I.

15 En determinadas realizaciones, R_2 se elige entre hidrocarburos sustituidos o no sustituidos saturados tales como, p. ej., hidrocarburos C_1 - C_2 , C_1 - C_4 , C_1 - C_6 , C_2 - C_{10} , C_1 - C_{20} , C_6 - C_{10} , C_{10} - C_{14} , C_6 - C_{14} , C_6 - C_9 y C_7 - C_8 saturados. En otras realizaciones, R_2 se elige entre hidrocarburos sustituidos o no sustituidos saturados C_5 , C_6 , C_7 , C_8 y C_9 . En determinadas realizaciones, R_2 se elige entre hidrocarburos saturados sustituidos con al menos un sustituyente elegido entre acilo, acilamino, aciloxi, alquenoilo, alcoxi, alquilo, alquinilo, amido, amino (p. ej., amino sustituido o no sustituido), arilo, ariloxi, azido, carbamoilo, carboalcoxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, formilo, guanidino, halo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, iminoamino, nitro, oxo, fosfonamino, sulfinilo, sulfonamino, sulfonato, sulfonilo, tio, tioacilamino, tioureido y ureido. En determinadas realizaciones, uno o más grupos metileno de R_2 , o de un sustituyente del mismo, puede estar sustituido con un heteroátomo tal como, p. ej., oxígeno, nitrógeno o azufre. Por ejemplo, R_2 puede ser un hidrocarburo saturado o insaturado sustituido con al menos un grupo hidroxilo, alcoxi o ariloxi, tal como un hidrocarburo C_1 - C_2 , C_1 - C_4 , C_1 - C_6 , C_2 - C_{10} , C_1 - C_{20} , C_6 - C_{10} , C_{10} - C_{14} , C_6 - C_{14} , C_6 - C_9 y C_7 - C_8 saturado, sustituido con al menos un grupo hidroxilo, alcoxi o ariloxi, en que el grupo alcoxi o ariloxi puede estar sustituido. Por ejemplo, el grupo alcoxi o ariloxi puede estar sustituido con al menos un sustituyente elegido entre acilo, acilamino, aciloxi, alquenoilo, alcoxi, alquilo, alquinilo, amido, amino (p. ej., amino sustituido o no sustituido), arilo, ariloxi, azido, carbamoilo, carboalcoxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, formilo, guanidino, halo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, iminoamino, nitro, oxo, fosfonamino, sulfinilo, sulfonamino, sulfonato, sulfonilo, tio, tioacilamino, tioureido y ureido.

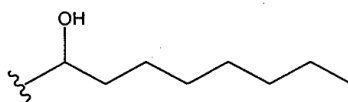
25 En realizaciones en donde R_2 es 1-heptilo, el 1-heptilo puede estar sustituido, p. ej., en la posición 1 y/o 6, y en realizaciones en donde R_2 es 1-octilo, el 1-octilo puede estar sustituido, p. ej., en la posición 1 y/o 7. Por ejemplo, R_2 puede ser 1-(1-hidroxiheptilo) (Fórmula V), 1-(6-hidroxiheptilo) (Fórmula VI), 1-(1-hidroxiocitilo) (Fórmula VII) o 1-(7-hidroxiocitilo) (Fórmula VIII).



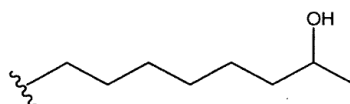
Fórmula V



Fórmula VI



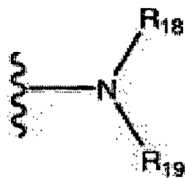
Fórmula VII



Fórmula VIII

En algunas realizaciones, R_2 es alquilo C_2 - C_{10} sustituido con alcoxi o ariloxi opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones R_2 es alquilo C_2 - C_4 sustituido con alcoxi o ariloxi opcionalmente sustituido. En realizaciones particulares, R_2 es alquilo C_2 sustituido con ariloxi tal como 4-metoxifenoxi.

5 R_3 tiene la estructura de la Fórmula IX que figura a continuación,

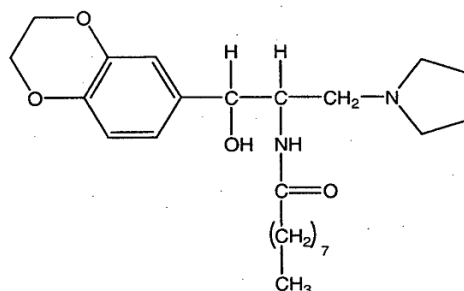


Fórmula IX

10 en que R_{18} y R_{19} se toman conjuntamente con N para formar un heterociclilo (es decir, R_3 es un amino cíclico terciario). El heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido, p. ej., con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre acilo, alquilo, alqueno, alquenoxi, alquino, aldehído, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, ceto, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato y tio. En determinadas realizaciones, uno o más grupos metileno del heterociclilo, o un sustituyente de los mismos, puede estar sustituido con un heteroátomo tal como, p. ej., oxígeno, nitrógeno o azufre.

15 En algunas realizaciones, el heterociclilo es, p. ej., pirrolidino, azetidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o hexametenimino. En realizaciones particulares, el heterociclilo no es morfolino. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R_3 no es morfolino cuando R_1 es fenilo no sustituido y R_2 es *n*-nonilo. En determinadas realizaciones, R_3 no es morfolino, independientemente de todos los demás grupos.

En una realización específica, el inhibidor de glucosilceramida sintasa es 1-(1,4-benzodioxan-6-il)-2-nonanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (fórmula X), o una sal del mismo.

**Fórmula X**

Por ejemplo, el inhibidor de glucosilceramida sintasa puede ser

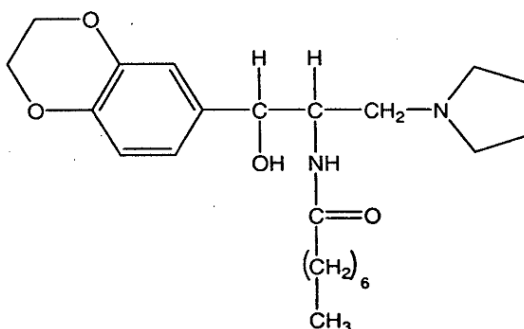
1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-nonanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol,

1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(S)-nonanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol,

5 1(S)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-nonanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol o

1(S)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(S)-nonanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol. En realizaciones particulares, el inhibidor de glucosilceramida sintasa es 1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-nonanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (es decir, *D-treo*-1-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-nonanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol).

10 En otra realización, el inhibidor de glucosilceramida sintasa es 1-(1,4-benzodioxan-6-il)-2-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (Fórmula XI), o una sal del mismo.

**Fórmula XI**

Por ejemplo, el inhibidor de glucosilceramida sintasa puede ser

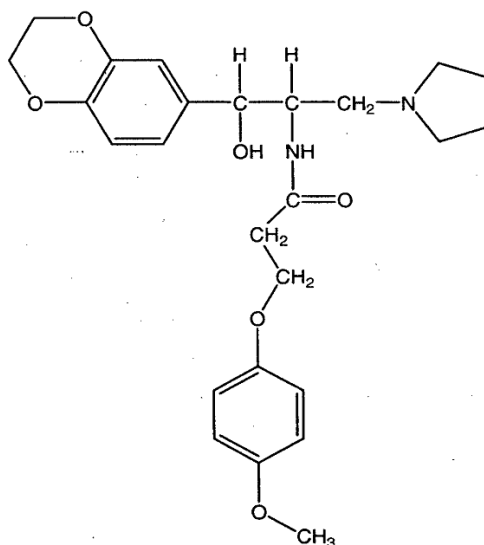
1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol,

1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(S)-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol,

15 1(S)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol o

1(S)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(S)-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol. En realizaciones particulares, el inhibidor de glucosilceramida sintasa es 1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (es decir, *D-treo*-1-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol).

20 En otra realización, el inhibidor de glucosilceramida sintasa es 1-(1,4-benzodioxan-6-il)-2-(4-metoxifenoxi)propanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (Fórmula XII), o una sal del mismo.



Fórmula XII

Por ejemplo, el inhibidor de glucosilceramida sintasa puede ser

5 1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-(4-metoxifenoxi)propanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol, 1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(S)-(4-metoxifenoxi)propanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol, 1(S)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-(4-metoxifenoxi)propanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol o 1(S)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(S)-(4-metoxifenoxi)propanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol. En realizaciones particulares, el inhibidor de glucosilceramida sintasa es 1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-(4-metoxifenoxi)propanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (es decir, D-treo-1-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-(4-metoxifenoxi)propanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol).

10 Métodos para preparar los inhibidores de glucosilceramida sintasa recogidos anteriormente se han descrito en, p. ej., en las Patentes de EE.UU. N^os. 6.569.889; 6.255.336; 5.916.911; 5.302.609; Lee et al., *J. Biol. Chem.* 274: 14662-14669 (1999); Abe et al., *J. Biochem.* 111:191-196 (1992); Inokuchi et al., *J. Lipid Res.* 28: 565-571 (1987).

15 En determinadas realizaciones, los compuestos de Fórmula I inhiben específicamente la glucosilceramida sintasa con relación a otra enzima de la síntesis de GSL. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I puede inhibir, al menos, la glucosilceramida sintasa, p. ej., de una manera 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 100 ó 1000 veces más eficaz que la GM3 sintasa o lactosilceramida sintasa. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula I pueden inhibir al menos otra enzima de la síntesis de GSL.

20 Los compuestos de Fórmula I pueden ser sometidos a ensayo en cuanto a la capacidad de inhibir la glucosilceramida sintasa. Ensayos para la actividad de glucosilceramida sintasa se describen, p. ej., en la solicitud de Patente de EE.UU. N^o. 2004/0097551 A1; Platt et al., *J. Biol. Chem.* 269:27108-27114 (1994); Gouaze et al., *Mol. Cancer Ther.* 3:633-640 (2004); Chujor et al., *J. Lipid Res.* 39:277-285 (1998); Shayman et al., *Meth. Enzymol.* 311:42-9 (2000); y Hayashi et al., *Anal. Biochem.* 345:181-186 (2005).

Inhibidores de Referencia de Lactosilceramida Sintasa

25 Inhibidores de referencia de lactosilceramida sintasa incluyen, p. ej., oligonucleótidos antisentido, siARNs y moléculas inhibitoras elegidas, p. ej., de moléculas pequeñas, oligosacáridos, miméticos de hidratos de carbono, glicoproteínas, glicolípidos, lipoproteínas, péptidos, derivados de péptidos, péptido-miméticos y ácidos nucleicos. El inhibidor de referencia de lactosilceramida sintasa puede ser gluco-4-epoxi-4-C-metilenglicosilceramida (véase, p. ej., Zacharias et al., *J. Biol. Chem.* 269:13313-13317 (1994)).

La inhibición de la actividad de lactosilceramida puede evaluarse mediante cualquier ensayo adecuado tal como, p. ej., el ensayo descrito en Hayashi et al., *Anal. Biochem.* 345:181-186 (2005).

30 Inhibidores de Referencia de Inhibidores de la GM3 sintasa

Inhibidores de referencia de GM3 sintasa incluyen, p. ej., oligonucleótidos antisentido, siARNs y moléculas inhibitoras elegidas, p. ej., de moléculas pequeñas, oligosacáridos, miméticos de hidratos de carbono, glicoproteínas, glicolípidos, lipoproteínas, péptidos, derivados de péptidos, péptido-miméticos y ácidos nucleicos.

5 Inhibidores de referencia de GM3 sintasa particulares incluyen, p. ej., los descritos en la publicación de solicitud de Patente Internacional N°. WO 2005/108600. El inhibidor de referencia de GM3 sintasa es un análogo enlazado a carbono de ácido citidina-monofosfo-*N*-acetilneuramínico (CMP-NANA), según se describe en Hatanaka et al, *Heterocycles* 43:531-534 (1996).

10 La inhibición de la actividad de GM3 sintasa puede evaluarse mediante cualquier ensayo adecuado tal como, p. ej., los ensayos descritos en la publicación de solicitud de Patente Internacional N°. WO 2005/108600, la publicación de solicitud de Patente Internacional N°. WO 97/47749, la Patente de EE.UU. N° 6.555.371, Wakarchuk et al., *J. Biol. Chem.* 271: 19166-19173 (1996); Hatanaka et al., *Chem. Pharm. Bull.* 44:1111-1115 (1996); y Preuss et al., *J. Biol. Chem.* 268:26273-26278 (1993).

III. Tratamiento

15 La invención proporciona una composición para uso en el tratamiento de FLD mediante inhibición de la síntesis de GSL. En algunas realizaciones, la inhibición de la síntesis de GSL puede ser la inhibición de la síntesis de GM3.

El término "tratar" y sus cognatos se refieren a retrasar el brote, ralentizar el progreso o reducir la gravedad de una enfermedad y afecciones o síntomas asociados y no requiere una curación completa de una enfermedad.

20 La expresión "enfermedad del hígado graso" (FLD) se refiere a una enfermedad o una afección patológica causada, al menos en parte, por depósitos de lípidos hepáticos anormales. Enfermedades del hígado graso incluyen, p. ej., la enfermedad del hígado graso alcohólico, la enfermedad del hígado graso no alcohólico y el hígado graso agudo del embarazo. La enfermedad del hígado graso puede ser, p. ej., la esteatosis macrovesicular o la esteatosis microvesicular.

25 Un mamífero en necesidad de tratamiento puede ser uno que está en un riesgo incrementado de desarrollar FLD. Por ejemplo, un sujeto que tiene un metabolismo anormal de la grasa, alcoholismo, edad avanzada (p. ej., mayor que 40, 50, 60 ó 70 años de edad), enfermedad celíaca, diabetes mellitus (p. ej., diabetes mellitus tipo II), dislipidemia, exposición a disolventes industriales, galactosemia, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, homocistinuria, hiperferritinemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia (p. ej., $\geq 1,7$ mmol/L o ≥ 151 mg/dL), hiperuricemia, hipoxia, alteración de la glucemia en ayunas, trastornos metabólicos congénitos (p. ej., relacionada con el metabolismo de galactosa, glucógeno, homocisteína o tirosina), resistencia a la insulina, sobrecarga de hierro, cirugía de baipás de yeyuno, niveles bajos de lipoproteína de alta densidad, lipomatosis de Madelung, malnutrición, síndrome de Mauriac, síndrome metabólico, disfunción mitocondrial, lesión mitocondrial, mitocondriopatías, deficiencia de niacina, enfermedad de Niemann-Pick, obesidad (especialmente adiposidad visceral u obesidad central), sobrealimentación, deficiencia de ácido pantoténico, enfermedades peroxisomales, síndrome de ovario poliquístico, embarazo, pérdida rápida de peso, deficiencia de riboflavina, apnea del sueño, inanición, tiroseemia, enfermedad de Weber-Christian o enfermedad de Wilson pueden tener, o están en un riesgo incrementado de desarrollar un trastorno asociado con depósitos de lípidos hepáticos. La NAFLD también se ha asociado con una rápida pérdida de peso. Además, pacientes tratados con determinados medicamentos tales como, p. ej., amiodarona, corticosteroides, estrógenos (p. ej., estrógenos sintéticos), maleato, metotrexato, perhexilina, salicilato, tamoxifeno, tetraciclina y ácido valproico pueden tener, o están en un riesgo incrementado de desarrollar un trastorno asociado con depósitos de lípidos hepáticos.

45 Un sujeto en necesidad de tratamiento puede ser diagnosticado presuntamente en base a los síntomas. Sin embargo, la esteatosis, particularmente la esteatosis macrovesicular (en la que los hepatocitos están llenos de grandes gotitas de lípidos que desplazan los núcleos a la periferia), es a menudo asintomática en adultos y niños. La enfermedad del hígado graso relacionada con el alcohol en general suele ser asintomática. La esteatosis microvesicular (en la que los hepatocitos se llenan de pequeñas gotitas de lípidos, y los núcleos están localizados en el centro) es más comúnmente sintomática. La NAFLD también puede ser más probable que sea sintomática en niños. Carey et al., comps., 1998, *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 29ª ed. (Lippincott Williams & Williams, Philadelphia).

50 Los síntomas de un trastorno asociado con depósitos de lípidos hepáticos, cuando están presentes, pueden ser valiosos para establecer un diagnóstico presuntivo. Estos síntomas incluyen, p. ej., molestias abdominales (p. ej., molestias en el cuadrante abdominal superior derecho), acantosis nigricans, dismotilidad intestinal, coma, estreñimiento, coagulopatía intravascular diseminada, dolor epigástrico, fatiga, hepatomegalia (generalmente con una superficie lisa, firme tras la palpación), hipoglucemia, ictericia, lipomatosis, lipoatrofia, lipodistrofia, náusea,

defectos neurológicos, eritema de Palmer, paniculitis, dolor periumbilical, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, angioma aracniforme, esplenomegalia, insuficiencia hepática subaguda y vómitos.

Un sujeto en necesidad de tratamiento también puede ser diagnosticado presuntamente por pruebas séricas de las enzimas hepáticas. Por ejemplo, la esteatosis puede ser indicada por niveles séricos elevados (a menudo moderadamente elevados, p. ej., elevados aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11 ó 12 veces por encima de los niveles normales) de las enzimas hepáticas (tal como, p. ej., alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, γ -glutamilttransferasa, fosfatasa alcalina) cuando se han eliminado otras causas (tales como, p. ej., hepatitis aguda, enfermedad autoinmune, hepatitis crónica, cirrosis, hepatitis fulminante, carcinoma hepatocelular, carcinoma metastásico, insuficiencia cardíaca derecha y hepatitis viral). Por ejemplo, valores de alanina aminotransferasa (ALT o SGPT) superiores a 32, 24 ó 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 un trastorno asociado con depósitos de lípidos hepáticos, o valores de aspartato aminotransferasa (AST o SGOT) 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. La relación de AST a ALT es a menudo menor que uno en NAFLD, pero puede ser mayor que uno en pacientes con enfermedad hepática alcohólica o enfermedad hepática avanzada. Además, los niveles de γ -glutamilttransferasa pueden ser significativamente elevados, p. ej., al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o más veces los valores normales. El volumen corpuscular medio (MPV) puede ser mayor que, p. ej., 86, 98, 100 ó 110 femtolitros.

Un sujeto en necesidad de tratamiento también puede ser diagnosticado presuntamente por técnicas no invasivas de formación de imágenes (p. ej., ultrasonografía, tomografía computarizada y formación de imágenes por resonancia magnética) cuando la esteatosis es mayor que, p. ej., 25% o 30%. En general, puede ser difícil distinguir entre NAFLD y NASH para detectar la fibrosis, o para determinar la progresión de la enfermedad por métodos de formación de imágenes de este tipo. La NAFLD puede presentarse como una acumulación focal o difusa de lípidos, pero en la NASH el lípido es generalmente difuso. La NAFLD también puede detectarse por espectroscopía de resonancia magnética, una técnica que puede ser de valor para la determinación cuantitativa de los niveles de lípidos hepáticos. Por ejemplo, la determinación de los niveles de triglicéridos hepáticos por MRI ha demostrado que se correlaciona con resultados de la biopsia histológicos. Véase, p. ej., Kawamitsu et al., *Magn. Reson. Med. Sci.* 2:47-50 (2003).

Un sujeto en necesidad de tratamiento puede ser diagnosticado definitivamente mediante biopsia del hígado. Un hígado se considera que es esteatótico cuando la biopsia revela al menos 5-10% p/p de depósitos de grasa (en la práctica, este valor puede determinarse microscópicamente como la fracción de hepatocitos llenos de lípidos). Véase, p. ej., Clark et al., *J. Am. Med. Assoc.* 289:3000-3004 (2003) y Adams et al., *Can. Med. Assoc. J.* 172:899-905 (2005). Un hígado con depósitos de grasa que comprende hasta 25% p/p puede ser considerado ligeramente esteatótico, y un hígado con depósitos de grasa que comprende más de 25% p/p puede ser considerado seriamente esteatótico. Hallazgos histológicos indicativos de NASH incluyen esteatosis, balonización de hepatocitos, inflamación lobular, cuerpos hialinos de Mallory, infiltrado inflamatorio mixto, fibrosis pericelular y fibrosis perisinusoidal. Información adicional se puede encontrar, p. ej., en Neuschwander-Tetri et al., *Hepatology.* 37: 1202-1219 (2003).

Se ha informado que el progreso de la enfermedad en NAFLD/NASH, según se evalúa mediante la fibrosis en la histología del hígado, se correlaciona con el grado de resistencia a la insulina y otras características del síndrome metabólico. Ryan y otros, *Diabetes Care*, 28: 1222-1224 (2005). Niveles elevados de inmunoglobulina sérica A también han sido asociados con un progreso de la enfermedad. Neuschwander-Tetri et al., *Hepatology* 37: 1202-1219. Otros marcadores propuestos para estar relacionados con la fibrosis en pacientes de NAFLD incluyen laminina, hialuronano, colágeno tipo IV y aspartato aminotransferasa. Dos Santos et al., *Braz. J. Med. Biol. Res.* 38: 747-753 (2005). El género femenino también se asocia con un progreso más rápido de la enfermedad.

La eficacia del tratamiento también se puede determinar mediante la detección de una reducción de uno o más síntomas o manifestaciones clínicas de una enfermedad, así como cualquiera de los ensayos descritos anteriormente para el diagnóstico.

El uso de un inhibidor de una enzima de la síntesis de GSL, que es un compuesto de Fórmula I, puede reducir los niveles séricos de una enzima hepática (p. ej., alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, γ -glutamilttransferasa o fosfatasa alcalina) al menos un 10% tal como, p. ej., al menos un 15, 20, 30, 40, 50, 60, 62, 64, 66, 68 ó 70%, en comparación con el control de pre-tratamiento.

El uso de un inhibidor de una enzima de la síntesis de GSL, que es un compuesto de Fórmula I, puede reducir los niveles séricos de un marcador de la enfermedad (tal como, p. ej., laminina, hialuronano, colágeno tipo IV o inmunoglobulina A) al menos un 10% tal como, p. ej., al menos un 15, 20, 30, 40, 50, 60, 62, 64, 66, 68 ó 70%, en comparación con el control de pre-tratamiento. El uso de un inhibidor de una enzima de la síntesis de GSL, que es

un compuesto de Fórmula I, puede reducir, p. ej., la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia o la resistencia a la insulina al menos un 10% tal como, p. ej., al menos 15, 20, 30, 40, 50, 60, 62, 64, 66, 68 ó 70%.

5 El uso de un inhibidor de una enzima de la síntesis de GSL, que es un compuesto de Fórmula I, puede reducir características histológicas de un trastorno hepático asociado con la deposición de lípidos tales como, p. ej.,
 10 colestasis, quistes de grasa, fibrosis, hierro granular, balonización hepatocelular, números incrementados de eosinófilos, inflamación, desorden lobular, inflamación lobular, esteatosis macrovesicular, cuerpos de Mallory, megamitocondrias, necrosis, glóbulos teñidos con ácido peryódico de Schiff, inflamación portal, esteatosis microvesicular o esteatosis, según se determina mediante las biopsias hepáticas secuenciales. Por ejemplo, la fracción de hepatocitos que tienen depósitos de lípidos patógenos y/o la cantidad total de grasa en el hígado (p. ej., triglicéridos) pueden reducirse, p. ej., en al menos 15, 20, 30, 40, 50, 60, 62, 64, 66, 68 ó 70%, en comparación con el control de pre-tratamiento.

IV. Composiciones Farmacéuticas, Modos de Administración y Dosificación

15 Se proporcionan composiciones farmacéuticas para uso en la invención. Estas composiciones para uso en la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un soporte (excipiente) farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de soportes farmacéuticos adecuados se describen, p. ej., en Martin, 1990, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed. (Mack Pub. Co., Easton, PA). Excipientes adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las composiciones pueden contener también reactivos tamponadores del pH y agentes humectantes o emulsionantes. Las composiciones pueden contener, además, otros compuestos activos que proporciona funciones terapéuticas complementarias, adicionales o potenciadas. Las composiciones farmacéuticas también pueden estar incluidas en un recipiente, envase o dispensador junto con instrucciones para la administración.

25 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos para uso en la invención también pueden quedar incluidas en las composiciones farmacéuticas. Ejemplos de sales incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como, p. ej., ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como, p. ej., ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico). Otras sales de carácter básico farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como, p. ej., sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como, p. ej., sales de magnesio y calcio).
 30 Por ejemplo, las sales tartrato de los compuestos de la invención pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas. Además, los compuestos pueden estar presentes en forma de un hidrato o hemihidrato (del compuesto o de su sal).

Las composiciones pueden formularse en forma sólida (p. ej., polvo, comprimidos), líquida (p. ej., soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas) u otras formas.

35 Ejemplos de soportes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua (p. ej., agua apirógena), etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes aromatizantes, polímeros biodegradables, etc.

45 Las composiciones farmacéuticas para uso en esta invención pueden administrarse a mamíferos (p. ej., seres humanos, roedores, etc.) en cualquier vía adecuada, incluyendo, p. ej., la vía oral, parenteral, intracisternal, intraperitoneal, tópica, etc. La administración parenteral incluye la inyección/infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

La dosis de un inhibidor de la síntesis de GSL variará dependiendo del sujeto y de la vía particular de administración utilizada. Las dosis pueden variar de 0,1 a 500 mg/kg de peso corporal por día. En una realización, el intervalo de dosificación es de 1-20 mg/kg/día. El inhibidor de GSL puede ser administrado de forma continua o a intervalos de tiempo específicos. Por ejemplo, el inhibidor de GSL puede administrarse 1, 2, 3 ó 4 veces al día tal como, p. ej., una formulación diaria o en dos veces al día. Pueden emplearse ensayos comercialmente disponibles para determinar intervalos de dosis óptimos y/o programas de administración. Ensayos para medir los niveles de glucosa en sangre están comercialmente disponibles (p. ej., OneTouch®Ultra®, Lifescan, Inc., Milpitas, CA). Kits para medir los niveles de insulina humana están también disponibles en el comercio (Linco Research, Inc., St. Charles, MO).

Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta obtenidas a partir de modelos animales. En general, los modelos animales adecuados incluyen (1) modelos genéticos tales como, p. ej., el ratón ob/ob, rata fa/fa (Zucker) o ratón db/db; (2) modelos de sobrealimentación, en el que se proporciona a los animales, p. ej., una dieta con alto contenido en sacarosa/fructosa o una dieta con alto contenido en grasas; (3) el modelo de deficiencia de dieta de metionina-colina, que desarrolla la esteatosis y, algunas cepas, fibrosis; y (4) modelos transgénicos tales como ratones que sobre-expresan el factor de transcripción SREBP-1 que regula la síntesis de lípidos.

El uso de modelos animales para la enfermedad del hígado graso se describe en los Ejemplos que figuran más adelante. Otros modelos animales son conocidos en la técnica y se describen, p. ej., en Koteish et al., *Semin. Liver Dis.* 21:89-104 (2001); Masuzaki et al, *Science* 294:2166-2170 (2001); Lu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* 98: 5560-5565 (2001); Paterson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:7088-7093 (2004); Farrell, "Animal models of steatosis" en *Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders*, Farrell et al., comps. Blackwell Publishing Ltd, Malden, MA, 2005; Kirsch et al., *J. Gastroenter. Hepatol.* 18:1272-1282 (2003); Sahai et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 287:G1035-1043 (2004); y Lieber et al., *Am. J. Clin. Nutr.* 79:502-509 (2004).

Dosificaciones terapéuticamente eficaces logradas en un modelo animal se pueden convertir para su uso en otro animal, incluyendo seres humanos, utilizando factores de conversión conocidos en la técnica (véase, p. ej., Freireich et al., *Cancer Chemother. Reports* 50:219-244 (1996), Schein et al, *Clin. Pharmacol. Ther.* 11:3-40 (1970), y en la Tabla 2 que figura a continuación para factores de dosificación de superficie específica equivalente).

Tabla 2

De:	Ratón (20 g)	Rata (150 g)	Mono (3,5 kg)	Perro (8 kg)	Ser humano (60 kg)
Ratón	1	1/2	1/4	1/6	1/12
Rata	2	1	1/2	1/4	1/7
Mono	4	2	1	3/5	1/3
Perro	6	4	3/5	1	1/2
Ser humano	12	7	3	2	1

20

V. Terapia de Combinación

La invención también contempla el uso de terapias de combinación para el tratamiento de afecciones hepáticas asociadas con depósitos de lípidos hepáticos. La terapia de combinación puede comprender un compuesto de fórmula I y al menos otro compuesto adecuado para tratar una afección hepática asociada con los depósitos de lípidos hepáticos, o una enfermedad subyacente tal como, p. ej. diabetes, síndrome metabólico o alcoholismo.

Por ejemplo, un inhibidor de la enzima de la síntesis de GSL, que es un compuesto de Fórmula I, se puede administrar en combinación con uno o más agentes sensibilizadores a la insulina tales como, p. ej., biguanidas tales como, p. ej., metformina (Glucophage®; Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ); tiazolidindionas tales como, p. ej., pioglitazona (Actosr®; Takeda Pharmaceutical Company Ltd., Lincolnshire, IL), rosiglitazona (Avandia®; GlaxoSmithKline, Upper Merrian, PA); y leptina. Se puede administrar un inhibidor de la síntesis de GSL en combinación con uno o más de otros ejemplos de compuestos utilizados para tratar la diabetes tipo II, incluyendo, pero no limitados a inhibidores de α -glucosidasa tales como miglitol (Glyset®; Pharmacia, Nueva York, NY); insulina (Novolin®, Novolog®, Velosulin®, Novo Nordisk A/S); meglitinidas tales como repaglinida (Prandin®; Novo Nordisk, Princeton, NJ) y nateglinida (Starlix®; Novartis Pharmaceuticals, Cambridge, MA); sulfonilureas tales como gliburida (Orinase®, Tolinase®, Micronase®, Glynase®; Pharmacia Corp., Nueva York, NY) (Diabeta®, Amaryl®; Aventis, Bridgewater, NJ), y clorpropamida (Diabinese®, Glucotrol®, Glucotrol XL®; Pfizer, Nueva York, NY); y fármacos de combinación tales como Avandamet® (GlaxoSmithKline, Upper Merrian, PA).

El inhibidor de la enzima de la síntesis de GSL se puede administrar en combinación con uno o más antioxidantes tales como, p. ej., betaína, histamina, vitamina E, lazaroides (21-aminoesteroides), N-acetilcisteína o S-adenosil-

metionina. Alternativamente, el inhibidor de la síntesis GM3, que es un compuesto de Fórmula I, se puede administrar en combinación con uno o más agentes reductores de lípidos o de pérdida de peso tales como, p. ej., gemfibrozil (Lopid®; Parke-Davis, Nueva York, NY), orlistat (Xenical® ; Roche Laboratories, Inc., Nutley, NJ), pentoxifilina (Trental®; Aventis, Bridgewater, NJ), ácido ursodesoxicólico (ursodiol) (Actigall; Watson Pharma, Inc., Corona, CA) e inhibidores de la HMG-CoA reductasa ("estatinas") incluyendo, p. ej., atorvastatina (Lipitor®; Parke-Davis, Nueva York, NY).

El inhibidor de la enzima de la síntesis de GSL se puede administrar en combinación con uno o más agentes citoprotectores tales como, p. ej., taurina, ácido ursodesoxicólico. De manera similar, el inhibidor de la síntesis de GSL se puede administrar en combinación con uno o más compuestos utilizados para tratar el alcoholismo tales como, p. ej., acamprosato (Campral®; Merck KGaA, Darmstadt, Alemania); agonistas adrenérgicos alfa-2 tales como, p. ej., clonidina; anticonvulsivos tales como, p. ej., carbamazepina; barbituratos tales como, p. ej., fenobarbital, pentobarbital, secobarbital; benzodiazepinas tales como, p. ej., clordiazepóxido, diazepam, lorazepam y oxazepam; bloqueadores beta-adrenérgicos tales como, p. ej., propranolol; disulfiram; antagonistas opiáceos tales como, p. ej., naltrexona (ReVia™; Bair Pharmaceuticals, Pomona, NY); fenotiazinas tales como, p. ej., clorpromazina, tioridazina; y los inhibidores selectivos de la reabsorción específicos para serotonina tales como, p. ej., citalopram, fluoxetina y fluvoxamina.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Esteatosis Hepática Reducida en ratones O10 tratados con la Fórmula XI

Ratones obesos inducidos por la dieta (DIO) se generaron primero sometiendo a ratones C57BL/6 a una dieta con alto contenido en grasa (45% de kcal) (D12451, Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ) durante 8 semanas. Se seleccionaron los ratones obesos que tenían niveles elevados de glucosa e insulina y luego se trataron con la Fórmula XI mediante alimentación por sonda oral diaria (125 mg/kg) o con agua como control. Después de 10 semanas de tratamiento, los hígados se recogieron, se seccionaron y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Grandes vacuolas eran visibles a lo largo de todo el parénquima de los hígados de los ratones de control de agua (Figs. 2A-2C). Estas vacuolas contienen lípidos neutros mediante tinción con Oil Red O de las secciones de hígado. En contraposición, un número significativamente menor de vacuolas era visible en los hígados de ratones tratados con la Fórmula XI, y esas vacuolas eran sensiblemente menores en comparación con los controles (compárense la Fig. 2A y la Fig. 2C con la Fig. 2B). Los resultados indican que el tratamiento con la Fórmula XI es eficaz en el tratamiento de esteatosis hepática en los hígados de ratones DIO.

Ejemplo 2: El tratamiento de ratones DIO disminuyó los niveles de triglicéridos en el hígado

Ratones DIO se generaron como se describe en el Ejemplo 1 y después se trataron con la Fórmula XI mediante alimentación por sonda oral diaria en una dosis de 75 ó 125 mg/kg. Los ratones alimentados por sonda con agua sirvieron como control. Después de 16 semanas de tratamiento los hígados se recogieron y se homogeneizaron. Los lípidos se extrajeron con metanol:cloroformo (4,3:3 v/v) y CaCl₂. Los lípidos extraídos se secaron y se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO). Los triglicéridos se midieron utilizando el kit Serum Triglyceride Determination (determinación de triglicéridos en suero) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) de acuerdo con el protocolo suministrado por el fabricante. Los resultados (Fig. 3) muestran una reducción dependiente de la dosis en los niveles totales de triglicéridos como resultado de un tratamiento con la Fórmula XI, lo cual indica que el tratamiento con la Fórmula XI es eficaz en el tratamiento de la esteatosis hepática en los hígados de ratones DIO.

Ejemplo 3: Pesos reducidos del hígado en ratones DIO tratados con Fórmula XI

Ratones DIO se generaron según se describe en el Ejemplo 1. Los ratones se mantuvieron en la dieta con alto contenido en grasas durante 23 semanas adicionales (tiempo total en la dieta 31 semanas). Los ratones se trataron luego con la Fórmula XI mediante alimentación por sonda oral diaria (125 mg/kg/día). El tratamiento farmacológico no afectó significativamente al peso corporal en comparación con el grupo de control tratado con placebo (agua). Después de 9 y 17 semanas de tratamiento, los grupos de animales fueron sacrificados y los hígados se diseccionaron y se pesaron. En los ratones DIO, la relación peso del hígado a peso corporal era mayor que en los animales delgados. El tratamiento con la Fórmula XI redujo significativamente los pesos de los hígados, y después de 17 semanas de tratamiento, la relación de peso del hígado/peso corporal era equiparable a la del grupo delgado (Fig. 4). Este resultado sugiere que el tratamiento farmacológico podría invertirse y normalizar al menos una medida de la patología macroscópica del hígado en los ratones obesos.

Ejemplo 4: Marcadores reducidos de la toxicidad en el hígado en ratones DIO tratados con la Fórmula XI

Ratones DIO se generaron según se describe en el Ejemplo 1. Los ratones se mantuvieron en la dieta con alto contenido en grasas durante 23 semanas adicionales (tiempo total en la dieta 31 semanas). Los ratones se trataron luego con la Fórmula XI mediante alimentación por sonda oral diaria (125 mg/kg/día). Se recogió la sangre después de 9 semanas de tratamiento y se analizaron marcadores de la toxicidad hepática (IDEXX Laboratories, West Sacramento, CA). Se encontraron niveles más bajos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina y gamma-glutamilttransferasa (GGT) en los animales tratados con fármaco frente a animales control tratados con placebo (Figs. 5A-5D). Este resultado indica que el tratamiento con la Fórmula XI puede reducir los marcadores de toxicidad hepática presente en los animales obesos alimentados con una dieta con alto contenido en grasas, indicando, además, que el tratamiento con la Fórmula XI es eficaz en el tratamiento de esteatosis hepática en los hígados de ratones DIO.

Ejemplo 5: Esteatosis hepática reducida en ratones DIO tratados con gluco-4-epoxi-4-C-metilglucosilceramida

Ratones DIO se generaron primero sometiendo a ratones C57BL/6 a una dieta con alto contenido en grasa (45% de kcal) (D12451, Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ) durante 8 semanas. Se seleccionaron los ratones obesos que tenían niveles elevados de glucosa e insulina y se seleccionaron y trataron con gluco-4-epoxi-4-C-metilglucosilceramida mediante alimentación por sonda oral diaria (125 mg/kg/día) o con agua como control. Después de 10 semanas de tratamiento, se evalúa el estado de los ratones. Se espera que el tratamiento resultará en el tratamiento de la FLD en los ratones según se determina por uno o más de lo siguiente:

- (a) reducción de los depósitos de lípidos (p. ej., según se describe en el Ejemplo 1 o el Ejemplo 2),
- (b) reducción de peso del hígado (p. ej., según se describe en el Ejemplo 3), y
- (c) reducción en los marcadores de la toxicidad hepática (p. ej., según se describe en el Ejemplo 4).

Ejemplo 6: Pesos reducidos del hígado en ratones ob/ob tratados con la Fórmula X

Ratones ob/ob machos se obtuvieron de Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME). Estos ratones, al ser deficientes en leptina, son hiperfágicos y rápidamente se convierten en obesos. La esteatosis hepática grave es una característica de este modelo. Comenzando con 7 semanas de edad, los ratones fueron tratados con la Fórmula X mediante alimentación por sonda oral diaria (dosificados 2 veces al día a 60 mg/kg/dosis o 120 mg/kg/día). El tratamiento farmacológico no afectó significativamente al peso corporal en comparación con el grupo de control tratado con placebo (agua) (datos no mostrados). Después de 6 semanas de tratamiento, los animales fueron sacrificados y los hígados se diseccionaron y se pesaron. En los ratones ob/ob tratados con placebo, la relación peso del hígado a peso corporal era mayor que en los animales delgados (Fig. 6). El tratamiento con la Fórmula X redujo significativamente el peso del hígado. Este resultado indica que el tratamiento farmacológico podría reducir una medida de la patología macroscópica del hígado en los ratones obesos. N = 6-8 ratones por grupo.

Ejemplo 7: Expresión reducida de los genes hepáticos implicados en la lipogénesis, la gluconeogénesis, la inflamación y la fibrosis en ratones ob/ob tratados con la Fórmula X

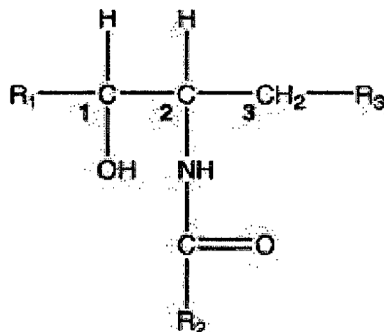
Los ratones ob/ob, comenzando a las 7 semanas de edad, fueron tratados con la Fórmula X mediante alimentación por sonda oral diaria (dosificados 2 veces al día a 60 mg/kg/dosis o 120 mg/kg/día) durante 6 semanas. Los ratones fueron sacrificados y el ARN total se purificó a partir de los hígados para la RT-PCR cuantitativa (Fig. 7) de la proteína de unión al elemento regulador del estero 1c (SREBP-1c), ácido citrato liasa 1 (ACL1), acetil coenzima A carboxilasa 1 (ACC1), ácido graso sintasa (FAS), factor de necrosis tumoral alfa 1 (TNF- α), glucosa 6- fosfatasa (G6P) y procolágeno tipo 1 (colágeno). Los datos se normalizaron a ARN ribosomal 18S y se expresan como veces de niveles de delgadez, e indican que el tratamiento farmacológico reducía la expresión de genes implicados en la lipogénesis (SREBP-1c, ACL1, ACC1, FAS), la gluconeogénesis (G6P), inflamación (TNF-a) y fibrosis (colágeno).

Todas las referencias citadas aquí se incorporan en esta memoria como referencia en su totalidad. En la medida en que las publicaciones y patentes o solicitudes de patente incorporadas como referencia contradigan la divulgación contenida en la memoria descriptiva, ésta pretende reemplazar a cualquier material contradictorio.

Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción y así sucesivamente utilizados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones han de entenderse como aproximados y pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren solamente a modo de ejemplo, indicándose el verdadero alcance y espíritu de la invención por las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en tratar una enfermedad del hígado graso en un mamífero en necesidad del tratamiento, comprendiendo la composición un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

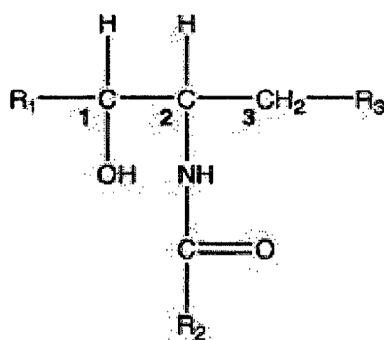
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 se elige entre arilo sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido, y alquilo sustituido y no sustituido; R_2 se elige entre alquilo sustituido y no sustituido; y R_3 se elige entre amino cíclico terciario sustituido y no sustituido.
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
 10 al mamífero se le diagnostica una enfermedad del hígado graso, preferiblemente al mamífero se le diagnostica esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática o cirrosis hepática; o el mamífero es un ser humano.
3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se administra por vía oral.
4. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
 15 R_1 se elige entre arilo sustituido y no sustituido, preferiblemente R_1 se elige entre fenilo sustituido y no sustituido, tal como en donde R_1 es 1,4-benzodioxan-6-ilo;
 R_2 está sustituido con hidroxilo, alcoxi o ariloxi;
 R_2 es alquilo C_2 - C_4 sustituido con alcoxi opcionalmente sustituido o ariloxi opcionalmente sustituido, preferiblemente en donde R_2 es alquilo C_2 sustituido con ariloxi opcionalmente sustituido, tal como en donde R_2 es alquilo C_2 sustituido con 4-metoxifenoxi; o
 20 R_2 comprende al menos 7 átomos de carbono.
5. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 se elige entre alquilo C_7 - C_{18} sustituido y no sustituido, preferiblemente en donde R_2 se elige entre alquilo C_7 sustituido y no sustituido, tal como en donde R_2 es 1-(1-hidroxiheptilo) o 1-(6-hidroxiheptilo).
6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R_2 se elige de alquilo C_8 sustituido y no sustituido, preferiblemente en donde R_2 es 1-(1-hidroxiheptilo) o 1-(7-hidroxiocilo).
7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_3 es pirrolidino, preferiblemente en donde R_3 es pirrolidino y R_2 es alquilo C_2 , en donde R_3 es pirrolidino y R_2 es alquilo C_7 , o en donde R_3 es pirrolidino y R_2 es alquilo C_8 .
8. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 se elige de fenilo sustituido y no sustituido; R_2 se elige de alquilo sustituido y no sustituido; y R_3 se elige de amino cíclico terciario.
9. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
 35 el compuesto de Fórmula I es 1-(1,4-benzodioxan-6-il)-2-nonanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol, preferiblemente en donde el compuesto de Fórmula I es 1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-nonanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol;
 el compuesto de Fórmula I es 1-(1,4-benzodioxan-6-il)-2-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol, preferiblemente en donde el compuesto de Fórmula I es 1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol; o

el compuesto de Fórmula I es 1-(1,4-benzodioxan-6-il)-2-(4-metoxifenoxi)propanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol, preferiblemente en donde el compuesto de Fórmula I es 1(R)-(1,4-benzodioxan-6-il)-2(R)-(4-metoxifenoxi)propanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol.

5 10. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptables es tartrato.

10 11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de α -glucosidasa, una biguanida, insulina, una meglitinida, una sulfonilurea, una tiazolidindiona, un antioxidante, un agente reductor de lípidos, un agente de pérdida de peso, un agente citoprotector, un agente adrenérgico alfa-2, un anticonvulsivo, un barbiturato, una benzodiazepina, un bloqueador beta-adrenérgico, disulfiram, un antagonista opioide, una fenotiazina y un inhibidor de la reabsorción de serotonina.

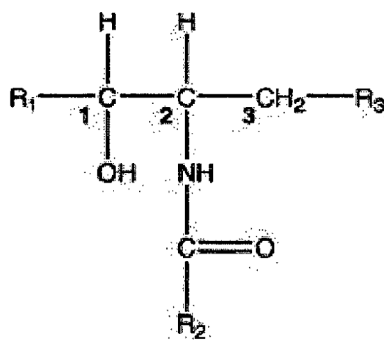
12. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad del hígado graso, en donde R_1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o alquilo sustituido o no sustituido; R_2 es alquilo sustituido o no sustituido; y R_3 es amino cíclico terciario sustituido o no sustituido.

13. Uso de un inhibidor de la actividad enzimática de glucosilceramida sintasa en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad del hígado graso, en donde el inhibidor es un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 se elige entre arilo sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido, y alquilo sustituido o no sustituido; R_2 se elige entre alquilo sustituido y no sustituido; y R_3 se elige entre amino cíclico terciario sustituido y no sustituido.

14. Uso de 1-(1,4-benzodioxan-6-il)-2-octanoilamino-3-pirrolidino-1-propanol en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad del hígado graso.

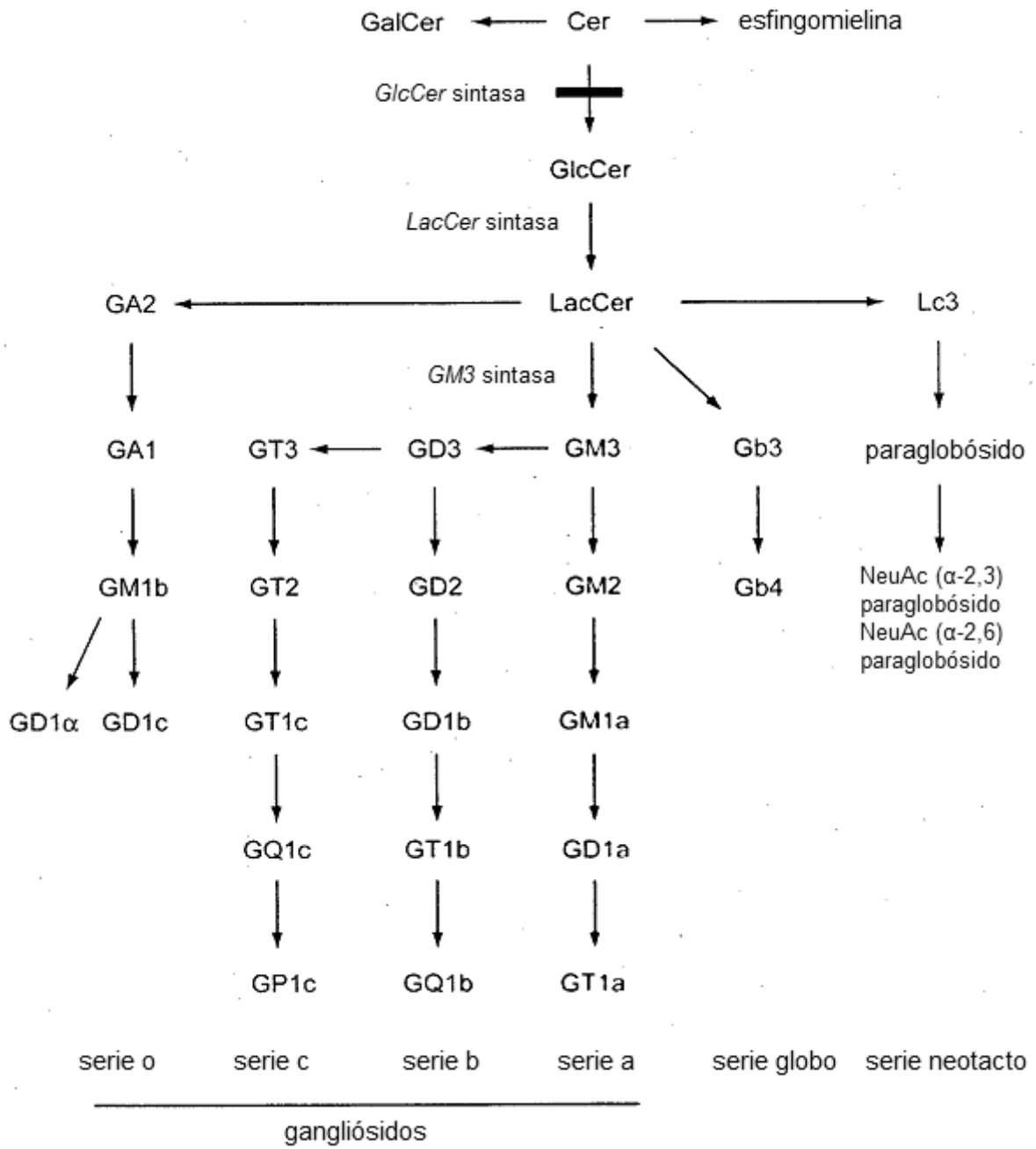


Fig. 1

Fig. 2A
Água / DIO

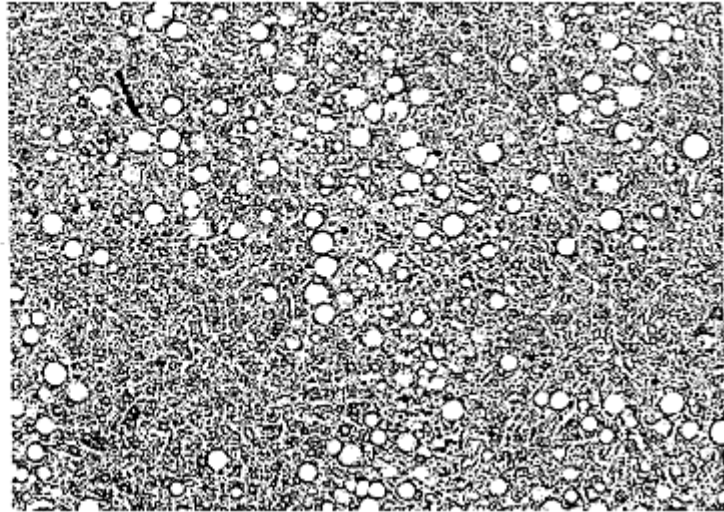


Fig. 2B
Fórmula XI / DIO

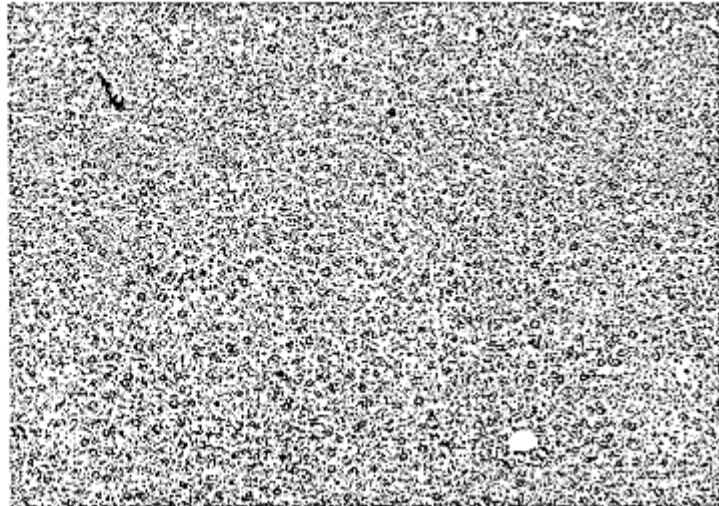
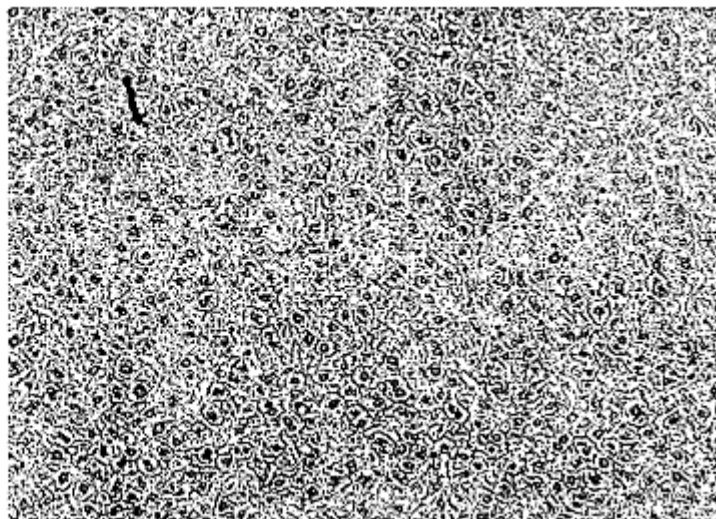


Fig. 2C
Água / Delgado



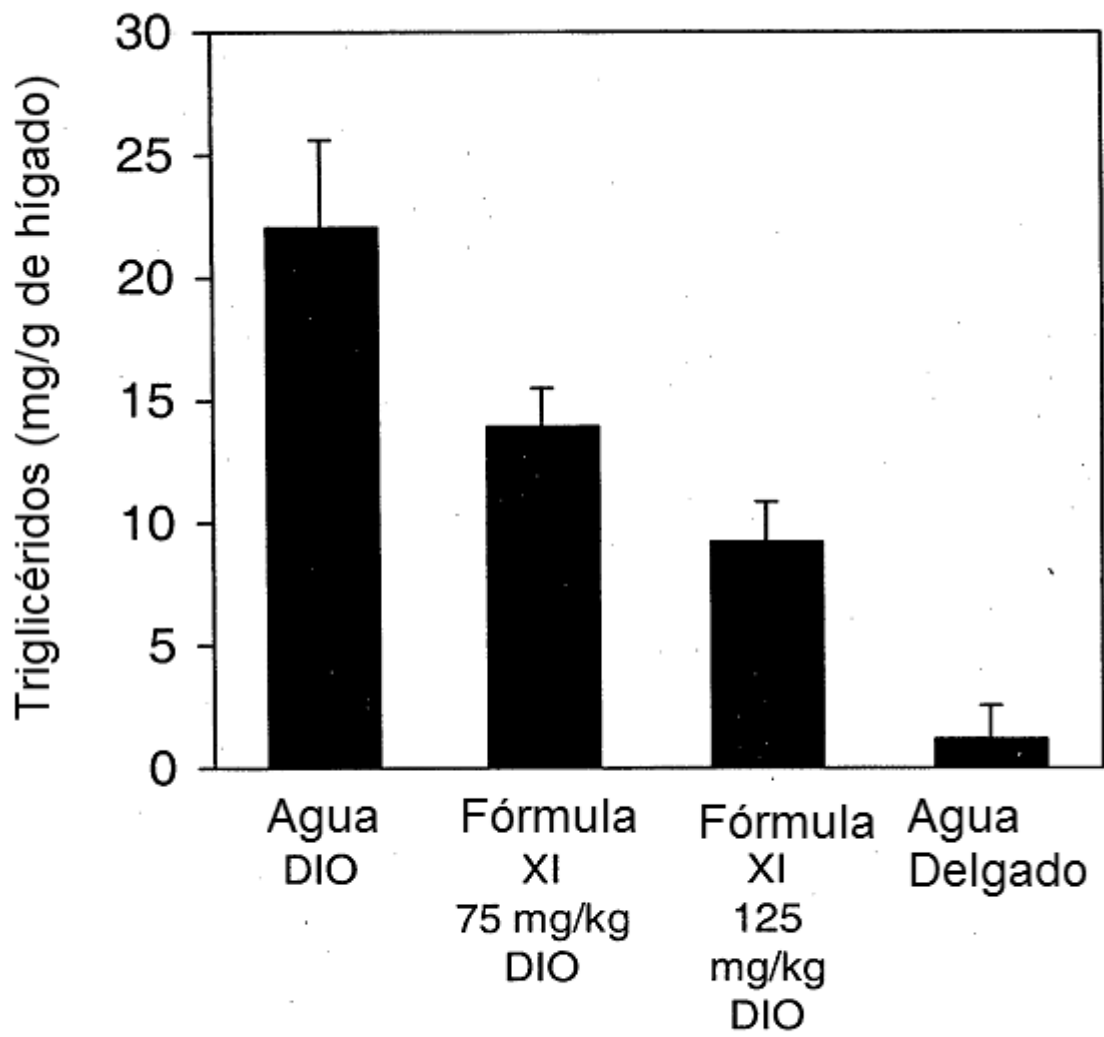


Fig. 3

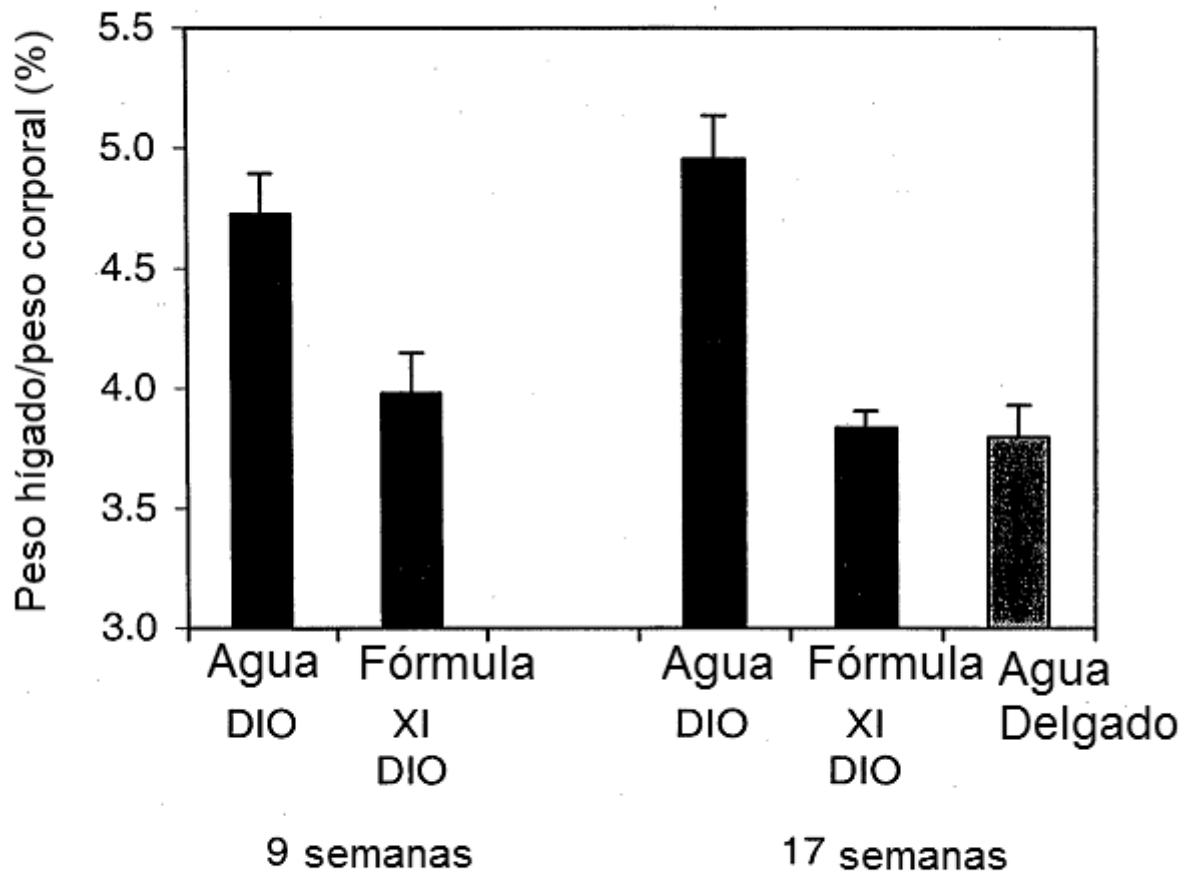


Fig. 4

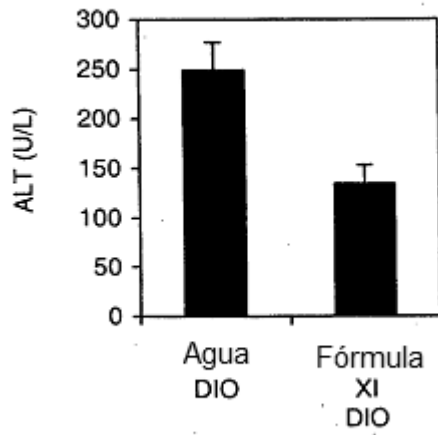


Fig. 5A

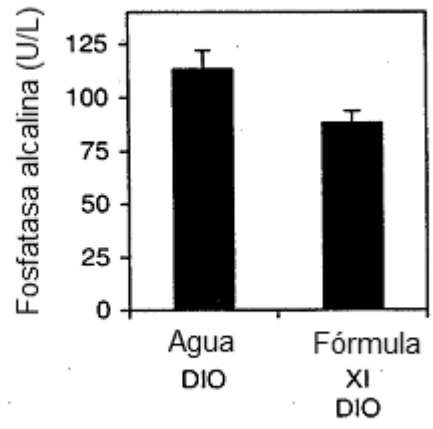


Fig. 5C

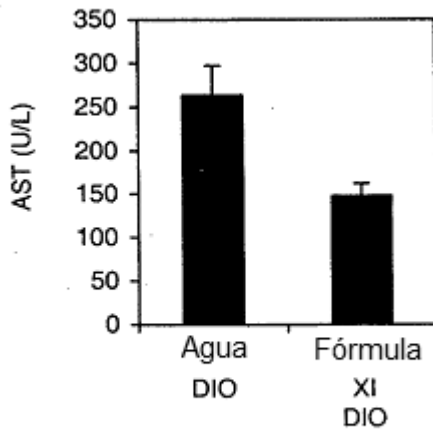


Fig. 5B

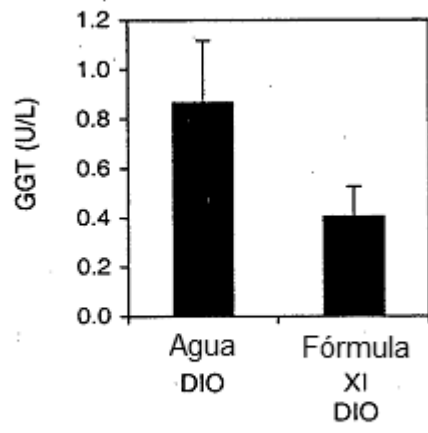


Fig. 5D

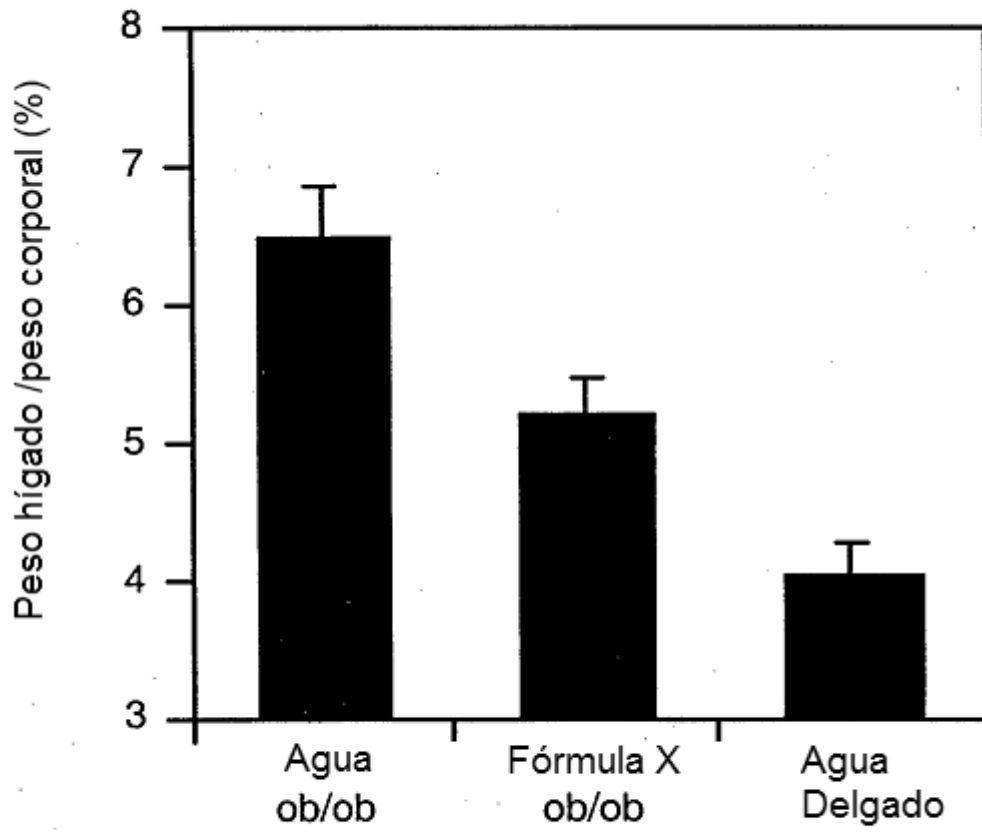


Fig. 6

