

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 110**

51 Int. Cl.:

A61K 31/385 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2009 E 09805142 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2307006**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene un derivado de 1,2-ditioltiona para prevenir o tratar una enfermedad causada por la expresión en exceso de LXR-alfa**

30 Prioridad:

04.08.2008 KR 20080075994

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

06.05.2016

73 Titular/es:

**SNU R&DB FOUNDATION (100.0%)
San 56-1 Sillim-dong, Gwanak-gu
Seoul 151-742, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, SANG GEON;
KI, SUNG HWAN y
HWANG, SEONG HWAN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

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

ES 2 569 110 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

Composición farmacéutica que contiene un derivado de 1,2-ditioctona para prevenir o tratar una enfermedad causada por la expresión en exceso de LXR-alfa

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de 1,2-ditioctona para la inhibición de la expresión o actividad de un receptor X α del hígado (LXR α) y la expresión o actividad de una proteína de unión al elemento regulador de esteroides-1 (SREBP-1). La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que incluye el derivado de 1,2-ditioctona. La composición farmacéutica es eficaz para prevenir y tratar enfermedades causadas por la expresión en exceso de LXR α o SREBP-1. Tales enfermedades pueden incluir la esteatosis hepática, la hipertrigliceridemia, la hiperreninemia, la hipertensión causada por renina, el aldosteronismo, la adrenoleucodistrofia, la glomeruloesclerosis, la proteinuria, y la nefropatía.

15

La presente invención es la culminación de un proyecto de investigación apoyado por el Engineering Research Center (ERC) del Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología [Proyecto Núm. R11-2007-107-01001-0, Research for metabolic and inflammatory].

Técnica anterior

Un receptor X del hígado (LXR), un receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), y un receptor X farnesoide (FXR) son receptores de hormonas nucleares que pertenecen a una superfamilia de receptores de tipo II. Estos receptores forman un heterodímero junto con un receptor X retinoide (RXR) y se unen al ADN. Cuando un ligando no se une, el heterodímero se une al ADN y forma un complejo junto con una proteína correpresora; por otro lado, cuando un ligando se une, se produce un cambio estructural y la proteína correpresora se separa y se une una proteína coactivadora, promoviendo de ese modo la transcripción de un gen diana [Hermanson et al., Trends Endocrinol. Metab., 2002, 13: 55-60]. Entre los receptores de hormonas nucleares, LXR juega un papel importante en el control de transcripción de un gen que está relacionado con el metabolismo del colesterol y la homeostasis. Los ejemplos de tal gen incluyen la apolipoproteína E (apoE), ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, colesterol 7 α -hidroxilasa, y el receptor barredor Clase B Tipo I [Schwartz et al., Biochem. Biophys. Res. Commun, 2000, 274: 794-802]. Además, LXR afecta directamente al gen SREBP-1c y controla el metabolismo de los lípidos [Yoshikawa et al., Mol. Cell. Biol, 2001, 21: 2991-3000].

LXR tiene dos isómeros, incluyendo LXR α y LXR β . En la mayoría de los casos, LXR α existe en el hígado, y LXR β existe en la mayoría de los órganos. LXR α es activado por oxisteroides que son ligandos naturales, con alto contenido de glucosa, y T0901017 y GW3965 que son ligandos artificiales, y controla la expresión de genes que se relacionan con la síntesis de lípidos y la homeostasis del colesterol. Cuando los lípidos se producen en el hígado, LXR α funciona como un sensor de lípidos y aumenta significativamente la expresión y actividad de SREBP-1c que es un factor de transcripción clave para controlar la expresión de genes lipogénicos y por lo tanto, promueve la síntesis de ácidos grasos en los tejidos del hígado y aumenta la cantidad de triglicéridos en la sangre.

La esteatosis hepática no alcohólica inducida por LXR α puede ser desarrollada a través de dos vías diferentes: una vía dependiente de SREBP-1c y una vía independiente de SREBP-1c. La esteatosis hepática dependiente de SREBP-1c se desarrolla porque los genes lipogénicos son más expresados a través de la actividad de transcripción de SREBP-1c mediada por LXR α . La esteatosis hepática independiente de SREBP-1c se desarrolla porque la actividad de LXR α conduce a un aumento en la expresión de una proteína CD36 que es un portador de ácidos grasos libres y, por tanto, se mueven más ácidos grasos al hígado. Como se ha descrito anteriormente, la actividad de LXR α promueve el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica. Sin embargo, no se han desarrollado medicamentos que inhiban el desarrollo de esteatosis hepática mediante el control de la actividad de LXR α .

SREBP es una proteína que se une a un elemento regulador de esteroides (SRE) que es un sitio de control de la transcripción de un gen que está controlado por esterol, y existe en tres isoformas: SREBP-1a, SREBP-1c, y SREBP-2. SREBP-1a y SREBP-1c se transcriben a partir del mismo gen, y SREBP-2 se expresa a partir de un gen diferente. SREBP-1c es un factor de transcripción para controlar la transcripción de genes que se relaciona con la síntesis de ácidos grasos, y SREBP-2 es un factor de transcripción para controlar la transcripción de genes que se relaciona con la síntesis de colesterol. En condiciones de reposo, SREBP existe en la membrana del retículo endoplasmático y el tamaño del mismo es 125 kDa. Antes de ser activado por la falta de esterol, SREBP se une a una membrana en una forma inactivada. Después, cuando se activa, SREBP se mueve al aparato de Golgi, y a continuación se descompone en proteínas activadas que tienen un tamaño de 65 kDa. Cuando se activa, SREBP se mueve al núcleo y se une al SRE de genes diana y aumenta la expresión de genes de síntesis de lípidos. Los genes diana de SREBP-1c son enzimas que promueven la síntesis de ácidos grasos. Los ejemplos de tal enzima incluyen ácido graso sintasa (FAS), acetil CoA carboxilasa (ACC) y esteroil CoA desaturasa (SCD). Cuando la cantidad de ácidos grasos libres que se mueven desde la sangre hacia el hígado y que se sintetizan *de novo* en el hígado es

55

60

mayor que la cantidad de ácidos grasos que se secreta en forma de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y que son beta-oxidados, se rompe el equilibrio del metabolismo de los lípidos en el hígado y se desarrolla la esteatosis hepática. Por lo tanto, SREBP-1c que induce y controla las proteínas FAS, ACC, y SCD que promueve la síntesis de ácidos grasos es un factor importante que contribuye a la esteatosis hepática alcohólica o no alcohólica [Kohijima et al., *Int. J. Mol. Med*, 2008, 21 (4): 507-511, Donohue, *World J. Gastroenterol.* 2007, 13(37): 4974-4978]. La esteatosis hepática se refiere a un estado de enfermedad en el que el contenido de grasa del hígado es de 5% o más de la totalidad del peso del hígado. Las enfermedades del hígado que incluyen esteatosis hepática son la causa más común de fallecimiento excluyendo los cánceres en adultos entre las edades de 40 y 50 años. En los países industrializados, aproximadamente 30% de las poblaciones respectivas tienen síntomas de esteatosis hepática, y 20% de los casos desarrollan cirrosis del hígado a través de la fibrosis hepática. El 50% de los pacientes con cirrosis del hígado mueren de enfermedad hepática en el plazo de 10 años después de haber sido diagnosticados de cirrosis hepática. Los casos de esteatosis hepática no alcohólica se incrementan debido a las dietas altas en lípidos más occidentalizadas y a la falta de ejercicio. Actualmente, la única manera de tratar la esteatosis hepática es mejorar los factores del estilo de vida tales como la dieta.

Casi no se encuentran disponibles medicamentos que sean eficaces para el tratamiento de la esteatosis hepática, y sólo se recomiendan ejercicio y dietas. Sin embargo, los efectos resultantes del tratamiento son demasiado bajos. Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar fármacos para tratar con eficacia la esteatosis hepática. Mientras tanto, se utilizan betaína, glucuronato, metionina, colina, preparaciones lipotróficas como terapia complementaria de fármacos, pero los efectos médicos o farmacéuticos de estos materiales no se han demostrado. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar un fármaco para el tratamiento eficaz de la esteatosis hepática sin efectos secundarios.

Mientras tanto, SREBP-1 y SREBP-2 se expresan más en los riñones en las personas mayores y debido al aumento de la expresión de SREBP-1 y SREBP-2, la síntesis de lípidos y la acumulación de triglicéridos y colesterol en los riñones se incrementan, lo que puede causar glomerulosclerosis, proteinuria, y nefropatía [Jiang et al., *Kidney Int*, 2005, 68 (6): 2608-2620].

Se ha informado de que LXR α juega un papel importante en la secreción de renina en el riñón. LXR α y LXR β se expresan suficientemente en las células yuxtglomerulares que generan renina. De acuerdo con Morello *et al.*, T0901017 y GW3965, que son agonistas de LXR α , aumentan la expresión del ARNm de renina en el riñón, y la actividad de la renina en la sangre [Morello et al., *J. Clin. Invest*, 2005, 115: 1913-1922]. Cuando hay exceso de renina en la sangre, se desarrolla hiperreninemia y, por tanto, se desarrollan hipertensión y aldosteronismo.

LXR también controla la expresión de un gen ABCD2 que se relaciona con la adrenoleucodistrofia (ALD) y por lo tanto, un inhibidor de LXR es eficaz para el tratamiento de ALD, en donde la ALD es una enfermedad rara causada cuando los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) *in vivo* no son descompuestos y entran en el cerebro y destruyen las células nerviosas. [Weinhofer et al., *J. Biol. Chem*, 2005, 280: 41243-41251].

La ditioltionas son compuestos que contienen azufre, y se encuentran en los vegetales Brassicaceae, y algunos sustituyentes de los mismos tienen un efecto de protección del hígado. Un compuesto representativo de 1,2-ditioltionas es oltipraz (4-metil-5-(2-pirazinil)-1,2-ditiol-3-tiona) que alguna vez se ha utilizado para tratar la esquistosomiasis en la década de los 80 y para desarrollar un medicamento para la quimioprevención del cáncer y un fármaco para el tratamiento de la cirrosis hepática. Oltipraz contribuye a un aumento en el contenido de tiol en las células de los tejidos *in vivo*, e induce, además de la expresión de enzimas que se relacionan con el mantenimiento de la reserva de glutatión (GSH), la expresión de enzimas que se relacionan con la desintoxicación de materiales electrófilos. Los ejemplos de las enzimas cuyas actividades se incrementan debido a oltipraz incluyen NAD(P)H:quinona reductasa, epóxido hidrolasa microsomal, glutatión S-transferasa (GST) y UDP-GT. En particular, la GST es una enzima que impide que la hepatotoxicidad derivada de materiales tóxicos tales como tetracloruro o acetaminofeno.

Los autores de la presente invención encontraron que oltipraz evita la expresión de TGF β y lograron un derecho de patente para una composición farmacéutica para prevenir y tratar la fibrosis hepática y la cirrosis hepática (KR Núm. 10-0404303.) Los autores de la presente invención también encontraron que oltipraz aumenta la expresión de C/EBP β -LIP e inhibe la expresión de los genes C/EBP α y PPAR y lograron un derecho de patente para un fármaco para la prevención y tratamiento de la obesidad (KR Núm. 10-0576157). Los autores de la presente invención también encontraron que los compuestos de 1,2-ditioltionas como oltipraz mejoran la actividad quinasa de RSK1 (quinasa S6 1 de los ribosomas p90) y consiguió un derecho de patente para un fármaco que contiene 1,2-ditioltionas para la prevención y tratamiento de la diabetes y complicaciones de la misma (KR Núm. 10-0590818).

Descripción de la invención

Problema técnico

La presente invención proporciona inhibidores de LXR α o SREBP-1. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para prevenir y tratar una enfermedad causada por la expresión en exceso de LXR α o SREBP-1.

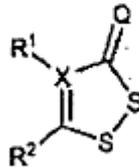
5 Solución técnica

Los autores de la presente invención escrutaron los efectos de diversos fármacos con el fin de resolver los problemas técnicos descritos anteriormente. Como resultado, encontraron que la expresión y la actividad de LXR α SREBP-1 dependiente de LXR α son inhibidas por la administración de fármacos que contienen derivados de 1,2-ditioltiona tales como oltipraz. También encontraron que cuando SREBP-1 es inhibida por un derivado de 1,2-ditioltiona, la expresión de genes lipogénicos que son genes diana se inhibe sustancialmente y, además, se inhibe la acumulación de triglicéridos inducida por una dieta con alto contenido en lípidos en el tejido hepático. Basándose en los resultados, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene derivado de 1,2-ditioltiona para prevenir y tratar una enfermedad causada por la expresión en exceso de LXR α o SREBP-1.

La presente invención es una composición farmacéutica α para la prevención y el tratamiento de la hipertensión causada por renina, aldosteronismo, adrenoleucodistrofia, glomeruloesclerosis, proteinuria, nefropatía, esteatosis hepática, hipertrigliceridemia, o hiperreninemia, causadas por la expresión en exceso o la actividad excesiva de un receptor X alfa del hígado (LXR), en donde la composición farmacéutica contiene como componente eficaz un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un hidrato del mismo:

<Fórmula 1>

Fórmula 1



donde X es carbono o nitrógeno, Q es azufre, oxígeno, o -S=O, y R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, cycloalkoxy C₃₋₇, alquiltio C₁-C₇, cicloalquiltio C₃₋₇, alquenilo C₁-C₇, alquinilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)sulfonilo, alquil(C₁-C₇)aminocarbonilo, HO-alquilo C₁-C₇, HS-alquilo C₁-C₇, hidroxilo, tior, halógeno, carboxilo, nitro, ciano, alquil(C₁-C₇)carbonilo, alcoxi(C₁-C₇)carbonilo, alquil(C₁-C₇)carboniloxi, alquil(C₁-C₄)carbonilalquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, amino, alquil(C₁-C₇)amino, alquil(C₁-C₇)carbonilamino, alcoxi(C₁-C₄)alquilamino C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)tioalquil(C₁-C₄)amino, alquilsulfonil(C₁-C₄)amino, fenilo, heteroarilo, fenilalquilo C₁-C₄, heteroarilalquilo C₁-C₄, fenilalcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, fenilalquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, fenoxialquilo C₁-C₄, feniltioalquilo C₁-C₄, fenilcarbonilamino, fenoxialquil(C₁-C₄)carbonilamino, fenilalcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)carbonilamino, heteroariloxialquilo C₁-C₄, heteroariltioalquilo C₁-C₄, y heteroarilalquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄,

en donde el heteroarilo se refiere a un compuesto cíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno; el fenilo y heteroarilo están sustituidos o no sustituidos y el sustituyente disponible se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, alqueniloxi C₁-C₇, carbonilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)amino, nitro, amino, ciano, HO-alquilo C₁-C₄, HS-alquilo C₁-C₄, HO-alcoxi C₁-C₇, HO-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alcoxi C₁-C₇, tior, hidroxilo y carboxilo, y cuando está sustituido, el fenilo y heteroarilo están mono-sustituidos o multi-sustituidos; el fenilo y heteroarilo están fusionados cada uno independientemente con al menos un benceno o el heteroarilo descrito anteriormente; y el fenilo y el heteroarilo fusionados están sustituidos o no sustituidos y el sustituyente disponible se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, alquenil(C₁-C₇)oxi, carbonilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)amino, nitro, amino, ciano, HO-alquilo C₁-C₄, HS-alquilo C₁-C₄, HO-alcoxi C₁-C₇, HO-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alcoxi C₁-C₇, tior, hidroxilo y carboxilo, y cuando está sustituido, el fenilo y el heteroarilo están mono-sustituidos o multi-sustituidos.

Efectos ventajosos

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene derivados de 1,2-ditioltiona como un componente eficaz. La composición farmacéutica es eficaz para prevenir y tratar una enfermedad causada por la expresión en exceso o la actividad excesiva de LXR α , o una enfermedad causada por la expresión en exceso o la actividad excesiva de SREBP-1. Los ejemplos de derivados de 1,2-ditioltiona incluyen oltipraz (4-metil-5-(2-pirazinil)-1,2-ditior-3-tiona), 3-metil-1,2-ditior-3-tiona, y 5-(6-metoxipirazinil)-4-metil-1,2-ditior-3-tiona. Cuando se administra la

composición farmacéutica, la expresión y la actividad de SREBP-1 se inhiben, donde SREBP-1 es un factor de transcripción clave que controla la expresión de genes de enzimas lipogénicas mediante el ajuste de la actividad de LXR α , y además inhibe la expresión de genes lipogénicos y por lo tanto, se inhibe la acumulación de triglicéridos en el tejido hepático, que se produce debido a la esteatosis hepática causada por el trastorno del metabolismo. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que contienen los derivados de 1,2-ditioltionina como componente eficaz, de acuerdo con la presente invención, son eficaces para prevenir y tratar la esteatosis hepática. Además, las composiciones farmacéuticas son eficaces para prevenir y tratar la hipertrigliceridemia, la hiperreninemia, la hipertensión debida a renina, el aldosteronismo, la adrenoleucodistrofia, la glomeruloesclerosis, la proteinuria, y la nefropatía.

Se describe adicionalmente un método para inhibir la expresión o actividad de LXR α o SREBP-1 con el compuesto o la composición proporcionados en la presente memoria. La inhibición puede dar como resultado la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección asociadas con la expresión en exceso o la actividad excesiva de LXR α o SREBP-1.

Adicionalmente se describe un método para tratar una enfermedad o afección asociadas con la expresión en exceso o el exceso de actividad de LXR α o SREBP-1, tal como, por ejemplo, esteatosis hepática, hipertrigliceridemia, hiperreninemia, hipertensión causada por renina, aldosteronismo, adrenoleucodistrofia, glomeruloesclerosis, proteinuria, y nefropatía, con los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria.

Descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra un esquema de administración de oltipraz.

La FIG. 2 muestra los resultados del tratamiento con oltipraz sobre LXR α cuya expresión se incrementó debido a una dieta alta en lípidos. Los resultados se muestran en valores relativos a ARNm de LXR α de un grupo con dieta normal. (ND: dieta normal, HFD: dieta alta en lípidos, Olt: oltipraz, **: p <0,01 en comparación con el grupo ND y ##: p <0,01 en comparación con un grupo tratado con solo con HFD)

La FIG. 3 muestra los efectos del tratamiento con oltipraz sobre la actividad de LXR α que se incrementó por la expresión en exceso de LXR α . (S.S: superretardo ("supershift"))

La FIG. 4 muestra los resultados del tratamiento con oltipraz sobre SREBP-1 cuya expresión se vio incrementada debido a una dieta alta en lípidos (ND: dieta normal, HFD: dieta alta en lípidos, Olt: oltipraz, **: p <0,01 en comparación con un grupo ND, y ##: p <0,01 en comparación con un grupo tratado solo con HFD)

La FIG. 5 muestra los resultados del tratamiento con oltipraz sobre la expresión de una proteína SREBP-1 después de H4IIE y HepG2, que son líneas de células hepáticas, y las células hepáticas de cultivo primario de rata se trataron con T0901317 que es un activador de LXR α . La proteína SREBP-1 se identificó mediante un análisis de transferencia de Western. (S.E: exposición de la película de corta duración, L.E: exposición de la película de larga duración, A: producto lisado de extracto celular completo, y B: fracción nuclear de células HepG2)

Las Figs. 6 a 8 muestran los resultados de la transferencia Western de derivados de 1,2-ditioltionina con respecto a SREBP-1 cuya expresión se incrementó debido al tratamiento con un activador de LXR α .

La FIG. 9 muestra las cantidades comparativas de genes lipogénicos derivados de dietas con alto contenido de lípidos (FAS, ACC) expresados en los tejidos del hígado cuando se administró oltipraz a un modelo animal de hígado graso derivado de una dieta con alto contenido de lípidos.

La FIG. 10 muestra los resultados del tratamiento con oltipraz sobre las cantidades de triglicéridos en tejidos de hígado en un modelo animal de hígado graso derivado de una dieta con alto contenido de lípidos cuando se administró oltipraz al modelo animal de hígado graso derivado de una dieta con un elevado contenido de lípidos.

La FIG. 11 muestra imágenes de los tejidos del hígado teñidos con Oil-Red-O cuando se administró oltipraz a un modelo animal de hígado graso derivado de una dieta con alto contenido de lípidos.

Modo para la invención

La presente invención se basa en el hecho de que los derivados de 1,2-ditioltionina tales como oltipraz inhiben la actividad de LXR α y la expresión y la actividad de la proteína de unión al elemento regulador de esteroles 1 (SREBP-1) que es una proteína celular para controlar la expresión de los genes lipogénicos. Los autores de la presente invención encontraron que la expresión de LXR α en un ratón que tiene una mayor actividad de LXR alfa debido a dietas con un elevado contenido de lípidos es inhibida por oltipraz (FIG. 2), y que la capacidad de unión de LXR α con respecto al elemento de ADN de unión a LXR también es reducida por oltipraz (FIG. 3). Asimismo, los autores de la presente invención encontraron que la expresión de SREBP-1 que se incrementa cuando se aplica T0901317, que se conoce como un activador de LXR α , a una línea celular de hepatocitos es inhibida por oltipraz u otros derivados de 1,2-ditioltionina (FIGS. 4 a 8).

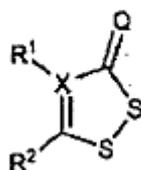
Cuando se administran los derivados de 1,2-ditioltionina tales como oltipraz, la expresión y la actividad de SREBP-1 que es un factor de transcripción clave que controla la expresión de genes de enzimas lipogénicos mediante el control de la actividad de LXR α se inhiben, y además se evita la acumulación de triglicéridos que se produce en el tejido hepático debida a la esteatosis hepática inducida por trastornos en el metabolismo mediante la inhibición de la

expresión de los genes lipogénicos. Por lo tanto, puesto que la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene derivados de 1,2-ditioltiona como un componente eficaz, la composición farmacéutica puede ser eficaz para prevenir y tratar la esteatosis hepática. Los autores de la presente invención encontraron que cuando se administra oltipraz al tejido hepático en el que la cantidad de triglicéridos aumenta con la administración de una dieta con alto contenido de lípidos, la cantidad de triglicéridos se reduce significativamente (FIG. 10 y FIG. 11) y la expresión de la ácido graso sintasa (FAS) y la acetil CoA carboxilasa (ACC), que son enzimas para la síntesis de un ácido graso que se incrementa en el ratón al que se ha administrado una dieta con alto contenido de lípidos, también es inhibida significativamente (FIG. 9).

Basándose en los hallazgos de los inventores de la presente invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de una enfermedad causada por la expresión en exceso o la actividad excesiva de LXR α o SREBP-1, donde la composición farmacéutica contiene: como componente eficaz una derivado de 1,2-ditioltiona representado por la siguiente Fórmula 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un hidrato del mismo; y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

<Fórmula 1>

Fórmula 1



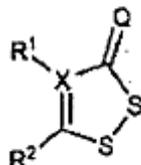
donde X es carbono o nitrógeno, Q es azufre, oxígeno, o -S=O, y R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, cicloalcoxi C₃-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, cicloalquil(C₃-C₇)tio, alquenilo C₁-C₇, alquinilo C₁-C₇, sulfonilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)aminocarbonilo, HO-alquilo C₁-C₇, HS-alquilo C₁-C₇, hidroxilo, tiol, halógeno, carboxilo, nitro, ciano, carbonilo C₁-C₇, alcoxi(C₁-C₇)carbonilo, alquil(C₁-C₇)carboniloxi, alquil(C₁-C₄)carbonilalquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, amino, alquil(C₁-C₇)amino, alquil(C₁-C₇)carbonilamino, alcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)amino, alquil(C₁-C₄)tioalquil(C₁-C₄)amino, alquil(C₁-C₄)sulfonilamino, fenilo, heteroarilo, fenilalquilo C₁-C₄, heteroarilalquilo C₁-C₄, fenilalcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, fenilalquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, fenoxialquilo C₁-C₄, feniltioalquilo C₁-C₄, fenilcarbonilamino, fenoxialquil(C₁-C₄)carbonilamino, fenilalcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)carbonilamino, heteroariloxialquilo C₁-C₄, heteroariltioalquilo C₁-C₄, y heteroarilalquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, en donde el heteroarilo se refiere a un compuesto cíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno; el fenilo y heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos y un sustituyente disponible se puede seleccionar del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, alquenil(C₁-C₇)oxi, carbonilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)amino, nitro, amino, ciano, HO-alquilo C₁-C₄, HS-alquilo C₁-C₄, HO-alcoxi C₁-C₇, HO-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alcoxi C₁-C₇, tiol, hidroxilo y carboxilo, y cuando está sustituido, el fenilo y heteroarilo pueden estar monosustituido o multi-sustituido; el fenilo y heteroarilo pueden ser cada uno independientemente fusionados con al menos un benceno o el heteroarilo descrito anteriormente; y el fenilo fusionado y heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos y un sustituyente disponible se puede seleccionar del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, alquenil(C₁-C₇)oxi, carbonilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)amino, nitro, amino, ciano, HO-alquilo C₁-C₄, HS-alquilo C₁-C₄, HO-alcoxi C₁-C₇, HO-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alcoxi C₁-C₇, tiol, hidroxilo y carboxilo, y cuando está sustituido, el fenilo y heteroarilo pueden estar mono-sustituidos o multi-sustituidos.

La enfermedad causada por la expresión en exceso o la actividad excesiva de LXR α o SREBP-1 puede ser, pero no se limita a, hipertensión causada por renina, aldosteronismo, adrenoleucodistrofia, glomeruloesclerosis, proteinuria, nefropatía, esteatosis hepática, hipertrigliceridemia, o hiperreninemia. Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de la hipertensión causada por renina, aldosteronismo, adrenoleucodistrofia, glomeruloesclerosis, proteinuria, nefropatía, esteatosis hepática, hipertrigliceridemia, o hiperreninemia, en donde la composición farmacéutica contiene un derivado de 1,2-ditioltiona representado por la Fórmula 1 como componente eficaz, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Se describe adicionalmente un método para inhibir la expresión o actividad de LXR α o SREBP-1 in vitro o in vivo que comprende la administración de una composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica contiene: como componente eficaz un derivado de 1,2-ditioltiona representado por la siguiente Fórmula 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo, un solvato del mismo o un hidrato del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.

<Fórmula 1>

Fórmula 1

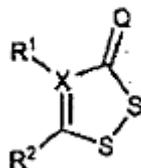


donde X es carbono o nitrógeno, Q es azufre, oxígeno, o -S=O, y R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, cicloalcoxi C₃-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, cicloalquil(C₃-C₇)tio, alquenilo C₁-C₇, alquinilo C₁-C₇, sulfonilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)aminocarbonilo, HO-alquilo C₁-C₇, HS-alquilo C₁-C₇, hidroxilo, tiol, halógeno, carboxilo, nitro, ciano, carbonilo C₁-C₇, alcoxi(C₁-C₇)carbonilo, alquil(C₁-C₇)carboniloxi, alquil(C₁-C₄)carbonilalquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, amino, alquil(C₁-C₇)amino, alquil(C₁-C₇)carbonilamino,, alcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)amino, alquil(C₁-C₄)tioalquil(C₁-C₄)amino, alquil(C₁-C₄)sulfonilamino, fenilo, heteroarilo, fenilalquilo C₁-C₄, heteroarilalquilo C₁-C₄, fenilalcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, fenilalquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, fenoxialquilo C₁-C₄, feniltioalquilo C₁-C₄, fenilcarbonilamino, fenoxialquil(C₁-C₄)carbonilamino, fenilalcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)carbonilamino, heteroariloxialquilo C₁-C₄, heteroariltioalquilo C₁-C₄, y heteroarilalquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, en el que el heteroarilo se refiere a un compuesto cíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno; el fenilo y heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos y un sustituyente disponible se pueden seleccionar de los grupos que consisten en halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, alquenil(C₁-C₇)oxi, carbonilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)amino, nitro, amino, ciano, HOalquilo C₁-C₄, HS-alquilo C₁-C₄, HO-alcoxi C₁-C₇, HO-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alcoxi C₁-C₇, tiol, hidroxilo y carboxilo, y cuando está sustituido, el fenilo y heteroarilo puede estar monosustituido o multi-sustituido; el fenilo y heteroarilo pueden ser cada uno independientemente fusionados con al menos un benceno o el heteroarilo descrito anteriormente; y el fenilo fusionado y heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos y un sustituyente disponible se puede seleccionar del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, alquenil(C₁-C₇)oxi, carbonilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)amino, nitro, amino, ciano, HOalquilo C₁-C₄, HS-alquilo C₁-C₄, HO-alcoxi C₁-C₇, HO-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alcoxi C₁-C₇, tiol, hidroxilo y carboxilo, y cuando está sustituido, el fenilo y heteroarilo pueden estar mono-sustituidos o multi-sustituidos.

Se describe adicionalmente un método para prevenir o tratar una enfermedad o afección asociada con la expresión en exceso o el exceso de actividad de LXRα o SREBP-1 que comprende la administración de una composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica contiene: como componente eficaz un derivado de 1,2-ditioltionia representado por la siguiente Fórmula 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo, un solvato del mismo o un hidrato del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.

<Fórmula 1>

Fórmula 1



donde X es carbono o nitrógeno, Q es azufre, oxígeno, o -S=O, y R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, cicloalcoxi C₃-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, cicloalquil(C₃-C₇)tio, alquenilo C₁-C₇, alquinilo C₁-C₇, sulfonilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)aminocarbonilo, HO-alquilo C₁-C₇, HS-alquilo C₁-C₇, hidroxilo, tiol, halógeno, carboxilo, nitro, ciano, carbonilo C₁-C₇, alcoxi(C₁-C₇)carbonilo, alquil(C₁-C₇)carboniloxi, alquil(C₁-C₄)carbonilalquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, amino, alquil(C₁-C₇)amino, alquil(C₁-C₇)carbonilamino,, alcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)amino, alquil(C₁-C₄)tioalquil(C₁-C₄)amino, alquil(C₁-C₄)sulfonilamino, fenilo, heteroarilo, fenilalquilo C₁-C₄, heteroarilalquilo C₁-C₄, fenilalcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, fenilalquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, fenoxialquilo C₁-C₄, feniltioalquilo C₁-C₄, fenilcarbonilamino, fenoxialquil(C₁-C₄)carbonilamino, fenilalcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)carbonilamino, heteroariloxialquilo C₁-C₄, heteroariltioalquilo C₁-C₄, y heteroarilalquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, en el que el heteroarilo se refiere a un compuesto cíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno; el fenilo y heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos y un sustituyente disponible se puede seleccionar del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₇,

alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, alquenil(C₁-C₇)oxi, carbonilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)amino, nitro, amino, ciano, HO-alquilo C₁-C₄, HS-alquilo C₁-C₄, HO-alcoxi C₁-C₇, HO-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alcoxi C₁-C₇, tiol, hidroxil y carboxilo, y cuando está sustituido, el fenilo y heteroarilo puede estar monosustituido o multi-sustituido; el fenilo y heteroarilo pueden ser cada uno independientemente fusionados con al menos un benceno o el heteroarilo descrito anteriormente; y el fenilo fusionado y heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos y un sustituyente disponible se puede seleccionar del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, alquenil(C₁-C₇)oxi, carbonilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)amino, nitro, amino, ciano, HO-alquilo C₁-C₄, HS-alquilo C₁-C₄, HO-alcoxi C₁-C₇, HO-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alcoxi C₁-C₇, tiol, hidroxil y carboxilo, y cuando está sustituido, el fenilo y heteroarilo pueden estar mono-sustituidos o multi-sustituidos.

En algunas realizaciones de los métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por un LXRα o SREBP-1, la enfermedad o afección es, por ejemplo, esteatosis hepática, hipertrigliceridemia, hiperreninemia, hipertensión causada por renina, aldosteronismo, adrenoleucodistrofia, glomeruloesclerosis, proteinuria o nefropatía. En algunas realizaciones, los compuestos descritos se utilizan para mejorar y/o retrasar la progresión de una o más de estas enfermedades o afecciones. El derivado de 1,2-ditioiltiona contenido en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede incluir un compuesto orgánico que incluye 1,2-ditioil-3-tiona y una molécula bicíclica y un compuesto orgánico derivado del compuesto orgánico. La molécula bicíclica puede ser pirazina, pirdazina, pirimidina, tiazol, o tiofeno (Tabla 1).

Tabla 1

| Ejemplo de compuestos que contienen 1,2-ditioil-3-tionas para inhibir la expresión de SREBP-1 | | | | | |
|---|---|---|---|--|---|
| | | | | | |
| R ¹ -H, -Alquilo (C ₁ -C _x) R ² -H, -Halógeno, -alcoxi R ³ -H, -Alquilo (C ₁ -C _x)R ⁴ -OR ⁵ - H, -Alquilo (C ₁ -C _x) (Uno entre R ² a R ⁵ está sustituido) | R ¹ -H, -Alquilo (C ₁ -C _x) Uno entre X, Y y Z es -N y los otros son C. | R ¹ -H, -Alquilo(C ₁ - C _x) R ² -H, -Alquilo(C ₁ - C _x) | R ¹ -H, -Alquilo(C ₁ - C _x) R ² -H, -Alquilo(C ₁ - C _x), Halógeno | R ¹ -H, -Alquilo(C ₁ -C _x) R ² -H, -Alquilo(C ₁ -C _x) R ³ -H, -Alquilo(C ₁ -C _x) R ⁴ -H, -Alquilo(C ₁ -C _x) R ⁵ -H, | R ¹ -H, -Alquilo(C ₁ - C _x) R ² -H, -Alquilo(C ₁ - C _x) R ³ -H, -Alquilo(C ₁ - C _x) R ⁴ -H, -Alquilo(C ₁ - C _x) |

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden incluir sales farmacéuticamente aceptables que se forman utilizando los compuestos descritos anteriormente, un solvato de los mismos, un hidrato de los mismos o un profármaco de los mismos. Una sal de adición farmacéuticamente aceptable puede ser una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable. El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" utilizado en la presente memoria puede incluir una sal de adición de ácido no tóxico que se forma utilizando el compuesto representado por la Fórmula 1 y es terapéuticamente activo. El compuesto representado por la Fórmula 1 tiene originalmente una característica alcalina y cuando se trata con un ácido adecuado, el compuesto representado por la Fórmula 1 se puede convertir en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la Fórmula 1. El ácido adecuado puede ser un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ejemplos del ácido inorgánico del ácido adecuado incluyen un ácido de hidrógeno halogenado tal como ácido clorhídrico o ácido brómico; un ácido sulfúrico; un ácido nítrico; y un ácido fosfórico. Los ejemplos del ácido orgánico del ácido adecuado incluyen un ácido acético, un ácido trifluoroacético, un ácido propanoico, un ácido hidroxiaacético, un ácido láctico, un ácido pirúvico, un ácido oxálico, un ácido malónico, un ácido succínico (es decir, ácido butanodioico), un ácido maleico, un ácido fumárico, un ácido málico, un ácido tartárico, un ácido cítrico, un ácido metanosulfónico, un ácido etanosulfónico, un ácido bencenosulfónico, un ácido p-toluenosulfónico, un ácido ciclámico, un ácido salicílico, un ácido p-amino-salicílico, y un ácido pamoico. El compuesto convertido que tiene una característica ácida también se puede convertir en una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se trata con una base orgánica o inorgánica adecuada. Una sal de adición de base adecuada puede ser, por ejemplo, una sal de amonio; sales basadas en metales alcalinos y alcalinotérreos tales como una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de magnesio, o una sal de calcio; una sal con una base orgánica tal como una sal de benzatrina, una sal de N-metil-D-glucamina, o una sal hidrabamina; o una sal con un aminoácido tal como arginina o lisina.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede formular en una preparación de tipo de administración unitaria que es adecuada para la administración oral o una preparación inyectable utilizando un

método convencional en la técnica farmacéutica y luego se puede administrar. La preparación de tipo administración unitaria que es adecuada para la administración oral puede ser una cápsula dura o blanda, un comprimido, un polvo, una suspensión, o jarabe. La preparación de tipo administración unitaria que es adecuada para la administración oral puede incluir, además de al menos un componente farmacéuticamente activo, al menos un portador convencional farmacéuticamente inactivo ineficaz. El al menos un portador convencional farmacéuticamente inactivo ineficaz puede incluir, por ejemplo, un excipiente, un aglutinante, un disgregante y un lubricante. Los ejemplos del excipiente incluyen polvo, lactosa, carboximetilcelulosa, y caolín. Los ejemplos del aglutinante incluyen agua, gelatina, alcohol, glucosa, goma Arábiga, y goma de tragacanto. Los ejemplos del disgregante incluyen polvo, dextrina, y alginato de sodio. Los ejemplos del lubricante incluyen talco, ácido esteárico, estearato de magnesio y parafina fluida. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede incluir adicionalmente un coadyuvante de disolución para la disolución.

Una dosis diaria de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede variar de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, el tiempo de desarrollo de la enfermedad, y la edad, el estado de salud, y las complicaciones del paciente. Por ejemplo, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede administrar a una dosis de 1 a 500 mg, específicamente de 30 a 200 mg para un adulto, en un día. La dosis se puede administrar en forma de bolo o dividida en varias porciones.

La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos experimentales. Estos ejemplos experimentales tienen fines ilustrativos solamente y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

Ejemplo de Referencia 1: Animal de ensayo y dieta

Se adquirieron ratones macho C57BL/6 (peso medio de 25 a 30 g) como animales de ensayo de Charles River Orient (Seúl, Corea). Durante al menos una semana antes de ser evaluados, los ratones fueron aclimatados al medio ambiente circundante en el centro de investigaciones sobre animales del College of Pharmacy, Seoul National University, es decir, humedad de $55 \pm 5\%$, temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y ventilación controlada. Los ratones fueron expuestos repetidamente y alternativamente a la luz y luego se colocaron en la oscuridad durante un intervalo de tiempo de 12 horas (de 7 a.m. a 7 p.m.). Durante el ensayo, las cantidades de comida y agua que consumieron los ratones no cambiaron significativamente. El peso y el estado de los ratones se midieron una vez a la semana. Se criaron dos grupos de ratones respectivamente con una dieta con alto contenido de lípidos (Dyets Inc., Bethlehem) y una dieta normal durante 10 semanas. Durante las últimas cuatro semanas en cada caso, se administró oltipraz (10 o 30 mg/kg, 3 veces/semana) a los ratones (FIG. 1). Cada grupo constaba de un total de 10 ratones.

Ejemplo de Referencia 2: Preparación de la muestra

El oltipraz y el derivado de 1,2-ditioltiona fueron proporcionados por CJ Co., Ltd. El derivado de 1,2-ditioltiona utilizado en la presente invención se puede elaborar utilizando un método descrito en el documento KR Núm. 10-0604261. Se adquirió una dieta con alto contenido de lípidos para inducir un hígado graso de Dyet Co., una compañía de los Estados Unidos. El oltipraz se diluyó con PEG200 al 40% para obtener una concentración diana.

Ejemplo de Referencia 3: RT-PCR en tiempo real

El ARN total (2 μg) y el cebador d(T)₁₆ que se extrajeron del hígado de los ratones y una transcriptasa inversa AMV se utilizaron para obtener ADNc. Las cantidades relativas de los genes se cuantificaron por medio de RT-PCR en tiempo real utilizando un colorante verde CyBr. La RT-PCR en tiempo real fue Light-cycler^{2.0} producido por Roche (Mannheim, Alemania). Se realizó una PCR utilizando el método del fabricante y soporte lógico Light-cycler 4.0 para analizar la cantidad relativa de los respectivos genes.

Ejemplo de Referencia 4: Transferencia Western

La electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) se realizó utilizando un aparato Mighty Small II SE 250 de acuerdo con un método de Laemmli UK (1970). Una parte alícuota de la disolución de una muestra de hígado se diluyó con una solución de tampón de dilución de la muestra [Tris 63 mM (pH 6,8), glicerol al 10%, SDS al 2%, azul de bromofenol al 0,0013%, β -mercaptoetanol al 5%] y, a continuación, se llevó a cabo la electroforesis utilizando gel al 7,5% y 9% en una solución de tampón de electrodos (15 g de Tris, 72 g de glicina, y 5 g de SDS contenidos en 1 litro de solución). Después se llevó a cabo la electroforesis, las proteínas del gel se transfirieron a una lámina de nitrocelulosa en una solución tampón [Tris 25 mM, glicina 192 mM, metanol del 20% v/v (pH 8,3)] en un sistema de electroforesis a 190 mAmps durante una hora. Se hizo reaccionar anti-SREBP-1 como anticuerpo primario y, a continuación, se hizo reaccionar anti-IgG de conejo de cabra conjugado con peroxidasa de rábano picante como anticuerpo secundario durante una hora. A continuación, se utilizó un sistema de quimioluminiscencia ECL (Amersham, Gaitesberg, MA) para visualizar la proteína inmunorreactiva. La igualdad de carga de la cantidad de proteína en las muestras respectivas se identificó utilizando un anticuerpo anti- β -actina

(Sigma, St. Louis, MO).

Ejemplo de Referencia 5: Método de análisis

5 Los datos que se mostrarán en los siguientes ejemplos experimentales se obtuvieron mediante el uso de un programa de cálculo farmacéutico. Es decir, se examinó la significación entre los distintos grupos experimentales mediante un análisis de varianza cuadrática mono-dirección (Fisher, R.A., *Statistical Methods for Research Workers*, Edimburgo: Oliver & Boyd, 1925) y, a continuación, los resultados se determinaron mediante los métodos de Newman Keuls (Norman GR et al., *Bio-statistics: The Bare Essentials*, 2000) (* P <0,05, ** p <0,01).

10

Ejemplo Experimental 1: Efecto del tratamiento con Oltipraz sobre el aumento de la expresión de LXR α

15 Los ratones fueron criados con una dieta de alto contenido en lípidos y una dieta normal durante 10 semanas. Se evaluó la expresión de LXR α en el tejido hepático de un grupo de ratones criados con la dieta de alto contenido en lípidos y a los que se había administrado oltipraz (10 a 30 mg/kg, 3 veces/semana) que es un compuesto de 1,2-ditioltionia durante las últimas cuatro semanas. Se aisló el ARNm del tejido hepático, se sintetizó ADNc mediante RT-PCR, y a continuación se llevó a cabo la PCR en tiempo real sobre el mismo utilizando un cebador específico (LXR de ratón, 5'-TGCCATCAGCATCTTCTCTG-3' (efector) y 5'-GGCTCACCAGCTTCATTAGC-3' (antisentido)). El nivel de expresión de ARNm de LXR α de un grupo con la dieta normal (ND) se estableció en 1 y se midieron los niveles relativos de expresión de un grupo con la dieta con alto contenido de lípidos o de un grupo con una dieta con alto contenido de lípidos y administración de oltipraz. Los resultados se muestran en la FIG. 2. Por lo tanto, se puede observar que la expresión de LXR α , que es un sensor de lípidos intracelular, se incrementa significativamente debido a una dieta con alto contenido de lípidos (p <0,01) y el aumento de la expresión de LXR α es inhibido por la administración de oltipraz (p <0,01).

25

Ejemplo Experimental 2: Efectos inhibidores del tratamiento con oltipraz sobre la actividad de LXR α

30 LXR alfa controla la expresión de un gen mediante la formación de un dímero junto con RXR α y la unión a una región concreta (LXRE) existente en un promotor del gen diana. Mediante un análisis de desplazamiento en gel, se identificó si la capacidad de unión de LXRE resultaba alterada por el tratamiento con oltipraz. El oligonucleótido de doble hebra de LXRE de un gen SREBP-1c se marcó con un isótopo radiactivo en el extremo 5' mediante el uso de [γ -³²P]ATP y polinucleótido quinasa de T4, y a continuación se hizo reaccionar la sonda marcada (1 ml, > 10⁶ cpm) con las proteínas de la fracción nuclear en una solución de tampón de unión. La solución de reacción se sometió a electroforesis en gel de poliacrilamida al 4% y luego se analizó mediante autorradiografía. Una secuencia de oligonucleótidos de LXRE utilizada en el ensayo fue 5'-CAGTGACCGCCAGTAACCCAGC-3'. La especificidad de unión del ADN se identificó por medio de titulación con sonda fría y análisis superretardo. Para la titulación con sonda fría, se hicieron reaccionar oligonucleótidos no marcados 20 veces más grandes (base molar) de antemano. Para el análisis superretardo, se hizo reaccionar anticuerpo contra LXR α o RXR α (2 g) con una mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, y después se añadió la sonda marcada con un isótopo radiactivo y se hizo reaccionar adicionalmente durante 30 minutos y después se sometió a electroforesis.

40

45 Cuando LXR α y RXR α se expresaban en exceso, se incrementaba la intensidad de las bandas de migración lenta, en comparación con una simulación (véanse la primera y segunda bandas de la FIG. 3A). Cuando el análisis de superretardo se realizó utilizando anticuerpos contra LXR α y RXR α , la proteína de unión a ADN se redujo debido a los anticuerpos contra LXR α y RXR α y se formaron bandas de superretardo (véanse las bandas tercera a quinta de la FIG. 3A). Tales resultados apoyan la especificidad de unión a ADN del complejo de LXR α /RXR α .

50

Cuando se administró oltipraz, el aumento en la intensidad de las bandas retardadas (véanse las bandas tercera a quinta de la FIG. 3) se redujo (véanse las bandas cuarta y quinta de la FIG. 3 B). Tales resultados muestran que la capacidad de unión de LXR α con respecto al DNA se redujo sustancialmente debido al tratamiento con oltipraz.

55

Ejemplo experimental 3: Efecto del tratamiento con oltipraz sobre SREBP-1 con un aumento de la expresión

60 Se evaluaron los niveles de expresión de SREBP-1 en los tejidos del hígado de los ratones utilizados en el Ejemplo Experimental 1. El ARNm se aisló de los tejidos del hígado, se sintetizó ADNc mediante RT-PCR, y a continuación se llevó a cabo la PCR en tiempo real sobre el mismo utilizando un cebador específico (SREBP-1 de ratón, 5'-AACGTCACCTCCAGCTAGAC-3' (efector) y 5'-CCACTAAGGTGCCTACAGAGC-3' (antisentido)). El nivel de expresión del ARNm de SREBP 1 de un grupo con dieta normal (ND) se estableció en 1 y se midieron los niveles relativos de expresión de un grupo con dieta con alto contenido de lípidos o un grupo con dieta con alto contenido de lípidos y administración de oltipraz. Los resultados se muestran en la FIG. 4. Por lo tanto, se puede observar que la expresión de SREBP-1 se incrementa significativamente debido a una dieta con alto contenido de lípidos (p <0,01) y el aumento de expresión de SREBP-1 es inhibido por la administración de oltipraz (p <0,01).

65

Ejemplo Experimental 4: Efecto de la inhibición con oltipraz sobre la expresión y la actividad de SREBP-1

H4IIE y HepG2, que son líneas de células del hígado y células de hígado de rata en cultivo primario fueron tratadas con T0901317 como un activador de LXR α y, a continuación, se identificó una proteína SREBP-1 por medio de análisis de transferencia western. La expresión de SREBP-1 se incrementó notablemente el plazo de 12 horas después del tratamiento con T0901317 (véase la cuarta columna de las imágenes respectivas del gel (mostradas en la FIG. 5A). El aumento de la expresión de la proteína SREBP-1 se redujo dependiendo de la concentración cuando se trataron con oltipraz (quinta y sexta columnas de las imágenes respectivas del gel de la FIG. 5A), que muestra que la expresión de SREBP-1 es inhibida por oltipraz.

Además, el aumento de la localización nuclear de SREBP-1 en las células HepG2 tratadas con T0901317 fue reducido de una manera dependiente de la concentración por el tratamiento con oltipraz (FIG. 5B), que muestra que la actividad de SREBP-1 es inhibida por oltipraz.

Se aislaron fracciones celulares de la siguiente manera. Una solución tampón de baja presión osmótica [HEPES 10 mM (pH 7,9), KCl 10 mM, EDTA 0,1 mM, Nonidet P-40 al 0,5%, DTT 1 mM y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,5 mM (PMSF)] se añadió a una línea de células de hígado y luego se colocó sobre hielo durante 10 minutos. A continuación, la solución resultante se centrifugó a 7200 g durante cinco minutos y se utilizó el sobrenadante como una fracción citoplásmica. Por separado, se añadió una solución tampón de alta presión osmótica [HEPES 20 mM (pH 7,9), NaCl 400 mM, EDTA 1 mM, DTT 10 mM, y PMSF 1 mM] a una línea celular de hígado y después se colocó en hielo durante una hora. A continuación, la solución resultante se centrifugó a 15.000 g durante diez minutos y el sobrenadante se utilizó como una fracción nuclear. Por separado, se añadió una solución tampón [HEPES 10 mM (pH 7,9), NaCl 100 mM, EDTA 1 mM glicerol al 10%, Triton X-100 al 0,5%, Nonidet P-40 al 0,5%, DTT 1 mM y PMSF 0,5 mM] a una célula que se había lavado con PBS y después se lisaron en hielo durante una hora. A continuación, la solución resultante se centrifugó a 10.000 g durante 10 minutos y se utilizó el sobrenadante como extracto de células enteras. Estas fracciones celulares se colocaron a una temperatura de -70°C antes de su uso. La concentración de proteína se cuantificó por medio del análisis de Bradford (kit de análisis de proteínas Bio-Rad, Hercules, CA, USA).

Ejemplo Experimental 5: Efecto de la inhibición por derivados 1,2-ditioltiona sobre la expresión de SREBP-1

Se evaluaron los efectos de los derivados de 1,2-ditioltiona sobre el aumento de expresión de SREBP-1 inducido por el activador LXR α (T0901317) utilizando una línea celular H4IIE. La expresión de SREBP-1 que se incrementó cuando se trató la línea celular H4IIE con T0901317 fue inhibida por el tratamiento con derivados de 1,2-ditioltiona (FIGS. 6 a 8).

Ejemplo Experimental 6: Efecto de la inhibición por oltipraz sobre la expresión de FAS y ACC que son enzimas de síntesis de ácidos grasos

Se evaluaron los niveles de expresión de FAS y ACC que son genes diana de SREBP-1 en los tejidos del hígado de los ratones utilizados en el Ejemplo Experimental 1. El ARNm se aisló de los tejidos del hígado y a continuación se sintetizó ADNc mediante RT-PCR, y luego se llevó a cabo la PCR en tiempo real sobre el mismo utilizando un cebador específico (ACC_1 de ratón, 5'-GTCAGCGGATGGGCGGAATG-3' (efector) y 5'-CGCCGGATGCCATGCTCAAC-3' (antisentido); FAS de ratón, 5'-AGCGGCCATTTCCATTGCC-3' (efector) y 5'-CCATGCCAGAGGGTGGTTG-3' (antisentido)). El nivel de expresión de ARNm de FAS y ACC de un grupo con dieta normal (ND) se estableció en 1 y se midieron los niveles relativos de expresión de ARNm de FAS o ACC de un grupo con dieta con alto contenido de lípidos o un grupo con dieta con alto contenido de lípidos y administración de oltipraz. Los resultados se muestran en la FIG. 9. Por lo tanto, se puede observar que la expresión de FAS y ACC se incrementa significativamente debido a una dieta con alto contenido de lípidos ($p < 0,01$) y el aumento de expresión de FAS y ACC es inhibido por la administración de oltipraz ($p < 0,01$).

Ejemplo Experimental 7: Efecto de la inhibición por oltipraz de la cantidad de triglicéridos acumulados debido a una dieta con alto contenido de lípidos en el tejido vivo

Se evaluaron los efectos de oltipraz sobre la cantidad de triglicéridos en el Ejemplo Experimental 1 en los tejidos hepáticos de los ratones utilizados en el Ejemplo Experimental 1. La cantidad de triglicéridos en tejidos del hígado es un índice de hígado graso. Después de administrar oltipraz (Bae et al., *Hepatology*, 2007, 46: 730-739), se midió la cantidad de triglicéridos en los tejidos del hígado. En lo que respecta a los ratones tratados con una dieta con alto contenido de lípidos durante 10 semanas, la cantidad de triglicéridos en tejidos del hígado aumentó notablemente en comparación con un grupo con dieta normal ($p < 0,01$), pero cuando se administró con oltipraz, la cantidad de triglicéridos en los tejidos del hígado se redujo significativamente ($p < 0,01$) (FIG. 10).

Ejemplo Experimental 8: Efecto terapéutico de oltipraz sobre el tejido hepático de modelos animales que tienen esteatosis hepática causada por una dieta con alto contenido de lípidos

Se identificaron los efectos terapéuticos de oltipraz sobre el hígado graso causado por una dieta con alto contenido

de lípidos utilizada en el Ejemplo Experimental 7 por medio de coloración Oil-Red-O utilizando un colorante específico de grasa. Los tejidos hepáticos del hígado graso se fijaron con solución de formalina neutra al 10% y se sometieron a procedimientos de fijación y procesos de deshidratación convencionales y, a continuación los tejidos del hígado resultantes fueron incluidos en parafina. Los tejidos incluidos se cortaron a un grosor de 4 μm y se tiñeron con Oil-Red-O y luego se identificaron utilizando un microscopio óptico. En lo que se refiere a un grupo con dieta con alto contenido de lípidos (HFD + vehículo), apareció una porción notablemente coloreada de rojo; y en lo que se refiere a un grupo al que se había administrado oltipraz (HFD + Oltipraz), la porción coloreada de rojo se redujo notablemente (FIG. 11). Por lo tanto, se puede observar que los efectos terapéuticos de oltipraz son altos.

10 Se prepararon diversas formulaciones que contenían derivados de 1,2-ditiol-3-tiona como componente eficaz.

Ejemplo de Preparación 1

15 Oltipraz 25 mg
Lactosa 50 mg
Almidón 10 mg
Sal de magnesio de ácido esteárico Cantidad apropiada
Estos componentes se mezclaron y a continuación, se llevó a cabo un método de formulación de comprimidos convencional, obteniendo de este modo una preparación de comprimidos.

20 Ejemplo de Preparación 2

25 3-metil-1,2-ditiol-3-tiona 50 mg
Lactosa 50 mg
Almidón 10 mg
Sal de magnesio de ácido esteárico Cantidad apropiada
Estos componentes se mezclaron y a continuación, se llevó a cabo un método de formulación de comprimidos convencional, obteniendo de este modo una preparación de comprimidos.

30 Ejemplo de Preparación 3

35 5-(6-metoxipirazinil)-4-metil-1,2-ditiol-3-tiona 100 mg
Lactosa 50 mg
Almidón 10 mg
Sal de magnesio de ácido esteárico Cantidad apropiada
Estos componentes se mezclaron y a continuación, se llevó a cabo un método de formulación de polvo convencional, obteniendo de este modo una preparación en polvo.

40 Ejemplo de Preparación 4

45 Oltipraz 250 mg
Lactosa 50 mg
Almidón 10 mg
Sal de magnesio de ácido esteárico Cantidad apropiada
Estos componentes se mezclaron y a continuación, se llevó a cabo un método de formulación de polvo convencional, obteniendo de este modo una preparación en polvo.

Ejemplo de Preparación 5

50 Oltipraz 25 mg
Lactosa 30 mg
Almidón 28 mg
Talco 2 mg
Sal de magnesio de ácido esteárico Cantidad apropiada
55 Estos componentes se mezclaron y a continuación se cargó una cápsula de gelatina blanda con ella de acuerdo con un método de formulación de cápsulas convencional con el fin de preparar una preparación de cápsula.

Ejemplo de Preparación 6

60 5-(6-metoxipirazinil)-4-metil-1,2-ditiol-3-tiona 50 mg
Lactosa 30 mg
Almidón 28 mg
Talco 2 mg
Sal de magnesio de ácido esteárico Cantidad apropiada

Estos componentes se mezclaron y a continuación se llenó una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con un método de formulación de cápsulas convencional con el fin de preparar una preparación de cápsula.

Ejemplo de Preparación 7

- 5 Oltipraz 100 mg
 Azúcar isomerizado 10 g
 Azúcar 30 mg
 Sodio CMC 100 mg
 10 Aroma de limón Cantidad apropiada
 Agua purificada Hasta completar
 (La cantidad total de todos los componentes fue de 100 ml)
 Se preparó una suspensión utilizando estos componentes de acuerdo con un método de preparación de suspensión convencional, y a continuación se llenó con ella una botella marrón de 100 ml y se esterilizó, obteniendo de este modo una preparación de suspensión.

Ejemplo de Preparación 8

- 20 3-metil-1,2-ditiol-3-tiona 250 mg
 Lactosa 30 mg
 Almidón 20 mg
 Sal de magnesio de ácido esteárico Cantidad apropiada
 Estos componentes se mezclaron homogéneamente y se llenó con los mismos una bolsa de recubierta de polietileno y a continuación se selló, preparando de este modo una preparación en polvo.

Ejemplo de Preparación 9

- Una cápsula blanda contenía:
 30 Oltipraz 100 mg
 Polietilenglicol 400 mg
 Producto concentrado de Glicerina 55 mg
 Agua purificada 35 mg
 Se mezclaron el polietilenglicol y el producto concentrado de glicerina y después se añadió agua purificada. Mientras la temperatura de la mezcla resultante se mantenía a aproximadamente 60°C, se añadió a la mezcla resultante derivado de 1,2-ditioltiona y luego se mezcló uniformemente por agitación a una velocidad de aproximadamente 1.500 rpm. Después, mientras se mezclaba lentamente, la temperatura se enfrió a la temperatura ambiente y a continuación se eliminaron las burbujas usando una bomba de vacío, preparando de este modo el contenido de una cápsula blanda. Se formó una película superficial de la cápsula blanda por tratamiento suave con una gelatina o plastificante conocidos convencionalmente. Se preparó una cápsula utilizando 132 mg de gelatina, 52 mg de producto concentrado de glicerina, 6 mg de la solución de disorbitol del 70%, vainillina de etilo como un agente de adición de fragancia, y cera de carnauba como agente de revestimiento, de acuerdo con un método de formulación de cápsulas convencional.

Aplicabilidad Industrial

- 45 Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es eficaz para prevenir y tratar una enfermedad causada por la expresión en exceso o la actividad excesiva de LXR α , o una enfermedad causada por la expresión en exceso o la actividad excesiva de SREBP-1. Cuando se administra la composición farmacéutica, la expresión y la actividad de SREBP-1 se inhiben, donde SREBP-1 es un factor de transcripción clave que controla la expresión de genes de enzimas lipogénicas mediante el ajuste de la actividad de LXR α , y además la expresión de genes lipogénicos se inhibe y por lo tanto, la acumulación de triglicéridos en el tejido hepático, que se produce debido a la esteatosis hepática causada por el trastorno de metabolismo, se inhibe. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que contienen los derivados de 1,2-ditioltiona como componente eficaz, de acuerdo con la presente invención, son eficaces para prevenir y tratar la esteatosis hepática. Además, las composiciones farmacéuticas son eficaces para prevenir y tratar la hipertrigliceridemia, la hiperreninemia, la hipertensión debida a renina, el aldosteronismo, la adrenoleucodistrofia, la glomeruloesclerosis, la proteinuria, y la nefropatía.

Texto de la lista de secuencias

<110> SNU R&DB FOUNDATION
 <120> COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE DERIVADO DE 1,2-DITIOLTIONA PARA PREVENIR O
 5 TRATAR ENFERMEDADES CAUSADAS POR LA EXPRESIÓN EN EXCESO DE LXR-ALFA
 <150> KR10-2008-0075994
 <151> 2008-08-04
 <160> 5
 <170> KopatentIn 1.71
 10 <210> 1
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 15 <223> cebador
 <400> 1
 tgccatcagc atcttctctg 20
 <210> 2
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> cebador
 <400> 2
 25 ggctcaccag cttcattagc 20
 <210> 3
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <223> oligonucleótido LXRE
 <400> 3
 cagtgaccgc cagtaacccc agc 23
 <210> 4
 35 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> cebador
 40 <400> 4
 ccagctagac aacgtcactt 20
 <210> 5
 <211> 21
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> cebador
 <400> 5
 ccactaaggt gcctacagag c 21
 50 <110> Seoul National University Industry Foundation
 <120> COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE DERIVADO DE 1,2-DITIOLTIONA
 PARA LA PREVENCIÓN O EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CAUSADAS POR LA EXPRESIÓN EN
 EXCESO DE LXR-ALFA
 <150> KR10-2008-007.5994
 55 <151> 2008-08-04
 <160> 5
 <170> KopatentIn 1.71
 <210> 1
 <211> 20
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> cebador
 <400> 1

tgccatcagc atcttctctg
20

5 <210> 2
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> cebador
<400> 2
ggctcaccag cttcattagc
10 20

<210> 3
<211> 23
<212> DNA
15 <213> Secuencia Artificial
<220>
<223> oligonucleótido LXRE
<400> 3
cagtgaccgc cagtaacccc agc
20 23

<210> 4
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
25 <220>
<223> cebador
<400> 4
aacgtcactt ccagctagac
20

30 <210> 5
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>

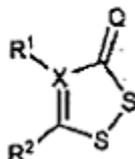
35 <223> cebador
<400> 5
ccactaaggt gcctacagag c
21

40

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en la prevención y el tratamiento de la hipertensión causada por renina, aldosteronismo, adrenoleucodistrofia, glomeruloesclerosis, proteinuria, nefropatía, esteatosis hepática, hipertrigliceridemia, o hiperreninemia, causadas por la expresión en exceso o la actividad excesiva de un receptor alfa X del hígado (LXR), en donde la composición farmacéutica contiene como componente eficaz un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un hidrato del mismo:

<Fórmula 1>



- 10 en donde X es carbono o nitrógeno, Q es azufre, oxígeno, o -S=O, y R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, cicloalcoxi C₃-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, cicloalquil(C₃-C₇)tio, alquenilo C₁-C₇, alquinilo C₁-C₇, sulfonilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)aminocarbonilo, HO-alquilo C₁-C₇, HS-alquilo C₁-C₇, hidroxilo, tiol, halógeno, carboxilo, nitro, ciano, carbonilo C₁-C₇, alcoxi(C₁-C₇)carbonilo, alquil(C₁-C₇)carboniloxi, alquil(C₁-C₄)carbonilalquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, amino, alquil(C₁-C₇)amino, alquil(C₁-C₇)carbonilamino, alcoxil(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)amino, alquil(C₁-C₄)tioalquil(C₁-C₄)amino, alquil(C₁-C₄)sulfonilamino, fenilo, heteroarilo, fenilalquilo C₁-C₄, heteroarilalquilo C₁-C₄, fenilalcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, fenilalquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄, fenoxialquilo C₁-C₄, feniltioalquilo C₁-C₄, fenilcarbonilamino, fenoxialquil(C₁-C₄)carbonilamino, fenilalcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)carbonilamino, heteroariloxialquilo C₁-C₄, heteroariltioalquilo C₁-C₄, y heteroarilalquil(C₁-C₄)tioalquilo C₁-C₄,
 20 en donde el heteroarilo se refiere a un compuesto cíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno; el fenilo y heteroarilo está sustituido o no sustituido y un sustituyente disponible se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, alquenil(C₁-C₇)oxi, carbonilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)amino, nitro, amino, ciano, HOalquilo C₁-C₄, HS-alquilo C₁-C₄, HO-alcoxi C₁-C₇, HO-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alcoxi C₁-C₇, tiol, hidroxilo y carboxilo, y cuando está sustituido, el fenilo y heteroarilo está monosustituido o multisustituido; el fenilo y heteroarilo está fusionado cada uno independientemente con al menos un benceno o el heteroarilo descrito anteriormente; y el fenilo fusionado y heteroarilo está sustituido o no sustituido y un sustituyente disponible se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)tio, alquenil(C₁-C₇)oxi, carbonilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)amino, nitro, amino, ciano, HO-alquilo C₁-C₄, HS-alquilo C₁-C₄, HO-alcoxi C₁-C₇, HO-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alquil(C₁-C₇)tio, HS-alcoxi C₁-C₇, tiol, hidroxilo y carboxilo, y cuando está sustituido, el fenilo y heteroarilo están mono-sustituidos o multi-sustituidos.

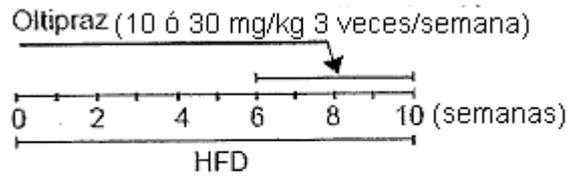
2. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica se utiliza en la prevención y el tratamiento de esteatosis hepática.

3. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde el compuesto representado por la Fórmula 1 es oltipraz (4-metil-5-(2-pirazinilo)-1,2-ditio-3-tiona).

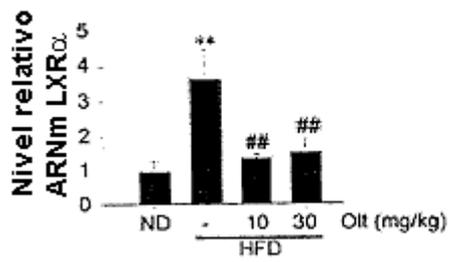
4. Una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica se utiliza en la prevención y el tratamiento de esteatosis hepática, y en donde la composición farmacéutica contiene como componente eficaz oltipraz (4-metil-5-(2-pirazinilo)-1,2-ditio-3-tiona), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un hidrato del mismo.

45

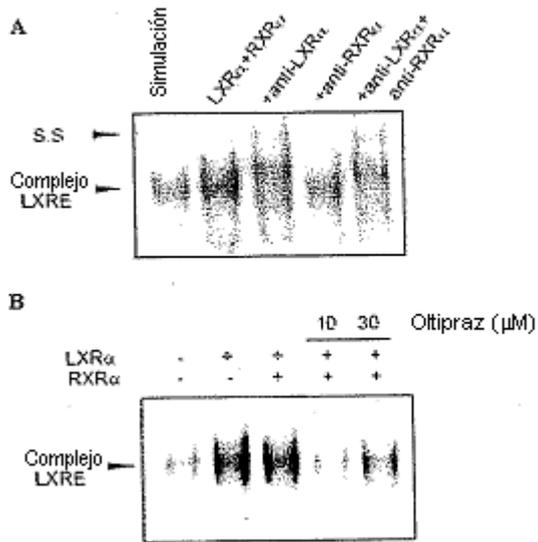
[FIG. 1]



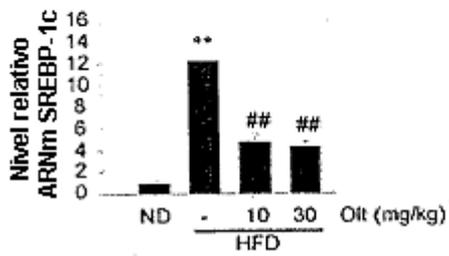
[FIG. 2]



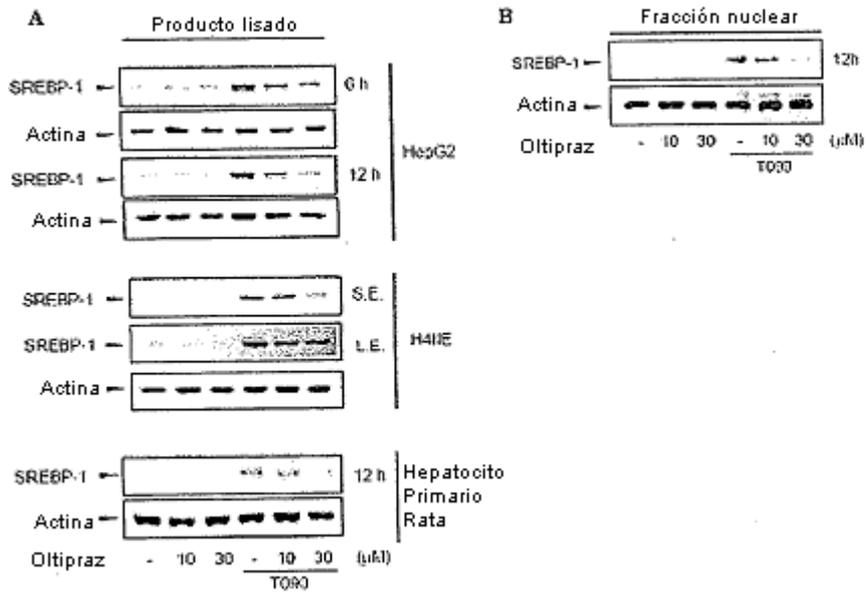
[FIG. 3]



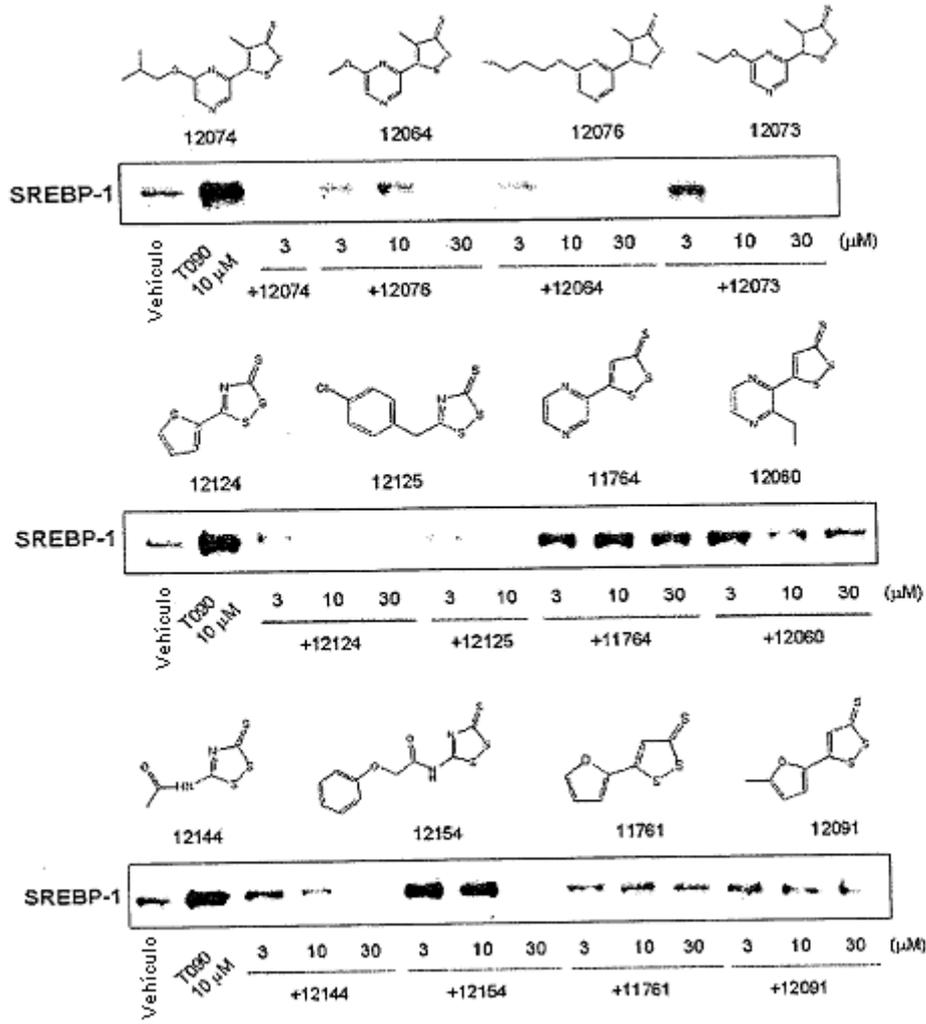
[FIG. 4]



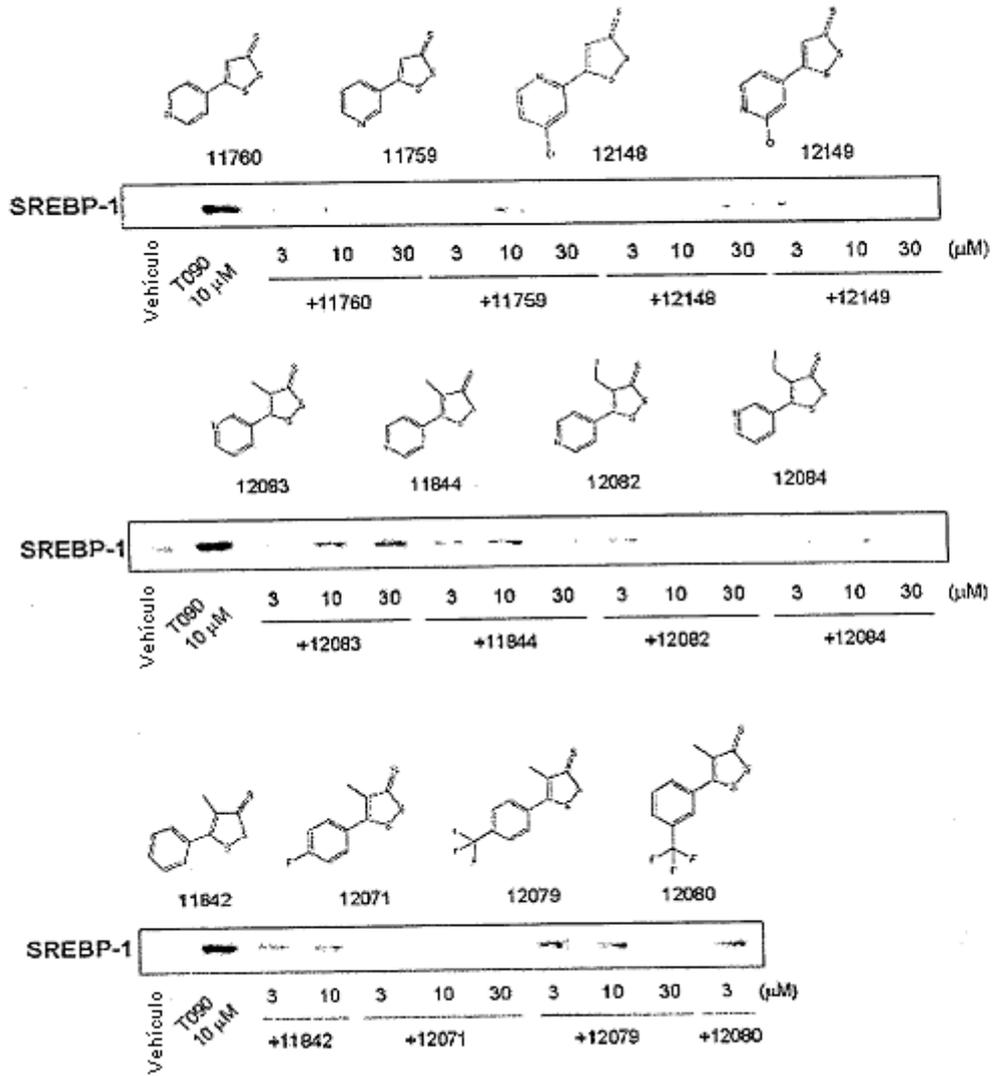
[FIG. 5]



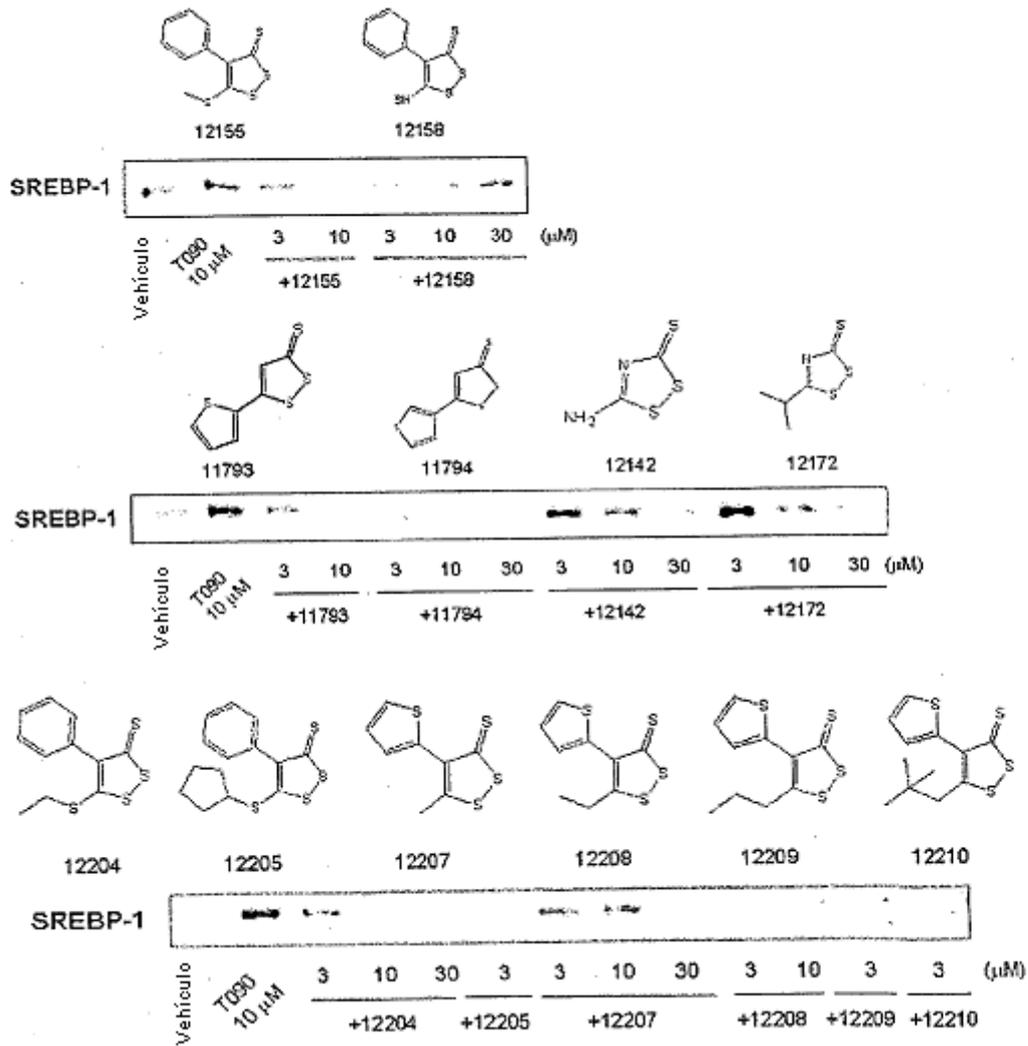
[FIG. 6]



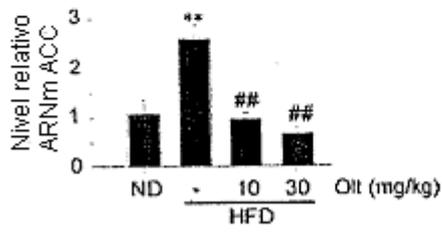
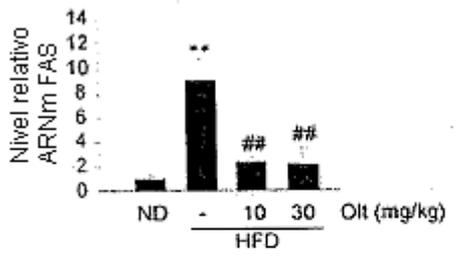
[FIG. 7]



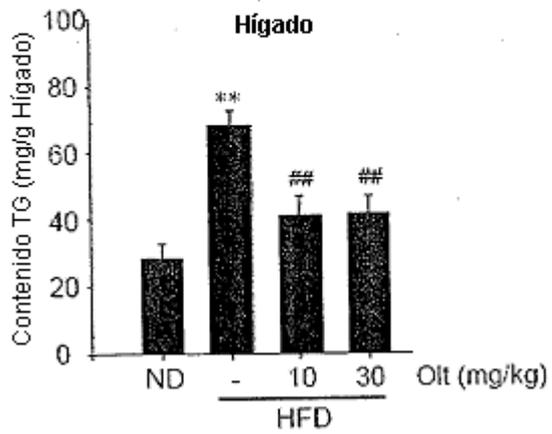
[FIG. 8]



[FIG. 9]



[FIG. 10]



[FIG. 11]

