

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 739**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 36/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2013 PCT/US2013/072092**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14158242**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2013 E 13880440 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2968217**

54 Título: **Compuestos de ciclohexenona para el tratamiento de la enfermedad de hígado graso**

30 Prioridad:
13.03.2013 US 201313801697

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2019

73 Titular/es:
**GOLDEN BIOTECHNOLOGY CORPORATION
(100.0%)
101 Hudson Street, Suite 2100
Jersey City, NJ 07302, US**

72 Inventor/es:
**LIU, SHENG-YUNG;
WEN, WU-CHE y
CHEN, CHIH-MING**

74 Agente/Representante:
SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 730 739 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

Compuestos de ciclohexenona para el tratamiento de la enfermedad de hígado graso

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de hígado graso, y más particularmente, a un procedimiento de administración de un compuesto de ciclohexenona.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

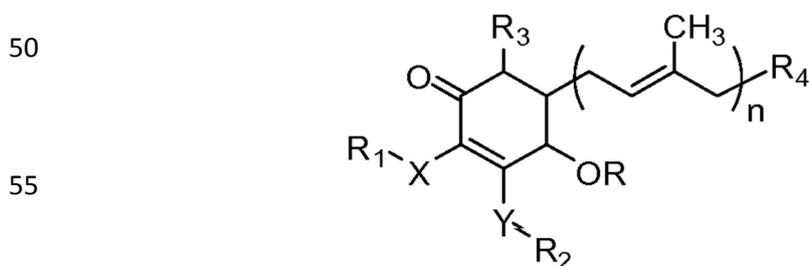
[0002] El hígado graso se refiere a una afección patógena donde la grasa comprende más del 5% del peso total del hígado. El hígado graso y la esteatohepatitis se encuentran con frecuencia en personas que ingieren un exceso de alcohol y que tienen obesidad, diabetes, hiperlipidemia, etc. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se refiere a un amplio espectro de enfermedad hepática que va desde hígado graso simple (esteatosis), a esteatohepatitis no alcohólica (NASH), a cirrosis (cicatrización avanzada irreversible del hígado). Todas las etapas de NAFLD tienen en común la acumulación de grasa (infiltración de grasa) en las células hepáticas (hepatocitos). En NASH, la acumulación de grasa se asocia con diversos grados de inflamación (hepatitis) y cicatrización (fibrosis) del hígado. Se cree que el espectro de NAFLD empieza y progresa desde su etapa más simple, llamada hígado graso simple (esteatosis). Es decir, hígado graso es la anomalía inicial en el espectro de NAFLD. El hígado graso simple implica sólo la acumulación de grasa en las células del hígado con ninguna inflamación o cicatrización. La grasa se compone realmente de un tipo particular de grasa (triglicéridos) que se acumula dentro de las células del hígado. El hígado graso es una afección inofensiva (benigna). La siguiente etapa y grado de gravedad en el espectro NAFLD es NASH. Tal como se mencionó, NASH implica la acumulación de grasa en las células del hígado, así como la inflamación del hígado. Las células inflamatorias pueden destruir las células del hígado (necrosis hepatocelular). En los términos "esteatohepatitis" y "esteatonecrosis", esteatohepatitis se refiere a la infiltración de grasa, la hepatitis se refiere a la inflamación en el hígado y la necrosis se refiere a las células hepáticas destruidas. Una fuerte evidencia sugiere que NASH, a diferencia del hígado graso simple, no es una afección inofensiva. Esto significa que NASH en última instancia puede conducir a la cicatrización del hígado (fibrosis) y, a continuación la cicatrización avanzada irreversible (cirrosis). La cirrosis causada por NASH es la última y la más grave etapa en el espectro de NAFLD.

[0003] Existen pocos medicamentos terapéuticamente eficaces para el tratamiento del hígado graso. Se recomienda ejercicio y dieta controlada, pero estos no son tan eficaces en el tratamiento del hígado graso. El documento US2008/0312335 describe el uso de antroquinonol para tratar el daño hepático inducido por CCl₄. El documento WO 2011/145340 describe derivados de piperazina para el tratamiento de enfermedades del hígado graso. En consecuencia, es necesario el desarrollo de un tratamiento del hígado graso que tenga un efecto superior y seguridad sin reacciones adversas.

40 **CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION**

[0004] La invención se refiere a un compuesto de ciclohexenona de fórmula (I) en una cantidad eficaz para su uso en el tratamiento, inhibición y/o prevención de la enfermedad de hígado graso. En una realización ejemplar, el compuesto de ciclohexenona se administra con un segundo ingrediente.

[0005] En un aspecto, se administra una cantidad eficaz de un compuesto de ciclohexenona de la fórmula siguiente (I) al paciente,



60 en la que cada uno de X e Y es independientemente oxígeno, NR₅ o azufre;
 R es un hidrógeno o C(=O)-alquilo C₁-C₈;
 cada uno de R₁, R₂ y R₃ es independientemente un hidrógeno, metilo o (CH₂)_m-CH₃;
 R₄ es NR₅R₆, OR₅, OC(=O)R₇, C(=O)OR₅, C(=O)R₅, C(=O)NR₅R₆, halógeno, lactona de 5 o 6 miembros, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo, glucosilo, en el que la lactona de 5 o 6 miembros, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo, y glucosilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de NR₅R₆, OR₅, OC(=O)R₇, C(=O)OR₅, C(=O)R₅, C(=O)NR₅R₆, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₈;

cada uno de R₅ y R₆ es independientemente un hidrógeno o alquilo C₁-C₈;
 R₇ es un alquilo C₁-C₈, OR₅ o NR₅R₆;
 m = 1-12; y
 n = 1-12; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0006] La figura 1 (A-D) muestra fotomicrografías representativas de secciones de hígado del Grupo A (vehículo de control) y del Grupo B (compuesto de ensayo, Compuesto 1) teñidas con HE en un modelo de enfermedad de hígado graso. Las figuras 1 (A) y 1 (B) muestran secciones de hígados del Grupo A teñidas con HE en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X, respectivamente. Las figuras 1 (C) y 1 (D) muestran secciones de hígados del Grupo B teñidas con HE en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X.

La figura 2 (A-D) muestra fotomicrografías representativas de secciones de hígados del Grupo A y del Grupo B teñidas con rojo sirio en un modelo de la enfermedad del hígado graso. Las figuras 2 (A) y 2 (B) muestran secciones de los hígados del Grupo A teñidas con rojo sirio en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X, respectivamente. Las figuras 2 (C) y 2 (D) muestran secciones de hígados de Grupo B teñidas con rojo sirio en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X.

La figura 3 (A-D) muestra fotomicrografías representativas de secciones de hígados del Grupo A y del Grupo B inmunoteñidas con colágeno de tipo 3 en un modelo de la enfermedad del hígado graso. Las figuras 3 (A) y 3 (B) muestran secciones de hígados del Grupo A inmunoteñidas con colágeno de tipo 3 en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 400 X, respectivamente. Las figuras 3 (C) y 3 (D) muestran secciones de hígados de Grupo B teñidas con rojo sirio en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 400 X.

La figura 4 muestra diagramas de la concentración de glucosa en sangre entera (mg/dl) del Grupo A y el Grupo B. La figura 5 muestra diagramas de la concentración de triglicéridos en plasma (mg/dl) del Grupo A y el Grupo B. La figura 6 y la figura 7 muestran, respectivamente, diagramas de la concentración de AST en plasma (U/dl) y la concentración de ALT en plasma (U/dl) del Grupo A y del Grupo B.

La figura 8 (A-D) muestra fotomicrografías representativas de secciones de hígados del Grupo A y del Grupo B teñidas con HE con respecto a la fibrosis de células hepáticas con esteatohepatitis. Las figuras 8 (A) y 8 (B) muestran secciones de hígados del Grupo A teñidas con HE en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X, respectivamente. Las figuras 8 (C) y 8 (D) muestran secciones de hígados del Grupo B teñidas con HE en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X.

La figura 9 (A-D) muestra fotomicrografías representativas de secciones de hígados del Grupo A y del Grupo B teñidas con rojo sirio con respecto a la fibrosis de células hepáticas con esteatohepatitis. Las figuras 9 (A) y 9 (B) muestran secciones de hígados del Grupo A teñidas con rojo sirio en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X, respectivamente. Las figuras 9 (C) y 9 (D) muestran secciones de hígados del Grupo B teñidas con rojo sirio en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X.

La figura 10 (A-D) muestra fotomicrografías representativas de secciones de hígados del Grupo A y del Grupo B inmunoteñidas con colágeno de tipo 3 con respecto a la fibrosis de células hepáticas con esteatohepatitis. Las figuras 10 (A) y 10 (B) muestran secciones de hígados del Grupo A inmunoteñidas con colágeno de tipo 3 en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 400 X, respectivamente. Las figuras 10 (C) y 10 (D) muestran secciones de hígados del Grupo B teñidas con rojo sirio en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 400 X.

La figura 11 muestra diagramas de la concentración de glucosa en sangre entera (mg/dl) del Grupo A y del Grupo B. La figura 12 muestra diagramas de la concentración de triglicéridos en plasma (mg/dl) del Grupo A y del Grupo B. La figura 13 y la figura 14 muestran, respectivamente, diagramas de la concentración de AST en plasma (U/dl) y la concentración de ALT en plasma (U/dl) del Grupo A y del Grupo B.

La figura 15 (A-F) muestra fotomicrografías representativas de secciones de hígados teñidas con HE en un ensayo con afección de hígado graso en el Grupo A (vehículo de control), Grupo B (compuesto de ensayo y ergosterol) y Grupo C (compuesto de ensayo solo). Las figuras 15 (A) y 15 (B) muestran secciones de hígados del Grupo A teñidas con HE en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X, respectivamente. Las figuras 15 (C) y 15 (D) muestran secciones de hígados de Grupo B teñidas con HE en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X. Las figuras 15 (E) y 15 (F) muestran secciones de hígados del Grupo C teñidas con HE en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X.

La figura 16 (A-F) muestra fotomicrografías representativas de la tinción con rojo sirio de hígados del Grupo A al Grupo C. Las figuras 16 (A) y 16 (B) muestran secciones de los hígados del Grupo A teñidas con rojo sirio en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X, respectivamente. Las figuras 16 (C) y 16 (D) muestran secciones de hígados del Grupo B teñidas con rojo sirio en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X. Las figuras 16 (E) y 16 (F) muestran secciones de hígados del Grupo C teñidas con rojo sirio en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 200 X.

La figura 17 (A-F) muestra fotomicrografías representativas de secciones de hígados del Grupo A al Grupo C inmunoteñidas con colágeno de tipo 3. Las figuras 17 (A) y 17 (B) muestran secciones de hígados del Grupo A inmunoteñidas con colágeno de tipo 3 en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 400 X, respectivamente. Las figuras 17 (C) y 17 (D) muestran secciones de hígados del Grupo B teñidas con rojo sirio en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 400 X. Las figuras 17 (E) y 17 (E) muestran

secciones de hígados del Grupo C teñidas con rojo sirio en una proporción de ampliación de 50 X y una proporción de ampliación de 400 X.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5

[0007] En algunas realizaciones, la presente invención halló sorprendentemente que los compuestos de ciclohexenona descritos en este documento tratan, inhiben y/o previenen de forma efectiva la enfermedad de hígado graso.

10 **[0008]** Los términos "un" y "una" se refieren a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo.

[0009] El término "tratar", "tratamiento" o "que trata" significa reducir la frecuencia, la extensión, la gravedad y/o duración con las que los síntomas de la enfermedad de hígado graso son experimentados por un paciente.

15

[0010] El término "prevenir", "prevención" o "que previene" significa la inhibición, la reducción del riesgo, la reducción de la aparición o evitar los síntomas asociados con la enfermedad de hígado graso.

20

[0011] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que se obtienen por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico y similares.

25

[0012] El término "cantidad eficaz" significa una cantidad del compuesto descrito en el presente documento eficaz para tratar, inhibir y/o prevenir enfermedades del hígado graso. Por ejemplo, la cantidad eficaz del compuesto descrito en el presente documento reduce el número de células grasas; reduce el tamaño del hígado; inhibe (es decir, ralentiza en cierto grado y preferiblemente detiene) la infiltración de células grasas; inhibe (es decir, ralentiza en cierto grado y preferiblemente detiene) la inflamación (hepatitis), cicatrices (cirrosis) o necrosis; y/o alivia en cierto grado uno o más de los síntomas asociados con la enfermedad.

30

[0013] Las plantas y los hongos son un recurso valioso para el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes derivados de forma natural para tratar el cáncer. *Antrodia camphorata* también se llama Chang-Zhi, Niu Chang-Gu, setas de alcanfor rojo y similares, que es un hongo perenne que pertenece a la orden *Aphyllphorales*, la familia Polyporaceae. Es una especie endémica en Taiwán que crece en la pared interna de madera de corazón podrido de *Cinnamomum kanehirae* Hay. *C. kanehirae* se distribuye de forma rara y se corta en exceso ilegalmente, lo que hace que *A. camphorata* que crece dentro del árbol en la naturaleza se vuelva aún rara. El precio de *A. camphorata* es muy elevado debido a la velocidad de crecimiento extremadamente lenta de *A. camphorata* natural que sólo crece entre junio y octubre. Tradicionalmente, *A. camphorata* se usa como un remedio chino para la intoxicación por comida, alcohol por fármacos, diarrea, dolor abdominal, hipertensión, picores de la piel, y cáncer de hígado. Los triterpenoides son el componente más estudiado entre las numerosas composiciones de *A. camphorata*.

35

40

[0014] El documento US 7.385.088 se refiere a un compuesto nuevo y uso del mismo, en particular a Antroquinonol B y Antroquinonol C aislados a partir de extractos de *A. camphorata* que inhiben eficazmente el crecimiento de ciertas células cancerosas. El documento US 7.342.137 proporciona compuestos de ciclohexenona y sus usos en la inhibición del crecimiento tumoral, que es un extracto aislado y purificado de *A. camphorate*, en particular, 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil)-ciclohex-2-enona. Además, se han desarrollado varios usos del compuesto, 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil)-ciclohex-2-enona. El documento US 7.411.003 describe el uso de 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil)-ciclohex-2-enona en la inhibición de VHB. El documento US 7.456.225 describe el uso de 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil)-ciclohex-2-enona en la protección del hígado, tal como el alivio de la lesión hepática y la fibrosis inducida por productos químicos y reduce los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). El documento US 7.468.392 describe el uso de 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil)ciclohex-2-enona en el retraso de la fatiga. El documento US 7.501.454 se refiere al uso de 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil)-ciclohex-2-enona en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. El documento US 8.236.860 proporciona el uso de 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil)-ciclohex-2-enona en la inhibición de la supervivencia de células de cáncer pancreático. Los documentos US 20110060055, US 20110060056, US 20110060057, US 20110060058 y US 20110060059 describen el uso de 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil)-ciclohex-2-enona en la inhibición de la supervivencia de linfoma, cáncer gástrico, cáncer de piel, células de cáncer y cáncer de vejiga de ovario, respectivamente.

45

50

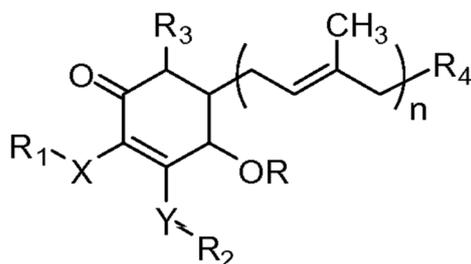
55

60

[0015] Sin embargo, ninguna de las referencias anteriores enseña y sugiere que el compuesto de ciclohexenona mencionado anteriormente se pueda utilizar en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades del hígado graso, en particular, NAFLD.

65

[0016] Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de ciclohexenona de la siguiente fórmula (I) en una cantidad eficaz para su uso para tratar, inhibir y/o prevenir la enfermedad de hígado graso en un paciente



15 en la que cada uno de X e Y es independientemente oxígeno, NR₅ o azufre;

R es un hidrógeno o C(=O)-alquilo C₁-C₈;

cada uno de R₁, R₂ y R₃ es independientemente un hidrógeno, metilo o (CH₂)_m-CH₃;

20 R₄ es NR₅R₆, OR₅, OC(=O)R₇, C(=O)OR₅, C(=O)R₅, C(=O)NR₅R₆, halógeno, lactona de 5 o 6 miembros, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo, glucosilo, en el que la lactona de 5 o 6 miembros, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo, y glucosilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de NR₅R₆, OR₅, OC(=O)R₇, C(=O)OR₅, C(=O)R₅, C(=O)NR₅R₆, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₈;

25 cada uno de R₅ y R₆ es independientemente un hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

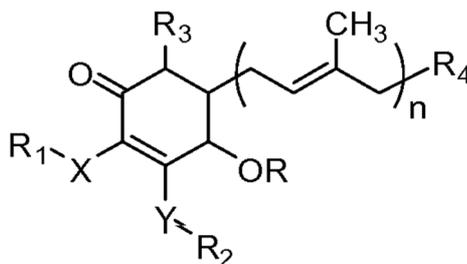
R₇ es un alquilo C₁-C₈, OR₅ o NR₅R₆;

m = 1-12; y

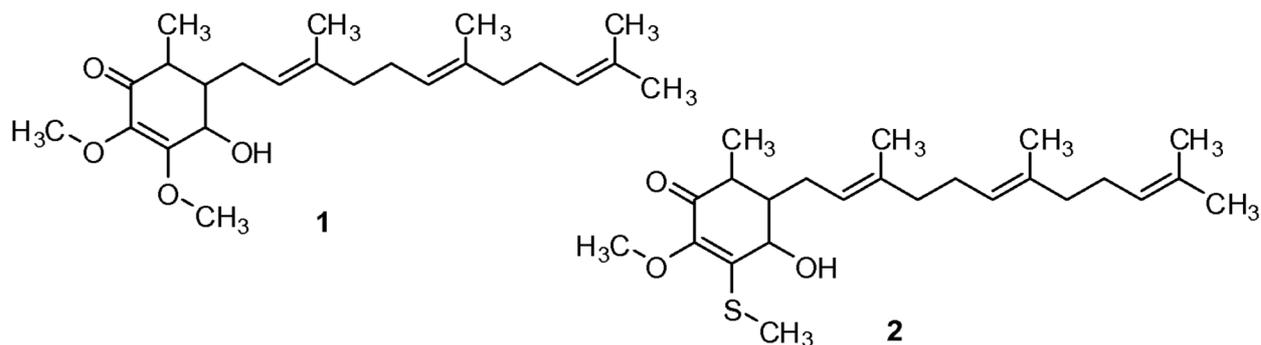
n = 1-12; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

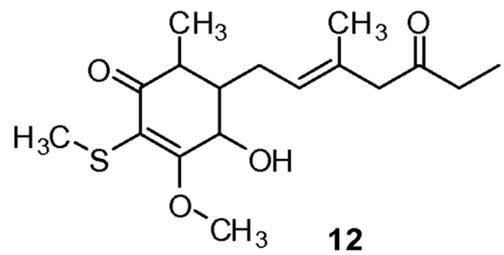
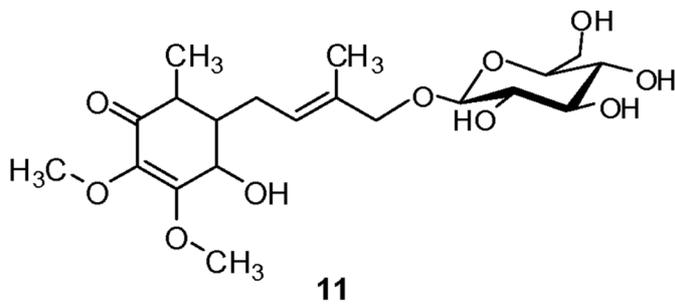
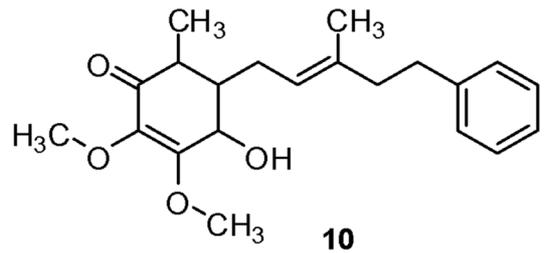
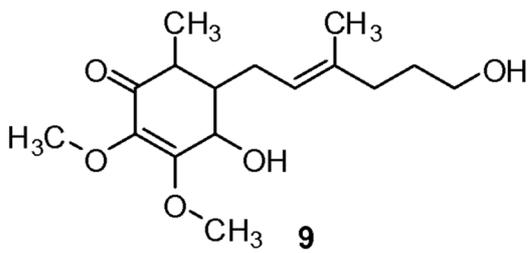
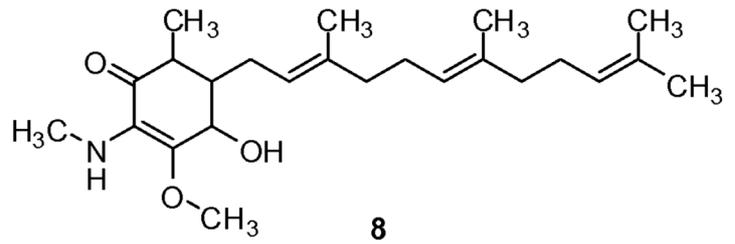
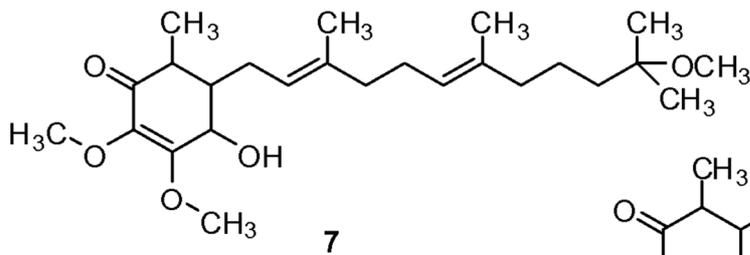
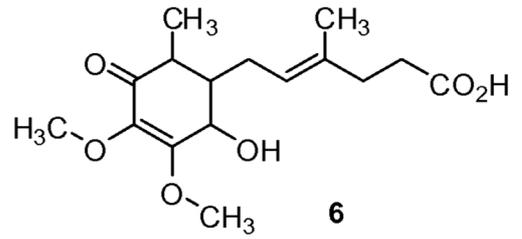
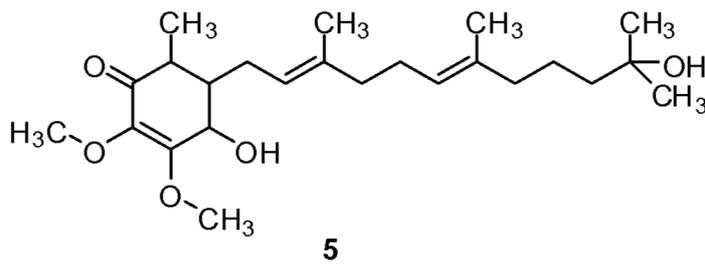
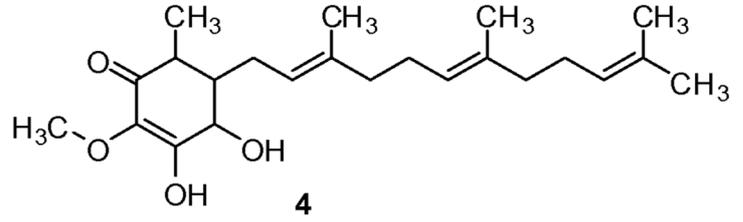
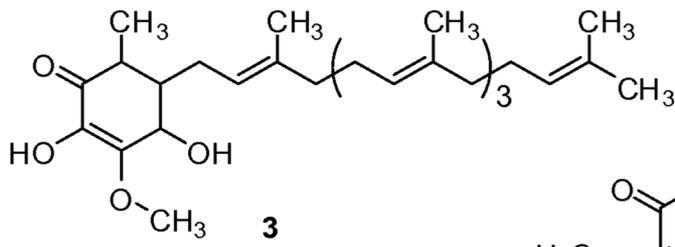
30 [0017] En algunas realizaciones, las enfermedades del hígado graso son las enfermedades del hígado graso primarias o las enfermedades del hígado graso secundarias. En algunas realizaciones, la enfermedad de hígado graso secundaria es hepatopatía alcohólica, hígado graso asociado con la infección por hepatitis crónica, nutrición parenteral total (TPN), síndrome de Reye, trastornos gastrointestinales o gastroparesia y trastornos del intestino irritable (IBS). En ciertas realizaciones, la enfermedad de hígado graso es cirrosis o fibrosis.

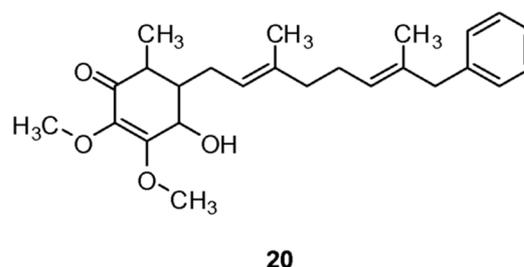
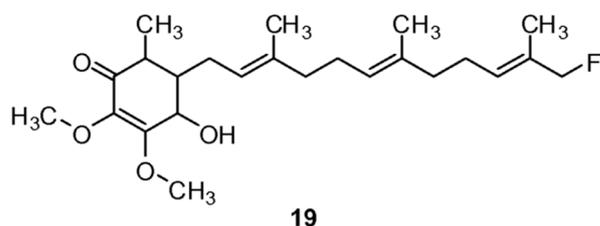
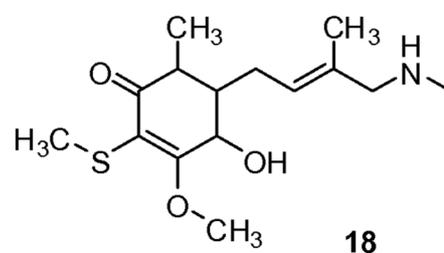
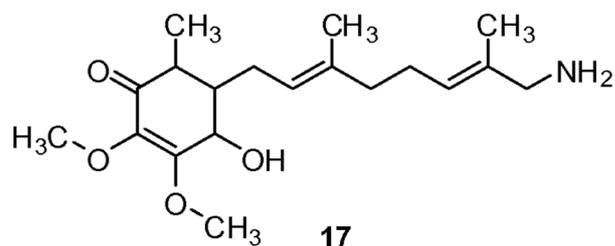
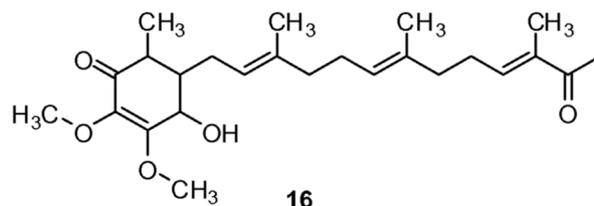
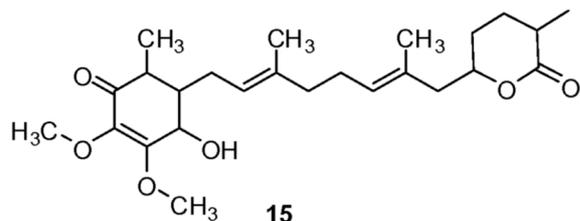
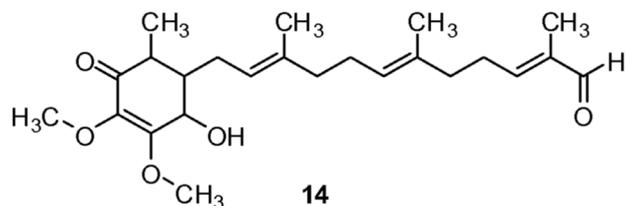
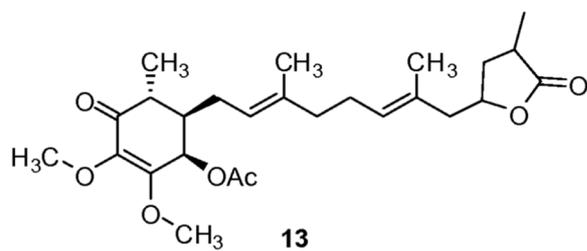
35 [0018] En algunas realizaciones, el compuesto de ciclohexenona que tiene las siguientes estructura



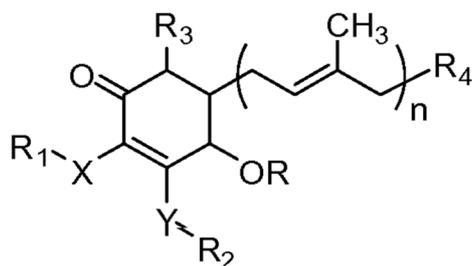
50 se prepara sintéticamente o semisintéticamente a partir de cualquier material de partida adecuado. En otras realizaciones, el compuesto de ciclohexenona se prepara por fermentación o similar. Por ejemplo, el compuesto **1** (también conocido como Antroquinonol™ o "Antroq") o el compuesto **3**, en algunos casos, se prepara a partir de 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metilciclohexa-2,5-dienona. Los compuestos de ejemplo no limitados se ilustran a continuación.







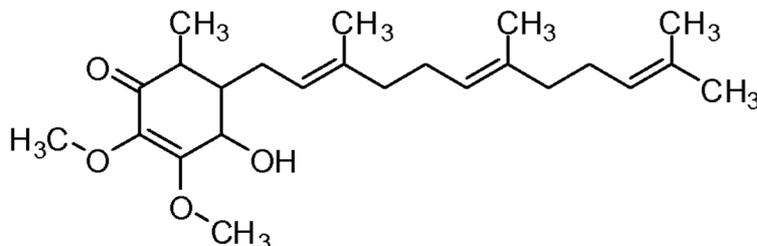
[0019] En otras realizaciones, el compuesto de ciclohexenona que tiene la estructura



55 se aísla de los extractos en disolventes orgánicos de *A. camphorata*. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico se selecciona de alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol o similares), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo o similares), alcanos (por ejemplo, pentano, hexano, heptano o similares), alcanos halogenados (por ejemplo, clorometano, cloroetano, cloroformo, cloruro de metileno o similares), y similares. Por ejemplo, los compuestos de ejemplo 1-7 se aíslan a partir de extractos en disolventes orgánicos. En ciertas realizaciones, el disolvente orgánico es alcohol. En ciertas realizaciones, el alcohol es etanol. En algunas realizaciones, el compuesto de ciclohexenona se aísla de los extractos acuosos de *A. camphorata*.

[0020] En algunas realizaciones, R es un hidrógeno, C(=O)C₃H₇, C(=O)C₂H₅ o C(=O)CH₃. En algunas realizaciones, R₁ es un hidrógeno o metilo. En ciertas realizaciones, R₂ es un hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunas realizaciones, R₃ es un hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunas realizaciones, R₄ es halógeno, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, OCH₃, OC₂H₅, C(=O)CH₃, C(=O)C₂H₅, C(=O)OCH₃,

C(=O)OC₂H₅, C(=O)NHCH₃, C(=O)NHC₂H₅, C(=O)NH₂, OC(=O)CH₃, OC(=O)C₂H₅, OC(=O)OCH₃, OC(=O)OC₂H₅, OC(=O)NHCH₃, OC(=O)NHC₂H₅ u OC(=O)NH₂. En algunas realizaciones, R₄ es C₂H₅C(CH₃)₂OH, C₂H₅C(CH₃)₂OCH₃, CH₂COOH, C₂H₅COOH, CH₂OH, C₂H₅OH, CH₂Ph, C₂H₅Ph, CH₂CH=C(CH₃)(CHO), CH₂CH=C(CH₃)(C(=O)CH₃), lactona de 5 o 6 miembros, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo, y glucosilo, en el que la lactona de 5 o 6 miembros, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo y glucosilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de NR₅R₆, OR₅, OC(=O)R₇, C(=O)OR₅, C(=O)R₅, C(=O)NR₅R₆, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₈. En ciertas realizaciones, R₄ es CH₂C(CH₃)₂. En ciertas realizaciones, el compuesto es



[0021] Según la invención, en algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se utilizan en el tratamiento, inhibición y/o prevención de la enfermedad de hígado graso. Ejemplos de enfermedades del hígado graso o trastornos del hígado incluyen las enfermedades del hígado graso primarias NAFLD y NASH y las enfermedades del hígado graso secundarias (por ejemplo, enfermedad hepática alcohólica (ALD), hígado graso asociado con la infección crónica de hepatitis, nutrición parenteral total (TPN), síndrome de Reye y trastornos gastrointestinales, tales como sobrecrecimiento bacteriano intestinal (IBO), gastroparesis, trastornos del intestino irritable (IBS), y similares). Estos ejemplos se enumeran como ejemplos solo y la lista no pretende limitar el tratamiento a estas enfermedades.

30 Tratamientos de combinación

[0022] En algunas realizaciones, las dosis terapéuticamente eficaces varían cuando los fármacos se usan en combinaciones de tratamiento. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que se inician y se detienen en varias ocasiones para ayudar en el manejo clínico del paciente. Para las terapias de combinación descritas en el presente documento, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando y así sucesivamente.

[0023] Se entiende que en algunas realizaciones, el régimen de dosificación para tratar, prevenir, o mejorar la afección o afecciones para las que se solicita alivio, se modifica de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y estado médico del sujeto. Así, en otras realizaciones, el régimen de dosificación realmente empleado varía ampliamente y por lo tanto se desvía de los regímenes de dosificación establecidos en este documento.

[0024] Se pretenden cubrir las combinaciones de compuestos (es decir, el compuesto de ciclohexenona descrito en el presente documento) con otros agentes terapéuticos de la enfermedad de hígado graso. En algunas realizaciones, los ejemplos de agentes terapéuticos de la enfermedad de hígado graso incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ergosterol, vitamina E, selenio, betaína, sensibilizadores de la insulina (por ejemplo, metformina, pioglitazona, rosiglitazona, tiazolidindionas, o similares), y estatinas, o similares.

[0025] Las combinaciones de los compuestos de ciclohexenona y otros agentes terapéuticos de la enfermedad de hígado graso descritas en el presente documento abarcan terapias y regímenes de tratamiento adicionales con otros agentes en algunas realizaciones. Tales terapias y regímenes de tratamiento adicionales incluyen otra terapia de la enfermedad de hígado graso en algunas realizaciones. Alternativamente, en otras realizaciones, las terapias y regímenes de tratamiento adicionales incluyen otros agentes usados para tratar afecciones adjuntas asociadas con la enfermedad de hígado graso o un efecto secundario de dicho agente en la terapia de combinación. En realizaciones adicionales, los adyuvantes o potenciadores se administran con una terapia de combinación descrita en este documento.

[0026] En alguna realización, el compuesto de ciclohexenona de la invención se administra con un segundo ingrediente. De acuerdo con la invención, el segundo ingrediente es ergosterol. Las cantidades del compuesto de ciclohexenona en combinación con ergosterol varía desde el 50% (p/p) al 90% (p/p) y del 50% (w/w) al 10% (w/w), respectivamente. En general, las composiciones descritas en el presente documento y, en realizaciones en las que se emplea la terapia combinatoria basada en el modo de acción descrito en el presente documento, otros agentes no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica, y en algunas realizaciones, debido a las diferentes características físicas y químicas, se administran por diferentes vías. En algunas realizaciones, la administración inicial

se realiza de acuerdo con los protocolos establecidos y, a continuación, en base a los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración se modifican por el médico experto.

5 [0027] En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se administran mediante cualquier vía conveniente, incluyendo vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, o transdérmica. La dosis administrada depende de la edad, salud y peso del receptor, tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, y la naturaleza del efecto deseado.

10 [0028] En algunas realizaciones, para la administración, los compuestos proporcionados en este documento se mezclan con uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares, que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se utilizan farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

15 [0029] En algunas realizaciones, para la administración oral, los compuestos proporcionados en el presente documento se formulan como unidades discretas, tales como cápsulas, píldoras o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del compuesto de la invención; como un polvo o gránulos; como solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite-en-agua o una emulsión líquida agua-en-aceite.

20 [0030] En algunas realizaciones, para inyección, los compuestos proporcionados en este documento se formulan en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosal, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados a la barrera a permear. Tales penetrantes, por ejemplo, polietilenglicol, son generalmente conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se utilizan por
25 vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión.

[0031] Para la administración por inhalación, las moléculas para usar de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol desde un envase presurizado o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se determina proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida en algunas realizaciones. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o insuflador, se formulan conteniendo una mezcla en polvo del polipéptido y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, en algunas realizaciones.

35 [0032] La dosis se determinará por la actividad del compuesto producido y la condición del sujeto, así como el peso corporal o el área superficial del sujeto a tratar. El tamaño de la dosis y el régimen de dosificación también se determinarán por la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso que acompaña a la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. Al determinar la cantidad eficaz del compuesto a
40 administrar, el médico necesita para evaluar los niveles plasmáticos circulantes, toxicidad y progresión de la enfermedad.

Ejemplos

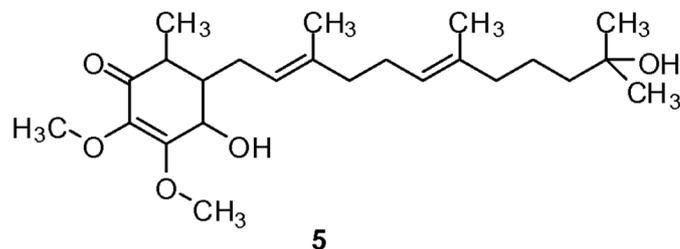
45 Ejemplo 1: Aislamiento de compuestos de ciclohexenona de ejemplo

[0033] Se colocaron 100 g de micelios, cuerpos fructíferos o mezcla de ambos de *A. camphorata* en un matraz. Se añadió una cantidad apropiada de agua y alcohol (solución de alcohol al 70-100%) en el matraz y se agitó a 20-25 grados Celsius (°C) durante al menos 1 hora. La solución se filtró a través de un filtro y una membrana de 0,45 µm (micrómetros) y el filtrado se recogió como el extracto. El filtrado de *A. camphorata* se sometió a una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La HPLC se realizó usando una columna RP18, metanol (A) y 0,1-0,5% de ácido acético (B) como fase móvil, con un gradiente de 0-10 min en 95% ~ 20% de B, 10-20 min en 20% ~ 10% de B, 20-35 min en 10% - 10% de B, 35-40 min en 10% - 95% de B, a un caudal de 1 ml/min. El efluente se controló con un detector de UV-visible.

55 [0034] Las fracciones a 25 - 30 min se recogieron y concentraron para producir el Compuesto 1, 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil)-ciclohex-2-enona, un producto con la apariencia de aceite amarillo claro. La fórmula molecular, el peso molecular y el punto de fusión de 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil)ciclohex-2-enona son C₂₄H₃₈O₄, 390, y de 48°C a 52°C, respectivamente. Los espectros de RMN del compuesto mostraron que ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) = 1,51, 1,67, 1,71, 1,75, 1,94, 2,03, 2,07, 2,22, 2,25, 3,68, 4,05, 5,07, y 5,14; ¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm) = 12,31, 16,1, 16,12, 17,67, 25,67, 26,44, 26,74, 27,00, 39,71, 39,81, 4,027, 43,34, 59,22, 60,59, 120,97, 123,84, 124,30, 131,32, 135,35, 135,92, 138,05, 160,45 y 197,12.

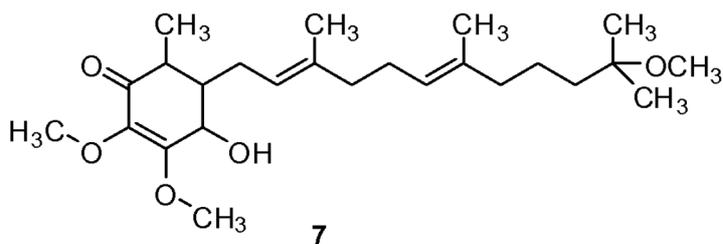
65 [0035] Las fracciones recogidas a 21,2-21,4 min se recogieron y se concentraron para dar el compuesto 5, un producto de líquido de color amarillo pálido. El compuesto 5 se analizó que era 4-hidroxi-5-(11-hidroxi-3,7,11-trimetildodeca-

2,6-dienil)-2,3-dimetoxi-6-metilciclohex-2-enona con un peso molecular de 408 (fórmula molecular: $C_{24}H_{40}O_5$). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,21, 1,36, 1,67, 1,71, 1,75, 1,94, 2,03, 2,07, 2,22, 2,25, 3,68, 4,05, 5,71 y 5,56. ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 12,31, 16,1, 16,12, 17,67, 25,67, 26,44, 26,74, 27,00, 30,10, 40,27, 43,34, 59,22, 60,59, 71,8, 120,97, 123,84, 124,30, 131,32, 134,61, 135,92, 138,05, 160,45 y 197,11.



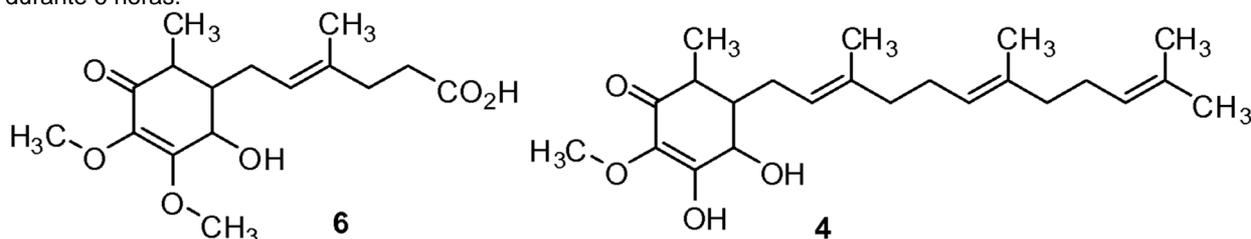
Compuesto 5: 4-hidroxi-5-(11-hidroxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6-dienil)-2,3-dimetoxi-6-metilciclohex-2-enona

[0036] Las fracciones recogidas a 23,7-24,0 min se recogieron y se concentraron para producir el compuesto 7, un producto de líquido de color amarillo pálido. El compuesto 7 se analizó que era 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-5-(11-metoxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6-dienil)-6-metilciclohex-2-enona con un peso molecular de 422 ($C_{25}H_{42}O_5$). 1H -RMN($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,21, 1,36, 1,71, 1,75, 1,94, 2,03, 2,07, 2,22, 2,25, 3,24, 3,68, 4,05, 5,12, 5,50 y 5,61. ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 12,31, 16,1, 16,12, 17,67, 24,44, 26,44, 26,74, 27,00, 37,81, 39,81, 40,27, 43,34, 49,00, 59,22, 60,59, 120,97, 123,84, 124,30, 135,92, 138,05, 160,45 y 197,12.



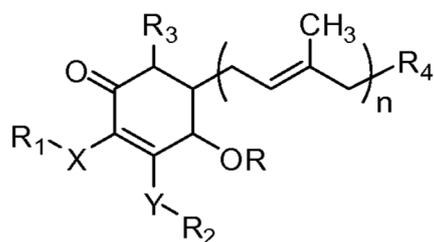
Compuesto 7: 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-5-(11-metoxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6-dienil)-6-metilciclohex-2-enona

[0037] El compuesto 6, un metabolito del Compuesto 1, se obtuvo a partir de muestras de orina de las ratas alimentadas con el Compuesto 1 en el estudio animal. Se determinó que el compuesto 6 era 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5-(ácido 3-metil-2-hexenoico)ciclohex-2-enona con peso molecular de 312 ($C_{16}H_{24}O_6$). El compuesto 4 que se determinó como 3,4-dihidroxi-2-metoxi-6-metil-5-(3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)ciclohex-2-enona (peso molecular de 376, $C_{23}H_{36}O_4$), se obtuvo cuando el Compuesto 1 estaba bajo la condición de por encima de 40°C durante 6 horas.



[0038] Alternativamente, los compuestos de ejemplo se pueden preparar a partir de 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metilciclohexa-2,5-dienona, o similares.

Del mismo modo, otros compuestos de ciclohexenona que tienen la estructura



se aíslan de *Antrodia camphorata* o se preparan sintéticamente o semisintéticamente a partir de los materiales de partida adecuados. Una persona experta en la técnica utilizaría fácilmente las condiciones apropiadas para tal síntesis.

Ejemplo 2: Reducción de la afección de hígado graso por el Compuesto 1 (4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6-10-trienil)ciclohex-2-enona)

[0039] Con el fin de simular una tendencia de dieta poco saludable en seres humanos, tales como el exceso de consumo de alimentos con alto poder calórico, el ejemplo construye un modelo animal usando ratas alimentadas con una dieta alta en grasas para evaluar los efectos de la lesión hepática crónica. A continuación, los efectos pueden ser revelados por medio de ensayos bioquímicos para demostrar la reducción de hígado graso de compuestos de ejemplo proporcionados en este documento, tal como el Compuesto 1, 4-hidroxi-2,3-dimetoxi-6-metil-5(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6-10-trienil)ciclohex-2-enona (compuesto de ensayo).

[0040] El ensayo simula enfermedad hepática causada por una dieta alta en grasas a través de un modelo de "síndrome metabólico". Es decir, el modelo es diferente de modelos químicos convencionales inducidos causados por componentes tóxicos, tales como CCl₄. Este modelo se distingue de los modelos causados por virus o alcohol.

[0041] El establecimiento de una dieta alta en grasas a largo plazo se describe de la siguiente manera: en primer lugar, se obtuvieron ratones C57BL/6 de Charles River Laboratories Japan (Kanagawa, Japón). Los animales fueron alojados en condiciones específicas libres de patógenos (SPF). La lesión hepática se desarrolló en 18 ratones macho mediante inyección subcutánea de estreptozotocina (STZ) 2 días después del nacimiento (día 2). Después de 4 semanas, se suministró una dieta ad libitum para roedores comerciales alto en grasas (CLEA JAPAN). Estos ratones se asignaron al azar en 3 Grupos antes del tratamiento. El compuesto de ensayo se administró en un volumen de 10 ml/kg dos veces al día durante tres semanas. En el Grupo de control (Grupo A), seis ratas fueron alimentadas con vehículo (aceite de maíz de Sigma Chemical Co.) a través de intubación. Seis ratones en el Grupo B fueron administrados oralmente con vehículo y el compuesto de ensayo a una dosis de 48 mg/kg dos veces al día (96 mg/kg por día). La Tabla 1 resume el calendario de estudio.

Tabla 1

El calendario del estudio	
Tiempo	Proceso
Día 0	Nacimiento
Día 2	Tratamiento con STZ
Día 28	Alimentación con una dieta alta en grasas
Día 62	Aleatorización
Día 63-día 76	Administración del compuesto de ensayo
Día 77	Sacrificio

[0042] La Tabla 2 resume el calendario de tratamiento.

Grupos experimentales con las sustancias y dosis suministradas					
Grupo	No. de ratones	Sustancia de ensayo	Dosis (mg/kg)	Volumen	Regímenes
A	6	Vehículo de control	-	10	Oral, dos veces al día, 9-11 semanas
B	6	El compuesto de ensayo	48		

Análisis de la histología

[0043] (1) Tinción con HE. El procedimiento de tinción con HE se realiza de la siguiente manera: se cortan trozos de hígado del lado izquierdo de los hígados, se sumergieron en Tissue-Tek® OCT™ Compounds (Sakura Finetek, Japón), se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C. Se cortan secciones de 5 µm, se secan al aire, se fijan en acetona, se secan al aire de nuevo y finalmente se lavan con solución salina tamponada con fosfato (PBS). A continuación, en el procedimiento de tinción con hematoxilina y eosina, las secciones de hígado se prefijarán en una solución de Bouin (formalina-ácido acético) durante una semana y después se tiñeron con hematoxilina de Lillie-Mayer (Muto Pure Chemicals, Japón) y solución de eosina (Wako, Japón) para visualizar la deposición de lípidos, inflamaciones, necrosis celular y fibrosis, o se tiñeron con solución tricrómica de Masson para visualizar la matriz extracelular y fibras de colágeno del desarrollo de la fibrosis hepática.

(2) Tinción con rojo sirio. El procedimiento de tinción con rojo sirio se realiza de la siguiente manera: se cortan trozos de hígado del lado izquierdo de los hígados, se sumergieron en Tissue-Tek® OCT™ Compounds (Sakura Finetek, Japón), se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C. Se cortan secciones de 5 µm, se secan al aire, se fijan en acetona, se secan al aire de nuevo y finalmente se lavan con solución salina tamponada con

fosfato (PBS). A continuación, las secciones de hígado se tiñen con una solución de Picro-rojo sirio (Waldeck GmbH & KG, Alemania) para observar la deposición de colágeno.

(3) Inmunohistoquímica del colágeno de tipo 3. El ensayo de inmunohistoquímica para colágeno de tipo 3 se realiza de la siguiente manera: se cortan trozos de hígado del lado izquierdo de los hígados, se sumergieron en Tissue-Tek® OCT™ Compounds (Sakura Finetek, Japón), se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C. Se cortan secciones de 5 µm, se secan al aire, se fijan en acetona, se secan al aire de nuevo y finalmente se lavan con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Para la inmunohistoquímica, la actividad de peroxidasa endógena se bloqueará mediante el uso de H₂O₂ al 0,03% durante 5 minutos, seguido de incubación con Block Ace (Dainippon Sumitomo Pharm, Japón) durante 10 minutos. Las secciones se incubaron con la dilución óptima de anticuerpo anti-colágeno de Tipo 3 durante la noche a 4°C. Después de la incubación con un anticuerpo secundario apropiado, las reacciones de sustrato se llevan a cabo usando una solución de DAB/H₂O₂ (Nichirei, Japón).

Bioquímica en sangre total y plasma

[0044] (1) Glucosa en sangre entera. Las muestras de sangre se recogieron en jeringas heparinizadas (Novo-Heparin 5.000 unidades/5 ml, Mochida Pharmaceutical, Japón) mediante punción cardiaca, se mantuvieron en hielo y se centrifugaron a 1000 xg a 4°C durante 15 minutos. El sobrenadante se recogió y se almacenó a -80°C hasta su uso. La glucosa en sangre se midió en muestras de sangre entera utilizando G Checker (Sanko Junyaku Co. Ltd., Japón).

(2) Aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en plasma. La detección de AST y ALT en plasma se realiza de la siguiente manera: las muestras de sangre se recogieron en jeringas heparinizadas (Novo-Heparin 5.000 unidades/5 ml, Mochida Pharmaceutical, Japón) mediante punción cardiaca y se mantuvieron en hielo, a continuación se centrifugaron a 1000 xg a 4°C durante 15 minutos. El sobrenadante se recogió y se almacenó a -80°C hasta su uso. Los niveles de ALT y AST se midieron mediante FUJI DRY CHEM 7000 (Fuji Film, Japón).

Enfermedad del hígado graso causada por lesiones no químicas

[0045] De la figura 1 a la figura 7 han demostrado que el compuesto de ejemplo extraído de *A. camphorata* (Compuesto 1) disminuye de manera efectiva la extensión de la enfermedad del hígado graso causada por lesión no química. La disminución se evalúa mediante la evaluación de la extensión de las lesiones hepáticas de la deposición de grasa mediante análisis histológicos, tales como tinción con HE, tinción con rojo sirio e inmunotinción con colágeno, y adicionalmente mediante marcador bioquímico en plasma, tal como glucosa en sangre, triglicérido en plasma, ALT en plasma y AST en plasma.

[0046] La tinción con HE revela la morfología de las células hepáticas bajo infiltración de células inflamatorias y la deposición de grasa macro y microvesicular. La figura 1 (A-D) muestra las fotomicrografías representativas de secciones de hígado teñidas con HE del Grupo A y el Grupo B, en la que las figuras 1 (A) y 1 (C) muestran una proporción de ampliación de 50 X y las figuras 1 (B) y 1 (D) muestran una proporción de ampliación de 200 X. Tal como se muestra en las figuras 1 (A) y 1 (B), los diagramas del Grupo A (vehículo) revelaron la infiltración de células inflamatorias, la deposición de grasa macro y microvesicular, conductos biliares proliferados y globo hepatocelular en las secciones de hígado. Tal como se muestra en las figuras 1 (C) y 1 (D), el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, el Compuesto 1) tendió a disminuir la infiltración de células inflamatorias y también tendió a disminuir la deposición de grasa macrovesicular en comparación con el Grupo A.

[0047] La tinción con rojo sirio se utiliza para detectar la deposición de colágeno. La figura 2 muestra las fotomicrografías representativas de tinción con rojo sirio de hígados del Grupo A y el Grupo B, en la que las figuras 2 (A) y 2 (C) muestran una proporción de ampliación de 50 X y las figuras 2 (B) y 2 (D) muestran una proporción de ampliación de 200 X. Tal como se muestra en las figuras 2 (A) y 2 (B), en el Grupo A, la tinción con rojo sirio demuestra la deposición de colágeno alrededor de las venas centrales, los conductos biliares y los hepatocitos degenerativos. Tal como se muestra en las figuras 2 (C) y 2 (D), en el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, el Compuesto 1) se redujo el depósito de colágeno alrededor de las venas centrales y los conductos biliares.

[0048] La tinción con colágeno de tipo 3 se utiliza para detectar la distribución de las fibras de colágeno. La figura 3 muestra las fotomicrografías representativas de secciones inmunoteñidas con colágeno de Tipo 3 de hígados del Grupo A y el Grupo B, en la que las figuras 3 (A) y 3 (C) muestran una proporción de ampliación de 50 X y las figuras 3 (B) y 3 (D) muestran una proporción de ampliación de 400 X. Tal como se muestra en las figuras 3 (A) y 3 (B), la tinción con colágeno de tipo 3 muestra la acumulación de fibras de colágeno en el área sinusoidal y alrededor de los conductos biliares y las venas centrales en el Grupo A de vehículo de control. Tal como se muestra en las figuras 3 (C) y 3 (D), el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, el Compuesto 1) tendió a reducir el grosor y/o la longitud de las fibras de colágeno en el área sinusoidal.

[0049] La figura 4 muestra el diagrama de la concentración de glucosa en sangre entera (mg/dl) del Grupo A y el Grupo B. Tal como se muestra en la figura 4, el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, Compuesto 1) mostró una disminución en el nivel de glucosa en sangre entera en comparación con los resultados del tratamiento con el Grupo A (Grupo A: 636 ± 137 mg/dl, Grupo B: 580 ± 122 mg/dl).

65

[0050] La figura 5 muestra el diagrama de la concentración de triglicéridos en plasma (TG) (mg/dl) del Grupo A y el Grupo B. Tal como se muestra en la figura 5, el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, el Compuesto 1) mostró una disminución significativa del TG en el plasma en comparación con los resultados del tratamiento con el Grupo A (Grupo A: 643 ± 402 mg/dl, Grupo B: 229 ± 144 mg/dl).

[0051] La aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) son enzimas importantes en la síntesis de aminoácidos para los órganos humanos, tales como hígado, corazón, músculos, etc. La AST y ALT se miden habitualmente clínicamente como una parte de una evaluación de diagnóstico de lesión hepatocelular para determinar la salud del hígado. El contenido de estas enzimas en el suero es bajo bajo condiciones normales. Los niveles significativamente elevados de AST y ALT a menudo sugieren la existencia de lesión hepática. La figura 6 y la figura 7 muestran diagramas de concentraciones de AST en plasma y ALT en plasma (U/dl) para el Grupo A y el Grupo B, respectivamente. Tal como se muestra en la figura 6, el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, el Compuesto 1) parece reducir ligeramente el nivel de AST en plasma en comparación con el tratamiento con el Grupo A (vehículo) (Grupo A: 202 ± 177 U/L, Grupo B: 141 ± 35 U/L). Tal como se muestra en la figura 7, el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, el Compuesto 1) parece reducir ligeramente el nivel de ALT en plasma en comparación con el tratamiento con el Grupo A (vehículo) (Grupo A: 64 ± 64 U/L, Grupo B: 34 ± 10 U/L).

[0052] En resumen, el tratamiento con el compuesto de ensayo redujo los niveles de TG en plasma, tendiendo a inhibir los niveles de glucosa en sangre, y disminuyó ligeramente la AST y ALT plasma. El tratamiento con el compuesto de ensayo también redujo la infiltración de células inflamatorias y la deposición de grasa en el lóbulo del hígado. Por otra parte, el compuesto de ensayo tendió a inhibir la deposición de colágeno, que se muestra en la tinción de rojo sirio y colágeno de Tipo 3, lo que sugiere que el compuesto de ensayo tiene un efecto antifibrótico en esteatohepatitis con fibrosis hepática.

Fibrosis de esteatohepatitis causada por lesiones no químicas

[0053] De la figura 8 a la figura 14 muestran que el compuesto de ensayo, el Compuesto 1, disminuye eficazmente la fibrosis de células hepáticas con esteatohepatitis inducida por lesión no química. La disminución se evalúa mediante la evaluación de la extensión de las lesiones hepáticas en la fibrosis hepática mediante análisis histológico, tal como tinción con HE, tinción con rojo sirio e inmunotinción con colágeno, y adicionalmente mediante marcador bioquímico de plasma, tal como glucosa en sangre, alanina aminotransferasa en plasma y aspartato aminotransferasa en plasma.

[0054] La figura 8 muestra las fotomicrografías representativas de secciones teñidas con HE de hígados del Grupo A y el Grupo B, en la que las figura 8 (A) y 8 (C) muestran una proporción de ampliación de 50 X y las figuras 8 (B) y 8 (D) muestran una proporción de ampliación de 200 X. Tal como se muestra en las figuras 8 (A) y 8 (B), los diagramas del Grupo A (vehículo) revelan la infiltración de células inflamatorias, la deposición de grasa macro y microvesicular, conductos biliares proliferados y globos hepatocelulares en las secciones de hígado. Tal como se muestra en las figuras 8 (C) y 8 (D), el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, el Compuesto 1) tendió a disminuir la deposición de grasa macrovesicular en comparación con el Grupo A.

[0055] La figura 9 muestra las fotomicrografías representativas de tinción con rojo sirio de hígados del Grupo A y 3l Grupo B, en la que las figuras 9 (A) y 9 (C) muestran una proporción de ampliación de 50 X, y las figuras 9 (B) y 9 (D) muestran una proporción de ampliación de 200 X. Tal como se muestra en las figuras 9 (A) y 9 (B), en el Grupo A, la tinción con rojo sirio demuestra la deposición de colágeno alrededor de las venas centrales, conductos biliares y hepatocitos degenerativos. En el tratamiento con el Grupo A, se observa fibrosis de puente de centro a centro, mostrando una fibrosis grave en las células hepáticas. Tal como se muestra en las figuras 9 (C) y 9 (D), en el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, el Compuesto 1) se redujo el depósito de colágeno alrededor de las venas centrales y los conductos biliares.

[0056] La figura 10 muestra las fotomicrografías representativas de secciones inmunoteñidas con colágeno de tipo 3 de hígados del Grupo A y Grupo B, en la que las figuras 10 (A) y 10 (C) muestran una proporción de ampliación de 50 X, y las figuras 10 (B) y 10 (D) muestran una proporción de ampliación de 400 X. Tal como se muestra en las figura 10 (A) y 10 (B), la tinción con colágeno de tipo 3 muestra la acumulación de fibras de colágeno en el área sinusoidal y alrededor de los conductos biliares y venas centrales en el Grupo A con vehículo de control. Tal como se muestra en las figuras 10 (C) y 10 (D), el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, el Compuesto 1) tendió a reducir el grosor y/o la longitud de las fibras de colágeno en el área sinusoidal.

[0057] La figura 11 muestra el diagrama de la concentración de glucosa en sangre entera (mg/dl) del Grupo A y el Grupo B. Tal como se muestra en la figura. 11, el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, el Compuesto 1) mostró una disminución significativa en el nivel de glucosa en sangre entera en comparación con los resultados del tratamiento con el Grupo A (Grupo A: 728 ± 109 mg/dl, Grupo B: 566 ± 65 mg/dl).

[0058] La figura 12 muestra el diagrama de la concentración de triglicéridos en plasma (TG) (mg/dL) del Grupo A y el Grupo B. Tal como se muestra en la figura 12, el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, Compuesto 1) mostró una ligera disminución en los TG en plasma en comparación con los resultados del tratamiento con el Grupo A (Grupo A: 758 ± 877 mg/dl, Grupo B: 704 ± 450 mg/dl).

5 **[0059]** La figura 13 y la figura 14 muestran, respectivamente, diagramas de concentración de AST en plasma y concentración de ALT en plasma (U/dl) para el Grupo A y el Grupo B. En la figura 13, el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, el Compuesto 1) aumenta ligeramente el nivel de AST en plasma en comparación con el tratamiento con el Grupo A (vehículo), pero el cambio no es significativo (Grupo A: 143 ± 42 U/L, Grupo B: 167 ± 87 U/l). Tal como se muestra en la figura 14, el tratamiento con el Grupo B (el compuesto de ensayo, el Compuesto 1) reduce el nivel de ALT en plasma en comparación con el tratamiento con el Grupo A (vehículo) (Grupo A: 47 ± 22 U/L, Grupo B: 38 ± 11 U/L).

10 **[0060]** En resumen, el tratamiento con el compuesto de ensayo (por ejemplo, el Compuesto 1) disminuyó los niveles de glucosa en sangre, los niveles de TG en plasma y tiende a disminuir la deposición de grasa en el lóbulo del hígado y los niveles de ALT, lo que sugiere que los compuestos de ciclohexenona proporcionados en este documento tienen un efecto de mejora en el metabolismo de lípidos y carbohidratos y un efecto protector sobre la lesión hepática causada por una dieta alta en grasa. Además, el compuesto de ciclohexenona de ejemplo (por ejemplo, el Compuesto 1) tendía a inhibir la deposición de colágeno, mostrado en la tinción con rojo sirio y con colágeno de tipo 3, que muestra que los compuestos de ciclohexenona proporcionados en este documento tienen un efecto anti-fibrótico en esteatohepatitis del hígado.

20 **[0061]** En conjunto, la presente invención demostró con éxito que el tratamiento con el compuesto de ensayo disminuye de manera efectiva la extensión de la enfermedad del hígado graso y la fibrosis hepática inducida por el síndrome metabólico, especialmente de un tratamiento de dieta alta en grasas.

Ejemplo 3: Reducción de la afección de hígado graso por la composición que comprende el Compuesto 1 y ergosterol

25 **[0062]** A excepción de los Grupos de ensayo y el programa de tratamiento, los materiales y procesos del modelo de "síndrome metabólico", análisis por histología, bioquímica en sangre entera y plasma y la enfermedad del hígado graso causada por lesión no química son similares a los indicados en el Ejemplo 2.

30 **[0063]** En el Grupo de control (Grupo A), seis ratas fueron alimentadas con vehículo (aceite de maíz de Sigma chemical co.) por medio de tubos estomacales. Seis ratas en el Grupo B fueron administradas oralmente con vehículo y el compuesto de ensayo (Compuesto 1) a una dosis de 48 mg/kg dos veces al día (96 mg/kg por día) y ergosterol en una dosis de 12 mg/kg dos veces al día (24 mg/kg por día). Seis ratones en el Grupo C fueron administrados por vía oral con vehículo y el compuesto de ensayo (Compuesto 1) a una dosis de 48 mg/kg dos veces al día (96 mg/kg por día).

35 **[0064]** La Tabla 1 a continuación muestra el resumen del calendario de estudio.

Tabla 1

El calendario del estudio	
Tiempo	Proceso
Día 0	Nacimiento
Día 2	Tratamiento con STZ
Día 28	Alimentación con una dieta alta en grasas
Día 62	Aleatorización
Día 63-día 76	Administración del compuesto de ensayo
Día 77	Sacrificio

40 **[0065]** La Tabla 2 muestra el programa de tratamiento.

Tabla 2

Grupos experimentales con las sustancias con las que se alimentaron y sus dosis					
Grupo	No. de ratones	Sustancia de ensayo	Dosis (mg/kg)	Volumen	Regímenes
A	6	Vehículo de control	-	10	Oral, dos veces al día, 9-11 semanas
B	6	Compuesto de ensayo	48		
		Ergosterol	12		
C	6	Compuesto de ensayo	48		

45 Tinción con HE

5 **[0066]** La figura 15 muestra las fotomicrografías representativas de secciones teñidas con HE de hígados del Grupo A al Grupo C, en la que las figuras 15 (A), 15 (C), 15 (E) muestran una proporción de ampliación de 50 X y las figuras 15 (B), 15 (D), 15 (F) muestran una proporción de ampliación de 200 X. Tal como se muestra en las figuras 15 (A) y 15 (B), las cifras del Grupo A revelaron la infiltración de células inflamatorias, deposición de grasa macro y microvesicular, conductos biliares proliferados y globo hepatocelular en las secciones del hígado. Tal como se muestra en las figuras 15 (C) y 15 (D), el tratamiento con la combinación del compuesto de ensayo (Compuesto 1) y ergosterol disminuyó la deposición de grasa macrovesicular y la infiltración de células inflamatorias. El número de figuras mitóticas en los hepatocitos es mayor en el Grupo B comparado con el Grupo A. Tal como se muestra en las figuras 15 (E) y 15 (F), el tratamiento con el compuesto de ensayo solo tendió a disminuir la deposición de grasa macrovesicular, pero no afectó a la infiltración de células inflamatorias.

15 **[0067]** A partir de la figura 15, se reconoce que el tratamiento con el compuesto de ensayo (Compuesto 1) y ergosterol (Grupo B) tiene la capacidad de reducir la deposición de grasa macrovesicular. En comparación con el tratamiento con el compuesto de ensayo solo (Grupo C), el tratamiento con el compuesto de ensayo y ergosterol (Grupo B) inhibió aún más la infiltración de células inflamatorias, mostrando de este modo mejores efectos antiinflamatorios con respecto al Grupo C.

Tinción con rojo sirio

20 **[0068]** La figura 16 muestra las fotomicrografías representativas de la tinción con rojo sirio de hígados del Grupo A al Grupo C, en la que las figuras 16 (A), 16 (C), 16 (E) muestran una proporción de ampliación de 50 X y las figuras 16 (B), 16 (D), 16 (F) muestran una proporción de ampliación de 200 X. Tal como se muestra en las figuras 16 (A) y 16 (B), en el Grupo A, la tinción con rojo sirio muestra una deposición de colágeno alrededor de las venas centrales, los conductos biliares y los hepatocitos degenerativos, que muestran una fibrosis de puente de centro a centro y que indican una grave esteatohepatitis con fibrosis. Tal como se muestra en las figuras 16 (C) y 16 (D), el tratamiento con la combinación del compuesto de ensayo (Compuesto 1) y ergosterol tendió a disminuir la deposición de colágeno. Tal como se muestra en las figuras 16 (E) y 16 (F), el tratamiento con ciclohexenona sola tendió sólo ligeramente a reducir la deposición de colágeno en comparación con la del Grupo de control.

30 **[0069]** En resumen, tanto los tratamientos con el compuesto de ciclohexenona proporcionado en este documento (por ejemplo, el Compuesto 1) y el tratamiento con ergosterol (Grupo B) y el tratamiento con el compuesto de ensayo solo (Grupo C) tienden a inhibir la deposición de colágeno y así evitar la fibrosis del hígado. Más específicamente, el tratamiento con la combinación del compuesto de ciclohexenona proporcionado en este documento (por ejemplo, el Compuesto 1) y ergosterol proporciona una mejor capacidad contra la fibrosis del hígado en comparación con el tratamiento con el compuesto de ensayo solo.

Inmunohistoquímica de colágeno de tipo 3

40 **[0070]** La figura 17 muestra las fotomicrografías representativas de secciones inmunoteñidas con colágeno de tipo 3 de hígados del Grupo A al Grupo C, en la que las figuras 17 (A), 17 (C), 17 (E) muestran una proporción de ampliación de 100 X y las figuras 17 (B), 17 (D), 17 (F) muestran una proporción de ampliación de 400 X. Tal como se muestra en las figuras 17 (A) y 17 (B), la tinción con colágeno de tipo 3 muestra la acumulación de fibras de colágeno en el área sinusoidal y alrededor de los conductos biliares y las venas centrales en el Grupo de control de vehículo. Tal como se muestra en las figuras 17 (C), 17 (D), 17 (E) y 17 (F), el tratamiento de combinación de ciclohexenona (por ejemplo, el Compuesto 1) y ergosterol y el tratamiento con ciclohexenona sola tendieron a reducir la deposición de colágeno demostrada por la disminución del grosor de las fibras de colágeno en el área sinusoidal, lo que indica su capacidad contra la fibrosis.

Ejemplo 4: Estudio del compuesto 1 en pacientes con diabetes y supuesta NAFLD

50 **[0071]** Los objetivos primarios de este estudio son evaluar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM) y presunta enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), los siguientes:

- la seguridad y tolerabilidad de múltiples dosis del compuesto 1;
- los efectos de 2 niveles de dosis (50 mg y 100 mg) de Compuesto 1 sobre la resistencia a la insulina y homeostasis de la glucosa;
- efectos del Compuesto 1 sobre la función hepatocelular medida según la evaluación de las enzimas hepáticas y los marcadores bioquímicos de la función hepática y metabólica y la inflamación.

Tipo de estudio: Intervencionista

Diseño del estudio: Asignación: aleatorizada

60 Clasificación de punto final: Estudio de seguridad/eficacia

Modelo de intervención: Asignación paralela

Enmascaramiento: Doble ciego (sujeto, investigador)

Objetivo primario: Tratamiento

65 Mediciones de resultado primarios:

Resistencia a la insulina y la homeostasis de la glucosa [Marco de tiempo: inicio del estudio y 6 semanas] [designada como cuestión de seguridad: No]

- 5 **[0072]** El objetivo primario de evaluar los cambios en la resistencia a la insulina y homeostasis de la glucosa se alcanzará mediante la realización de un procedimiento de clamp euglucémico al inicio del estudio (día 0) y al final de las 6 semanas de tratamiento (día 43).

Mediciones de resultado secundario:

- 10 Función hepatocelular [Marco de tiempo: inicio del estudio y 6 semanas] [designada como cuestión de seguridad: Sí]

[0073] Función hepatocelular medida mediante la evaluación de las enzimas hepáticas y los marcadores bioquímicos de la función hepática y metabólica

Brazos	Intervenciones asignadas
Comparador activo: 50 mg del compuesto 1	Fármaco: compuesto 1 50 mg oral una vez al día, 100 mg oral una vez al día
Comparador activo: 100 mg del compuesto 1	Fármaco: compuesto 1 100 mg oral una vez al día, 200 mg oral una vez al día
Comparador de placebo: Placebo	Fármaco: placebo Placebo

- 15 Descripción detallada:
- 20 **[0074]** Este es un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de dosis múltiple, controlado con placebo, aleatorizado, de grupos paralelos. Tres (3) cohortes de 12 pacientes recibirán cada uno placebo, 50 mg de Compuesto 1 o 100 mg de Compuesto 1 por vía oral diariamente durante 6 semanas.

- 25 **[0075]** El principal objetivo de evaluar los cambios en la resistencia a la insulina y la homeostasis de la glucosa se alcanzará mediante la realización de un procedimiento de clamp euglucémico al inicio del estudio (día 0) y al final de las 6 semanas de tratamiento (día 43). Otros puntos finales serán evaluados mediante el control de las reacciones adversas; signos vitales; valores clínicos de laboratorio; concentraciones plasmáticas de fármaco y metabolitos; y salud general y el bienestar.

Elegibilidad

- 30 **[0076]**
Edad Elegible para el Estudio: 18 años a 75 años
Géneros elegibles para el estudio: Ambos
Acepta voluntarios sanos: No

35 Criterios de inclusión:

- 40 **[0077]** Diabetes tipo 2, definida por la American Diabetes Association (ADA), como uno de los siguientes criterios: Síntomas de la diabetes más concentración ocasional de glucosa en plasma > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) o glucosa plasmática en ayunas > 126 mg/dl (7,0 mmol/l) o glucosa 2 horas después de la carga > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (GTT).

- 45 **[0078]** Supuesta NAFLD, definida por uno de los siguientes criterios:
· Alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 47 U/L para las mujeres y ≥ 56 U/L para los hombres
· Aspartato aminotransferasa (AST) ≥ 47 U/L para las mujeres y ≥ 60 U/L para los hombres
· Agrandamiento del hígado (demostrado por ultrasonidos u otra técnica de formación de imágenes)
· Hallazgos histológicos de diagnóstico que se muestran en la biopsia previa (en los últimos 5 años).

Criterio de exclusión:

- 50 Bilirrubina > 2 x LSN

- [0079]**
· ALT > 155 U/L para las mujeres y > 185 U/L para los hombres.
· AST > 155 U/L para las mujeres y > 200 U/L para los hombres.
55 · Los pacientes que toman cualquier medicamento contra la diabetes, con la excepción de metformina y sulfonilureas. Si la HbA1c es <11%, se pueden inscribir pacientes a los que han sido retirados todos los otros medicamentos contra la diabetes, tal como se especifica en el protocolo, según el criterio del investigador principal.

Ejemplo 5: Formulación Oral

5 [0080] Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, se mezclan 100 mg de un compuesto 1 de ejemplo con 100 mg de aceite de maíz. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación oral en una cápsula, que es adecuada para la administración oral.

10 [0081] En algunos casos, los 100 mg del compuesto aquí descrito se mezclan con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación oral, tal como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para la administración oral.

Ejemplo 6: Formulación sublingual (pastilla de chupar dura)

15 [0082] Para preparar una composición farmacéutica para administración bucal, tal como una pastilla de chupar dura, mezclar 100 mg de un compuesto aquí descrito con 420 mg de azúcar en polvo mezclado con 1,6 ml de jarabe de maíz ligero, 2,4 ml de agua destilada, y 0,42 ml de extracto de menta. La mezcla se mezcla suavemente y se vierte en un molde para formar una pastilla para chupar adecuada para la administración bucal.

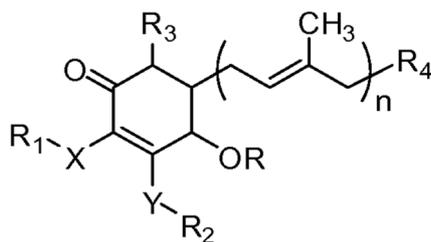
Ejemplo 7: Composición Inhalación

20 [0083] Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto descrito en el presente documento con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9%. La mezcla se incorpora en una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuada para la administración por inhalación.

25 [0084] Aunque se han mostrado y descrito en el presente documento realizaciones preferidas de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que tales realizaciones se proporcionan solamente a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de ciclohexenona de la fórmula (I) siguiente:



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

en la que cada uno de X e Y es independientemente oxígeno, NR₅ o azufre;

R es un hidrógeno o C(=O)-alquilo C₁-C₈;

cada uno de R₁, R₂ y R₃ es independientemente un hidrógeno, metilo o (CH₂)_m-CH₃;

R₄ es NR₅R₆, OR₅, OC(=O)R₇, C(=O)OR₅, C(=O)R₅, C(=O)NR₅R₆, halógeno, lactona de 5 o 6 miembros, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo y glucosilo, en el que la lactona de 5 o 6 miembros, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo y glucosilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de NR₅R₆, OR₅, OC(=O)R₇, C(=O)OR₅, C(=O)R₅, C(=O)NR₅R₆, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₈;

cada uno de R₅ y R₆ es independientemente un hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

R₇ es un alquilo C₁-C₈, OR₅ o NR₅R₆;

m = 1-12; y

n = 1-12; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en el tratamiento, inhibición y/o prevención de la enfermedad de hígado graso.

2. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de ciclohexenona está aislado de los extractos en disolventes orgánicos de *Antrodia camphorata*.

3. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que R es un hidrógeno, C(=O)C₃H₈, C(=O)C₂H₅ o C(=O)CH₃.

4. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que R₁ es un hidrógeno o metilo.

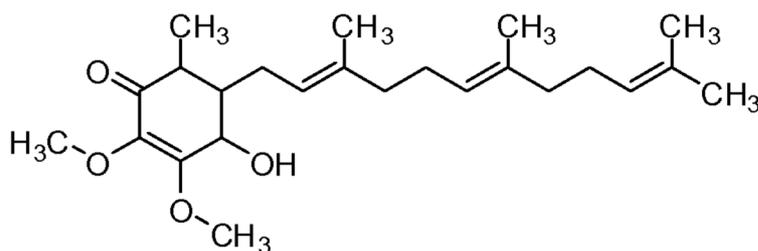
5. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que R₂ es un hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo.

6. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que R₄ es halógeno, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, OCH₃, OC₂H₅, C(=O)CH₃, C(=O)C₂H₅, C(=O)OCH₃, C(=O)OC₂H₅, C(=O)NHCH₃, C(=O)NHC₂H₅, C(=O)NH₂, OC(=O)CH₃, OC(=O)C₂H₅, OC(=O)OCH₃, OC(=O)OC₂H₅, OC(=O)NHCH₃, OC(=O)NHC₂H₅ u OC(=O)NH₂.

7. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que R₄ es C₂H₅C(CH₃)₂OH, C₂H₅C(CH₃)₂OCH₃, CH₂COOH, C₂H₅COOH, CH₂OH, C₂H₅OH, CH₂Ph, C₂H₅Ph, CH₂CH=C(CH₃)(CHO), CH₂CH=C(CH₃)(C(=O)CH₃), lactona de 5 o 6 miembros, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo, y glucosilo, en el que la lactona de 5 o 6 miembros, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo y glucosilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de NR₅R₆, OR₅, OC(=O)R₇, C(=O)OR₅, C(=O)R₅, C(=O)NR₅R₆, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₈.

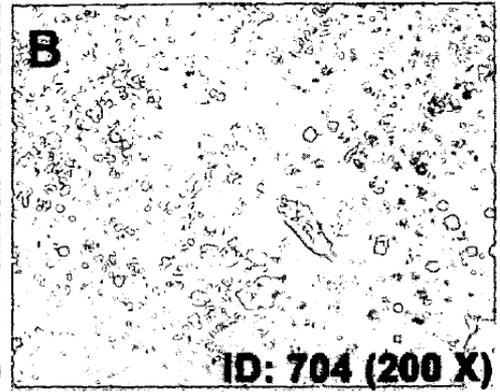
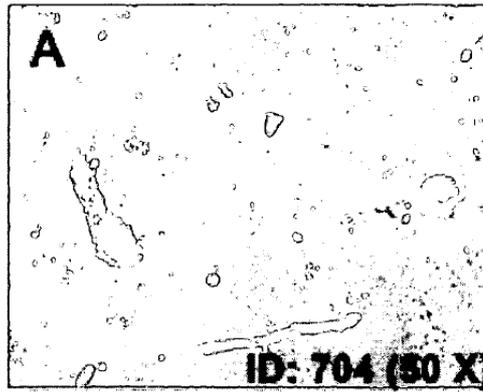
8. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que R₄ es CH₂CH=C(CH₃)₂.

9. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



10. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de ciclohexenona se administra con un segundo ingrediente.
- 5 11. Compuesto para el uso, según la reivindicación 10, en el que el segundo ingrediente es ergosterol.
12. Compuesto para el uso, según la reivindicación 11, en el que las cantidades del compuesto de ciclohexenona en combinación con ergosterol varían del 50% (p/p) al 90% (p/p) y del 50% (p/p) al 10% (p/p), respectivamente.
- 10 13. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que la enfermedad del hígado graso es la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) o esteatohepatitis no alcohólica (NASH).
14. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que la enfermedad del hígado graso es hepatopatía alcohólica, hígado graso asociado con la infección por hepatitis crónica, nutrición parenteral total (TPN), síndrome de Reye, trastornos gastrointestinales o gastroparesia y trastornos del intestino irritable (IBS).
- 15 15. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que la enfermedad del hígado graso es cirrosis o fibrosis.
16. Compuesto para el uso, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de ciclohexenona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral, parenteral o intravenosa.
- 20 17. Compuesto para el uso, según la reivindicación 16, en el que el compuesto de ciclohexenona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral.

Grupo A
Vehículo



Grupo B
Compuesto 1

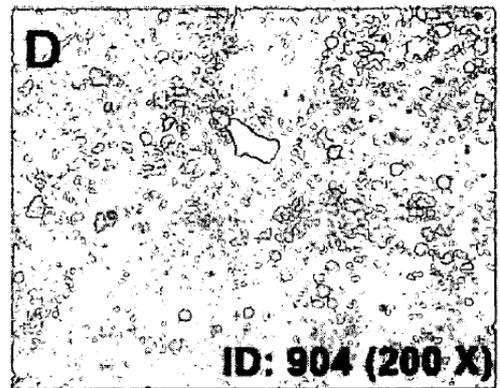
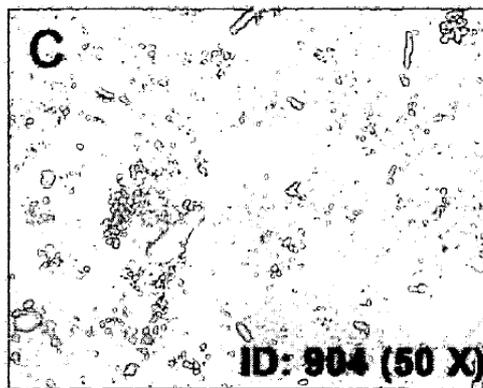


FIG. 1(A-D)

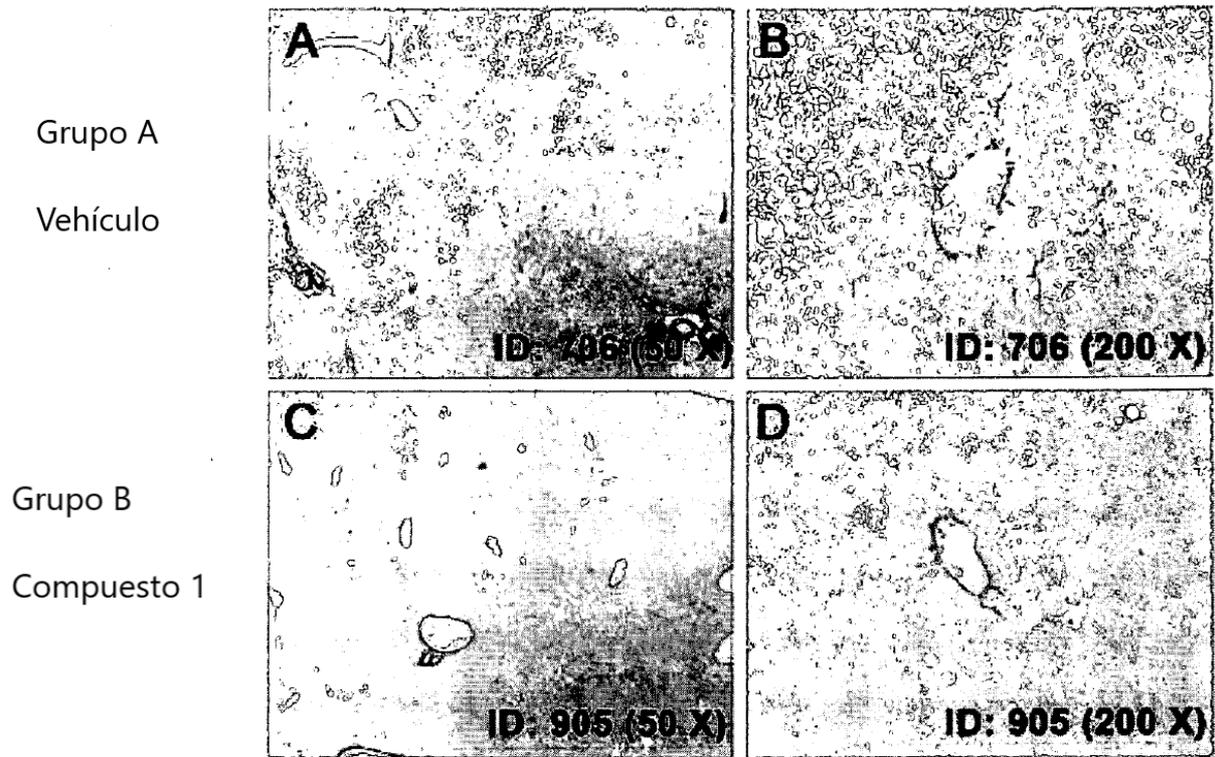


FIG. 2 (A-D)

Grupo A

Vehículo



Grupo B
Compuesto 1

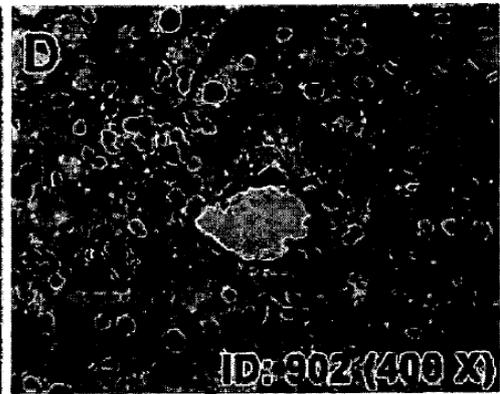


FIG. 3 (A-D)

Glucosa en sangre entera

(mg/dL)

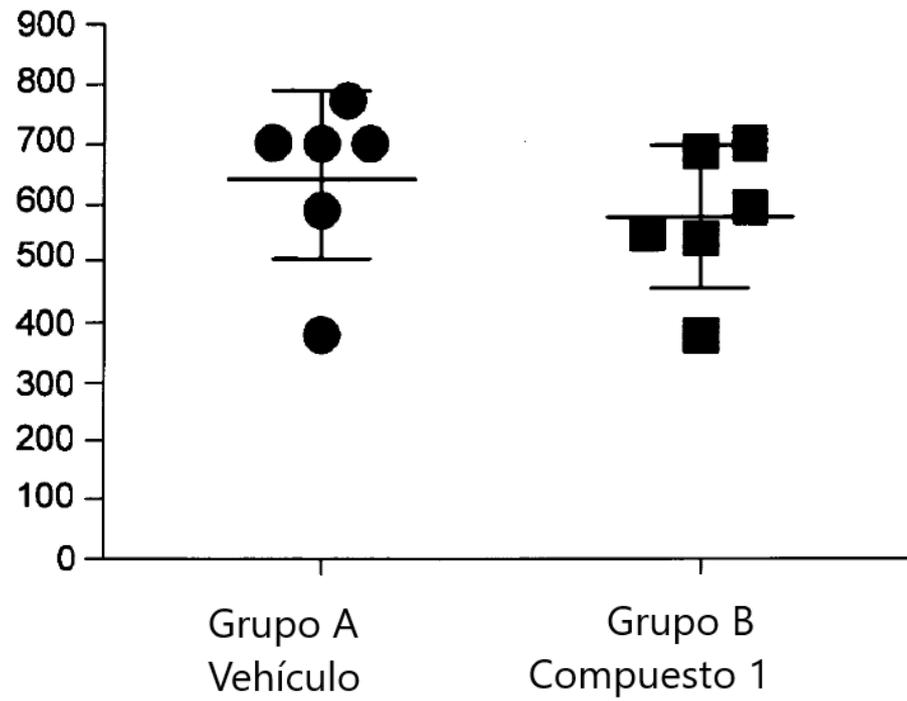


FIG. 4

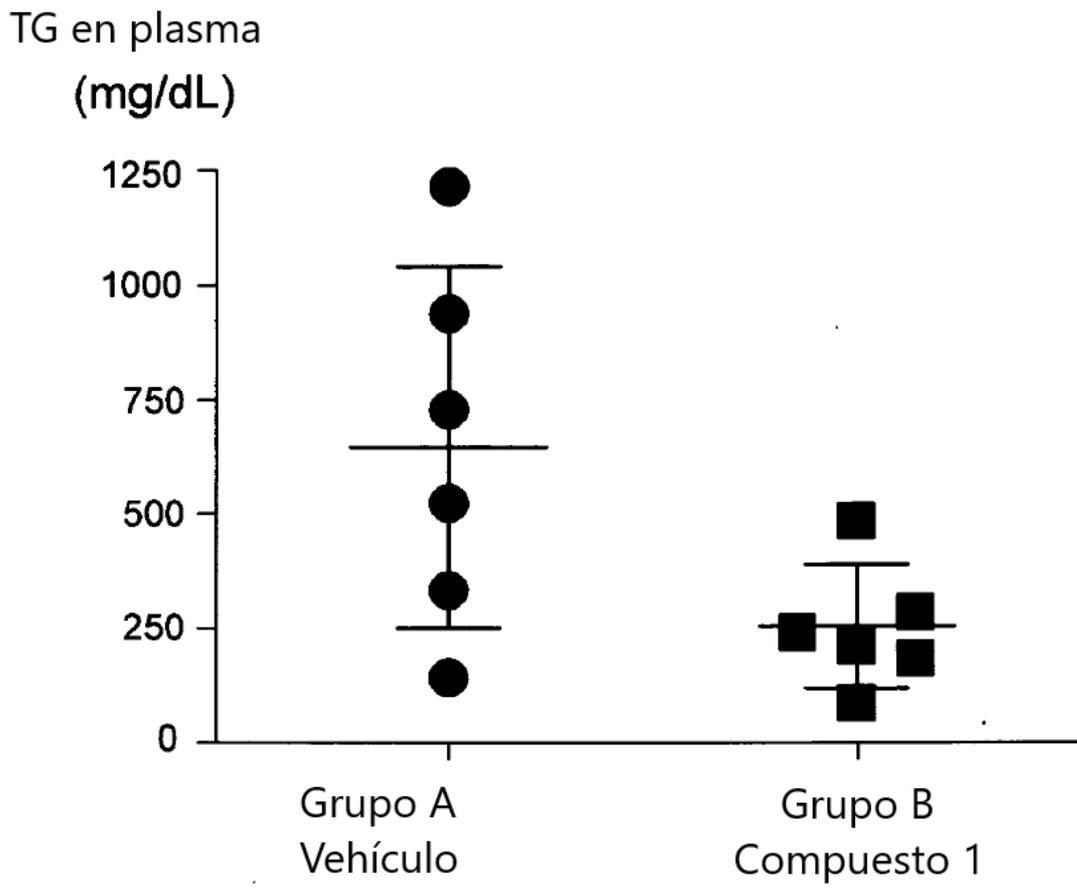


FIG. 5

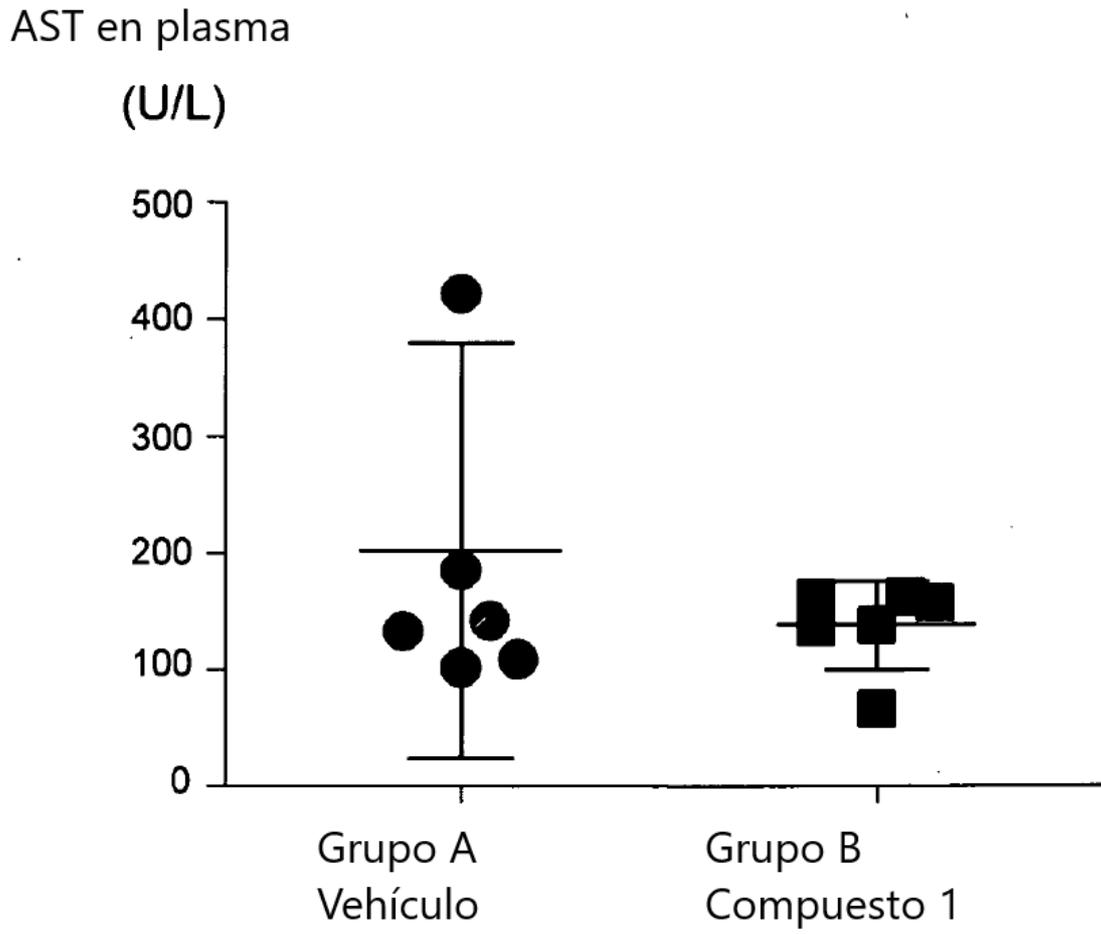


FIG. 6

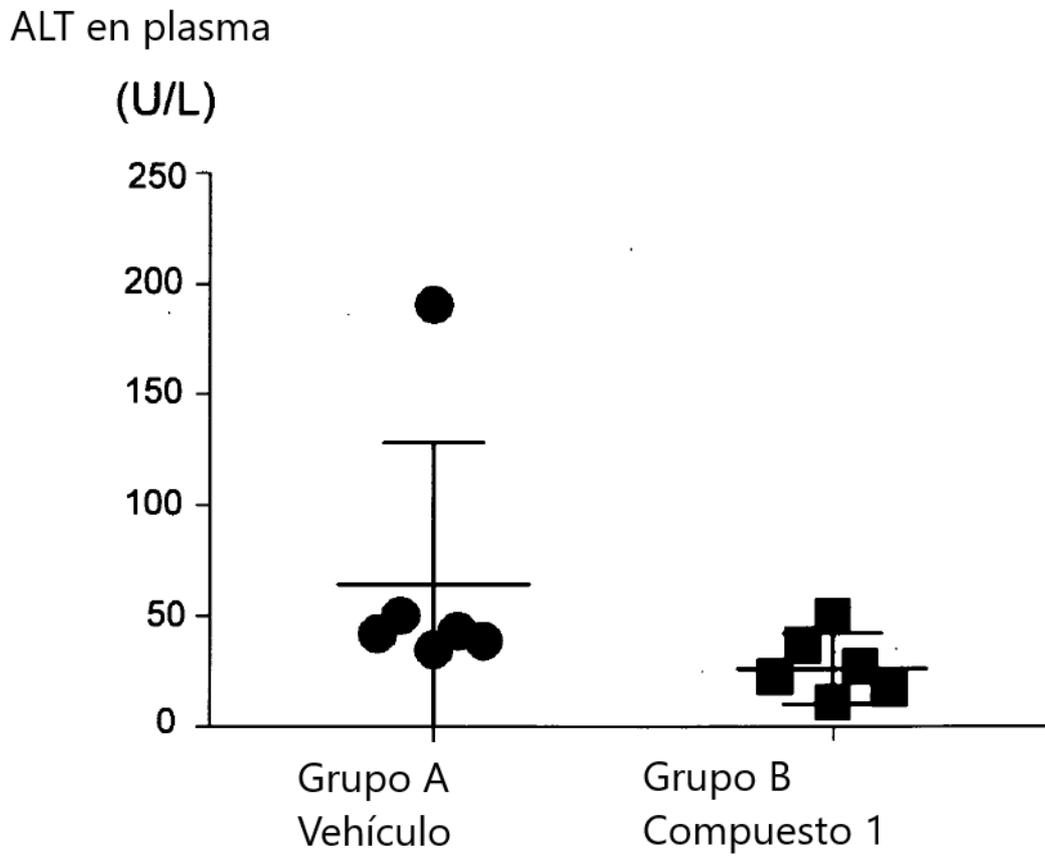
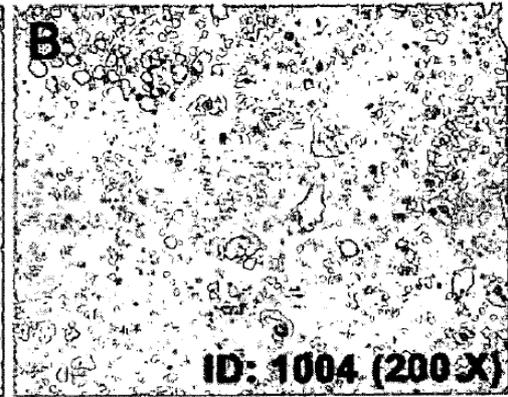


FIG. 7

Grupo A
Vehículo



Grupo B
Compuesto 1

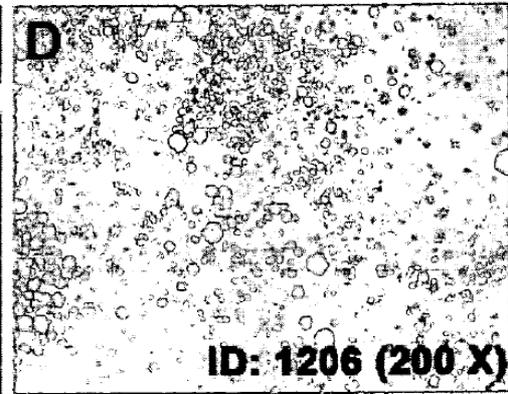
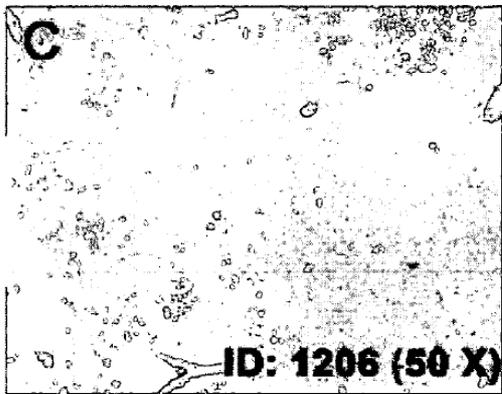
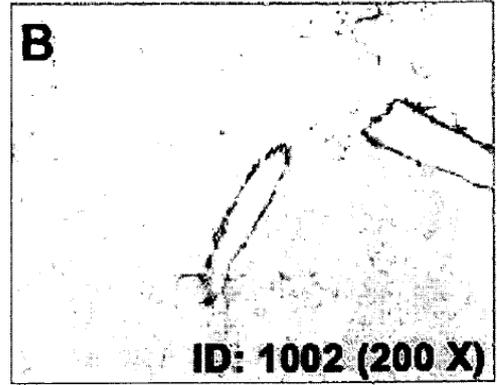
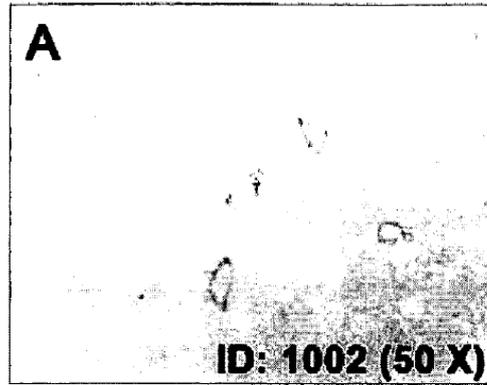


FIG. 8 (A-D)

Grupo A
Vehículo



Grupo B
Compuesto 1

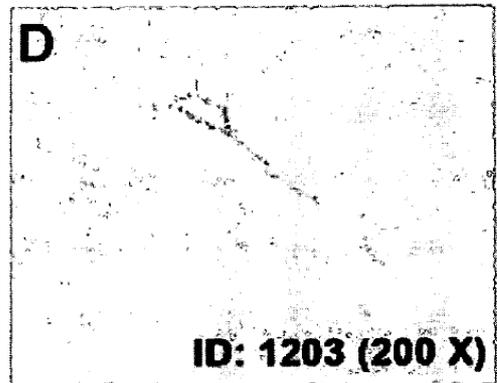
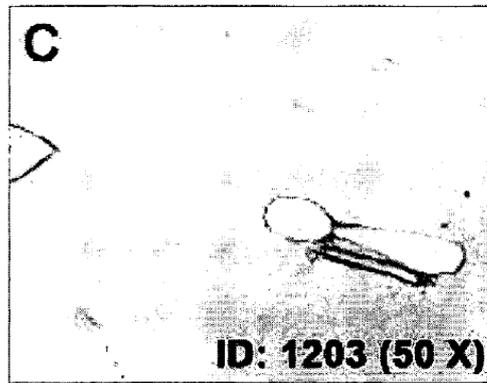


FIG. 9 (A-D)

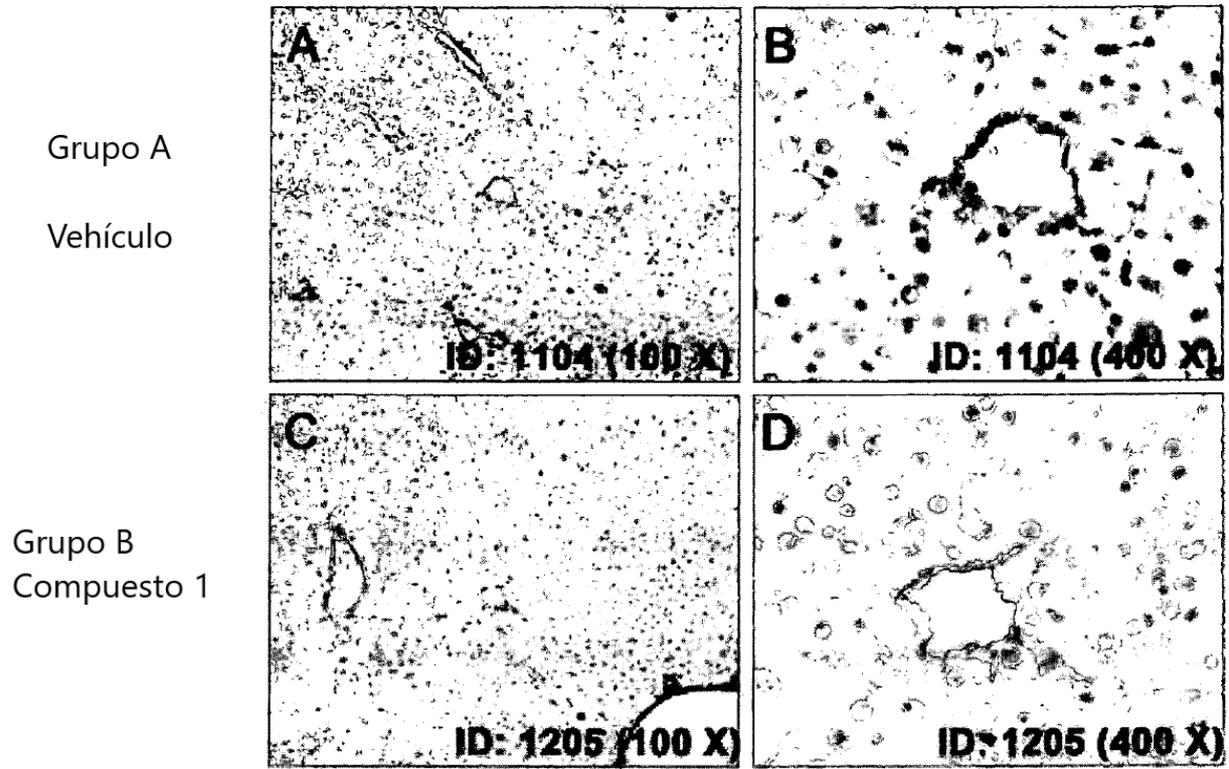


FIG. 10 (A-D)

Glucosa en sangre entera

(mg/dL)

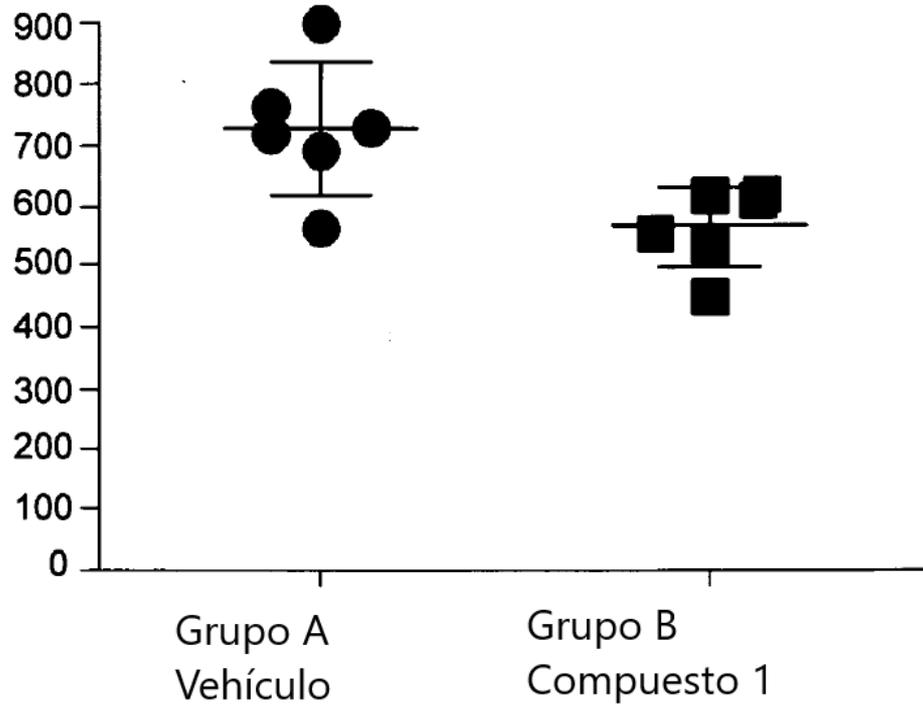


FIG. 11

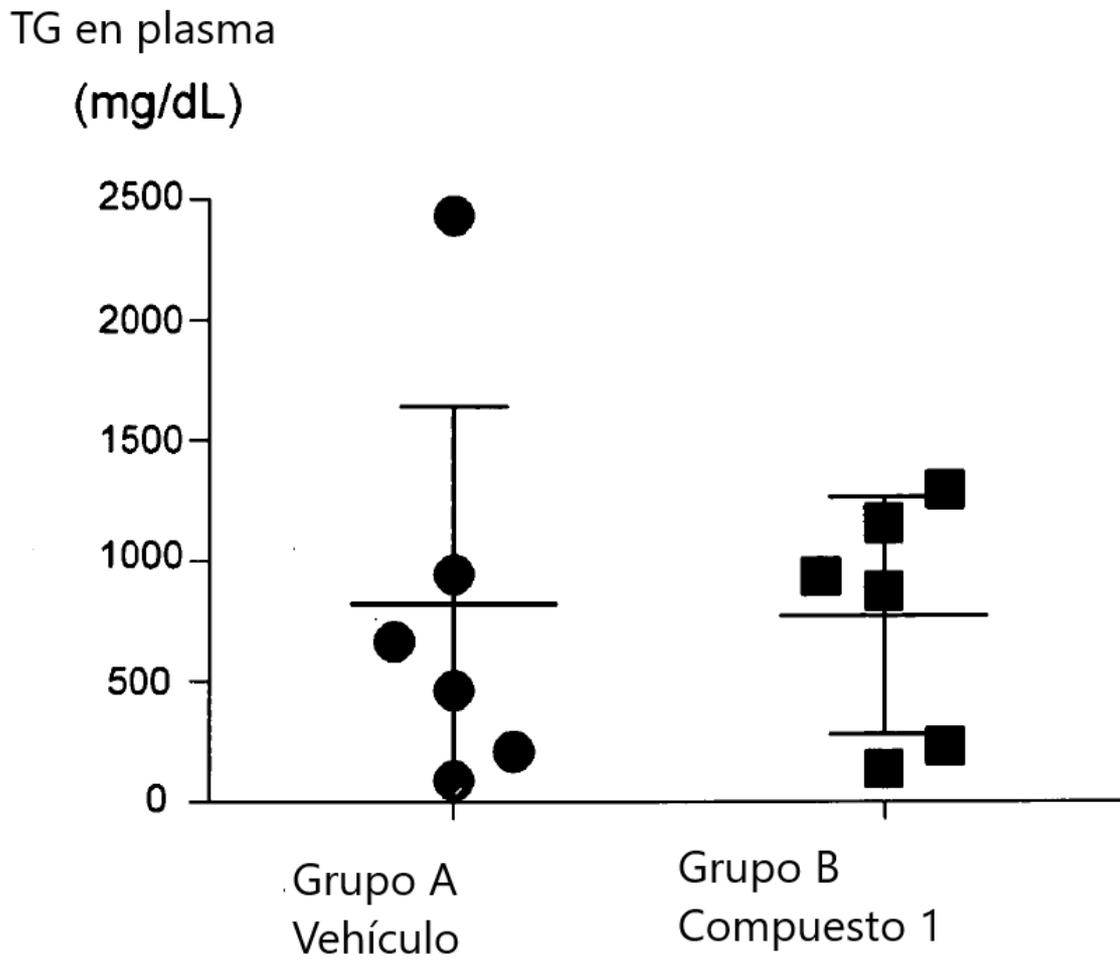


FIG. 12

AST en plasma

(U/L)

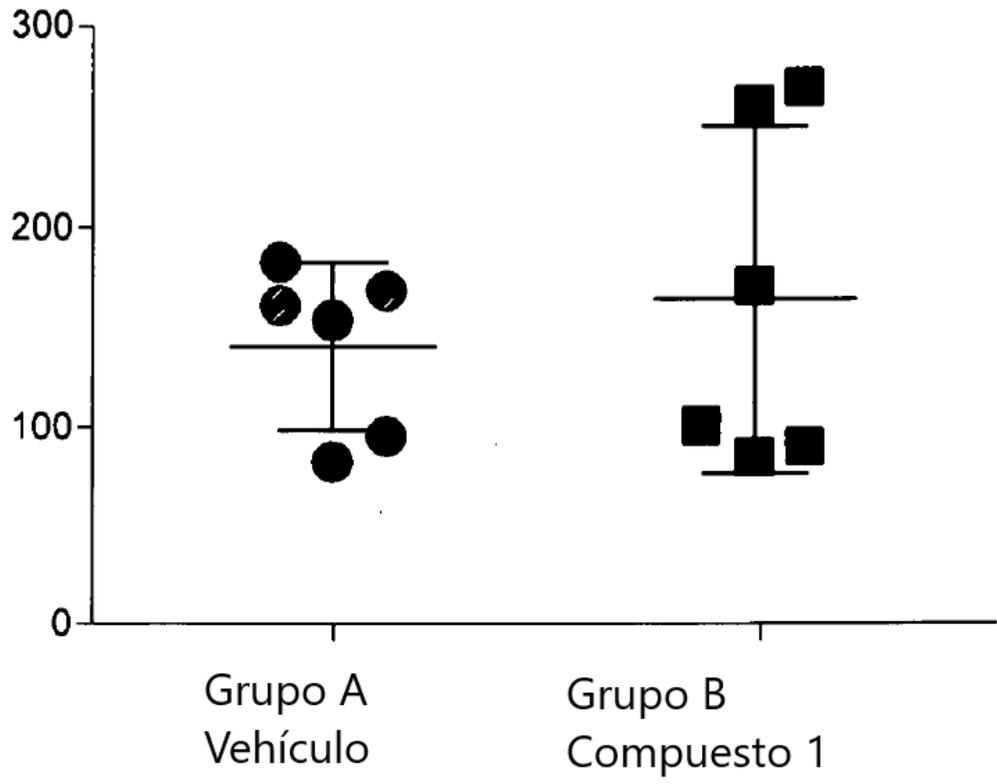


FIG. 13

ALT en plasma
(U/L)

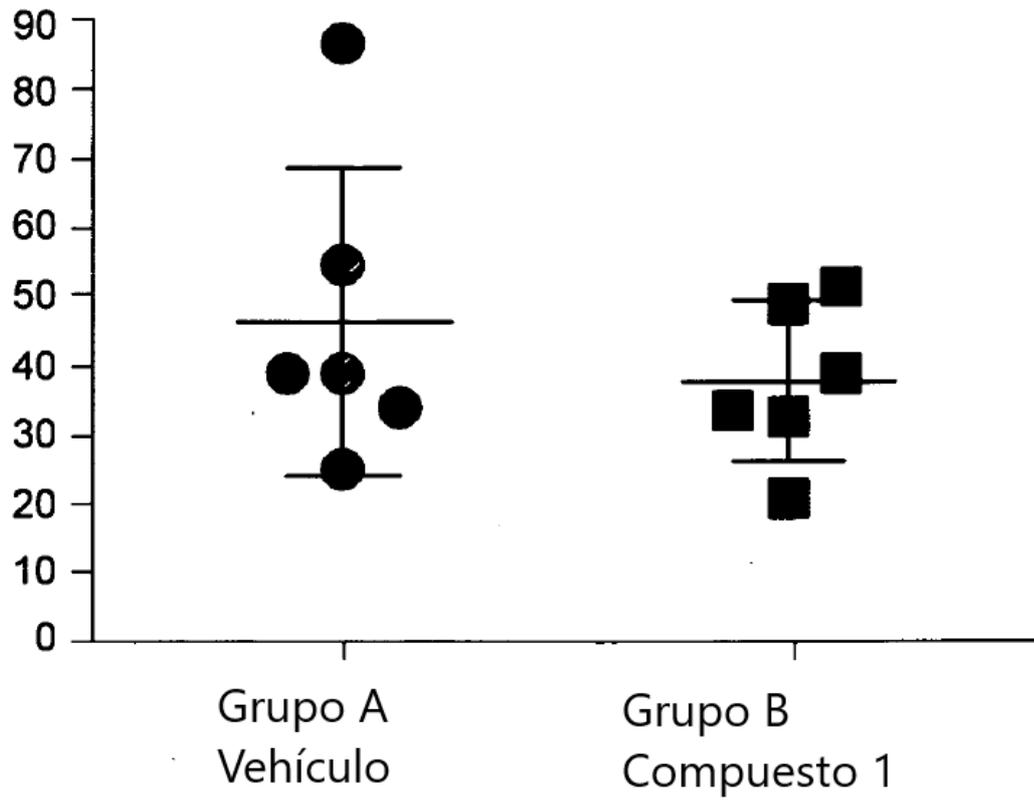


FIG. 14

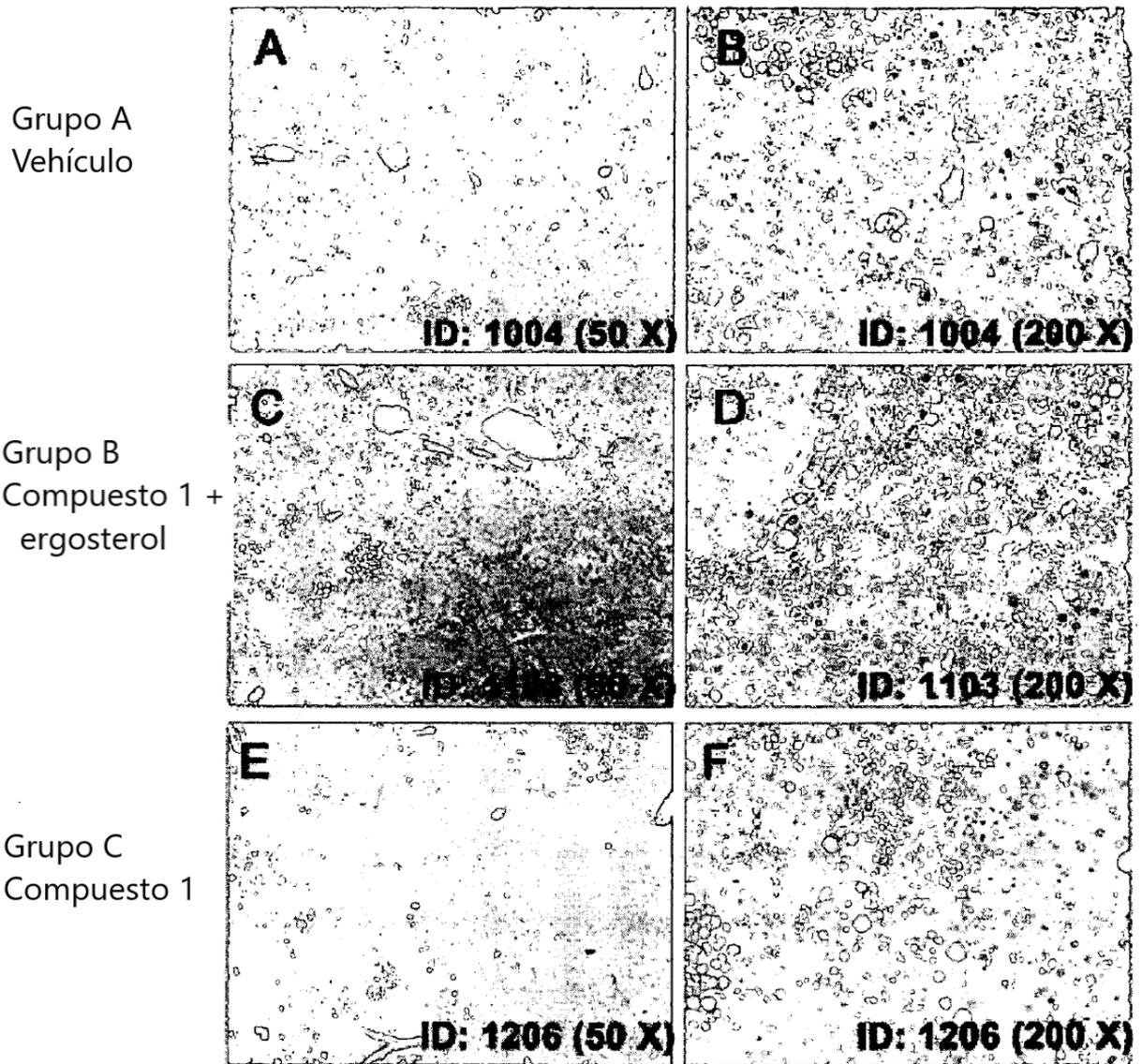


FIG. 15 (A-F)

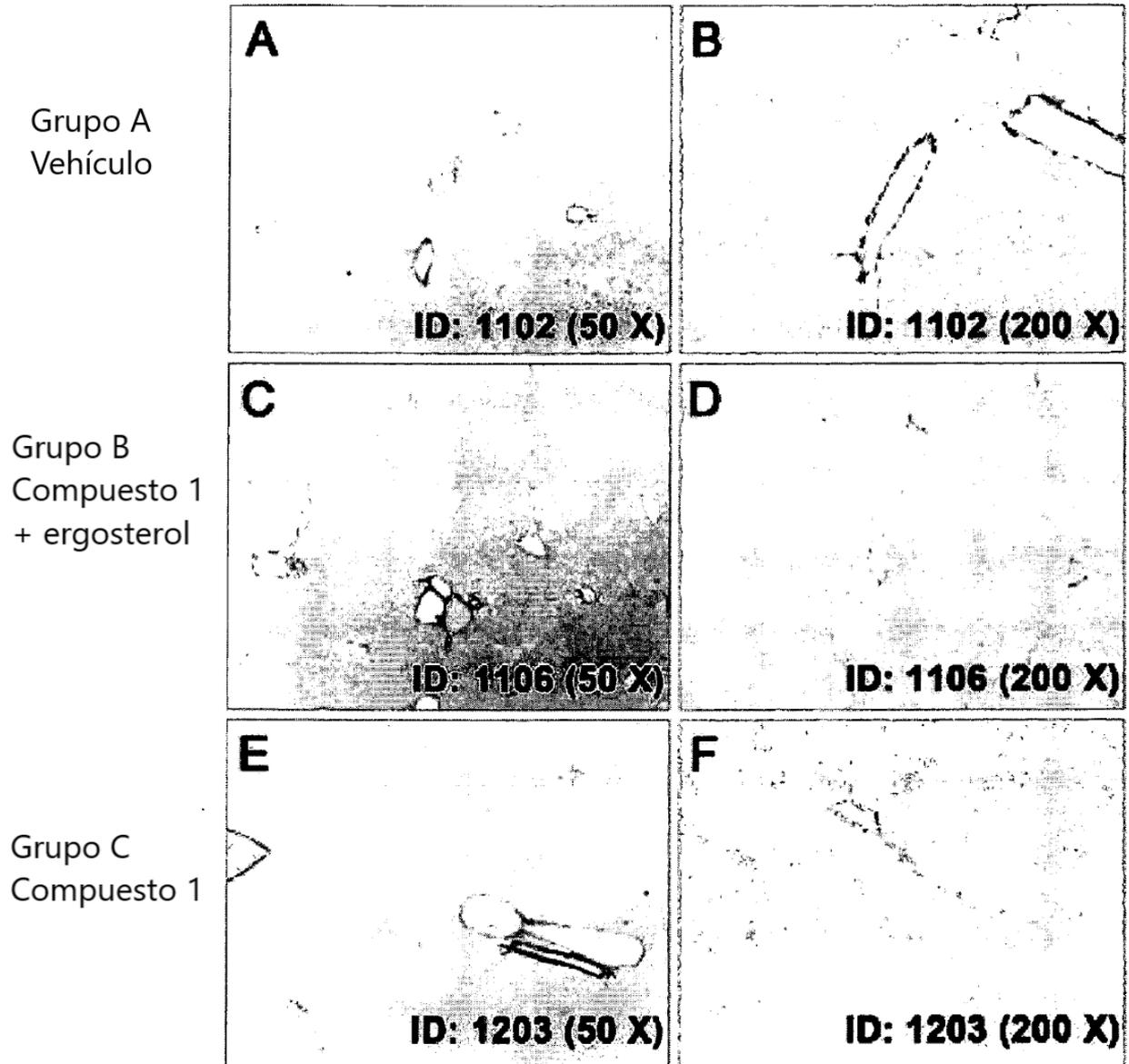
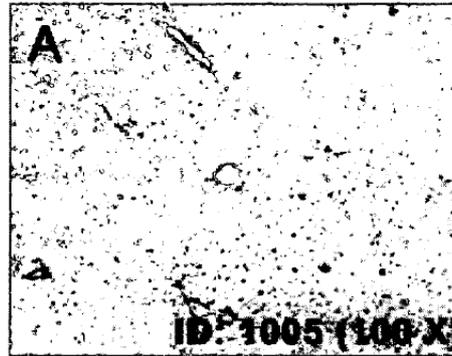
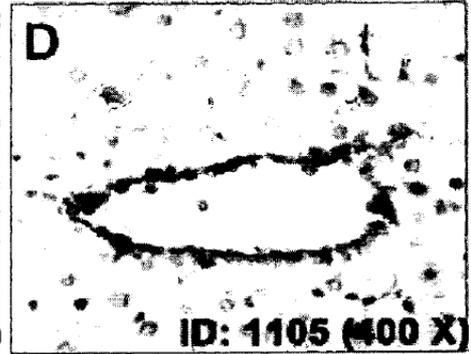
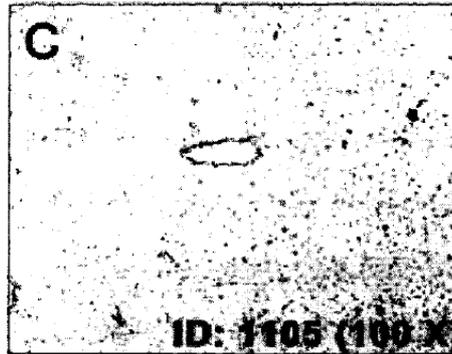


FIG. 16 (A-F)

Grupo A
Vehículo



Grupo B
compuesto 1
+ ergosterol



Grupo C
Compuesto 1

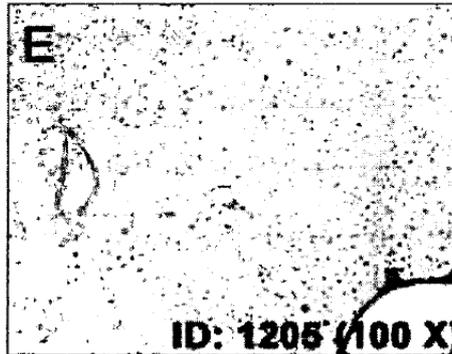


FIG. 17 (A-F)