

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 602**

51 Int. Cl.:

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2015 PCT/US2015/051529**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16049069**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2015 E 15775551 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3197448**

54 Título: **Métodos para tratar la enfermedad hepática**

30 Prioridad:

24.09.2014 US 201462054767 P

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

18.11.2019

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

WATKINS, WILLIAM, J.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 731 602 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para tratar la enfermedad hepática

5 **Campo**

La presente invención se refiere a compuestos para uso en un método para prevenir y/o tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

10 **Antecedentes**

La enfermedad hepática generalmente se clasifica como aguda o crónica según la duración de la enfermedad. La enfermedad hepática puede estar causada por una infección, lesión, exposición a fármacos o compuestos tóxicos, alcohol, impurezas en alimentos y la acumulación anormal de sustancias normales en la sangre, un proceso autoinmune, un defecto genético (como hemocromatosis), o una o varias causas desconocidas.

La enfermedad hepática es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. En particular, se ha visto que una dieta rica en grasas daña el hígado de maneras sorprendentemente similares a las de la hepatitis. La American Liver Foundation estima que más del 20 por ciento de la población tiene una enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD). Se ha sugerido que la obesidad, las dietas poco saludables y los estilos de vida sedentarios pueden contribuir a la alta prevalencia de la NAFLD. Cuando no se trata, la NAFLD puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH) causando efectos adversos graves. Una vez que se desarrolla NASH, causaría que el hígado se inflame y cicatrice (es decir, cirrosis) con el tiempo.

Aunque los informes preliminares sugieren que los cambios positivos en el estilo de vida podrían prevenir o revertir el daño hepático, no existen tratamientos médicos efectivos para la NAFLD. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de proporcionar nuevos agentes farmacéuticos eficaces para tratar enfermedades hepáticas.

La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2013/197037 se refiere a inhibidores de ASK1 para su uso en el tratamiento de enfermedades como la enfermedad renal, la nefropatía diabética y la fibrosis renal.

La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2009/318425 se refiere a inhibidores de ASK1 y a composiciones farmacéuticas, kits y artículos de fabricación que comprenden tales compuestos; a métodos e intermedios para la fabricación de los compuestos. y a métodos de uso de dichos compuestos.

Yoshida, et al. Hepatol 2012 vol. 56, No. S1:771A-772A desvela que la inhibición farmacológica de ASK1 atenúa la apoptosis de hepatocitos y limita la progresión de la fibrosis hepática inducida por hepatotoxina en ratones.

Norman, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2012 vol. 22, No. 4:455-459 indica que los inhibidores de ASK1 que tienen potencia nanomolar son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de afecciones.

Adorin, i et al. Drug Discov Today., 2012 vol. 17 (17-18):988-97 examina la evidencia que apoya la activación del receptor farnesoide X para el tratamiento de la NASH.

Zhang, et al. J Hepatol, 2009 vol. 51, No. 2:380-388 desvela que el agonista de FXR WAY-362450 atenúa la inflamación del hígado y la fibrosis en un modelo murino de esteatohepatitis no alcohólica.

La solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2003/203939 se refiere a los métodos para el tratamiento de la reducción de la enfermedad hepática colestásica y la prevención de lesiones hepáticas resultantes de la colestasis mediante la administración de un ligando del FXR.

Schwabl, et al. J Hepatol, 2015 vol. 62, No. 2:S238 desvela que el agonista de FXR PX20606 reduce el daño hepático, la fibrosis y la hipertensión portal en ratas cirróticas.

Neuschwander-Tetri, Current Gastroenterology Reports, 2012 vol. 14, No. 1:55-62 habla de los agonistas de FXR y su uso en el tratamiento de la enfermedad hepática.

La publicación de solicitud de patente internacional n.º 2005/032549 se refiere a métodos para el tratamiento de la fibrosis, incluida la fibrosis hepática, mediante la administración de agonistas de FXR.

60 **Sumario**

En el presente documento se desvelan compuestos para su uso en un método para tratar y/o prevenir una enfermedad hepática en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una señal de apoptosis que regula el inhibidor de la quinasa 1 (ASK1) de fórmula (I) en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de agonista del receptor farnesoide X (FXR). Las

enfermedades hepáticas desveladas en el presente documento incluyen enfermedades hepáticas crónicas y/o metabólicas, enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

5 La presente invención proporciona un inhibidor de ASK1 para su uso en combinación con un agonista de FXR en un método para tratar y/o prevenir la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en un paciente que lo necesite, en el que el inhibidor de ASK1 es un compuesto de fórmula (I). La presente invención proporciona además un agonista de FXR para su uso en combinación con un inhibidor de ASK1 en un método para tratar y/o prevenir la esteatohepatitis no alcohólica. (NASH), en la que el inhibidor de ASK1 es un compuesto de fórmula (I).

10 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de ASK1 y un agonista de FXR, en el que el inhibidor de ASK1 es un compuesto de fórmula (I).

15 En los compuestos para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento, el inhibidor de ASK1 de fórmula (I) y el agonista de FXR pueden coadministrarse. En tales realizaciones, el inhibidor de ASK1 de fórmula (I) y el agonista de FXR se pueden administrar juntos como una única composición farmacéutica, o por separado en más de una composición farmacéutica. Por consiguiente, también se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de ASK1 de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de FXR.

20 Descripción detallada

Definiciones y parámetros generales

25 Como se usa en la presente memoria, se pretende que las siguientes palabras y frases tengan los significados como se indica más adelante, a excepción en la medida en la que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" utilizado en el contexto de mediciones cuantitativas significa la cantidad indicada $\pm 10\%$ o, como alternativa, la cantidad indicada $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$.

30 Como se menciona en el presente documento, un "inhibidor de ASK1" puede ser cualquier agente que sea capaz de inactivar una proteína quinasa 1 (ASK1) reguladora de la señal de apoptosis. El agente puede ser un compuesto químico o una molécula biológica (por ejemplo, una proteína o un anticuerpo). La actividad de la proteína ASK1 se puede medir por varios métodos diferentes. Por ejemplo, la actividad de una proteína ASK1 puede determinarse en función de la capacidad de la proteína ASK1 para fosforilar una proteína de sustrato. Los métodos para identificar un inhibidor de ASK1 son conocidos (véanse, por ejemplo, los documentos U.S. 2007/0276050 and U.S. 2011/0009410). Las proteínas sustrato de ASK1 de ejemplo incluyen MAPKK3, MAPKK4, MAPKK6, MAPKK7, o fragmentos de los mismos. La actividad de la proteína ASK1 también se puede medir mediante el nivel de fosforilación de la proteína ASK1, por ejemplo, el nivel de fosforilación de un residuo de treonina en la proteína ASK1 correspondiente a la treonina 838 (T838) de una proteína ASK1 de longitud completa humana o treonina 845 (T845) de una proteína ASK1 de longitud completa de ratón. Por ejemplo, cuando la proteína ASK1 comprende una secuencia de proteína ASK1 humana de longitud completa, un inhibidor de ASK1 puede atenuar la fosforilación de T838 en la secuencia de proteína ASK1 humana de longitud completa. Se puede usar un anticuerpo específico del sitio contra la T838 de ASK1 humana o la T845 de ASK1 de ratón para detectar el nivel de fosforilación.

45 Como se usa en el presente documento, un "agonista de FXR" se refiere a cualquier agente que sea capaz de unirse y activar el receptor farnesoide X (FXR) que puede denominarse receptor de ácido biliar (BAR) o el receptor NR1H4 (subfamilia de receptores nucleares 1, grupo H, miembro 4). El agonista de FXR puede actuar como agonista o agonista parcial de FXR. El agente puede ser un compuesto químico o una molécula biológica (por ejemplo, una proteína o un anticuerpo). La actividad de un agonista de FXR se puede medir por varios métodos diferentes, por ejemplo, en un ensayo *in vitro* utilizando el ensayo libre de células de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) como se describe en Pellicciari, et al. Journal of Medicinal Chemistry, 2002 vol. 15, No. 45:3569-72.

55 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de compuestos farmacéuticos, por ejemplo, compuesto de fórmula (I) que conserva la efectividad biológica y las propiedades del compuesto subyacente, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Hay sales de adición de ácido y sales de adición de base. Sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos.

60 Un experto en la técnica conoce los ácidos y bases útiles para la reacción con un compuesto subyacente para formar sales farmacéuticamente aceptables (sales de adición de ácidos o de adición de bases, respectivamente). De manera similar, los métodos de preparación de sales farmacéuticamente aceptables a partir de un compuesto subyacente (en la divulgación) son conocidos por un experto en la técnica y se desvelan en, por ejemplo, Berge, et al. Journal of Pharmaceutical Science, Jan. 1977 vol. 66, No.1, y otras fuentes.

65 Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye excipientes o agentes tales

como disolventes, diluyentes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción y similares que no son perjudiciales para el compuesto desvelado o para su uso. El uso de tales vehículos y agentes para preparar composiciones de sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, PA 17ª edición. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, cuando se administra a un mamífero, incluidos seres humanos, que necesite dicho tratamiento en una o más dosis. La cantidad terapéuticamente eficaz variará en función del paciente, la enfermedad que se esté tratando, el peso y/o la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad o la forma de administración que determine un responsable de la prescripción o un cuidador cualificado.

El término "tratamiento" o "tratar" significa administrar un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) con el fin de: (i) retrasar la aparición de una enfermedad, es decir, causar que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o retrasar su desarrollo; (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o (iii) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos o la gravedad de los mismos.

El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo monorrádical saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. o de 1 a 15 átomos de carbono o de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 8 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Este término se ilustra mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo y similares.

El término "alquilo sustituido" se refiere a:

1) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados del grupo que consiste en alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcocicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquililo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclooxi, hidroxiamino, alcociamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquililo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

2) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1 a 10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) elegidos independientemente de entre oxígeno, azufre y NR^a, donde R^a se elige entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquililo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

3) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también está interrumpido por 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) como se ha definido anteriormente.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada monorrádical que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo y similares.

La expresión "alquilo inferior sustituido" se refiere a alquilo inferior como se ha definido anteriormente con 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), como se define para alquilo sustituido o un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se define para alquilo sustituido o un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también está interrumpido por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se ha definido anteriormente.

El término "alquileno" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o no ramificada, en algunas realizaciones, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-10 átomos de carbono o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono). Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-), y similares.

El término "alquileno inferior" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o no

ramificada, en algunas realizaciones, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

La expresión "alquileo sustituido" se refiere a un grupo alquileo como se ha definido anteriormente que tiene 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para alquilo sustituido.

5 El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquileo, en el que arilo y alquileo se definen en el presente documento. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Dichos grupos aralquilo están ejemplificados por bencilo, feniletilo, 3- (4-metoxifenil) propilo y similares.

10 El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquileo, en el que arilo y alquileo se definen en el presente documento. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo aralquilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo están ejemplificados por benciloxi, feniletiloxi y similares.

15 El término "alqueno" se refiere a un grupo monorradical de un hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alqueno incluyen etenilo (o vinilo, es decir, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propileno (o alilo, es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropileno ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), y similares.

20 La expresión "alqueno inferior" se refiere a alqueno como se ha definido anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

25 La expresión "alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para alquilo sustituido.

30 El término "alqueno" se refiere a un dirradical de un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 dobles enlaces de carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 enlaces carbono-carbono.

35 El término "alquino" se refiere a un monorradical de un hidrocarburo insaturado, en algunas realizaciones, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 enlaces triples carbono-carbono por ejemplo 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquino incluyen etinilo ($-\text{C}=\text{CH}$), propargilo (o propinilo, es decir, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$), y similares.

40 La expresión "alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para alquilo sustituido.

El término "alquino" se refiere a un dirradical de un hidrocarburo insaturado, que, en algunas realizaciones, tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 enlaces triples carbono-carbono por ejemplo 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono.

45 El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a un grupo $-\text{OH}$.

50 El término "alcoxi" se refiere al grupo $\text{R}-\text{O}-$, donde R es alquilo o $-\text{Y}-\text{Z}$, en el que Y es alquileo y Z es alqueno o alquino, donde alquilo, alqueno y alquino son como se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi son alquil-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

55 La expresión "alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}-\text{O}-$ en el que R es alquilo inferior opcionalmente sustituido. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

La expresión "alcoxi sustituido" se refiere al grupo $\text{RO}-$, donde R es alquilo sustituido o $-\text{YZ}$, en el que Y es alquileo sustituido y Z es alqueno sustituido o alquino sustituido, donde alquilo sustituido, alqueno sustituido y alquino sustituido son como se definen en el presente documento.

60 El término "haloalquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono unidos covalentemente a 1 a 7, o de 1 a 6, o de 1 a 3, halógeno(s), donde alquilo y halógeno se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, haloalquilo C_{1-3} incluye, a modo de ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3-fluoropropilo.

65 El término "hidroxialquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de carbono unido covalentemente a un hidroxilo, donde alquilo e hidroxilo se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, hidroxialquilo

C₁₋₃ incluye, a modo de ejemplo, 2-hidroxietilo.

El término "cianoalquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de carbono unido covalentemente a un ciano, donde alquilo y ciano se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, cianoalquilo C₁₋₃ incluye, a modo de ejemplo, 2-cianoetilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono o de 3 a 10 átomos de carbono, que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares o múltiples estructuras de anillo tales como adamantanilo y biciclo [2.2.1]heptanilo o grupos alquilo cíclicos a los que se fusiona un grupo arilo, por ejemplo indanilo, y similares, siempre que el punto de unión sea a través del grupo alquilo cíclico.

El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados y que tienen al menos un doble enlace y, en algunas realizaciones, de 1 a 2 dobles enlaces.

Las expresiones "cicloalquilo sustituido" y "cicloalquenilo sustituido" se refieren a grupos cicloalquilo o cicloalquenilo que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxi-amino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. La expresión "cicloalquilo sustituido" también incluye grupos cicloalquilo en los que uno o más de los átomos de carbono anulares del grupo cicloalquilo tiene un grupo oxo unido al mismo. Además, un sustituyente en el cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar unido al mismo átomo de carbono que, o es geminal, a la unión del cicloalquilo sustituido o cicloalquenilo al sistema de anillo 6,7. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcóxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "cicloalcoxi" se refiere al grupo cicloalquil-O-.

La expresión "cicloalcoxi sustituido" se refiere al grupo cicloalquil-O-sustituido.

El término "cicloalquenilo" se refiere al grupo cicloalquenil-O-.

La expresión "cicloalquenilo sustituido" se refiere al grupo cicloalquenil-O- sustituido.

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo, fluorenilo y antrilo). En algunas realizaciones, los arilos incluyen fenilo, fluorenilo, naftilo, antrilo y similares.

A menos que esté limitado por la definición del sustituyente arilo, tales grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, arilsulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcóxi-amino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcóxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "ariloxi" se refiere al grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha definido anteriormente e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos como también se ha definido anteriormente. El término "ariltio" se refiere al grupo R-S-, donde R es como se define para arilo.

El término "heterociclilo", "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado monorrádical que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, que tienen de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos, y de 1 a 4 heteroátomos, seleccionado entre nitrógeno, azufre, fósforo y/o oxígeno dentro del anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo, "heterociclo" o "heterocíclico" está unido al resto de la molécula a través de uno de los

heteroátomos dentro del anillo.

A menos que esté limitado por la definición del sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. Además, un sustituyente en el grupo heterocíclico puede estar unido al mismo átomo de carbono que, o es geminal, a la unión del grupo heterocíclico sustituido al sistema de 6,7 anillos. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, aciloxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Los ejemplos de heterocíclicos incluyen tetrahidrofurano, morfolino, piperidino y similares.

El término "heterocicloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende anillos simples o múltiples que comprenden de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo. El término "heteroarilo" es genérico a las expresiones "heteroarilo aromático" y "heteroarilo parcialmente saturado". La expresión "heteroarilo aromático" se refiere a un heteroarilo en el que al menos un anillo es aromático, independientemente del punto de unión. Los ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina.

La expresión "heteroarilo parcialmente saturado" se refiere a un heteroarilo que tiene una estructura equivalente a un heteroarilo aromático subyacente que ha tenido uno o más dobles enlaces en un anillo aromático del heteroarilo aromático subyacente saturado. Los ejemplos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, cromano, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, y similares.

A menos que esté limitado por la definición del sustituyente heteroarilo, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -S(O)-alquilo, -S(O)-cicloalquilo, -S(O)-heterociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-heterociclilo, -S(O)₂-arilo y -S(O)₂-heteroarilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, aciloxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino, benzotiazol o benzotienilo). Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos nitrogenados incluyen, pero no se limitan a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina y similares, así como compuestos de heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

El término "heteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-O-.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, siempre que ambos grupos R no sean hidrógeno o un grupo -YZ, en el que Y es alquilo opcionalmente sustituido y Z es alquenilo, cicloalquenilo o alquinilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, aciloxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

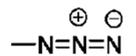
El término "alquilamina" se refiere a R-NH₂ en la que R es alquilo opcionalmente sustituido.

El término "dialquilamina" se refiere a R-NHR en el que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

El término "trialquilamina" se refiere a NR_3 en el que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

5 El término "ciano" se refiere al grupo $-\text{CN}$.

El término "azido" se refiere a un grupo



10 El término "ceto" u "oxo" se refiere a un grupo $=\text{O}$.

El término "carboxi" se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$.

15 El término "éster" o "carboxiéster" se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, donde R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

20 El término "acilo" denota el grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

25 El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo o $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo son como se definen en el presente documento, y pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

30 El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, o donde ambos grupos R se unen para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

35 El término "aciloxi" se refiere al grupo $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}$, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

40 El término "acilamino" se refiere al grupo $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ donde R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

45 El término "alcoxicarbonilamino" se refiere al grupo $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(\text{O})\text{OR}$ en el que R es alquilo y R^d es hidrógeno o alquilo. A menos que esté limitado por la definición, cada alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

50 El término "aminocarbonilamino" se refiere al grupo $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NRR}$, en el que R^c es hidrógeno o alquilo y cada R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "tiol" se refiere al grupo $-\text{SH}$.

65 El término "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $=\text{S}$.

El término "alquiltio" se refiere al grupo -S-alquilo.

El término "alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

5

El término "heterociciltio" se refiere al grupo -S-heterociclilo.

El término "ariltio" se refiere al grupo -S-arilo.

10 El término "heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente, incluyendo grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como también se ha definido anteriormente.

El término "sulfóxido" se refiere a un grupo -S(O)R, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. "Sulfóxido sustituido" se refiere a un grupo -S(O)R, en el que R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se define en el presente documento.

15

El término "sulfona" se refiere a un grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. "Sulfona sustituida" se refiere a un grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se define en el presente documento.

20

El término "aminosulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂NRR, en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

25

El término "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

30 El término "alcoxi-amino" se refiere al grupo -NHOR en el que R es alquilo opcionalmente sustituido.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

35 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento posteriormente descrito o circunstancia puede existir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no.

Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente monorradical está unido a un solo átomo del grupo sustituido (por ejemplo, formando una rama), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo puente dirradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando así un anillo fusionado en el grupo sustituido.

40

Cuando un grupo dado (resto) se describe en el presente documento unido a un segundo grupo y el sitio de unión no está explícito, el grupo dado puede unirse en cualquier sitio disponible del grupo dado a cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un "fenilo sustituido con alquilo inferior", donde los sitios de unión no son explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo inferior unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. A este respecto, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el que un hidrógeno del grupo puede reemplazarse con un sustituyente.

45

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros llegaron al definir sustituyentes con sustituyentes adicionales para ellos mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que está a su vez sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no está prevista su inclusión en el presente documento. Tampoco se incluyen números infinitos de sustituyentes, sean los sustituyentes iguales o diferentes. En tales casos, el número máximo de tales sustituyentes es tres. Cada una de las definiciones anteriores está así limitada por una limitación de que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos están limitados a arilo sustituido con arilo sustituido (arilo sustituido).

50

Enfermedades hepáticas

Las enfermedades hepáticas son daños agudos o crónicos en el hígado en función de la duración de la enfermedad. El daño hepática puede estar causada por una infección, lesión, exposición a fármacos o compuestos tóxicos, tales como alcohol o impurezas en alimentos y la acumulación anormal de sustancias normales en la sangre, un proceso autoinmune, un defecto genético (como hemocromatosis) u otras causas desconocidas. Las enfermedades hepáticas incluyen, pero no se limitan a, cirrosis, fibrosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica (ASH), lesión por reperfusión por isquemia hepática, cirrosis biliar primaria (PBC) y hepatitis, incluyendo hepatitis virales y alcohólicas.

60

65

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es la acumulación de grasa adicional en las células hepáticas que no está causada por el alcohol. La NAFLD puede hacer que el hígado se inflame (es decir, esteatohepatitis), que, a su vez, puede causar cicatrices (es decir, cirrosis) con el tiempo y puede provocar cáncer de hígado o insuficiencia hepática. La NAFLD se caracteriza por la acumulación de grasa en los hepatocitos y a menudo se asocia con algunos aspectos del síndrome metabólico (por ejemplo, diabetes mellitus de tipo 2, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertensión). La frecuencia de esta enfermedad se ha vuelto cada vez más común debido al consumo de dietas ricas en carbohidratos y altas en grasas. Una subpoblación (~20 %) de pacientes con NAFLD desarrolla esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

La NASH, un subtipo de enfermedad del hígado graso, es la forma más grave de NAFLD. Se caracteriza por esteatosis macrovesicular, degeneración con globo de los hepatocitos y/o inflamación que finalmente conduce a cicatrización hepática (es decir, fibrosis). Los pacientes diagnosticados con NASH progresan a fibrosis hepática en etapa avanzada y eventualmente a cirrosis. El tratamiento actual para los pacientes con NASH cirrótica con enfermedad terminal es el trasplante de hígado.

Un estudio ha demostrado que una proporción significativa de pacientes diagnosticados de NASH (39 %) no se han realizado una biopsia de hígado para confirmar el diagnóstico. Una mayor proporción de pacientes diagnosticados de NASH tienen parámetros de síndrome metabólico que lo que se informa en la literatura (diabetes mellitus de tipo II 54 %, obesidad 71 %, síndrome metabólico 59 %). El 82 % de los médicos utiliza un valor de umbral más bajo para definir el consumo significativo de alcohol en comparación con las recomendaciones de las guías de práctica. El 88 % de los médicos prescribe alguna forma de tratamiento farmacológico para la NASH (Vit E: recetada al 53 % de los pacientes con NASH, estatinas: 57 %, metformina: 50%). Por lo tanto, a la gran mayoría de los pacientes se le receta medicamentos a pesar de la falta de un diagnóstico confirmado o de datos significativos que respalden la intervención y los umbrales de alcohol para excluir la NASH son más bajos de lo esperado.

Otra enfermedad hepática común es la colangitis esclerosante primaria (PSC). Es una enfermedad hepática crónica o prolongada que daña lentamente los conductos biliares dentro y fuera del hígado. En los pacientes con PSC, la bilis se acumula en el hígado debido a los conductos biliares obstruidos, donde daña gradualmente las células del hígado y causa cirrosis o cicatrización del hígado. Actualmente, no existe un tratamiento efectivo para curar la PSC. Muchos pacientes que tienen PSC en última instancia necesitan un trasplante de hígado debido a una insuficiencia hepática, generalmente unos 10 años después de haber sido diagnosticados con la enfermedad. La PSC también puede producir cáncer de vías biliares.

La fibrosis hepática es la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular, incluido el colágeno, que se produce en la mayoría de los tipos de enfermedades hepáticas crónicas. La fibrosis hepática avanzada produce cirrosis, insuficiencia hepática e hipertensión portal y, a menudo, requiere trasplante hepático.

Compuestos para su uso en Métodos

La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar y/o prevenir la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de ASK1 de fórmula (I) en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de FXR. La presencia de enfermedad hepática activa puede detectarse por la existencia de niveles elevados de enzimas en la sangre. Específicamente, se sabe que los niveles sanguíneos de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), por encima de los intervalos normales clínicamente aceptados, son indicativos de daño hepático en curso. La monitorización de rutina de los pacientes con enfermedad hepática para determinar los niveles sanguíneos de ALT y AST se utiliza clínicamente para medir el progreso de la enfermedad hepática durante el tratamiento médico. La reducción de los niveles elevados de ALT y AST a valores dentro del intervalo normal aceptado se toma como evidencia clínica que refleja una reducción en la gravedad de los pacientes con daño hepático en curso.

La enfermedad hepática puede ser una enfermedad hepática crónica. Las enfermedades hepáticas crónicas implican la destrucción progresiva y la regeneración del parénquima hepático, que conduce a fibrosis y cirrosis. En general, las enfermedades hepáticas crónicas pueden estar causadas por virus (tales como hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus (CMV) o virus de Epstein Barr (EBV)), agentes tóxicos o medicamentos (tales como alcohol, metotrexato o nitrofurantoína), enfermedad metabólica (tal como enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hemocromatosis o enfermedad de Wilson), una enfermedad autoinmune (tal como hepatitis crónica autoinmune, cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria) u otras causas (tales como insuficiencia cardíaca derecha).

La cirrosis se caracteriza patológicamente por la pérdida de la arquitectura lobular microscópica normal, con fibrosis y regeneración nodular. Los métodos para medir la extensión de la cirrosis son bien conocidos en la técnica. En una realización, el nivel de cirrosis se reduce de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 100 %. En una realización, el nivel de cirrosis se reduce al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos

aproximadamente el 45%, al menos el 50%, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 % en el sujeto.

5 Como se desvela en el presente documento, la enfermedad hepática es una enfermedad hepática metabólica. Como se desvela en el presente documento, la enfermedad hepática es una enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD). La NAFLD se asocia con resistencia a la insulina y síndrome metabólico (obesidad, hiperlipidemia combinada, diabetes mellitus (tipo II) e hipertensión). Se considera que la NAFLD cubre un espectro de actividad de la enfermedad y comienza como acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática).

15 Se ha demostrado que tanto la obesidad como la resistencia a la insulina probablemente desempeñan un papel importante en el proceso de la enfermedad de NAFLD. Además de una mala alimentación, la NAFLD tiene varias otras causas conocidas. Por ejemplo, la NAFLD puede estar causada por ciertos medicamentos, como amiodarona, medicamentos antivirales (por ejemplo, análogos nucleosídicos), aspirina (rara vez como parte del síndrome de Reye en niños), corticosteroides, metotrexato, tamoxifeno o tetraciclina. La NAFLD también se ha relacionado con el consumo de refrescos a través de la presencia de jarabe de maíz con alto contenido de fructosa que puede causar un aumento de la deposición de grasa en el abdomen, aunque el consumo de sacarosa muestra un efecto similar (probablemente debido a su descomposición en fructosa). También se sabe que la genética desempeña un papel, ya que se han identificado dos mutaciones genéticas para esta susceptibilidad.

25 Si no se trata, la NAFLD puede convertirse en esteatohepatitis no alcohólica (NASH), que es la forma más extrema de NAFLD, un estado en el que la esteatosis se combina con inflamación y fibrosis. La NASH se considera una causa importante de cirrosis hepática de etiología desconocida. Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar y/o prevenir la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de ASK1 de fórmula (I) en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de FXR.

30 La fibrosis hepática es la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular, incluido el colágeno, que se produce en la mayoría de los tipos de enfermedades hepáticas crónicas. La fibrosis hepática avanzada puede provocar cirrosis e insuficiencia hepática. Los métodos para medir las histologías hepáticas, tales como los cambios en la extensión de la fibrosis, la hepatitis lobular y la necrosis de puente periportal, son bien conocidos en la técnica.

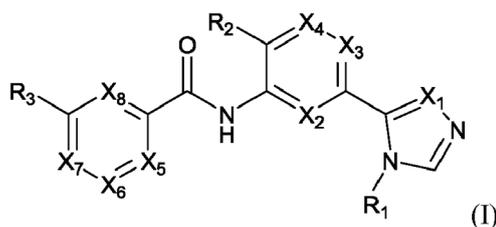
35 En una realización, el nivel de fibrosis hepática, que es la formación de tejido fibroso, fibroide o degeneración fibrosa, se reduce en más de aproximadamente el 90 %. En una realización, el nivel de fibrosis, que es la formación de tejido fibroso, fibroide o degeneración fibrosa, se reduce en al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 5 % o al menos aproximadamente el 2 %.

45 En una realización, los compuestos proporcionados en el presente documento reducen el nivel de fibrogénesis en el hígado. La fibrogénesis hepática es el proceso que conduce a la deposición de un exceso de componentes de la matriz extracelular en el hígado conocido como fibrosis. Se observa en una serie de afecciones como la hepatitis viral crónica B y C, la enfermedad hepática alcohólica, la enfermedad hepática inducida por fármacos, la hemocromatosis, la hepatitis autoinmune, la enfermedad de Wilson, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante, la esquistosomiasis hepática y otras. En una realización, el nivel de fibrogénesis se reduce en más de aproximadamente un 90 %. En una realización, el nivel de fibrogénesis se reduce al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos el 40 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 5 % o al menos el 2 %.

55 **Inhibidores de ASK1**

Los inhibidores de la ASK1 son cualquier compuesto químico o molécula biológica (por ejemplo, una proteína o un anticuerpo) capaz de inactivar la proteína de la quinasa 1 (ASK1) que regula la señal de apoptosis. Los inhibidores de ASK1 para su uso en los métodos descritos en el presente documento son conocidos (véanse, por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2011/0009410, 2013/0197037 y 2014/0018370) y/o se puede identificar por medio de métodos conocidos (véanse, por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2007/0276050 y 2011/0009410).

65 La presente invención proporciona un inhibidor de ASK1 para su uso en combinación con un agonista de FXR en los métodos y composiciones farmacéuticas, teniendo la estructura de fórmula (I):



en la que:

15 R^1 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, oxo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, ariloxi, $-\text{NO}_2$, R^6 , $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^6$, $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}-\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{=O})-\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{=O})_2-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}(\text{=O})_2-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{S}(\text{=O})_2-\text{R}^6$, $-\text{CN}$, y $-\text{O}-\text{R}^6$ y en la que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo y halo; en el que R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquilamida, arilamida, heteroarilamida, $-\text{CN}$, alcoxi inferior, $-\text{CF}_3$, arilo y heteroarilo; o

25 R^6 y R^7 cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo;

R^2 es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi o alquilo opcionalmente sustituido con halo;

30 R^3 es arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados entre alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, oxo, $-\text{NO}_2$, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}-\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}(\text{=O})-\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{=O})_2-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}(\text{=O})_2-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7) y $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{S}(\text{=O})_2-\text{R}^7$, en el alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados de halo, oxo, $-\text{NO}_2$, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^6$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; con la condición de que el resto heteroarilo o heterociclilo incluya al menos un átomo de nitrógeno del anillo;

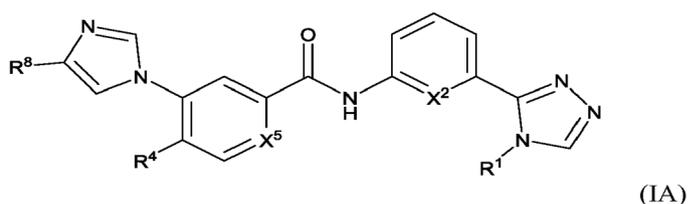
40 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 y X^8 son independientemente $\text{C}(\text{R}^4)$ o N, en la que cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-\text{NO}_2$, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{S}-\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}(\text{=O})-\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{=O})_2-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}(\text{=O})_2-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), o $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{S}(\text{=O})_2-\text{R}^7$, en la que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está además opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados de halo, oxo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^6$; o

X^5 y X^6 o X^6 y X^7 se unen para proporcionar arilo fusionado opcionalmente sustituido o heteroarilo fusionado opcionalmente sustituido; y

50 con la condición de que al menos uno de X^2 , X^3 y X^4 sea $\text{C}(\text{R}^4)$; al menos dos de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sean $\text{C}(\text{R}^4)$; y al menos uno de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sea N;

o una sal, isómero, o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (IA):



en la que:

R¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, oxo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, ariloxi, -NO₂, R⁶, -C(O)-R⁶, -OC(O)-R⁶-C(O)-O-R⁶, C(O)-N(R⁶) (R⁷), -OC(O)-N(R⁶) (R⁷), -S-R⁶, -S(=O)-R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂-N(R⁶) (R⁷), -S(=O)₂-O⁶, -N(R⁶) (R⁷), -N(R⁶)-C(O)-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-O-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁶) (R⁷), -N(R⁶)-S(=O)₂-R⁶, -CN, y -O-R⁶ y en la que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo y halo; en el que R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquilamida, arilamida, heteroarilamida, -CN, alcoxi inferior, -CF₃, arilo y heteroarilo; o

R⁶ y R⁷ cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, oxo, -NO₂, haloalquilo, haloalcoxi, -CN, -OR⁶, -O-C(O)-R⁶, -O-C(O)-N(R⁶) (R⁷), -S-R⁶, -N(R⁶) (R⁷), -S(O)-R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂-N(R⁶) (R⁷), -S(=O)₂-O⁶, -N(R⁶)-C(O)-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-O-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁶) (R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-R⁶, -C(O)-N(R⁶) (R⁷), y -N(R⁶)-S(=O)₂-R⁷, en el que el alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados de halo, oxo, -NO₂, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, -N(R⁶) (R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, -C(O)-N(R⁶) (R⁷), -CN, -O-R⁶ cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; con la condición de que el resto heteroarilo o heterociclilo incluya al menos un átomo de nitrógeno del anillo;

X² y X⁵ son independientemente C (R⁴) o N; y

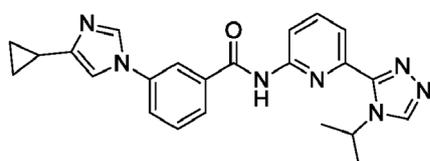
cada R⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NO₂, haloalquilo, haloalcoxi, -CN, -O-R⁶, -S-R⁶, -N(R⁶) (R⁷), -S(=O)-R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂-N(R⁶) (R⁷), -S(=O)₂-O⁶, -N(R⁶)-C(O)-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-O-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁶) (R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, -C(O)-N(R⁶) (R⁷), o -N(R⁶)-S(=O)₂-R⁷, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está además opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados de halo, oxo, -NO₂, -CF₃, -O-CF₃, -N(R⁶) (R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁷, -C(O)-N(R⁶) (R⁷), -CN y -OR⁶;

con la condición de que al menos uno de X² y X⁵ sea N;

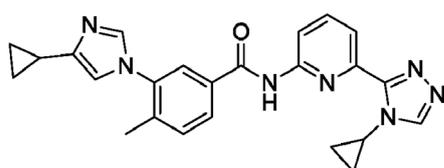
o una sal, isómero, o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de ejemplo de Fórmula (I) y (IA) para su uso en los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento se pueden encontrar en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2011/0009410.

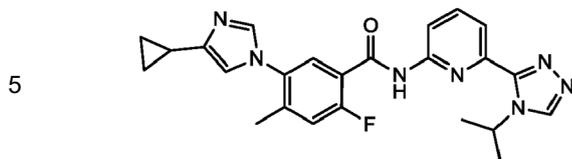
En algunas realizaciones, los inhibidores de ASK 1 son los compuestos descritos en las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2011/0009410, 2013/0197037 y 2014/0018370. En algunas realizaciones, el inhibidor de ASK1 es:



(Compuesto 1),

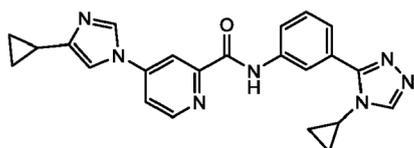


(Compuesto 2),



(Compuesto 3),

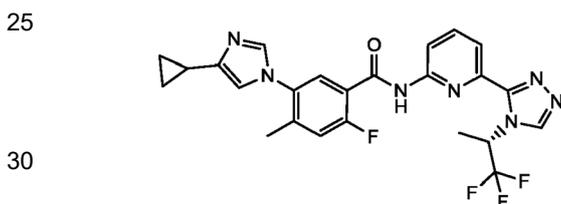
10



(Compuesto 4),

20

o



(Compuesto 5),

30

35

o una sal, isómero, o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos 1, 2, 3, 4 y 5 se pueden sintetizar y caracterizar usando los métodos usados habitualmente o los descritos en las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2011/0009410 y 2013/0197037. En una realización, el inhibidor de ASK1 es el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de ASK1 es el Compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el inhibidor de ASK1 es el Compuesto 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones adicionales, el inhibidor de ASK1 es el Compuesto 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones adicionales, el inhibidor de ASK1 es el Compuesto 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente solicitud pueden estar representados por estructuras o nombres químicos. Además, los compuestos pueden nombrarse utilizando los sistemas de nomenclatura y los símbolos que se reconocen habitualmente en la técnica de la química, incluidos; por ejemplo, ChemBioDraw Ultra 12.0, Chemical Abstract Service (CAS) y la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). A modo de ejemplo, el compuesto 3 también se puede denominar 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida, 5-(4-ciclopropilimidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-[6-(4-propan-2-il-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]benzamida o 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-metilbenzamida. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en el presente documento se nombran utilizando ChemBioDraw Ultra 12.0; por consiguiente, el Compuesto 1 puede denominarse 3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida, el Compuesto 2 puede denominarse 3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-metilbenzamida, el Compuesto 3 puede denominarse 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-metilbenzamida, el Compuesto 4 puede denominarse 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida, y el Compuesto 5 puede denominarse (S)-5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-2-fluoro-4-metil-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida.

Agonista de FXR

65 Se sabe que los receptores farnesoides X se expresan en el hígado, intestino, riñón y tejidos suprarrenales. El FXR activado se traslada al núcleo celular y forma un heterodímero con el receptor retinoide X (RXR). El dímero se une a

elementos de respuesta hormonal en el ADN, lo que causa, entre otros efectos, una supresión del colesterol 7 alfa-hidroxilasa (CYP7A1), la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos biliares del colesterol y la estimulación de la proteína de unión al ácido biliar intestinal (IBABP). Tanto CYP7A1 como IBABP están involucrados en la homeostasis del ácido biliar y el colesterol. Un agonista de FXR para su uso en los métodos y composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento puede ser cualquier compuesto químico o molécula biológica (por ejemplo, una proteína o anticuerpo) capaz de unirse y activar el FXR. Por ejemplo, GW4064 (3-(2,6-diclorofenil)-4-(3'-carboxi-2-cloroetilben-4-il)oximetil-5-isopropilisoxazol) y ácidos biliares tales como ácido quenodesoxicólico (CDCA), ácido litocólico (LCA) y ácido desoxicólico (DCA) se sabe que actúan como agonistas de FXR. Ejemplos adicionales de agonistas de FXR se pueden encontrar en las publicaciones de Estados Unidos n.º 20100184809, 20100210660, 2012 0232116, 20140221659, 20140039007, 20140187633, 20140134262 y 20140057886.

Se ha sugerido que el FXR es un sensor nuclear de ácidos biliares que modula la salida sintética de los ácidos biliares en el hígado y su reciclaje en el intestino (mediante la regulación de las proteínas de unión a los ácidos biliares). Más allá de la fisiología de los ácidos biliares, el FXR puede estar involucrado en la regulación de muchos procesos fisiológicos diversos que son relevantes en la etiología y para el tratamiento de enfermedades tan diversas como los cálculos biliares del colesterol, trastornos metabólicos como la diabetes de tipo II, dislipidemias u obesidad, enfermedades inflamatorias crónicas como enfermedades inflamatorias del intestino o las formas crónicas intrahepáticas de colestasis y muchas otras enfermedades (véase Claudel et al., *Arteriosclerosis, trombosis y biología vascular* 2005 vol. 25, No. 10, 2020-2030; Westin et al., *Mini Review Medicinal Chemistry* 2005 vol.

El FXR regula un patrón complejo de genes de respuesta en el hígado. Los productos genéticos tienen impacto en diversos procesos fisiológicos. En el curso del análisis funcional de FXR, la primera red reguladora que se analizó fue la regulación de la síntesis de ácidos biliares. Mientras que los LXR inducen la enzima clave de la conversión de colesterol en ácidos biliares, Cyp7A1, a través de la inducción del receptor nuclear regulador LRH-1, el FXR reprime la inducción de Cyp7A1 a través de la regulación por aumento del ARNm que codifica la SHP, otro receptor nuclear que es dominante represivo sobre LRH-1. Dado que el FXR se une a los productos finales de esta vía, los ácidos biliares primarios, como el ácido cólico (CA) o el ácido quenodesoxicólico (CDCA), esto puede considerarse como un ejemplo de inhibición por retroalimentación en el nivel de expresión génica (Goodwin et al., *Molecular Cell* 2000, vol. 6 No. 3, 517-526; Lu et al., *Molecular Cell* 2000, vol. 6, No. 3, 507-515). Paralelamente a la represión de la síntesis de ácidos biliares a través de SHP, el FXR induce una serie de los denominados transportadores ABC (para casetes de unión a ATP) que son responsables de la exportación de ácidos biliares tóxicos desde el citosol del hepatocito al canalículo, el pequeño conducto biliar. Esta función hepatoprotectora de FXR se hizo evidente por primera vez con el análisis de ratones defectivos para para FXR Sinai et al., *Cell* 2000, vol. 102, No. 6, 731-744), donde se mostró la subexpresión o sobreexpresión de varios transportadores de ABC en el hígado. Un análisis adicional detallado reveló que la principal bomba excretora de sales biliares BSEP o ABCB11 (Ananthanarayanan et al., *Journal of Biological Chemistry* 2001, vol. 276, No. 31, 28857-28865; Plass et al., *Hepatology* 2002, vol. 35 No. 3, 589-96) así como la enzima clave que participa en la transferencia de lípidos desde las lipoproteínas a los fosfolípidos, PLTP (Urizar et al., *Journal of Biological Chemistry* 2000, vol. 275, No. 50, 39313-39317) y los dos transportadores de membrana canalicular clave para los fosfolípidos, MRP-2 (ABCC4) (Kast et al., *Journal of Biological Chemistry* 2002, vol. 277, No.4, 2908-2915) y MDR-3 (ABCB4) (Huang et al., *Journal of Biological Chemistry* 2003, vol. 278, No. 51, 51085-51090) son objetivos directos para la activación transcripcional dirigida a ligando por el FXR (véase Miyata, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2005, vol. 312, No. 2, 759-766; Rizzo et al., *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders* 2005, vol. 5, No. 3, 289-303.).

Dosificación y administración

Si bien es posible administrar un ingrediente activo de forma aislada, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas o composiciones farmacéuticas como se describe a continuación. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la divulgación comprenden al menos uno de los ingredientes activos, junto con uno o más vehículos aceptables para ellos y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El(los) vehículo(s) tienen que ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Cada uno de los ingredientes activos se pueden formular con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionan de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos pueden contener excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están destinadas a una administración distintas a la oral, serán, en general, isotónicas. Todas las formulaciones contendrán, opcionalmente, excipientes tales como los indicados en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, hidratos de carbono tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varían de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero normalmente es de aproximadamente 7 a 10.

La cantidad terapéuticamente eficaz de ingrediente activo puede ser determinada fácilmente por un clínico experto utilizando estudios de aumento de dosis convencionales. Típicamente, el ingrediente activo se administrará en una dosis de 0,01 miligramos a 2 gramos. En una realización, la dosis será de aproximadamente 10 miligramos a 450

miligramos. En otra realización, la dosis será de aproximadamente 25 a aproximadamente 250 miligramos. En otra realización, la dosis será de aproximadamente 50 o 100 miligramos. En una realización, la dosis será de aproximadamente 100 miligramos. Se contempla que el ingrediente activo puede administrarse una, dos o tres veces al día. Asimismo, el ingrediente activo se puede administrar una o dos veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco semanas o una vez cada seis semanas.

La composición farmacéutica para el ingrediente activo puede incluir aquellas adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha el ingrediente activo con transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos o con ambos y, después, en caso necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede administrarse en forma de un bolo, elixir o pasta. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede administrarse como una inyección subcutánea.

Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos prensados pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante o agente tensioactivo. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o rasurarse y opcionalmente se formulan de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

El ingrediente activo puede administrarse por cualquier vía apropiada para la afección. Las vías adecuadas incluyen las vías oral, rectal, nasal tópica (incluidas bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. En ciertas realizaciones, los ingredientes activos están biodisponibles por vía oral y, por lo tanto, pueden dosificarse por vía oral. En una realización, el paciente es humano.

Cuando se usa en combinación en los métodos desvelados en el presente documento, el inhibidor de ASK1 de fórmula (I) y el agonista de FXR se pueden administrar juntos en una única composición farmacéutica o por separado (ya sea de forma concurrente o secuencial) en más de una composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, el inhibidor de ASK1 de fórmula (I) y el agonista de FXR se administran juntos. En otras realizaciones, el inhibidor de ASK1 de fórmula (I) y el agonista de FXR se administran por separado. En algunos aspectos, el inhibidor de ASK1 de fórmula (I) se administra antes que el agonista de FXR. En algunos aspectos, el agonista de FXR se administra antes que el inhibidor de ASK1. Cuando se administran por separado, el inhibidor de ASK1 y el agonista de FXR se pueden administrar al paciente por la misma o diferentes vías de administración.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación proporcionan una cantidad eficaz de un inhibidor de ASK1 de fórmula (I) y una cantidad eficaz de un agonista de FXR.

Cuando se usa para uso oral se pueden preparar, por ejemplo comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para fabricar comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas, incluida la microencapsulación, para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionan una acción sostenida durante un periodo de tiempo largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o

diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la divulgación contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhidrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como, por ejemplo, sacarosa o sacarina.

Las suspensiones de aceite pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, como por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como, por ejemplo, parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como, por ejemplo, los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como, por ejemplo, ácido ascórbico.

Polvos y gránulos dispersables de la divulgación adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ilustran mediante los divulgados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes adicionales.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales, tales como, por ejemplo, goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos naturales, tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como, por ejemplo, glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden también contener un demulcente un conservante, un aromatizante o un colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, como, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente pueden emplearse aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como, por ejemplo, ácido oleico se pueden usar igualmente en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material transportador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración, tal como la administración oral o la inyección subcutánea. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1.000 mg de material activo compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material transportador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % del total de las composiciones (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que se puede producir la infusión de un volumen adecuada a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h. Cuando se formula para administración subcutánea, la formulación generalmente se administra aproximadamente dos veces al mes durante un período de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro meses.

5 Formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos, que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que se pretenda; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

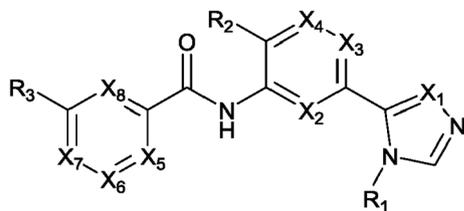
10 Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado de desecado por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Las formulaciones monodosis son las que contienen una dosis o subdosis de unidad diaria, tal como se indica anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas de un principio activo.

15 En una realización, el inhibidor de ASK1 de fórmula (I) y el agonista de FXR pueden administrarse juntos en una formulación de combinación o en composiciones farmacéuticas separadas, donde cada inhibidor puede formularse en cualquier forma de dosificación adecuada. En ciertas realizaciones de los compuestos para uso en métodos de tratamiento y/o prevención de esteatohepatitis no alcohólica (NASH), los métodos comprenden administrar por separado una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de ASK1 de fórmula (I) y un vehículo o
20 excipiente farmacéuticamente aceptable y una composición farmacéutica que comprende un agonista de FXR y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de combinación de acuerdo con la presente divulgación comprenden un inhibidor de ASK1 de fórmula (I) y un agonista de FXR junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones de combinación que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de
25 administración previsto.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de ASK1 para su uso en combinación con un agonista de FXR en un método para tratar y/o prevenir la esteatohepatitis no alcohólica (NASH),

en el que el inhibidor de ASK1 es un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

R^1 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, oxo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilo, arilo, $-NO_2$, R^6 , $-C(O)-R^6$, $-OC(O)-R^6-C(O)-O-R^6$, $C(O)-N(R^6)$ (R^7), $-OC(O)-N(R^6)$ (R^7), $-S-R^6$, $-S(=O)-R^6$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2-N(R^6)$ (R^7), $-S(=O)_2-O-R^6$, $-N(R^6)$ (R^7), $-N(R^6)-C(O)-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-O-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)$ (R^7), $-N(R^6)-S(=O)_2-R^6$, $-CN$, y $-O-R^6$ y en la que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo y halo; en el que R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquilamida, arilamida, heteroarilamida, $-CN$, alcoxi inferior, $-CF_3$, arilo y heteroarilo; o

R^6 y R^7 cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo;

R^2 es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi o alquilo opcionalmente sustituido con halo;

R^3 es arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados entre alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, oxo, $-NO_2$, haloalquilo, haloalcoxi, $-CN$, $-O-R^6$, $-O-C(O)-R^6$, $-O-C(O)-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^6$, $-N(R^6)(R^7)$, $-S(=O)-R^6$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2-N(R^6)(R^7)$, $-S(=O)_2-O-R^6$, $-N(R^6)-C(O)-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-O-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)(R^7)$, $-C(O)-R^6$, $-C(O)-R^6$, $-C(O)-N(R^6)(R^7)$ y $-N(R^6)-S(=O)_2-R^7$, en el alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados de halo, oxo, $-NO_2$, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, $-N(R^6)(R^7)$, $-C(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^6$, $-C(O)-N(R^6)(R^7)$, $-CN$, $-O-R^6$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; con la condición de que el resto heteroarilo o heterociclilo incluya al menos un átomo de nitrógeno del anillo;

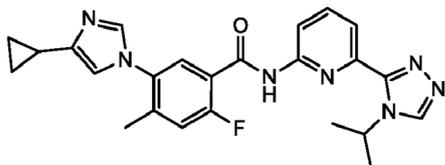
X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 y X^8 son independientemente $C(R^4)$ o N , en la que cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NO_2$, haloalquilo, haloalcoxi, $-CN$, $-O-R^6$, $-S-R^6$, $-N(R^6)$ (R^7), $-S(=O)-R^6$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2-N(R^6)$ (R^7), $-S(=O)_2-O-R^6$, $-N(R^6)-C(O)-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-O-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)$ (R^7), $-C(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^6$, $-C(O)-N(R^6)$ (R^7), o $-N(R^6)-S(=O)_2-R^7$, en la que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está además opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados de halo, oxo, $-NO_2$, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-N(R^6)$ (R^7), $-C(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^7$, $-C(O)-N(R^6)$ (R^7), $-CN$, $-O-R^6$; o

X^5 y X^6 o X^6 y X^7 se unen para proporcionar arilo fusionado opcionalmente sustituido o heteroarilo fusionado opcionalmente sustituido; y

con la condición de que al menos uno de X^2 , X^3 y X^4 sea $C(R^4)$; al menos dos de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sean $C(R^4)$; y al menos uno de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sea N ;

o una sal, isómero, o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un inhibidor de ASK1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor de ASK1 tiene la siguiente estructura:



5

10

3. Un inhibidor de ASK1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el inhibidor de ASK1 y el agonista de FXR se administran juntos.

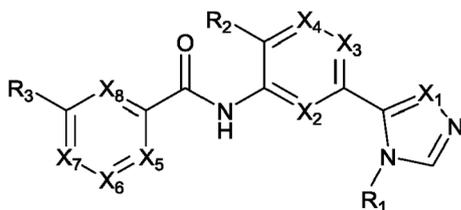
15

4. Un inhibidor de ASK1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el inhibidor de ASK1 y el agonista de FXR se administran por separado.

5. Un agonista de FXR para su uso en combinación con un inhibidor de ASK1 en un método para tratar y/o prevenir la esteatohepatitis no alcohólica (NASH),

20

en el que el inhibidor de ASK1 es un compuesto de fórmula (I):



25

30

(I)

35

en la que:

R^1 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, oxo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, ariloxi, $-\text{NO}_2$, R^6 , $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^6-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^6$, $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}-\text{R}^6$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^6$, $-\text{CN}$, y $-\text{O}-\text{R}^6$ y en la que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo y halo; en el que R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{15} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquilamida, arilamida, heteroarilamida, $-\text{CN}$, alcoxi inferior, $-\text{CF}_3$, arilo y heteroarilo; o

40

45

R^6 y R^7 cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo;

50

R^2 es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi o alquilo opcionalmente sustituido con halo;

R^3 es arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, oxo, $-\text{NO}_2$, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}-\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{ASI QUE})_2-\text{O}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), y $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^7$, en el que el alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados de halo, oxo, $-\text{NO}_2$, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^6$ cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; con la condición de que el resto heteroarilo o heterociclilo incluye al menos un átomo de nitrógeno del anillo;

55

60

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 y X^8 son independientemente $\text{C}(\text{R}^4)$ o N, en la que cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-\text{NO}_2$, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{S}-\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), o $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^7$, en la que el alquilo, cicloalquilo,

65

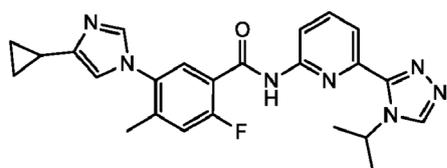
arilo, heteroarilo y heterociclilo está además opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados de halo, oxo, -NO₂, -CF₃, -O-CF₃, -N(R⁶) (R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁷, -C(O)-N(R⁶) (R⁷), -CN, -O-R⁶; o

X⁵ y X⁶ o X⁶ y X⁷ se unen para proporcionar arilo fusionado opcionalmente sustituido o heteroarilo fusionado opcionalmente sustituido; y

con la condición de que al menos uno de X², X³ y X⁴ sea C(R⁴); al menos dos de X⁵, X⁶, X⁷ y X⁸ sean C(R⁴); y al menos uno de X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ y X⁸ sea N;

o una sal, isómero, o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

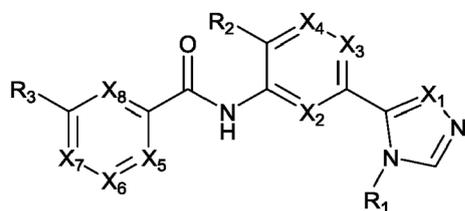
6. Un agonista de FXR para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el inhibidor de ASK1 tiene la siguiente estructura:



7. Un agonista de FXR para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que el inhibidor de ASK1 y el agonista de FXR se administran juntos.

8. Un agonista de FXR para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que el inhibidor de ASK1 y el agonista de FXR se administran por separado.

9. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de ASK1 y un agonista de FXR, en la que el inhibidor de ASK1 es un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

R¹ es alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, oxo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, ariloxi, -NO₂, R⁶, -C(O)-R⁶, -OC(O)-R⁶-C(O)-O-R⁶, C(O)-N(R⁶) (R⁷), -OC(O)-N(R⁶) (R⁷), -S-R⁶, -S(=O)-R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂-N(R⁶) (R⁷), -S(=O)₂-O-R⁶, -N(R⁶) (R⁷), -N(R⁶)-C(O)-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-O-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁶) (R⁷), -N(R⁶)-S(=O)₂-R⁶, -CN, y -O-R⁶ y en la que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo y halo; en el que R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₅, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquilamida, arilamida, heteroarilamida, -CN, alcoxi inferior, -CF₃, arilo y heteroarilo; o

R⁶ y R⁷ cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo;

R² es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi o alquilo opcionalmente sustituido con halo;

R³ es arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados entre alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, oxo, -NO₂, haloalquilo, haloalcoxi, -CN, -O-R⁶, -O-C(O)-R⁶, -O-C(O)-N(R⁶)(R⁷), -S-R⁶, -N(R⁶)(R⁷), -S(=O)-R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂-N(R⁶)(R⁷), -S(=O)₂-O-R⁶, -N(R⁶)-C(O)-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-O-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)(R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-R⁶, -C(O)-N(R⁶)(R⁷) y -N(R⁶)-S(=O)₂-R⁷, en el alquilo,

alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados de halo, oxo, -NO₂, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, -N(R⁶)(R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, -C(O)-N(R⁶)(R⁷), -CN, -O-R⁶, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; con la condición de que el resto heteroarilo o heterociclilo incluya al menos un átomo de nitrógeno del anillo;

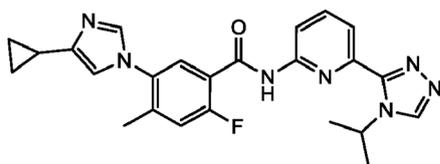
5 X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ y X⁸ son independientemente C(R⁴) o N, en la que cada R⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NO₂, haloalquilo, haloalcoxi, -CN, -O-R⁶, -S-R⁶, -N(R⁶)(R⁷), -S(=O)-R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(R⁶)(R⁷), -S(=O)₂O⁶, -N(R⁶)-C(O)-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-O-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)(R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, -C(O)-N(R⁶)(R⁷), o -N(R⁶)-S(=O)₂-R⁷, en la que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está además opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados de halo, oxo, -NO₂, -CF₃, -O-CF₃, -N(R⁶)(R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁷, -C(O)-N(R⁶)(R⁷), -CN, -O-R⁶; o

10 X⁵ y X⁶ o X⁶ y X⁷ se unen para proporcionar arilo fusionado opcionalmente sustituido o heteroarilo fusionado opcionalmente sustituido; y

15 con la condición de que al menos uno de X², X³ y X⁴ sea C(R⁴); al menos dos de X⁵, X⁶, X⁷ y X⁸ sean C(R⁴); y al menos uno de X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ y X⁸ sea N;

20 o una sal, isómero, o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el inhibidor de ASK1 tiene la siguiente estructura:



30 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35