



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 559 238

(51) Int. Cl.:

A61K 31/423 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01) A61P 9/10 A61P 13/12 (2006.01) A61P 29/00 A61P 43/00 (2006.01) C07D 263/58 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 27.09.2010 E 10818895 (4) (97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: EP 2484361
- (54) Título: Agente para reducir el peso de la grasa visceral
- (30) Prioridad:

28.09.2009 JP 2009222853

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 11.02.2016

(73) Titular/es:

KOWA COMPANY, LTD. (100.0%) 6-29, Nishiki 3-chome Naka-ku Nagoya-shi, Aichi 460-8625, JP

(72) Inventor/es:

TAKIZAWA, TOSHIAKI y MURAKAMI, KENTARO

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

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

DESCRIPCIÓN

Agente para reducir el peso de la grasa visceral

5 [Campo de la invención]

10

15

40

45

50

55

60

La presente invención se relaciona con un agente para promover la producción de FGF21 (al que de aquí en adelante se puede hacer referencia como un "agente promotor de la producción de FGF21"), un agente para reducir el peso de la grasa visceral (al que de aquí en adelante se puede hacer referencia como un "agente reductor del peso de la grasa visceral") y un agente preventivo y/o terapéutico para la obesidad de grasa visceral, conteniendo cada uno de los agentes, como principio activo, un compuesto de la reivindicación 1 que activa selectivamente el receptor activado por el proliferador de peroxisomas de tipo α (PPAR α).

[Antecedentes de la invención]

PPAR es un receptor perteneciente a la familia de los receptores nucleares. PPAR se une a sitios específicos (elementos de respuesta al proliferador de peroxisomas, PPRE) de un gen diana y regula positiva o negativamente la transcripción del gen. Como es sabido, este receptor tiene tres subtipos $(\alpha, \gamma, \gamma, \delta)$ (Documento no de patente 1).

20 De estos subtipos, PPARα se expresa principalmente en el hígado. Cuando se activa PPARα, se suprime la producción de apoC-III, que es una proteína inhibidora de la lipoproteína lipasa (LPL), y a continuación se activa la LPL, para dar lugar a lipolisis.

Los agonistas hasta ahora conocidos de PPAR α incluyen ácidos grasos insaturados y fármacos de fibrato, tales como fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozilo (Documento no de patente 2). Tal como también se ha reportado, dicho agonista de PPAR α activa la acetil-CoA carboxilasa (ACC) o la carnitina palmitoil-transferasa 1 (CPT-1), que está implicada en la β -oxidación de un ácido graso.

Mientras tanto, hasta ahora, se ha visto que están presentes 22 factores de crecimiento fibroblástico (FGF) en humanos, en base a la homología de secuencia de aminoácidos (Documento de patente 1). Como es sabido, dicho FGF no sólo actúa sobre el crecimiento de los fibroblastos, sino que también está profundamente implicado en una variedad de fenómenos biológicos, incluyendo la morfogénesis, la angiogénesis, la tumorigénesis, la cicatrización de heridas, el mantenimiento de la supervivencia neuronal y la regulación metabólica (Documentos no de patente 3 y 4). En asociación con la identificación del FGF21 humano por Nishimura et al. (Documento no de patente 5), se ha reportado que FGF21 promueve la lipolisis, suprime la acumulación de grasa y mejora la hipercolesterolemia, la diabetes (hiperglucemia, resistencia a la insulina) o la obesidad (Documento no de patente 6).

Ito et al. inhibieron la función de FGF21 en el pez cebra y analizaron el fenotipo resultante. Como resultado, vieron que los eritrocitos se pierden o disminuyen en el pez cebra con FGF21 inhibido, y que la pérdida o disminución de eritrocitos se atribuye a inhibición de la diferenciación de las células madre hematopoyéticas en células eritroidesmieloides (Documento no de patente 7). También vieron que la inhibición de la función de FGF21 en el pez cebra puede promover la diferenciación de las células madre hematopoyéticas en células linfoides.

Por lo tanto, se considera que FGF21 es capaz de controlar la diferenciación de las células madre hematopoyéticas en células eritroides-mieloides (*v.g.*, eritrocitos, megacariocitos, eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos y células dendríticas) o en células linfoides (*v.g.*, células T, células B y células NK). Tal como se ha reportado, una substancia que regule la expresión o la función de FGF21 tiene la capacidad de regular la diferenciación de las células madre hematopoyéticas en células eritroides-mieloides o en células linfoides, y la substancia es útil para, por ejemplo, el desarrollo de un reactivo de laboratorio o de un fármaco para una enfermedad causada por células sanguíneas anormales (*v.g.*, enfermedad hematopoyética, enfermedad inmune o enfermedad alérgica) (Documento de patente 1).

El fenofibrato, que es un agonista de PPAR α , es conocido como una substancia que promueve la producción de FGF21. Tal como se ha reportado, cuando se administra un fármaco de fenofibrato a un paciente con hipertrigliceridemia durante dos semanas, el nivel sérico de FGF21 aumenta en un 28% (Documento no de patente 8). Con objeto de hacer que el fenofibrato exhiba el efecto de reducción del peso de la grasa visceral, se necesitaría la administración de una dosis mayor de fenofibrato. Sin embargo, tal como se ha reportado, cuando se administra una dosis elevada de fenofibrato a un modelo de rata, se producen sucesos adversos (v.g., reducción de la hemoglobina o necrosis de las células hepáticas) en el modelo (Documento no de patente 9). Por lo tanto, se impone una limitación sobre la administración a dosis altas de fenofibrato. Ciertamente, ningún estudio clínico ha reportado que la administración de fenofibrato reduzca el peso de la grasa visceral.

En los últimos años, se han reportado compuestos que activan de una manera potente y selectiva el PPARa, en

comparación con los fármacos de fibrato (Documentos de patente 2 a 11). Sin embargo, no se ha reportado que dichos compuestos promuevan la producción de FGF21, ni que los compuestos exhiban el efecto de reducción del peso de la grasa visceral.

5 Hasta ahora, los métodos conocidos en la técnica para aumentar de manera marcada el nivel de FGF21 en sangre incluyen sólo la inyección de proteína FGF21 (Documento no de patente 10), la incorporación del gen FGF21 (Documento no de patente 11) y la activación de CREB-H (es decir, otro factor de transcripción que promueve la expresión de FGF21) por transferencia génica (Documento no de patente 12). Sin embargo, aún no se ha establecido la seguridad de dicho método. En particular, cuando se aplica a humanos la incorporación del gen FGF21 o del gen CREB-H, que requiere el empleo de un vector, se considera que se producen efectos colaterales 10 adversos con una gran probabilidad.

Los tipos de obesidad incluyen la obesidad de grasa subcutánea (acumulación subcutánea de grasa), la obesidad de grasa visceral (acumulación de grasa alrededor de los órganos internos) y la obesidad oculta (aspecto físico normal, pero un alto porcentaje de grasa corporal). En particular, la obesidad de grasa visceral puede causar un síndrome metabólico, y puede conllevar un riesgo de desarrollo de enfermedades graves. Por lo tanto, un compuesto que exhiba el efecto de reducción del peso de la grasa visceral puede ser útil como agente preventivo o terapéutico para la obesidad (en particular, la obesidad de grasa visceral) o el síndrome metabólico. Por ello, ha surgido una demanda en cuanto a un agente reductor del peso de la grasa visceral que no tenga efectos colaterales.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

15

20

30

35

50

55

60

25 Documento de patente 1: Solicitud de Patente Japonesa de Dominio Público (kokai) Nº 2006-246823

Documento de patente 2: WO 2005/023777

Documento de patente 3: WO 2009/080248

Documento de patente 4: WO 2009/047240

Documento de patente 5: WO 2008/006043

Documento de patente 6: WO 2006/049232 Documento de patente 7: WO 2006/033891

Documento de patente 8: WO 2005/009942

Documento de patente 9: WO 2004/103997 Documento de patente 10: WO 2005/097784

Documento de patente 11: WO 2003/043997

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: J. Lipid Research 37, 907-925 (1996)

40 Documento no de patente 2: Trends in Endoclinology Metabolism 15, 324-330 (2004)

Documento no de patente 3: Genome Biol. 21, REVIEW, 3005 (2001)

Documento no de patente 4: Trends Genet. 20, 563-569 (2004)

Documento no de patente 5: Biochim. Biophys. Acta, 1492, 203-206 (2000)

Documento no de patente 6: Biodrugs, 22 (1), 37-44 (2008)

Documento no de patente 7: EMBO Rep. 7, 649-54 (2006) 45

Documento no de patente 8: Cell Metabolism, 8, 169-174 (2008)

Documento no de patente 9: J. Pharmacol. Ther. 23, 15-36 (1995)

Documento no de patente 10: Diabetes, 58, 250-259 (2009)

Documento no de patente 11: J. Clin. Invest. 115, 1627-1635 (2005)

Documento no de patente 12: Diabetes 52 (Supl. 1), S-157 (2009)

The 24th Annual Meeting of Japan Diabetes Society, Abstract, 2009

[Resumen de la invención]

[Problemas que la invención ha de resolver]

Es un objeto de la presente invención proporcionar un fármaco que tenga pocos efectos colaterales, que promueva la producción de FGF21, que reduzca el peso de la grasa visceral y que sea útil para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad de grasa visceral.

[Medios para resolver los problemas]

5

10

15

20

25

30

35

40

45

En vista de lo que antecede, los presentes inventores han realizado amplios estudios y, como resultado de ellos, han visto que un derivado del ácido fenoxiacético representado por la fórmula (1) que se describe a continuación o una sal del mismo que se desvela en el Documento de patente 2, y que resulta activar selectivamente el PPAR α y ser útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para, por ejemplo, la hiperlipidemia, la arteriosclerosis, la diabetes, las complicaciones diabéticas (v.g., la nefropatía diabética), la inflamación o las enfermedades cardíacas en mamíferos (incluidos los humanos) sin provocar un aumento en el peso corporal u obesidad, aumenta significativamente el nivel plasmático de FGF21 y exhibe un excelente efecto de reducción del peso de la grasa visceral. La presente invención ha sido llevada a cabo en base a este descubrimiento.

La presente invención se relaciona con un compuesto seleccionado entre ácido (R) 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico (R) 2-[3-[[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2ácido fenoxietil]aminometil]fenoxi]butírico, una sal del mismo o un solvato del compuesto o de la sal, para uso en la prevención y/o el tratamiento de la obesidad de grasa visceral, así como con una composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento y/o prevención de la obesidad de grasa visceral, teniendo la composición un compuesto seleccionado entre ácido (R) 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4metoxifenoxi)propillaminometillfenoxilbutírico ácido (R)²-[3-[[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2fenoxietil]aminometil]fenoxi]butírico, una sal del mismo o un solvato del compuesto o de la sal.

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona un agente promotor de la producción de FGF21 que contiene, como principio activo, un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):

$$R^{3a}$$
 N
 N
 N
 N
 $CH_2)_n$
 R^{4a}
 R^{4a}

(donde cada uno de R^1 y R^2 , que pueden ser idénticos o diferentes unos de otros, representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo; cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} , que pueden ser idénticos o diferentes unos de otros, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi C_{1-4} , un grupo alquilcarboniloxi C_{1-4} , un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-4} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , o R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilendioxi; X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o R^{4a} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilendioxi; X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquilo R^{4a} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilendioxi; X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquilo R^{4a} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo R^{4a} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilendioxi; X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquilo R^{4a} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilendioxi; X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquilo R^{4a} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo R^{4a} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilendioxi; X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquilo R^{4a} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilendioxi; X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquilo R^{4a} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilendioxi; X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquilo R^{4a} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo R^{4a} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo R^{4a} y R^{4b} y R^{4b} pueden unirse entre sí para formar un grupo alquilo R^{4a} y R^{4b} y R

La presente divulgación también proporciona un agente reductor del peso de la grasa visceral que contiene, como principio activo, un compuesto representado por la fórmula (1), una sal del compuesto o un solvato del compuesto o de la sal.

La presente divulgación también proporciona un agente preventivo y/o terapéutico para la obesidad que contiene, como principio activo, un compuesto representado por la fórmula (1), una sal del compuesto o un solvato del compuesto o de la sal. Más específicamente, la presente divulgación proporciona un agente preventivo y/o terapéutico para la obesidad de grasa visceral que contiene, como principio activo, un compuesto representado por la fórmula (1), una sal del compuesto o un solvato del compuesto o de la sal.

La presente divulgación también proporciona un agente preventivo y/o terapéutico para el síndrome metabólico que contiene, como principio activo, un compuesto representado por la fórmula (1), una sal del compuesto o un solvato

del compuesto o de la sal.

5

10

15

20

25

40

45

50

55

60

La presente divulgación también proporciona un método para uso en la promoción de la producción de FGF21, caracterizado por administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula (1), de una sal del compuesto o de un solvato del compuesto o de la sal.

La presente divulgación también proporciona un método para uso en la reducción del peso de la grasa visceral, caracterizado por administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula (1), de una sal del compuesto o de un solvato del compuesto o de la sal.

La presente divulgación también proporciona un método para uso en la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, caracterizado por administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula (1), de una sal del compuesto o de un solvato del compuesto o de la sal. Más específicamente, la presente divulgación proporciona un método para uso en la prevención y/o el tratamiento de la obesidad de grasa visceral, caracterizado por administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula (1), de una sal del compuesto o de un solvato del compuesto o de la sal.

La presente divulgación también proporciona un método para uso en la prevención y/o el tratamiento del síndrome metabólico, caracterizado por administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula (1), de una sal del compuesto o de un solvato del compuesto o de la sal.

La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (1), de una sal del compuesto o de un solvato del compuesto o de la sal en la producción de un agente promotor de la producción de FGF21.

La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (1), de una sal del compuesto o de un solvato del compuesto o de la sal en la producción de un agente reductor del peso de la grasa visceral.

30 La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (1), de una sal del compuesto o de un solvato del compuesto o de la sal en la producción de un agente preventivo y/o terapéutico para la obesidad. Más específicamente, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (1), de una sal del compuesto o de un solvato del compuesto o de la sal en la producción de un agente preventivo y/o terapéutico para la obesidad de grasa visceral.
35

La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (1), de una sal del compuesto o de un solvato del compuesto o de la sal en la producción de un agente preventivo y/o terapéutico para el síndrome metabólico. La presente divulgación también proporciona un compuesto representado por la fórmula (1), una sal del compuesto o un solvato del compuesto o de la sal para promover la producción de FGF21.

La presente divulgación también proporciona un compuesto representado por la fórmula (1), una sal del compuesto o un solvato del compuesto o de la sal para la reducción del peso de la grasa visceral.

La presente divulgación también proporciona un compuesto representado por la fórmula (1), una sal del compuesto o un solvato del compuesto o de la sal para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad (más específicamente, la obesidad de grasa visceral).

La presente divulgación también proporciona un compuesto representado por la fórmula (1), una sal del compuesto o un solvato del compuesto o de la sal para la prevención y/o el tratamiento del síndrome metabólico.

[Efectos de la invención]

El fármaco de la presente invención exhibe excelentes efectos de promoción de la producción de FGF21 y de reducción del peso de la grasa visceral, así como una gran seguridad. Por lo tanto, el fármaco es útil para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad de grasa visceral.

[Breve descripción de los dibujos]

[Fig. 1] La Fig. 1 muestra el efecto del compuesto A o del fenofibrato sobre el nivel de triglicéridos (TG) en plasma.

[Fig. 2] La Fig. 2 muestra el efecto del compuesto A o del fenofibrato sobre el nivel de FGF21 en plasma. [Fig. 3] La Fig. 3 muestra la correlación entre el nivel de FGF21 en plasma y el nivel de triglicéridos (TG) en plasma en el caso de la administración de compuesto A o fenofibrato.

ES 2 559 238 T3

[Fig. 4] La Fig. 4 muestra el efecto del compuesto A o del fenofibrato sobre el peso de la grasa epididimal.

[Modos de realización de la invención]

25

40

55

- Como ejemplos del átomo de halógeno representado por R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b} en la fórmula (1), se incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo. De éstos, se prefieren en particular un átomo de flúor y un átomo de cloro.
- Como ejemplos del grupo alquilo C₁₋₄ representado por R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b} o R⁵, se incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo y un grupo butilo. De éstos, se prefiere en particular un grupo metilo.
 - Como ejemplos del grupo alcoxi C₁₋₄ representado por R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b}, se incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi y un grupo butoxi. De éstos, se prefiere en particular un grupo metoxi.
- 15 Como ejemplos del grupo alquilcarboniloxi C₁₋₄ representado por R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b}, se incluyen un grupo metilcarboniloxi, un grupo etilcarboniloxi, un grupo n-propilcarboniloxi, un grupo isopropilcarboniloxi y un grupo butilcarboniloxi. De éstos, se prefiere en particular un grupo metilcarboniloxi.
- Como ejemplos del grupo di(alquil C_{1-4})amino representado por R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} o R^{4b} , se incluyen un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino y un grupo disopropilamino. De éstos, se prefiere en particular un grupo dimetilamino.
 - Como ejemplos del grupo alquilsulfoniloxi C_{1-4} representado por R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} o R^{4b} , se incluyen un grupo metilsulfoniloxi y un grupo etilsulfoniloxi. De éstos, se prefiere en particular un grupo metilsulfoniloxi.
 - Como ejemplos del grupo alquilsulfonilo C₁₋₄ representado por R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b} o R⁵, se incluyen un grupo metilsulfonilo y un grupo etilsulfonilo. De éstos, se prefiere en particular un grupo metilsulfonilo.
- Como ejemplos del grupo alquilsulfinilo C_{1-4} representado por R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} o R^{4b} , se incluyen un grupo metilsulfinilo y un grupo etilsulfinilo. De éstos, se prefiere en particular un grupo metilsulfinilo.
 - Como ejemplos del grupo alquiltío C_{1-4} representado por R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} o R^{4b} , se incluyen un grupo metiltío y un grupo etiltío. De éstos, se prefiere en particular un grupo metiltío.
- Como ejemplos del grupo alquilendioxi formado por unión de R^{3a} y R^{3b} o unión de R^{4a} y R^{4b}, se incluyen un grupo metilendioxi y un grupo etilendioxi. De éstos, se prefiere en particular un grupo metilendioxi.
 - Como ejemplos del grupo alquiloxicarbonilo C_{1-4} representado por R^5 , se incluyen un grupo metiloxicarbonilo y un grupo etiloxicarbonilo. De éstos, se prefiere en particular un grupo metiloxicarbonilo.
 - Se prefiere en particular cuando R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno o grupos metilo, o cuando R¹ y R² son un grupo metilo y un átomo de hidrógeno, respectivamente, o son un grupo etilo y un átomo de hidrógeno, respectivamente.
- X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N-R⁵, y es preferiblemente un átomo de oxígeno. Y representa un átomo de oxígeno, S(O)_I, un grupo carbonilo, un grupo carbonilamino, un grupo aminocarbonilo, un grupo sulfonilamino, un grupo aminosulfonilo o un grupo NH, y es preferiblemente un átomo de oxígeno. Z representa CH o N, y es preferiblemente CH. En la fórmula (1), I es un número de 0 a 2 (preferiblemente 2), n es un número de 1 a 6 (preferiblemente un número de 1 a 3) y m es un número de 2 a 6 (preferiblemente de 2 a 4, en particular preferiblemente 2 ó 3).
 - Los compuestos de la presente invención son ácido (R) 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico o ácido (R) 2-[3-[[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]butírico.
 - El compuesto de la presente divulgación representado por la fórmula (1), así como los compuestos de la reivindicación 1, pueden ser producidos mediante, por ejemplo, el método descrito en WO 2005/023777.
- La presente invención puede emplear una sal o un solvato del compuesto. La sal o el solvato pueden ser producidos por un método habitual.
 - No se impone ninguna limitación en particular sobre la sal del compuesto de la presente invención siempre que se trate de una sal farmacéuticamente aceptable. Como ejemplos de la sal, se incluyen sales de metales alcalinos,

tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales de bases orgánicas, tales como sal de amonio y sal de trialquilamina; sales de ácidos minerales, tales como clorhidrato y sulfato; y sales de ácidos orgánicos, tales como acetato.

5 Como ejemplos del solvato del compuesto de la presente invención o de la sal del compuesto, se incluyen un hidrato y un solvato alcohólico (*v.g.*, solvato etanólico).

El compuesto de la presente divulgación representado por la fórmula (1) tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, tiene isómeros ópticos (isómero R e isómero S). La presente invención incluye todos los isómeros ópticos.

Tal como se describe en los Ejemplos que se facilitan más adelante, el compuesto de la invención exhibía el efecto de una marcada reducción en el nivel plasmático de triglicéridos y el efecto de un significativo aumento en el nivel plasmático de FGF21 en un sistema de evaluación que empleaba ratones KK-Ay o ratas Zucker obesas hiperlipémicas con obesidad debida a un consumo excesivo de alimento. Además, el compuesto reducía significativamente el peso de la grasa visceral. Por lo tanto, el fármaco de la presente invención es útil para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad de grasa visceral.

El compuesto de la presente invención, una sal del compuesto o un solvato del compuesto o de la sal pueden ser preparados, por sí mismos o en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable, en una variedad de formas de dosificación, incluyendo tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, lociones, ungüentos, inyecciones y supositorios. Dicho producto farmacológico puede ser producido por cualquier método conocido. Por ejemplo, cuando se presenta el compuesto en forma de un producto peroral, el producto puede ser producido formulando apropiadamente el compuesto en combinación con, por ejemplo, un solubilizador (v.g., goma de tragacanto, goma arábiga, éster de sacarosa y ácido graso, lecitina, aceite de oliva, aceite de soja o PEG 400), un excipiente (v.g., almidón, manitol o lactosa), un ligante (v.g., carboximetilcelulosa sodio o hidroxipropilcelulosa), un desintegrante (v.g., celulosa cristalina o carboximetilcelulosa calcio), un lubricante (v.g., talco o estearato de magnesio) o un agente mejorador de la fluidez (v.g., anhídrido silícico ligero).

El compuesto de la presente invención, una sal del compuesto o un solvato del compuesto o de la sal son administrados oral o parenteralmente. La dosis del fármaco de la presente invención puede variar con el peso corporal, la edad, el sexo, los síntomas, etc. del paciente que lo necesite. En general, la dosis diaria de compuesto (1) para un adulto es de 0,01 a 1.000 mg, preferiblemente de 0,1 a 100 mg. Preferiblemente, la dosis diaria es administrada de forma dividida (de una a tres veces al día).

35 [Ejemplos]

45

60

10

15

La presente invención será a continuación descrita con más detalle por medio de ejemplos, los cuales no han de ser considerados como limitantes de la invención a los mismos.

40 Ejemplo 1 Efectos sobre rata Zucker obesa

Esta prueba empleaba ácido (R) 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico (al que de aquí en adelante se hará referencia como "compuesto A"), el cual es una substancia ópticamente activa del compuesto desvelado en el Ejemplo 14 del Documento de patente 2. Se administró compuesto A o fenofibrato a ratas Zucker obesas y se determinaron los efectos del compuesto sobre el nivel plasmático de triglicéridos (TG), el nivel plasmático de FGF21 y el peso de la grasa epididimal mediante los métodos descritos a continuación.

- 1. Animal de ensayo y ambiente de mantenimiento
- 50 Se compraron ratas Zucker obesas hiperlipémicas con obesidad debida a una excesiva ingesta de alimentos (Crlj: ZUC-Lepr<fa> Genotipo: fa/fa) y ratas Zucker delgadas sin obesidad (Crlj: ZUC-Lepr<fa> Genotipo: fa/+ o +/+) a Charles River Laboratories Japan Inc. (ocho semanas de edad al realizar la prueba).
- A lo largo de todo el período de la prueba, se mantuvo a las ratas en una jaula de mantenimiento (ciclo de luzobscuridad (período de luz por iluminación interior: de 7:00 a.m. a 7:00 p.m.), temperatura: 23 ± 3°C, humedad: 55 ± 15%) en condiciones de disposición de alimento sólido (CE-2, producto de Oriental Yeast Co., Ltd.) y agua del grifo ad libitum.

2. Preparación de los fármacos

Se suspendió cada uno del compuesto A y el fenofibrato en una solución acuosa al 0,5% en masa de metilcelulosa (Metolose (marca registrada), SM-400, producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), de tal forma que la dosis de la solución acuosa quedara ajustada a 2 ml/kg. Se refrigeró la suspensión resultante en una botella protegida de la luz

a 4°C y se realizó la preparación de los fármacos cada siete días.

3. Método de ensayo

Se dividió a las ratas en los cuatro grupos siguientes (seis ratas por grupo) de tal forma que los pesos corporales, los niveles de colesterol total en plasma y los niveles de triglicéridos en plasma quedaran promediados en los grupos: un primer grupo (control), un segundo grupo (administración de compuesto A (1 mg/kg)), un tercer grupo (administración de compuesto A (3 mg/kg)) y un cuarto grupo (administración de fenofibrato (300 mg/kg)). Se empleó un grupo de cinco ratas Zucker delgadas como grupo de control negativo.

Se administró oralmente cada fármaco una vez al día (por la mañana) continuamente durante 14 días. Se administró oralmente una solución acuosa al 0,5% en masa de metilcelulosa (2 ml/kg) a las ratas del primer grupo (control).

El día 14 tras el inicio de la administración, se recogió sangre después de un ayuno de cuatro horas desde la administración y se midieron el nivel de triglicéridos en plasma y el nivel de FGF21 en plasma por un método enzimático y ELISA (Kit ELISA para el FGF-21 Humano, producto de Biovender), respectivamente. El día siguiente a la recogida de sangre, se realizó una laparotomía bajo anestesia y se extirpó entonces y se pesó la grasa epididimal. El peso de la grasa epididimal guarda una gran correlación con el peso total de la grasa visceral y, por lo tanto, se emplea como indicador para evaluar el efecto de un fármaco sobre el peso de la grasa visceral (FASEB J. 20, 1203-1205 (2006)).

4. Análisis estadístico y método de procesamiento de datos

Se representaron los resultados como los valores medios \pm la desviación estándar. Se llevó a cabo la comparación entre el grupo control y el grupo de ratas Zucker delgadas por medio de la prueba t de Student no pareada, y se llevó a cabo la comparación entre el grupo control y cada grupo de administración de fármaco por medio de la prueba de comparación múltiple de Dunnett o la prueba de comparación múltiple de Tukey (se consideró una diferencia significativa para p < 0.05).

30 5. Resultados de la prueba

35

55

60

La Fig. 1 muestra los datos del nivel de triglicéridos en plasma. Los datos que aparecen en el eje horizontal corresponden, de izquierda a derecha, al primer grupo (control), segundo grupo (administración de compuesto A (1 mg/kg)), tercer grupo (administración de compuesto A (3 mg/kg)), cuarto grupo (administración de fenofibrato (300 mg/kg)) y grupo de control negativo (rata Zucker delgada). En la Fig. 1, el símbolo "*" representa una diferencia significativa (p < 0,05) y el símbolo "#" representa una diferencia significativa (p < 0,001).

Tal como se muestra en la Fig. 1, el nivel de triglicéridos en plasma en el tercer grupo era significativamente (p < 0,05) inferior al del grupo control, es decir, que el compuesto A exhibía claramente el efecto de reducción del nivel de triglicéridos en plasma. Por el contrario, el nivel de triglicéridos en plasma en el cuarto grupo era sólo ligeramente inferior al del grupo control.

La Fig. 2 muestra los datos del nivel de FGF21 en plasma. Los datos que aparecen en el eje horizontal corresponden, de izquierda a derecha, al primer grupo (control), segundo grupo (administración de compuesto A (1 mg/kg)), tercer grupo (administración de compuesto A (3 mg/kg)), cuarto grupo (administración de fenofibrato (300 mg/kg)) y grupo de control negativo (rata Zucker delgada). En la Fig. 2, el símbolo "***" representa una diferencia significativa (p < 0.001).

Tal como se muestra en la Fig. 2, el nivel de FGF21 en plasma en el tercer grupo era significativamente (p < 0,001) superior al del grupo control, es decir, que el compuesto A exhibía claramente el efecto de promoción de la producción de FGF21 plasmático. Por el contrario, el nivel de FGF21 en plasma en el cuarto grupo era sólo ligeramente superior al del grupo control (P = 0,2).

La Fig. 3 muestra la correlación entre el nivel de triglicéridos en plasma y el nivel de FGF21 en plasma. Tal como se muestra en la Fig. 3, se observa una correlación negativa significativa entre ellos.

Los datos antes mencionados indican que, en el presente modelo animal, el compuesto A exhibe el efecto de reducción del nivel de TG en plasma y el efecto de aumento marcado de la expresión de FGF21 (es decir, un nuevo factor mejorador del metabolismo de la glucosa/de los lípidos), y sugieren que el compuesto A puede mejorar el metabolismo de los lípidos incluso en condiciones patológicas con un metabolismo anormalmente alto de los lípidos aumentando el nivel plasmático de FGF21.

La Fig. 4 muestra los resultados de la medición del peso de la grasa epididimal, que es un indicador del peso de la

grasa visceral. Tal como se muestra en la Fig. 4, el peso de la grasa epididimal en el grupo de la administración de compuesto A (3 mg/kg) era inferior de una manera considerable y estadísticamente significativa al del grupo control (*: p < 0,05). Durante el período de la administración del compuesto A, no se observaron en particular sucesos adversos. Por el contrario, el fenofibrato exhibía sólo un ligero efecto sobre el peso de la grasa epididimal, y no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el peso de la grasa epididimal en el grupo de la administración de fenofibrato y el del grupo control. Tal como se ha reportado, cuando se administra fenofibrato a ratas a una dosis de 30 mg/kg o más, se producen diversos sucesos adversos en las ratas (Documento no de patente 9). En las ratas del grupo de la administración de fenofibrato (300 mg/kg), se mantuvo una ingesta de alimento igual a la de las ratas del grupo control durante 10 días después de la administración. Sin embargo, de 11 días a 14 días después de la administración, se redujo la ingesta de alimento en un 14% en las ratas del grupo de la administración de fenofibrato, lo que hizo plantearse la toxicidad del fenofibrato. Incluso en tal situación, el peso de la grasa tendía a disminuir sólo ligeramente.

Los datos antes mencionados indican que el compuesto A aumenta marcadamente la producción de FGF21 y, por lo tanto, reduce potentemente el peso de la grasa visceral. Además, los datos indican que estos efectos del compuesto A eran claramente superiores a los del fenofibrato (es decir, un fibrato existente y el agonista de PPARa más excelente) y que el compuesto A exhibe una gran seguridad.

Ejemplo 2 Efecto reductor del peso de la grasa visceral sobre ratones KK-Ay

Esta prueba empleaba compuesto A, así como ácido (R) 2-[3-[[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]butírico (al que de aquí en adelante se hará referencia como "compuesto B"), el cual es una substancia ópticamente activa del compuesto desvelado en el Ejemplo 229 del Documento de patente 2. Se administró compuesto A, compuesto B o fenofibrato a ratones KK-Ay y se determinaron los efectos del compuesto sobre el peso de la grasa epididimal y el peso de la grasa mesentérica mediante los métodos que se describen a continuación.

- 1. Animal de ensayo y ambiente de mantenimiento
- 30 Método: Se compraron ratones KK-Ay macho (KK-Ay/TaJcl) a Clea Japan, Inc. (10 semanas de edad al realizar la prueba). Se administró oralmente cada compuesto a los ratones una vez al día durante cuatro semanas. A lo largo de todo el período de ensayo, los ratones fueron mantenidos en una jaula de mantenimiento (ciclo de luz-obscuridad (período de luz por iluminación interior: de 7:00 a.m. a 7:00 p.m.), temperatura: 23 ± 3°C, humedad: 55 ± 15%) en condiciones de disposición de alimento sólido (CE-2, producto de Oriental Yeast Co., Ltd.) y agua del grifo *ad libitum*.

2. Preparación de los fármacos

Se suspendieron el compuesto A, el compuesto B y fenofibrato cada uno en una solución acuosa al 0,5% en masa de metilcelulosa (Metolose (marca registrada), SM-400, producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), de tal forma que la dosis de la solución acuosa quedara ajustada a 5 ml/kg. Se refrigeró la suspensión resultante en una botella protegida de la luz a 4°C y se llevó a cabo la preparación de los fármacos cada siete días.

3. Método de ensayo

10

15

20

25

55

60

- Se dividió a los animales en los cuatro grupos siguientes (seis animales por grupo): un primer grupo (control), un segundo grupo (administración de compuesto A (1 mg/kg)), un tercer grupo (administración de compuesto B (3 mg/kg)) y un cuarto grupo (administración de fenofibrato (300 mg/kg)).
- Se administró oralmente cada fármaco una vez al día (por la mañana) durante 35 días. Se administró oralmente una solución acuosa al 0,5% en masa de metilcelulosa (5 ml/kg) a los animales del primer grupo (control).

Tras completarse la administración, se extirparon y pesaron la grasa epididimal y la grasa mesentérica.

4. Análisis estadístico y método de procesamiento de datos

Se representaron los resultados como porcentaje de reducción (valor medio) en el peso de la grasa en cada grupo de administración de compuesto con respecto al grupo control.

5. Resultados de ensayo

La Tabla 1 muestra los resultados. En el grupo de la administración de compuesto A (1 mg/kg) o el grupo de la administración de compuesto B (3 mg/kg), se observó un efecto más potente de reducción del peso de la grasa, en comparación con el grupo de la administración de fenofibrato (300 mg/kg). Durante el período de administración de

ES 2 559 238 T3

compuesto A o compuesto B, no se observaron en particular sucesos adversos.

[Tabla 1]

Efecto reductor del peso de la grasa en ratones del modelo de obesidad (ratones KK-Ay)			
Compuesto (dosis)	Compuesto A (1 mg/kg)	Compuesto B (3 mg/kg)	Fenofibrato (300 mg/kg)
Peso de la grasa epididimal	27%	-	15%
Peso de la grasa mesentérica	20%	17%	13%
-: No medido			

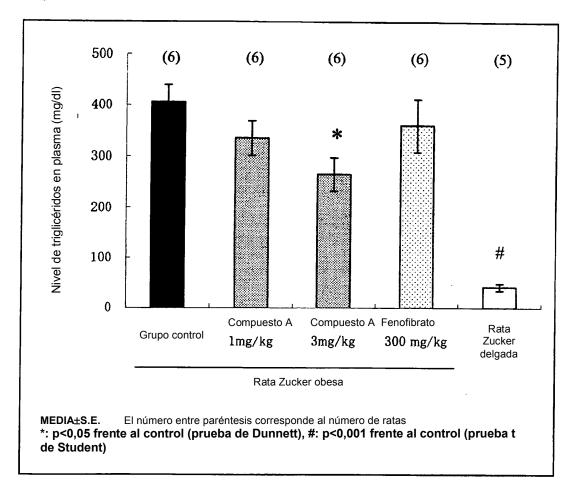
5

ES 2 559 238 T3

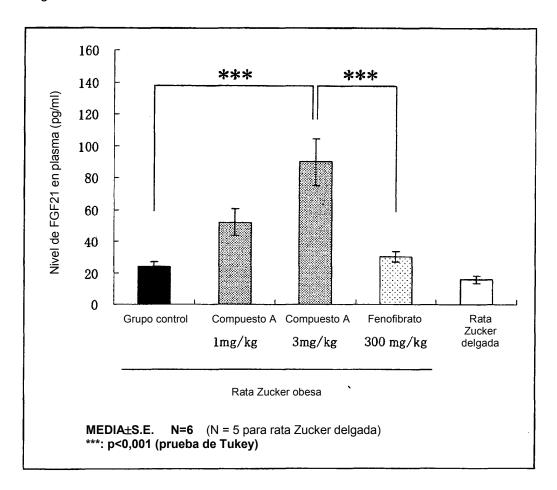
REIVINDICACIONES

- Un compuesto seleccionado entre ácido (R)²-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico y ácido (R)²-[3-[[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]butírico, una sal del mismo o un solvato del compuesto o de la sal, para uso en la prevención y/o el tratamiento de la obesidad de grasa visceral.
- 2. Composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento y/o prevención de la obesidad de grasa visceral, conteniendo la composición un compuesto seleccionado entre ácido (R) 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico y ácido (R) 2-[3-[[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]butírico, una sal del mismo o un solvato del compuesto o de la sal.

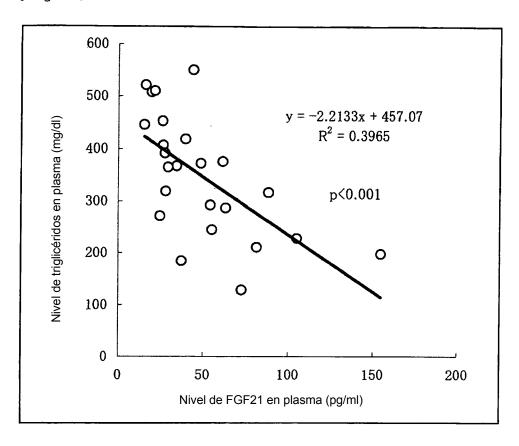
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]

