

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 331**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 45/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/155</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4427</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/57</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/7028</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/7036</b>	(2006.01)		
<b>A61P 1/16</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/06</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2005 E 05762058 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 1782828**

54 Título: **Inhibidor de la progresión de una enfermedad atribuida a una acumulación anormal de grasa hepática**

30 Prioridad:

**21.07.2004 JP 2004213675**

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

**05.09.2016**

73 Titular/es:

**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
19-48, Yoshino  
Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JP**

72 Inventor/es:

**KATSUNO, KENJI;  
FUJIMORI, YOSHIKAZU y  
ISAJI, MASAYUKI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**Observaciones :**

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

**ES 2 581 331 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

Inhibidor de la progresión de una enfermedad atribuida a una acumulación anormal de grasa hepática

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un agente para la inhibición de la progresión de enfermedades asociadas a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, que incluye, como principio activo, un cotransportador de sodio/glucosa 2 (al que de aquí en adelante se hará referencia como SGLT2).

10

**Técnica anterior**

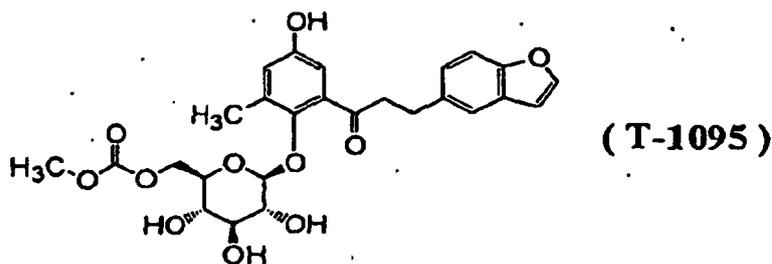
Cada año son más los pacientes con trastornos en los que se produce una acumulación anormal de lípidos en el hígado, tales como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hígado graso por hipernutrición, hígado graso diabético, hígado graso alcohólico e hígado graso tóxico, así como hígado graso común. Sobre todo, se reconoce en particular a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) como un problema, ya que exhibe síntomas graves (véase la Referencia no de patente 1 ó 2). Además, se ha señalado que una acumulación anormal de lípidos en el hígado causa inflamación hepática o formación de fibrillas en el hígado (cirrosis hepática) y produce cambios a trastornos graves, tales como el cáncer de hígado (véanse las Referencias no de patente 1 a 4), y, por lo tanto, es de extrema importancia la inhibición de esta acumulación de lípidos.

Se piensa que diversos factores, entre los que se incluyen cambios recientes en el estilo de vida, se solapan entre sí y se producen anomalías en el metabolismo energético del hígado, y, como consecuencia de ello, se produce acumulación de lípidos en el hígado. Por lo tanto, la modalidad terapéutica no es uniforme (véase la Referencia no de patente 5). Aunque actualmente, por ejemplo, se intentan la terapia dietética, la terapia de ejercicio y la farmacoterapia como remedios para la acumulación de lípidos en el hígado, estas modalidades presentan dificultades en cuanto al control o a la implementación continua. Por lo tanto, no siempre se satisfacen los efectos terapéuticos. Mientras tanto, en farmacoterapia, la preparación de polieno-fosfatidilcolina sólo aparece indicada bajo protección. Como se ha descrito anteriormente, no se ha establecido una modalidad de tratamiento que haya quedado satisfecha para la acumulación de lípidos en el hígado, por lo que se ha deseado desarrollar fármacos más efectivos para la acumulación de lípidos.

Se sabe que los inhibidores SGLT2 son fármacos que exhiben una acción reductora de la glucosa en sangre por inhibición de la reabsorción de azúcar en el riñón, y son útiles como fármacos para la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus (por ejemplo, véanse las Referencias de patente 1 a 19). Además, en cuanto al inhibidor de SGLT2, también se ha propuesto que el uso concurrente de T-1095, representado por la fórmula:

35

[Quím. 1]



40 y un agonista de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (a los que de aquí en adelante se hará referencia como PPAR) o un agonista de los receptores de retinoide x (a los que de aquí en adelante se hará referencia como RXR) puede suprimir la aparición de efectos colaterales, tales como el hígado graso, causados por agonistas o agonistas RXR, y, por lo tanto, se puede reducir la dosificación de agonista de PPAR o de agonista de RXR (véase la Referencia de patente 20 ó 21). Sin embargo, nunca se ha sabido que los inhibidores SGLT2 exhiban efectos supresores sobre la acumulación anormal de lípidos hepáticos, como se describe en la presente invención.

45

En el tratamiento del hígado graso diabético, se ha estudiado el uso de agentes hipoglucemiantes (véase la Referencia no de patente 6). Sin embargo, no se ha confirmado la utilidad de fármacos diabéticos con acciones reductoras de la glucosa en sangre; por ejemplo, se ha señalado que la tolbutamida no exhibe efectos supresores sobre la acumulación de lípidos en el hígado (véase la Referencia no de patente 7), y que puede causar de manera adversa una exacerbación de la acumulación de lípidos en el hígado (véase la Referencia no de patente 6).

50

Además, se ha dicho que el clofibrato de un agente antihiperlipémico causa acumulación de lípidos en el hígado como efecto colateral, al mismo tiempo que reduce la grasa neutra o el colesterol en sangre (véase la Referencia de

patente 22). Además, se ha dicho que el inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (a la que de aquí en adelante se hará referencia como MTP) de un agente antihiperlipémico causa acumulación de lípidos en el hígado, al mismo tiempo que reduce la grasa neutra o el colesterol en sangre (véanse las Referencias de patente 23 y 24 y las Referencias no de patente 8 y 9). Como se ha descrito anteriormente, en el uso de estos fármacos antihiperlipémicos no se observa ninguna correlación en cuanto a la cantidad de grasa neutra o de colesterol entre la sangre y el hígado, pero se observa inducción de hígado graso en algunos casos.

Referencia de patente 1: Folleto de la Publicación Internacional WO02/28872;  
 Referencia de patente 2: Folleto de la Publicación Internacional WO02/44192;  
 Referencia de patente 3: Folleto de la Publicación Internacional WO02/53573;  
 Referencia de patente 4: Folleto de la Publicación Internacional WO01/16147;  
 Referencia de patente 5: Folleto de la Publicación Internacional WO01/68660;  
 Referencia de patente 6: Folleto de la Publicación Internacional WO03/11880;  
 Referencia de patente 7: Folleto de la Publicación Internacional WO3/00712;  
 Referencia de patente 8: Folleto de la Publicación Internacional WO02/068440;  
 Referencia de patente 9: Folleto de la Publicación Internacional WO02/68439;  
 Referencia de patente 10: Folleto de la Publicación Internacional WO02/64606;  
 Referencia de patente 11: Folleto de la Publicación Internacional WO03/80635;  
 Referencia de patente 12: Folleto de la Publicación Internacional WO02/88157;  
 Referencia de patente 13: Folleto de la Publicación Internacional WO02/36602;  
 Referencia de patente 14: Folleto de la Publicación Internacional WO03/20737;  
 Referencia de patente 15: Folleto de la Publicación Internacional WO01/74835;  
 Referencia de patente 16: Folleto de la Publicación Internacional WO01/74834;  
 Referencia de patente 17: Publicación de Patente Japonesa 2003-012686;  
 Referencia de patente 18: Folleto de la Publicación Internacional WO01/27128;  
 Referencia de patente 19: Folleto de la Publicación Internacional WO03/99836;  
 Referencia de patente 20: Folleto de la Publicación Internacional WO02/080936;  
 Referencia de patente 21: Folleto de la Publicación Internacional WO02/080935;  
 Referencia de patente 22: Publicación de Patente Japonesa H8-119860;  
 Referencia de patente 23: Publicación de Patente Japonesa 2002-220345;  
 Referencia de patente 24: Folleto de la Publicación Internacional WO03/075232;

Referencia no de patente 1: Hiromasa Ishii, IGAKU NO AYUMI (Journal of Clinical and Experimental Medicine), 2003, Vol. 206, Nº 5, pp. 323-325;  
 Referencia no de patente 2: Naoki Tanaka y una persona, KANZO (Acta Hepatologica Japonica), 2002, Vol. 43, Nº 12, pp. 539-549;  
 Referencia no de patente 3: Kazuhiko Koike, IGAKU NO AYUMI (Journal of Clinical and Experimental Medicine), Vol. 206, Nº 5, pp. 385-388;  
 Referencia no de patente 4: Koutaro Uchimura y tres personas, RINSHO TO KENKYU (The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine), 2003, Vol. 80, Nº 3, pp. 503-506;  
 Referencia no de patente 5: Kenichiro Iwamura, KANZO (Acta Hepatologica Japonica), 1971, Vol. 12, Nº 12, pp. 659-669;  
 Referencia no de patente 6: Kenichiro Iwamura, SAISIN-IGAKU (The Medical Frontline), 1978, Vol. 33, Nº 3, pp. 524-531;  
 Referencia no de patente 7: A. Beringer y tres personas, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1967, vol. 92, Nº , pp. 2388-2392;  
 Referencia no de patente 8: Ken Ohashi, Annual review. NAIBUNPI, TAISHA 2000 (Internal Secretion, Metabolism 2000), Chugaiigaku Co. publicación, pp. 17-23;  
 Referencia no de patente 9: Junichi Osuga, NAIKU (Internal Medicine), 2002, vol. 89, Nº 5, pp. 875-881.

EP 1367060 se relaciona con derivados glucopiranosiloxibencilbenceno que tienen una absorción oral mejorada y ejercen una actividad inhibitoria en el SGLT2 humano, y que, por lo tanto, son útiles como fármacos para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada a la hiperglicemia, tal como la diabetes, las complicaciones diabéticas o la obesidad.

WO 01/27128 se relaciona con C-arilglucósidos que son inhibidores de SGLT2 y proporciona un método para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas.

Azuma T. "Nash no Chiryō" Igaku No Ayumi vol. 206, Nº 5, 2003, pp. 347-352 proporciona un resumen de tratamientos para la esteatohepatitis no alcohólica.

Nawano M *et al.* "Hyperglycemia contributes insulin resistance in hepatitis and adipose tissue but not skeletal muscle of ZDF rats" Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. Vol. 278, Nº 3, 2000, pp. ES35-ES43 se relaciona con la determinación de la contribución de la hiperglicemia a la resistencia a la insulina en diversos tejidos sensibles a la insulina de ratas obesas diabéticas Zucker.

WO 02/080936 se relaciona con métodos y composiciones para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, del Síndrome X o de síntomas o complicaciones asociados.

WO 02/064606 desvela derivados glucopiranosiloxibencilbenceno que son útiles como agentes preventivos o

curativos para enfermedades causadas por hiperglucemia, tales como la diabetes, las complicaciones de la diabetes y la obesidad.

Lazaridis K.N. et al., "Kinetic and molecular identification of sodium-dependent glucose transporter in normal rat cholangiocytes", Am. J. Physiol. Vol. 272, N° 5, 1997, páginas G1168-G1174, se relaciona con los mecanismos celulares y moleculares implicados en el transporte de glucosa por los epitelios biliares.

## Divulgación de la invención

### Problema que la invención ha de resolver

El objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para la inhibición de la progresión de las enfermedades asociadas a una acumulación anormal de lípidos hepáticos.

### Medios de resolución de los problemas

A la vista del objeto anterior, los presentes inventores han estudiado seriamente para encontrar un compuesto que tuviera un efecto inhibitor de la acumulación de lípidos en el hígado, y han adquirido el sorprendente conocimiento de que un inhibidor de SGLT2 tenía un excelente efecto inhibitor de la acumulación de lípidos, formando así las bases de la presente invención.

Es decir, la presente invención se relaciona con:

[1] Una composición farmacéutica para uso en la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, que contiene, como principio activo, 2-(4-metoxibencil)fenil-β-D-glucopiranosido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo seleccionado entre el grupo consistente en 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-[2-(metoxi)etiloxicarbonil]-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-hexanoil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-propionil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-butilil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-acetil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-isobutilil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-etilsuccinil-β-D-glucopiranosido y 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-isopropiloxicarbonil-β-D-glucopiranosido.

[2] Una composición farmacéutica para uso en la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, que contiene, como principio activo, 2-(4-etoxibencil)fenil-β-D-glucopiranosido o 2-(4-isopropoxibencil)fenil-β-D-glucopiranosido o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[3] Una composición farmacéutica para uso en la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, que contiene, como principio activo, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo seleccionado entre el grupo consistente en 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol y 3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol.

[4] Una composición farmacéutica para uso en la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, que contiene, como principio activo, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-etoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etoxifenil)metil]-3-(6-O-isopropoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 4-(4-etoxifenil)metil]-3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol o 3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[5] Una composición farmacéutica como se describe en cualquiera de los puntos [1] a [4], para uso en la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, que se utiliza en combinación con uno o más seleccionados entre el grupo consistente en metformina, troglitazona, clorhidrato de pioglitazona, bezafibrato y voglibosa.

El término "inhibidor de SGLT2" como principio activo de la presente invención significa un compuesto que inhibe la reabsorción de azúcar en el riñón por inhibición de la actividad SGLT2. Como inhibidor de SGLT2 de la presente invención, se pueden ilustrar los inhibidores de SGLT2 descritos en las anteriores Referencias de patente 1 a 19, y como ejemplos concretos de un modo deseable de ejecución, se incluyen compuestos seleccionados entre el

siguiente grupo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2-(4-Metoxibencil)fenil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metilbencil)fenil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etilbencil)fenil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-isobutilbencil)fenil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etoxibencil)fenil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-isopropoxibencil)fenil-β-D-glucopiranosido, 5-hidroximetil-2-(4-propoxibencil)fenil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etilbencil)-5-hidroximetilfenil-β-D-glucopiranosido, 2-[4-(2-hidroxietil)bencil]-5-hidroximetilfenil-β-D-glucopiranosido, 2-[4-(2-hidroxietil)bencil]fenil-β-D-glucopiranosido, 2-[4-(3-hidroxiopropil)bencil]fenil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etiltiobencil)fenil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-[2-(metoxi)etiloxicarbonil]-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-hexanoil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-propionil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-butilil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-acetil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-isobutilil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-etilsuccinil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-isopropiloxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metilbencil)fenil-6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metilbencil)fenil-6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etilbencil)fenil-6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etilbencil)fenil-6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 5-amino-2-(4-etilbencil)fenil-β-D-glucopiranosido, 2-[4-(3-hidroxiopropil)bencil]-3,5-dimetilfenil-β-D-glucopiranosido, 2-[4-(2-hidroxietil)bencil]-3,5-dimetilfenil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilfenil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etilbencil)-5-hidroximetilfenil-6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etilbencil)-5-pivaloiloximetilfenil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etilbencil)-5-hidroximetilfenil-6-O-butilil-β-D-glucopiranosido, 5-acetoxi-2-(4-etilbencil)fenil-6-O-acetil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etilbencil)-5-(etoxicarboniloximetil)fenil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etilbencil)-5-hidroximetilfenil-6-O-hexanoil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etilbencil)-5-hidroximetilfenil-6-O-pivaloilo-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etilbencil)-5-hidroximetilfenil-O-isobutiloxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-etilbencil)-5-hidroximetilfenil-O-isopropiloxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-[4-(2-benciloxietil)bencil]fenil-6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-[4-(2-benciloxietil)bencil]fenil-6-O-acetil-β-D-glucopiranosido, 2-[4-(2-acetoxietil)bencil]fenil-6-O-acetil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-pirazol-1-ilbencil)fenil-β-D-glucopiranosido, 2-[4-(4-hidroxiopiperidin-1-il)bencil]-β-D-glucopiranosido, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-propilfenil)metil]-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isobutilfenil)metil]-5-metil-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-propoxifenil)metil]-1H-pirazol, 4-[(4-etoxifenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1H-pirazol, 5-etil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-metil-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluorometil-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-trifluorometil-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluorometilpirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-metilfenil)metil]-1H-pirazol, 4-[(4-etilfenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol, 4-[(4-etilfenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-1,5-dimetilpirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluorometilpirazol, 1-etil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluorometilpirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1-propil-5-trifluorometilpirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1-propilpirazol, 1-etil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 1-etil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-propilpirazol, 1-etil-4-[(4-etoxifenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1-propilpirazol, 1-etil-4-[(4-etilfenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol, 4-[(4-etilfenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1-propilpirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-ciclopropilidenmetil)fenil]metil]-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1H-pirazol, (E)-4-[(4-(buta-1-en-1-il)fenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-(tiazol-2-il)fenil)metil]-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-(3-hidroxiopropil)fenil)metil]-5-trifluorometil-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-(2-metilpropa-1-en-1-il)fenil)metil]-1H-pirazol, 4-[(4-(4-fluorofenil)fenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol, 4-[(4-(ciclobutiloxi)fenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1-(ciclopropilmetil)-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1H-pirazol, 1-(ciclopropilmetil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1H-pirazol, 4-[(4-etilfenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1-(3-hidroxiopropil)-5-metil-1H-pirazol, 2-(4-pirazol-1-ilbencil)-β-D-glucopiranosido; 2-[4-(4-hidroxiopiperidin-1-il)bencil]fenil-β-D-glucopiranosido, 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etilfenil)metil]-1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-etilfenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etilfenil)metil]-3-(6-O-isopropoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etilfenil)metil]-3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etoxifenil)metil]-3-(6-O-isopropoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol,

4-(4-etoxifenil)metil]-3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 2-[(4-etoxifenil)metil]-4-(β-D-glucopiranosil)-1-clorobenceno, 1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]pirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]pirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]pirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]pirazol, 3-(4-etilbencil)-2-(β-D-glucopiranosiloxi)-4,6-dimetilpiridina, 2-(β-D-glucopiranosiloxi)-3-(4-metoxibencil)-4,6-dimetilpiridina, 2-(β-D-glucopiranosiloxi)-3-{4-(2-hidroxietyl)bencil}-4,6-dimetilpiridina y 2-(β-D-glucopiranosiloxi)-6-metoxi-3-(4-metoxibencil)-4-metilpiridina.

Por ejemplo, los compuestos anteriores pueden ser preparados según el método descrito en las anteriores Referencias de patente 1 a 19 o según un método análogo al mismo.

En la presente invención, el término "enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos" significa una enfermedad en la cual se acumulan lípidos, incluyendo triglicéridos, de manera anormal en el hígado, una enfermedad en la cual la razón entre la cantidad de lípidos y las células sanas del hígado y el peso del hígado aumentan de manera anormal, y el tamaño del hígado aumenta de manera anormal. También se incluye un tipo progresivo donde la cantidad acumulativa de lípidos aumenta aún más. Además, también se incluyen una enfermedad que deriva a otras enfermedades debido a la acumulación de lípidos y una enfermedad que cursa con inflamación. Concretamente, además, por ejemplo, del hígado graso común, se pueden ilustrar la enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA), la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), el hígado graso por hipernutrición, la enfermedad del hígado graso alcohólico, el hígado graso tóxico, el hígado graso diabético y el hígado graso agudo de la gestación.

Se puede confirmar el efecto inhibitorio sobre la progresión de la enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos mediante, por ejemplo, el examen que utiliza el ratón KKA<sup>y</sup> portador de hígado graso. Los presentes inventores confirmaron que, cuando se administraba por vía oral 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosido de un inhibidor de SGLT2 a ratas, se inhibía significativamente el síntoma de aumento de la cantidad acumulativa de lípidos en el hígado de las ratas en comparación con el caso en que no se administraba el presente compuesto. El resultado antes mencionado demuestra que una composición farmacéutica que contiene como principio activo un inhibidor de SGLT2 es extremadamente útil como agente para la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos.

En la presente invención, es posible usar el inhibidor de SGLT2 del principio activo eventualmente en combinación con uno o más de otros fármacos usados para el hígado graso. Por ejemplo, se pueden ilustrar una preparación de polifenosfatidilcolina y daisaikoto como otros fármacos que pueden ser empleados en combinación. Además, en la medida en que se pueda alcanzar el objetivo de la presente invención, se puede usar el inhibidor de SGLT2 en combinación con un fármaco distinto de los fármacos antes mencionados. En ese caso, se ilustran la metformina, la troglitazona, el clorhidrato de pioglitazona, el bezafibrato y la voglibosa como ejemplos de los otros fármacos.

En caso de utilizar el inhibidor de SGLT2 en combinación con los uno o más de los otros fármacos anteriores, se puede adoptar como forma de dosificación o bien la administración simultánea como una sola preparación o como preparaciones separadas por la misma vía de administración o por otra diferente, o bien la administración a diferentes intervalos de dosificación como preparaciones separadas por la misma vía de administración o por otra diferente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser preparadas mezclando adecuadamente con, o diluyendo y disolviendo con, un aditivo farmacéutico apropiado de uso farmacéutico dependiendo de las composiciones o de la forma de dosificación, tal como, por ejemplo, excipientes, desintegrantes, ligantes, lubricantes, diluyentes, tampones, agentes de isotonicidad, antisépticos, agentes humectantes, emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes y ayudas de disolución, formulando la mezcla según métodos convencionales en formas de dosificación, tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, tabletas, cápsulas, soluciones, inyecciones, ungüentos, supositorios y emplastos, que pueden ser administradas oral o parenteralmente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen una formulación de liberación mantenida, incluyendo una formulación mucoadhesiva gastrointestinal (véanse, por ejemplo, las publicaciones internacionales N° WO99/10010 y N° WO99/26606 y la publicación de patente japonesa N° 2001-2567).

Se decide apropiadamente la dosificación de un inhibidor de SGLT2 en una composición farmacéutica de la presente invención dependiendo, por ejemplo, de la edad, del sexo, del peso corporal y del grado de los síntomas y del tratamiento de cada paciente, estando aproximadamente dentro del rango de 0,1 a 1.000 mg al día para un humano adulto en el caso de la administración oral y aproximadamente dentro del rango de 0,01 a 300 mg al día para un humano adulto en el caso de la administración parenteral. La dosis diaria puede ser dividida en una a varias

dosis al día y ser administrada adecuadamente. Además, en caso de utilización del/de los fármaco(s) en combinación con el/los otro(s) fármaco(s) distinto(s) de los inhibidores de SGLT2, se puede reducir la dosificación del inhibidor de SGLT2 dependiendo de la dosificación del/de los otro(s) fármaco(s) distinto(s) de los inhibidores de SGLT2.

5

### Efecto de la invención

Como se ha mencionado anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen como principio activo un inhibidor de SGLT2 tienen un efecto de inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, y son altamente adecuadas como agente para la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos. Por ello, la presente invención puede aportar excelentes composiciones farmacéuticas que pueden inhibir la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos utilizando un inhibidor de SGLT2 sin obligar a los pacientes a la restricción dietética convencional mediante una terapia dietética imposible y a la terapia de ejercicio difícil de continuar.

10

15

### Mejor modo de realización de la invención

La presente invención es además ilustrada con más detalle por medio del siguiente Ejemplo. Sin embargo, la presente invención no se limita al mismo.

20

#### Ejemplo 1

Prueba para confirmar el efecto inhibitorio sobre la acumulación de lípidos hepáticos.

25

Usando ratones KKA<sup>Y</sup> (KKA<sup>Y</sup>/Ta Jcl, CLEA Japan, Inc.) como animales experimentales, se evaluaron los efectos inhibitorios sobre la acumulación de lípidos en el hígado en base a los efectos inhibitorios de SGLT2. Se prepararon ratones KKA<sup>Y</sup> portadores de hígado graso como sigue.

Se mantuvo de forma preparatoria a ratones KKA<sup>Y</sup> hembras de 10 semanas de edad durante 4 semanas. Durante el mantenimiento preparatorio y hasta 4 días antes de agruparlos, se alimentó a los ratones con una dieta de pienso CE-2 para animales de laboratorio (CLEA Japan, Inc.) *ad libitum*. Desde 4 días antes de la agrupación, se cambió el alimento a una dieta CE-2 en polvo para animales de laboratorio (CLEA Japan, Inc.). A la edad de 14 semanas, se midieron el peso corporal, el nivel de glucosa en sangre y el nivel de alanina aminotransferasa (ALT) en plasma para realizar la agrupación. Se agrupó a los ratones (5 animales en cada grupo) de tal forma que no se observara ninguna diferencia significativa en ninguno de estos tres valores de laboratorio entre los dos grupos. En el segundo grupo, se alimentó a los ratones con una dieta CE-2 en polvo para animales de laboratorio (CLEA Japan, Inc.) que contenía 1.000 ppm de 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosido (al que en adelante se hará aquí referencia como Compuesto A) como inhibidor de SGLT2 durante 11 días, y se midieron luego los contenidos de triglicéridos en el hígado. En la Tabla 1 se muestran los resultados de la medición. En consecuencia, se demostró que la acumulación de lípidos en el hígado resultaba significativamente suprimida por la administración de Compuesto A a ratones KKA<sup>Y</sup> portadores de hígado graso, en comparación con los ratones no tratados con el fármaco. Esto indica que los inhibidores de SGLT2 exhiben efectos inhibitorios sobre la progresión de enfermedades asociadas a una acumulación anormal de lípidos en el hígado.

45

Se describe el método de medición del contenido de triglicéridos del hígado como sigue.

- 1) Se añadió suero salino helado (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) al hígado en una proporción de 4 ml de suero salino helado por 1 g del hígado, y se preparó luego una suspensión homogenizada en un homogenizador de mano de mortero.
- 2) Se añadieron a 100 μl de la suspensión 1) 800 μl de reactivo de Folch (cloroformo:metanol = 2:1) y se mezclaron vigorosamente, y se extrajeron los lípidos totales.
- 3) Se centrifugó la mezcla 2) (3.000 rpm, durante 10 min., a temperatura ambiente) usando una centrifuga refrigerada (KUBOTA8900, KUBOTA Corporation).
- 4) Se recogió la capa inferior tras la centrifugación en 3) y se transfirió a otro recipiente, y se hace referencia a ésta como Solución (A).
- 5) Se añadieron a la capa superior tras la centrifugación en 3) 150 μl de reactivo de Folch y se mezclaron vigorosamente, y se realizó una centrifugación mediante una operación idéntica a la de 3). Se añadió la capa inferior a la Solución (A) antes descrita.
- 6) Se añadieron a la Solución (A) obtenida en 5) 250 μl de suero salino y se mezclaron vigorosamente, y se realizó de nuevo una centrifugación mediante una operación idéntica a la de 3).
- 7) Se retiró la capa superior obtenida tras la centrifugación en 6) por succión y se eliminó el solvente de la capa inferior bajo un flujo de nitrógeno.
- 8) Se disolvió el residuo 7) añadiendo 300 μl de reactivo de Folch.
- 9) De la solución 8), se transfirieron 10 μl a un tubo RIABeads (Dainabot Co., Ltd.) y se eliminó el solvente bajo

65

un flujo de nitrógeno.

10) Se midieron los triglicéridos en una reacción en la que se habían añadido 1,5 ml de un reactivo colorante Triglyceride E-test Wako (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al residuo 9).

5 11) Se calculó el contenido de triglicéridos en el hígado por gramo a partir de los resultados obtenidos en 10). Se expresaron los datos como la media  $\pm$  error estándar de la media.

[Tabla 1]

Grupo	Materia	Contenido de triglicéridos en el hígado (mg/g de hígado)
El primer grupo	No tratado con fármaco	43,0 $\pm$ 5,7
El segundo grupo	Tratado con fármaco (Compuesto A)	25,4 $\pm$ 3,6*

10 El símbolo "\*" en la Tabla 1 significa que existe una diferencia estadísticamente significativa (el nivel de significación es del 5% o inferior) con respecto al primer grupo.

**Aplicabilidad industrial**

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen como principio activo un inhibidor de SGLT2 tienen un efecto de inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, y son útiles como agente para la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, que contiene, como principio activo, 2-(4-metoxibencil)fenil-β-D-glucopiranosido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo seleccionado entre el grupo consistente en 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-[2-(metoxi)etiloxicarbonil]-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-hexanoil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-propionil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-butilil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-acetil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-isobutilil-β-D-glucopiranosido, 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-etilsuccinil-β-D-glucopiranosido y 2-(4-metoxibencil)fenil-6-O-isopropiloxicarbonil-β-D-glucopiranosido.
2. Una composición farmacéutica para uso en la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, que contiene, como principio activo, 2-(4-etoxibencil)fenil-β-D-glucopiranosido o 2-(4-isopropoxibencil)fenil-β-D-glucopiranosido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Una composición farmacéutica para uso en la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, que contiene, como principio activo, 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo seleccionado entre el grupo consistente en 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol y 3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol.
4. Una composición farmacéutica para uso en la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, que contiene, como principio activo, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-etoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etoxifenil)metil]-3-(6-O-isopropoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 4-(4-etoxifenil)metil]-3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol o 3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
5. Una composición farmacéutica según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en la inhibición de la progresión de una enfermedad asociada a una acumulación anormal de lípidos hepáticos, que se utiliza en combinación con uno o más seleccionados entre el grupo consistente en metformina, troglitazona, clorhidrato de pioglitazona, bezafibrato y voglibosa.