

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 754**

51 Int. Cl.:

A61K 31/423 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2014 PCT/JP2014/068253**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15005365**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2014 E 14822133 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 3020401**

54 Título: **Pemafibrato para uso en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico**

30 Prioridad:

10.07.2013 JP 2013144643

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

08.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SHIBATA, HARUKI y
TAKIZAWA, TOSHIAKI**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 772 754 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

Pemafibrato para uso en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico

La presente invención se refiere al ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxi-fenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico o una sal del mismo, o un solvato del mismo para uso en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y al ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxi-fenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico o una sal del mismo, o un solvato del mismo para uso en la profilaxis y/o tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica.

Técnica antecedente

Se ha prestado atención al síndrome metabólico, que es un término genérico para lo que se denominan enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como la diabetes tipo 2. El síndrome metabólico se define como un estado en el que la obesidad visceral se combina con dos o más de hiperglucemia, hipertensión y dislipidemia. Se cree que el síndrome metabólico promueve la arteriosclerosis y aumenta el riesgo de desarrollar infarto de miocardio, infarto cerebral y similares.

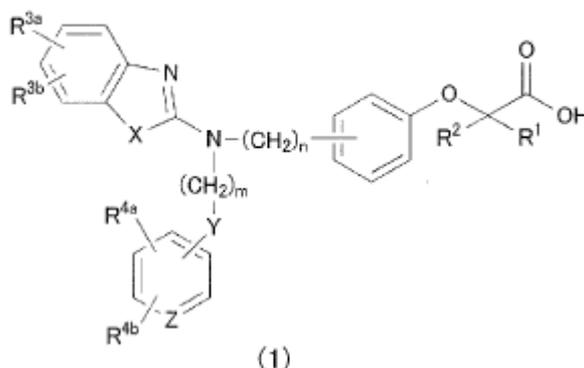
La enfermedad del hígado graso no alcohólico (a continuación, también denominada NAFLD) es un trastorno del hígado graso que ocurre en ausencia de consumo de alcohol y otras causas claras (tales como virus y trastornos autoinmunes). Recientemente, NAFLD es reconocido como un fenotipo de síndrome metabólico en el hígado. Se han informado otras diversas patologías que afectan el metabolismo de las grasas o el metabolismo mitocondrial. La NAFLD abarca enfermedades que van desde la esteatosis simple, que es causada solo por el depósito de grasa en los hepatocitos y tiene un pronóstico relativamente benigno, hasta la esteatohepatitis no alcohólica (a continuación, también denominada NASH), que es relativamente grave y puede conducir a fibrosis del tejido hepático, cirrosis hepática y hepatocarcinoma (Documento no de patente 1).

Como mecanismo de desarrollo de NASH, la "teoría de los dos golpes" (Day et al.) es ampliamente conocida (Documento no de patente 2). Según la teoría, un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto y el almacenamiento de lípidos en los hepatocitos debido al trastorno metabólico en base a la resistencia a la insulina están implicados en el procedimiento de formación del hígado graso (1er golpe). Como el 2º golpe, un aumento del estrés oxidativo debido a la carga metabólica de energía y una activación del sistema inmune innato acompañado desempeñan así un papel importante en la progresión del hígado graso a NASH. Las células de Kupffer (CD68 positivas), que son células inmunocompetentes en el hígado, son macrófagos residentes en el hígado y se informa que aumentan en número en pacientes con NASH (Documento no de patente 3). También se informa que los macrófagos aumentan en número en el hígado de ratones modelo NASH (Documento no de patente 4). También se informa que la eliminación experimental de las células de Kupffer suprime la adiposidad inducida por dietas altas en grasas en el hígado, y se sugiere que las células de Kupffer desempeñan un papel importante en el desarrollo de NASH (Documento no de patente 5).

La terapia de NASH es, en principio, una mejora en el estilo de vida en base a la dieta y la terapia de ejercicio para enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como obesidad, diabetes, dislipidemia e hipertensión. Sin embargo, en realidad, las mejoras en el estilo de vida son difíciles de lograr y, de este modo, se proporcionan terapias farmacológicas dirigidas a la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, la anormalidad del metabolismo de los lípidos o la hipertensión, que se consideran factores importantes para el desarrollo de NASH. Como fármaco terapéutico, un fármaco que mejora la resistencia a la insulina, tal como los derivados de tiazolidina (por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona), que son ligandos del receptor nuclear PPAR γ asociado con la potenciación de la sensibilidad a la insulina o un fármaco de biguanida (por ejemplo, metformina), esto es, se usa un fármaco que mejora la resistencia a la insulina. Además, un antioxidante tal como la vitamina E se usa solo o en combinación con la vitamina C. Adicionalmente, como agente terapéutico para la anormalidad del metabolismo de los lípidos, se esperan los fibratos (por ejemplo, fenofibrato y bezafibrato) que es un agonista de PPAR α y una formulación de estatina, probucol, o similar. Como agente terapéutico para la hipertensión, se espera un antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1 (ARB). Particularmente, se esperan fibratos o estatinas desde el punto de vista de sus actividades antiinflamatorias. Sin embargo, hay pocos informes sobre estudios con un alto nivel de evidencia, tal como la mejora de los síntomas del trastorno del hígado graso, y aún no se han establecido terapias altamente recomendadas. Dado que el número de personas afectadas con síndrome metabólico continúa aumentando en todo el mundo, se espera que el número de pacientes con NASH aumente en el futuro, y se desea establecer un procedimiento de tratamiento de NASH (Documentos no de patentes 1 y 6).

Mientras tanto, el documento de patente 1 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):

[Fórmula química 1]



en la que R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo; R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b}, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₄, un grupo di-alquilamino C₁₋₄, un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₄, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₄, un grupo alquilsulfino C₁₋₄, o un grupo alquiltio C₁₋₄, en el que R^{3a} y R^{3b} o R^{4a} y R^{4b} se pueden unir entre sí para formar un grupo alquilendioxi; X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N-R⁵, en el que R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₄ o un grupo alquilocarbonilo C₁₋₄; Y representa un átomo de oxígeno, un grupo S(O)₁, en el que 1 es un número desde 0 a 2, un grupo carbonilo, un grupo carbonilamino, un grupo aminocarbonilo, un grupo sulfonilamino, un grupo aminosulfonilo o un grupo NH; Z representa CH o N; n representa un número desde 1 a 6; y m representa un número desde 2 a 6, o una sal del mismo, o un solvato del mismo.

El documento de patente 1 divulga que el compuesto, una sal del mismo o un solvato del mismo activa selectivamente PPAR α y es útil como un fármaco para prevenir y/o tratar, sin causar obesidad o aumento de peso corporal, hiperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes, complicaciones de la diabetes (tales como la nefropatía diabética), inflamación y enfermedades cardíacas en mamíferos, incluidos los humanos. Sin embargo, el documento de patente 1 no divulga ni sugiere qué efectos tienen estos compuestos en NAFLD, específicamente, NASH con afecciones más graves.

Lista de citas

20 Documento de patente

Documento de patente 1: WO 2005/023777 A1

Documentos no de patentes

Documento no de patente 1: Nugent C. et al., Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol., 4(8), 432-41 (2007)

Documento no de patente 2: Day CP. et al, Gastroenterology, 114(4), 842-5 (1998)

25 Documento no de patente 3: Park JW. et al., J. Gastroenterol. Hepatol., 22, 491-7 (2007)

Documento no de patente 4: Yoshimatsu M. et al., Int. J. Exp. Path., 85, 335-43 (2004)

Documento no de patente 5: Stienstra R. et al., Hepatology, 51(2), 511-22 (2010)

Documento no de patente 6: Uto H., et al., SAISHIN IGAKU vol. 63, no. 9, 1683-7 (2008)

30 Yamazaki et al. divulga que una combinación de benzoxazol, cadena lateral de fenoxialquilo y ácidos fenoxibutíricos se identificó como un agonista del receptor α (PPAR α) activado por proliferador de peroxisoma humano altamente potente y selectivo (véase Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 17, Issue 16, 15 August 2007, páginas 4689-4693).

35 El documento WO 2011/118976 A2 proporciona una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de una enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), que contiene un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en el compuesto 1 representado por la fórmula 1, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El documento EP 1 661 890 A1 se refiere a un compuesto activador de PPAR que activa selectivamente, entre los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR), PPAR de tipo α (esto es, PPAR α), y es útil como fármaco para prevenir y/o tratamiento de afecciones patológicas que incluyen hiperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes, complicaciones de la diabetes, inflamación y enfermedades cardíacas.

5 Ninguno de estos documentos divulga en una realización las características de la invención reivindicada.

Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

10 El número de individuos afectados con síndrome metabólico continúa aumentando en todo el mundo, y se espera que el número de pacientes con NAFLD, específicamente, pacientes con NASH con afecciones más graves aumente en el futuro. Sin embargo, hay pocos informes sobre estudios con un alto nivel de evidencia sobre la terapia con NAFLD, y en la actualidad, todavía no se han establecido terapias altamente recomendadas. Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo agente profiláctico o terapéutico para la enfermedad del hígado graso no alcohólico, que es útil para prevenir o tratar la NAFLD, específicamente, NASH.

Medios para resolver los problemas

15 Para encontrar compuestos útiles para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), específicamente, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con afecciones graves, los presentes inventores han investigado compuestos útiles para la prevención y/o el tratamiento mediante el uso de ratones con deficiencia genética para el receptor de LDL y ratones KK-A^y alimentados con una dieta MCD (deficiente en metionina-colina), que son animales modelo NASH. Como resultado, los presentes inventores han encontrado
20 sorprendentemente que el compuesto divulgado como el ejemplo 85 en dicho documento de patente 1 mencionado anteriormente es eficaz para suprimir la hinchazón de los hepatocitos y el depósito de grasa y reducir el número de células de Kupffer y, de este modo, es útil para prevenir y/o tratar NAFLD, y han logrado la presente invención en base al hallazgo.

25 La presente invención se refiere al ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxi-fenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico o una sal del mismo, o un solvato del mismo para uso en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

La presente invención también se refiere al ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxi-fenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico o una sal del mismo, o un solvato del mismo para uso en la profilaxis y/o tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica.

30 La presente divulgación proporciona un agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad del hígado graso no alcohólico, que incluye, como ingrediente activo, el ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi] butírico (a continuación también denominado, Compuesto A) o una sal del mismo, o un solvato del mismo.

Más específicamente, la presente divulgación se refiere a los siguientes artículos (1) a (2).

35 (1) Un agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad del hígado graso no alcohólico, que incluye, como ingrediente activo, ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico o una sal del mismo, o un solvato del mismo.

(2) El agente profiláctico y/o terapéutico según el punto (1), en el que la enfermedad del hígado graso no alcohólico es la esteatohepatitis no alcohólica.

40 Efectos de la invención

La presente invención proporciona ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxi-fenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico o una sal del mismo, o un solvato del mismo para uso en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxi-fenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico o una sal del mismo, o un solvato del mismo para uso en la profilaxis y/o
45 tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica. Particularmente para NASH con afecciones graves, hay pocos informes sobre agentes terapéuticos para NASH con alto nivel de evidencia, y aún no se han establecido terapias altamente recomendadas. Dado que se espera que el número de pacientes con NASH aumente en todo el mundo en el futuro, se desea establecer un procedimiento de tratamiento para NASH. La presente invención proporciona preferiblemente, por lo tanto, un agente profiláctico y/o terapéutico capaz de suprimir el depósito de grasa hepática o la hinchazón de los hepatocitos, reduciendo el número de células de Kupffer en el hígado y siendo eficaz para NASH con alta gravedad.
50

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra la hinchazón de los hepatocitos tras la administración del compuesto A (0,5 mg/kg) según la presente invención o fenofibrato (100 mg/kg).

5 La figura 2 es un gráfico que muestra el área positiva de CD68 en el hígado tras la administración del compuesto A (0,5 mg/kg) según la presente invención o fenofibrato (100 mg/kg).

La figura 3 es un gráfico que muestra la puntuación de esteatosis tras la administración del compuesto A (0,25 mg/kg) según la presente invención o bezafibrato (60 mg/kg).

Modos para llevar a cabo la invención

10 El ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil] aminometil] fenoxi] butírico (Compuesto A) para usar en la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en el documento WO2005/023777A1. El compuesto A también se puede formular en preparaciones usando el procedimiento descrito en la literatura.

Una sal o un solvato del compuesto A también se puede usar en la presente invención. La sal o solvato se puede producir por procedimientos convencionales.

15 La sal del compuesto A puede ser cualquier sal farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio; sales básicas orgánicas tales como sales de amonio y trialkilamina; sales de ácidos minerales tales como clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos.

20 Los solvatos del compuesto A o el solvato de la sal del compuesto A incluyen hidratos, solvatos de alcohol (por ejemplo, solvatos de etanol).

Los compuestos representados por el compuesto A tienen un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, incluyen isómeros ópticos R y S. Tales isómeros están todos comprendidos dentro del alcance de la presente divulgación.

25 Se sabe que las células Kupffer positivas para CD68 (macrófagos en el hígado) aumentan en número en NASH (véase el documento no de patente 3). Como se muestra en los ejemplos a continuación, el compuesto A reduce significativamente el número de células de Kupffer y la hinchazón de hepatocitos en ratones con deficiencia genética del receptor de LDL alimentados con una dieta occidental alta en grasas y alta en colesterol (Dieta occidental), que son animales modelo NASH, y también reduce significativamente el depósito de grasa hepática en ratones KK-A^y alimentados con una dieta MCD, que también son animales modelo NASH. Por lo tanto, el compuesto A según la presente invención o una sal del mismo, o un solvato del mismo, es útil como un agente profiláctico y/o terapéutico
30 para la enfermedad del hígado graso no alcohólico, específicamente, la esteatohepatitis no alcohólica con alta gravedad, en mamíferos, incluyendo seres humanos.

35 El agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención abarca una composición farmacéutica que incluye un ingrediente activo para la profilaxis y un portador farmacéuticamente aceptable, una composición farmacéutica que incluye un ingrediente activo para el tratamiento y un portador farmacéuticamente aceptable, y una composición farmacéutica que incluye un ingrediente activo para la profilaxis y el tratamiento y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 El agente de la presente invención para suprimir el depósito de grasa en el hígado abarca una composición farmacéutica que incluye un ingrediente activo para suprimir un aumento en el depósito de grasa en el hígado y un portador farmacéuticamente aceptable, una composición farmacéutica que incluye un ingrediente activo para reducir el depósito de grasa en el hígado y un portador farmacéuticamente aceptable, y una composición farmacéutica que incluye un ingrediente activo para suprimir un aumento en el depósito de grasa en el hígado y reducir el depósito de grasa en el hígado y un portador farmacéuticamente aceptable.

45 El agente de la presente invención para reducir el número de células de Kupffer en el hígado abarca una composición farmacéutica que incluye un ingrediente activo para suprimir un aumento en el número de células de Kupffer en el hígado y un portador farmacéuticamente aceptable, una composición farmacéutica que incluye un ingrediente activo para reducir el número de células de Kupffer aumentado en el hígado y un portador farmacéuticamente aceptable, y una composición farmacéutica que incluye un ingrediente activo para suprimir un aumento en el número de células de Kupffer en el hígado y reducir el número de células de Kupffer aumentado en el hígado y un portador farmacéuticamente aceptable.

50 El agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención y la composición farmacéutica de la presente invención incluyen, como ingrediente activo, un compuesto representado por el compuesto A o una sal del mismo, o un solvato del mismo. Como se muestra en los ejemplos a continuación, el ingrediente activo según la presente invención es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad del hígado graso no alcohólico, específicamente, la esteatohepatitis no alcohólica con alta gravedad, en mamíferos, incluidos los humanos. Como se muestra en los

ejemplos a continuación, el ingrediente activo según la presente invención también es útil como agente para suprimir el depósito de grasa en el hígado de mamíferos, incluidos los humanos, o como agente para reducir el número de células de Kupffer en el hígado de mamíferos, incluidos los humanos.

5 En la presente invención, el compuesto A o una sal del mismo, o un solvato del mismo, se puede formular solo o con cualquier otro vehículo farmacológicamente aceptable en comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, lociones, ungüentos, inyecciones, supositorios u otras formas de dosificación. Estas preparaciones se pueden producir por procedimientos conocidos. Por ejemplo, las preparaciones para administración oral se pueden producir usando cualquier combinación apropiada de agentes solubilizantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, éster de ácido graso de sacarosa, lecitina, aceite de oliva, aceite de soja y PEG400; excipientes tales como almidón, manitol y lactosa; aglutinantes tales como carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilcelulosa; desintegradores tales como celulosa cristalina y carboximetilcelulosa cálcica; lubricantes tales como talco y estearato de magnesio; y mejoradores de flujo tales como ácido silícico anhídrido ligero.

15 En la presente invención, el compuesto A o una sal del mismo, o un solvato del mismo, se administra por vía oral o parenteral. Aunque la dosis del medicamento de la presente invención depende del peso, la edad, el sexo, el estado y otras características de los pacientes, generalmente se administran de 0,01 a 1.000 mg, preferiblemente de 0.1 a 100 mg del compuesto A un adulto una vez o en dos o tres dosis divididas por día.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los ejemplos.

Ejemplo 1: Efectos en modelo de NASH en ratones con deficiencia genética del receptor de LDL

20 Efectos sobre ratones con deficiencia genética con receptor de LDL alimentados con dieta occidental (Documento no de patente 4), que se sabe que desarrollan hígado graso e inflamación hepática, se examinaron los síntomas característicos de NASH.

25 Este experimento se realizó usando el ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico (Compuesto A), que se divulga como el ejemplo 85 en el documento de patente 1 mencionado anteriormente.

1) Animales usados:

30 En el experimento se usaron ratones con deficiencia genética machos con receptor de LDL (B6.129S7-Ldlr<tm1Her>/J, Jackson Laboratories). Comenzando alrededor de las 8 semanas de edad, los ratones fueron alimentados libremente con la dieta de Teklad Custom Research (TD. 88137, Harlan Teklad) como una dieta occidental durante 13 semanas para desarrollar NASH.

2) Agrupación:

35 Después de 1 semana de la alimentación de la dieta occidental, los ratones fueron sometidos a muestreo de sangre y pesaje. Los ratones se dividieron en un grupo de control (solución acuosa de metilcelulosa al 0,5%), un grupo de administración de 0,5 mg/kg del compuesto A y un grupo de administración de 100 mg/kg de fenofibrato de tal manera que no hubo diferencia en el nivel de lípidos en plasma y peso entre los grupos.

3) Administración de fármacos:

Una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% y soluciones de fármaco se administraron por vía oral en una cantidad de 5 ml/kg de peso una vez al día al grupo de control, al grupo de administración del compuesto A y al grupo de administración de fenofibrato, respectivamente. El período de administración fue de 12 semanas.

4) Observación y procedimiento analítico:

45 Después de que se completó la administración, se retiraron los hígados de los ratones bajo anestesia con pentobarbital sódico (50 mg/kg). Los hígados se fijaron con paraformaldehído y luego se sometieron a la preparación de muestras teñidas con hematoxilina-eosina y muestras inmunoteñidas para la detección de CD68. En un entorno de estudio ciego, usando las muestras teñidas con hematoxilina-eosina, se calificó la hinchazón de los hepatocitos en base a los siguientes criterios (Kleiner et al. Hepatology 41, 1313-21, 2005).

Sin células de globo: 0

Pocas células de globo: 1

Muchas células de globo o hinchazón: 2

El área positiva de CD68 en el hígado se midió con un sistema de análisis de imagen (WinROOF) en un estudio ciego.

El análisis estadístico se realizó usando Stat Preclinica (Takumi Information Technology Inc.) (Ver. 1.1). La prueba de Dunnett (N = 14-15) se usó para la comparación con el grupo de control, en el que el símbolo * indica una diferencia significativa con $p < 0,05$, y el símbolo *** indica una diferencia significativa con $p < 0,001$.

5) Resultados

5 Como se muestra en la figura 1, se observó una supresión significativa de la hinchazón de los hepatocitos en el grupo de administración de 0,5 mg/kg del compuesto A. Se observó una tendencia a suprimir la hinchazón en el grupo de administración de 100 mg/kg de fenofibrato, pero no fue estadísticamente significativo. Como se muestra en la figura 2, el grupo de administración de 0,5 mg/kg del compuesto A mostró una disminución significativa en el área positiva para CD68 en el hígado (tasa de reducción del 81%). El grupo de administración de 100 mg/kg de fenofibrato también 10 mostró una disminución en el área positiva para CD68 en el hígado, pero su tasa de reducción fue del 73%, que fue menos eficaz que en el grupo de administración del compuesto A. Estos resultados muestran que el compuesto A suprime la hinchazón de los hepatocitos y el área de células positivas para Kupffer (síntomas de NASH) más fuertemente que el fenofibrato, un agonista PPAR α .

15 **Ejemplo 2: Efectos en el modelo de NASH usando ratones KK-A γ alimentados con una dieta deficiente en metionina-colina**

Los efectos en animales experimentales, fueron examinados en ratones KK-A γ alimentados con una dieta deficiente en metionina-colina (dieta MCD), que se sabe que desarrollan hígado graso, un síntoma característico de NASH (Nakano S. et al., Hepatol Res., 38 (10), 1026-39, 2008).

20 Como en el ejemplo 1, este experimento se realizó usando el ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico (Compuesto A), que se divulga como el ejemplo 85 en el documento de patente 1 mencionado anteriormente.

1) Animales usados:

Se usaron ratones KK-A γ machos (KK-A γ /TaJc1, CLEA Japan, Inc.) en el experimento. Comenzando alrededor de las 25 12 semanas de edad, los ratones fueron alimentados libremente con una dieta MCD durante 16 semanas para desarrollar NASH.

2) Agrupación:

Los ratones se dividieron en un grupo de dieta normal, un grupo de control (alimentado con una dieta MCD), un grupo de administración de 0,25 mg/kg del compuesto A y un grupo de administración de 60 mg/kg del bezafibrato de tal manera que no había diferencia de peso entre los grupos.

30 3) Administración de fármacos:

Las dosis se mezclaron en la alimentación. El grupo de control fue alimentado con una dieta MCD que no contenía fármacos. El grupo de administración del compuesto A se alimentó con una dieta MCD que contenía 0,00026% del compuesto A. El grupo de administración de bezafibrato se alimentó con una dieta MCD que contenía 0,06% de bezafibrato. El período de administración fue de 16 semanas.

35 4) Observación y método de examen

Después de que se completó la administración, se retiraron los hígados de los ratones bajo anestesia con pentobarbital sódico (50 mg/kg). Los hígados se fijaron con paraformaldehído y luego se sometieron a la preparación de muestras teñidas con hematoxilina-eosina. En un estudio ciego, se realizó una evaluación de las puntuaciones de esteatosis. El grado de depósito de grasa se observó con un aumento de 100 veces. Dependiendo del grado, el hígado graso se 40 calificó en una escala de 0 a 3 en base a los siguientes criterios.

Menos de 5%: 0

5% a menos de 33%: 1

33% a menos de 66%: 2

66% o más: 3

45 El análisis estadístico se realizó usando Stat Preclinica (Takumi Information Technology Inc.) (Ver. 1.1). La prueba de Dunnett (N = 4-9) se usó para la comparación con el grupo de control, en el cual el símbolo * indica una diferencia significativa con $p < 0,05$, y el símbolo *** indica una diferencia significativa con $p < 0,001$.

5) Resultados:

5 Como se muestra en la figura 3, el grupo de administración de 0,25 mg/kg del compuesto A mostró una puntuación de esteatosis de 0 para todos los ratones, en otras palabras, la desaparición casi completa del depósito de grasa. En el grupo de administración de 60 mg/kg de bezafibrato, el depósito de grasa se suprimió casi en la misma medida que en el grupo de dieta normal, pero no tanto que el depósito de grasa desapareció casi por completo como en el grupo de administración del compuesto A. Estos resultados muestran que el compuesto A suprime el depósito de grasa, un síntoma de NASH, más fuertemente que el bezafibrato, un agonista PPAR α .

De este modo, los ejemplos 1 y 2 demuestran que el compuesto A según la presente invención es muy útil como agente profiláctico y/o terapéutico para la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y para la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

10 **Aplicabilidad industrial**

15 La presente invención proporciona un agente profiláctico y/o terapéutico de bajo peso molecular para la enfermedad del hígado graso no alcohólico en base a nuevos descubrimientos de que el compuesto A o una sal del mismo, o un solvato del mismo, es eficaz en la supresión de la hinchazón de los hepatocitos, reduciendo la zona positiva de célula de Kupffer y suprimiendo el depósito de grasa en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), síntomas graves de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). La presente invención proporciona productos farmacéuticos a granel útiles. Por lo tanto, la presente invención es útil en la industria farmacéutica y tiene aplicabilidad industrial.

REIVINDICACIONES

1. Ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.
 2. Ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica.
- 5

FIG. 1

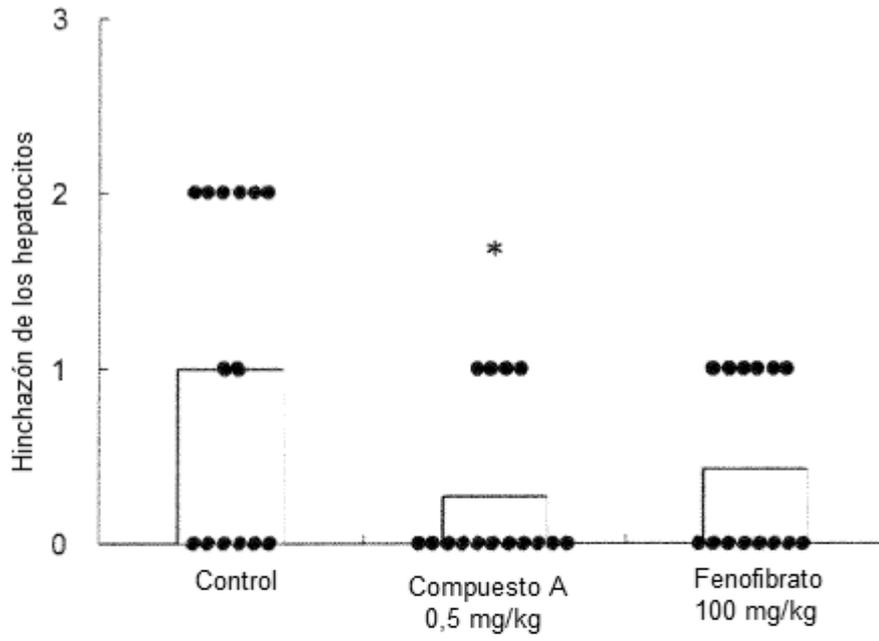


FIG. 2

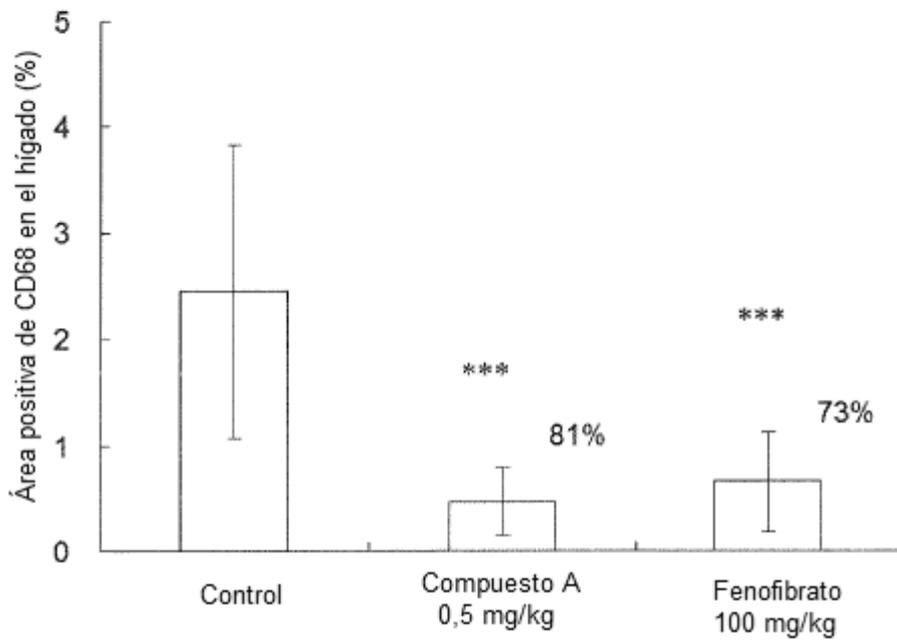


FIG. 3

