



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101778630 A

(43) 申请公布日 2010. 07. 14

(21) 申请号 200880024072. 2

A61P 1/16 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 07. 09

(30) 优先权数据

181760/2007 2007. 07. 11 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 01. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2008/062771 2008. 07. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02009/008539 EN 2009. 01. 15

(71) 申请人 大塚制药株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 中岛淳 藤田浩司 米田正人

向田修 市川贵子

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 关立新 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61K 31/4709 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 5 页

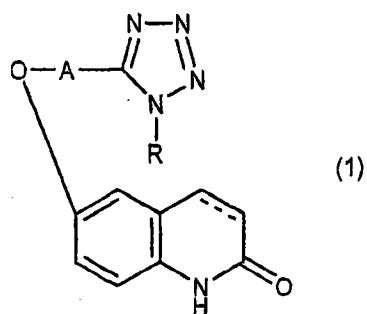
(54) 发明名称

用于治疗脂肪肝的包括西洛他唑的喹诺酮衍生物

(57) 摘要

本发明涉及一种用于预防和 / 或治疗脂肪肝的药物, 其包含作为活性成分的西洛他唑或其药学可接受的盐。

1. 一种用于预防和 / 或治疗脂肪肝的药物, 包含作为活性成分的下述通式的喹诺酮衍生物或其盐:



其中 A 是低级亚烷基基团, R 是环烷基基团, 喹诺酮骨架的 3 位和 4 位之间的键是单键或双键。

2. 权利要求 1 所述的药物, 其中活性成分是 6-[4-(1- 环己基 -1H- 四唑 -5- 基) 丁氧基]3,4- 二氢喹诺酮或其盐。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的喹诺酮衍生物或其盐在制备用于预防和 / 或治疗脂肪肝的药物中的应用。

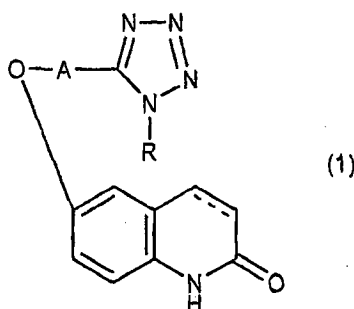
4. 一种预防和 / 或治疗脂肪肝的方法, 其包括给予需要的患者有效量的如权利要求 1 或 2 所述的喹诺酮衍生物或其盐。

用于治疗脂肪肝的包括西洛他唑的喹诺酮衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于预防和 / 或治疗脂肪肝的药物。更特别地,涉及一种用于预防和 / 或治疗脂肪肝的药物,其包含作为活性成分的下述式 (1) 的喹诺酮 (carbostyryl) 衍生物或其盐:

[0002]



[0003] 其中 A 是低级亚烷基基团, R 是环烷基基团,喹诺酮骨架的 3 位和 4 位之间的键是单键或双键。

背景技术

[0004] 式 (1) 的喹诺酮衍生物或其盐以及它们的制备方法公开在 JP-63-20235-B 中。并且已知的是喹诺酮衍生物 (1) 具有血小板聚集抑制作用、磷酸二酯酶 (PDE) 抑制作用、抗溃疡、降压作用以及抗炎活性,并且用作抗血栓剂、改善脑循环的药物、抗炎剂、抗溃疡药物、抗高血压药物、平喘药、磷酸二酯酶抑制剂等。

[0005] 另外, JP-9-157170-A 报道了所述喹诺酮衍生物可以用作促进肝细胞生长因子 (HGF) 生成的试剂。因此,预期其肝细胞生长活性在治疗疾病比如暴发性肝衰竭或促进肝切除术后肝再生的情况下有用。

[0006] 目前,对代谢综合征的兴趣在增加。关于这些综合征的评估,内脏脂肪被作为一个标准。在内脏脂肪中,特别是对脂肪肝的兴趣在增加。脂肪肝是脂肪聚集在肝脏上的病症,其一般不会引起主观症状。然而,当不加以治疗时该病症就会变得更糟,并且不少患有脂肪肝的患者会发展成为肝炎、肝硬化和肝癌。

[0007] 脂肪肝可以大致分为酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝。随着代谢综合征的患者增加,在日本对非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的兴趣在增加,所述 NASH 是一种伴随有肝细胞坏死、炎症、和 / 或纤维形成症状的脂肪肝疾病,其甚至影响非饮酒者。虽然还没有充分地阐明 NASH 的原因,据认为脂肪肝可能至少是原因之一。因此,严格的营养疗法对于其治疗很重要,药物治疗也被用于顽固症状 (参见 M. Yoneda 等人的 *Folia Pharmacologica Japonica*, 第 128 卷 (2006), 第 4 期, 235-238)。

[0008] 因此,脂肪肝具有进展为严重的疾病的严重危险的因素,但是,缺少的用于预防和治疗脂肪肝的有效药物。仍然有需求研发脂肪肝的有效药物,特别是还没有充分地阐明病因的 NASH 和可能发展成为 NASH 的非酒精性脂肪肝。

[0009] 发明详述

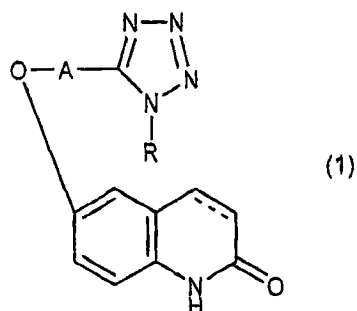
[0010] 如上所述,还没有找到用于预防和治疗脂肪肝的令人满意的药物,因此期望在日本和其他国家研发预防和治疗脂肪肝的药物。另外,由于 NASH 是一种新的增长疾病,尚无 / 几乎没有治疗 NASH 的药物。而且, NASH 病症被认为是由多种复杂相关的因素组成,因此用单一的药物进行治疗是不够的,通常必须由多种药物进行治疗。从治疗该新的疾病 NASH 的需求的观点来说,需要开发用于该治疗的新药,或应用现有的药物进行治疗。

[0011] 本发明人深入研究了用于预防和 / 或治疗脂肪肝的新药物,并且发现上述式 (1) 的喹诺酮衍生物,特别是 6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]3,4-二氢喹诺酮(西洛他唑)或其盐可用于预防和 / 或治疗脂肪肝。如上所述,已经知道所述喹诺酮衍生物具有作为促进 HGF 药物的肝细胞生长作用,但是,从机理观点上看,非常令人惊奇和意想不到的是该衍生物可用于治疗脂肪肝,尽管两种疾病的靶器官都是肝脏。

[0012] 本发明人首次发现 6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]3,4-二氢喹诺酮(西洛他唑)或其盐能够在脂肪肝动物模型上改善脂肪肝的治疗作用,并且因此完成了本发明。

[0013] 本发明提供用于预防和 / 或治疗脂肪肝的药物,其包含作为活性成分的下述通式的喹诺酮衍生物或其盐:

[0014]



[0015] 其中 A 是低级亚烷基基团, R 是环烷基基团,喹诺酮骨架的 3 位和 4 位之间的键是单键或双键。

[0016] 本发明还提供用于预防和 / 或治疗脂肪肝的药物,其包含作为活性成分的 6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]3,4-二氢喹诺酮(西洛他唑)或其盐。

[0017] 本发明还提供用于预防和 / 或治疗脂肪肝的组合物,其包含上述的喹诺酮衍生物 (1)。

[0018] 本发明还提供上述的喹诺酮衍生物 (1) 在制备用于预防和 / 或治疗脂肪肝的药物中的应用。

[0019] 本发明还提供用于预防和 / 或治疗脂肪肝的方法,其包括给予需要的患者有效量的上述的喹诺酮衍生物 (1)。

[0020] 根据本发明,6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]3,4-二氢喹诺酮(西洛他唑)或其盐可以通过预防和 / 或治疗脂肪肝和抑制 NASH 的初始阶段来用于预防和 / 或治疗 NASH。此外,本发明还提供用于预防和 / 或治疗 NASH 的药物,其包含作为活性成分的上述的喹诺酮衍生物 (1)。

[0021] 附图简述

[0022] 图 1 显示对照组鼠的苏木精曙红染色的肝脏的结果,该组只喂食一般饮食 6 周。

[0023] 图 2 显示 CDAA 组鼠的苏木精曙红染色的肝脏的结果,该组喂食 CDAA 饮食 6 周。

[0024] 图 3 显示给药西洛他唑组鼠的苏木精曙红染色的肝脏的结果,该组每天喂食 CDAA 饮食 +6mg/kg 的西洛他唑 6 周。

[0025] 图 4 显示给药阿司匹林组鼠的苏木精曙红染色的肝脏的结果,该组每天喂食 CDAA 饮食 +5mg/kg 的阿司匹林 6 周。

[0026] 图 5 显示给药噻氯匹定组鼠的苏木精曙红染色的肝脏的结果,该组每天喂食 CDAA 饮食 +10mg/kg 的噻氯匹定 6 周。

[0027] 图 6 显示 CDAA 组鼠的马森氏三色染剂染色的肝脏的结果,该组喂食 CDAA 饮食 6 周。

[0028] 图 7 显示给药西洛他唑组鼠的马森氏三色染剂染色的肝脏的结果,该组每天喂食 CDAA 饮食 +6mg/kg 的西洛他唑 6 周。

[0029] 图 8 显示给药阿司匹林组鼠的马森氏三色染剂染色的肝脏的结果,该组每天喂食 CDAA 饮食 +5mg/kg 的阿司匹林 6 周。

[0030] 图 9 显示给予噻氯匹定组鼠的马森氏三色染剂染色的肝脏的结果,该组每天喂食 CDAA 饮食 +10mg/kg 的噻氯匹定 6 周。

[0031] 图 10 显示给药开始后 6 周时,CDAA 组、给药噻氯匹定组、给药阿司匹林组、给药西洛他唑组和对照组的每只鼠的血清甘油三酯水平。

[0032] 实施本发明的最佳方式

[0033] 在上述的喹诺酮衍生物 (1) 中,所述环烷基基团包括 C_3 - C_8 环烷基基团,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基,优选的环烷基基团是环己基。所述低级亚烷基基团包括 C_1 - C_6 亚烷基基团,例如亚甲基、1,2-亚乙基、1,2-亚丙基、亚丁基和亚戊基,其中优选的是亚丁基。

[0034] 优选的喹诺酮衍生物 (1) 是 6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]3,4-二氢喹诺酮,其作为抗血小板剂以商品名西洛他唑销售。

[0035] 喹诺酮衍生物 (1) 可以通过用药学可接受的酸处理容易地转化为其盐的形式。所述酸包括,例如无机酸如盐酸、硫酸、磷酸和氢溴酸;以及有机酸如草酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸和苯甲酸。

[0036] 这些喹诺酮衍生物 (1) 和其盐以及其制备方法公开在 JP-63-20235-B 中。

[0037] 式 (1) 的喹诺酮衍生物可以散装使用或优选地从用常规药学载体或稀释剂制成药物制剂的形式使用。本发明的制剂形式包括,但不限于例如在 JP-10-175864-A 中例举的剂型,典型的是口服固体剂型,如片剂、胶囊和颗粒剂;各种适合于口服给药的液体制剂;以及非胃肠道制剂,如注射剂和栓剂。喹诺酮衍生物 (1) 的剂量不限于特定的范围。喹诺酮衍生物 (1) 或其盐可以以每个成年人 (50kg 体重) 100-400mg/天的量应用,每天给药一次或每天给药二次至数次。喹诺酮衍生物 (1) 可以以 0.1-70% (w/w) 包括在制剂组合物中,优选 50-100mg 每制剂剂量单位。

[0038] 注射用制剂通常制成无菌的液体制剂形式,乳剂或混悬剂,并进一步优选制成与血液等渗的。液体、乳剂或混悬剂形式的制剂通常使用常规药学稀释剂制备,所述稀释剂比如水、乙醇、丙二醇、乙氧化异硬脂醇、聚氧化异硬脂醇和聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯。这

些制剂可以通过将喹诺酮衍生物 (1) 与足以制备等渗的量的等渗剂, 如氯化钠、葡萄糖、甘油混合而成, 并可以进一步与常规增溶剂、缓冲剂、麻醉剂和任选的着色剂、防腐剂、芳香物质、香料、甜味剂及其它药物混合制备。

[0039] 本发明的制剂如片剂、胶囊、口服液体制剂可以通过常规方法制备。片剂可以通过将喹诺酮衍生物 (1) 与常规药学载体如明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石、阿拉伯胶等混合制备。胶囊可以通过将喹诺酮衍生物 (1) 与惰性药学填充剂或稀释剂混合并将该混合物填充在硬制明胶胶囊或软胶囊中制备。口服液体制剂如糖浆剂或酏剂是通过将喹诺酮衍生物 (1) 与甜味剂 (如蔗糖)、防腐剂 (如尼泊金甲酯、尼泊金丙酯)、着色剂、芳香剂等混合制备。非胃肠道给药制剂也可以通过常规方法制备, 例如将本发明的喹诺酮衍生物 (1) 溶解在无菌水性载体优选水或盐溶液中制备。适合于非胃肠道给药的优选的液体制剂是通过将大约 50-100mg 喹诺酮衍生物 (1) 溶解于水和有机溶剂中, 并进一步在分子量 300-5000 的聚乙二醇中制备, 其中优选地可以加入润滑剂如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇。优选地, 上述液体制剂可以进一步包含杀菌剂 (如苯甲醇、苯酚、硫柳汞)、杀真菌剂和进一步任选的等渗剂 (如蔗糖、氯化钠)、局部麻醉剂、稳定剂、缓冲剂等。考虑到保持稳定性, 非胃肠道给药的制剂可以填装入胶囊, 接着通过常规冷冻干燥技术去除水性介质。制剂可以在使用时通过溶解在水性介质中恢复为液体制剂。

实施例

[0040] 给 Fisher 344 鼠只饲喂一般饮食或者规定的胆碱缺乏的、L- 氨基酸 (CDAA) 饮食以分别形成作为脂肪肝的动物模型的对照组和 CDAA 组。通过每天给予 CDAA 组以下三种药物形成三个药物处理组。(阿司匹林和噻氯匹定是具有和西洛他唑相同的血小板凝集抑制作用的药物。)

[0041] 6mg/kg 的西洛他唑

[0042] 5mg/kg 的阿司匹林

[0043] 10mg/kg 的噻氯匹定

[0044] 开始给药六周后, 取出每个药物处理组的鼠的肝脏, 并用苏木精曙红染剂和马森氏三色染剂染色, 其中观察到脂质小滴。苏木精曙红染色的结果显示在附图 1-5 中, 马森氏三色染剂染色的结果显示在附图 6-9 中。根据这些结果, 在西洛他唑给药组中 (即给药 6mg/kg 的西洛他唑+CDAA) 的肝脏上的脂质小滴明显少于未给药西洛他唑的 CDAA 组或阿司匹林 / 噻氯匹定给药组。另外, 测定了那些鼠的肝脏甘油三酯的量以及血清甘油三酯的水平。每个组中的每只鼠的血清甘油三酯水平显示在附图 10 中。如从结果中可看出的, 发现西洛他唑给药组 (6mg/kg) 的血清甘油三酯水平显著低于对照组和其他药物处理组。因此, 发现西洛他唑是用作预防和 / 或治疗脂肪肝的有用的药物。

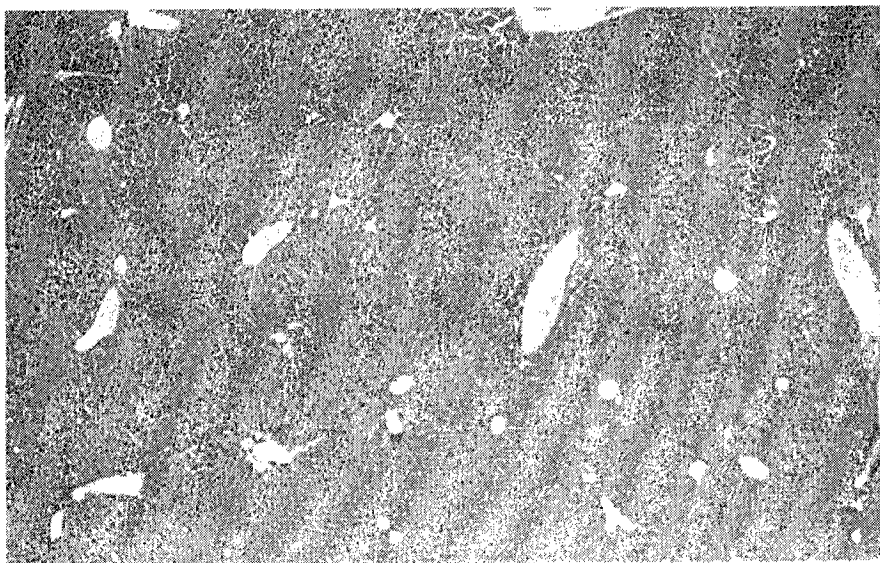


图 1

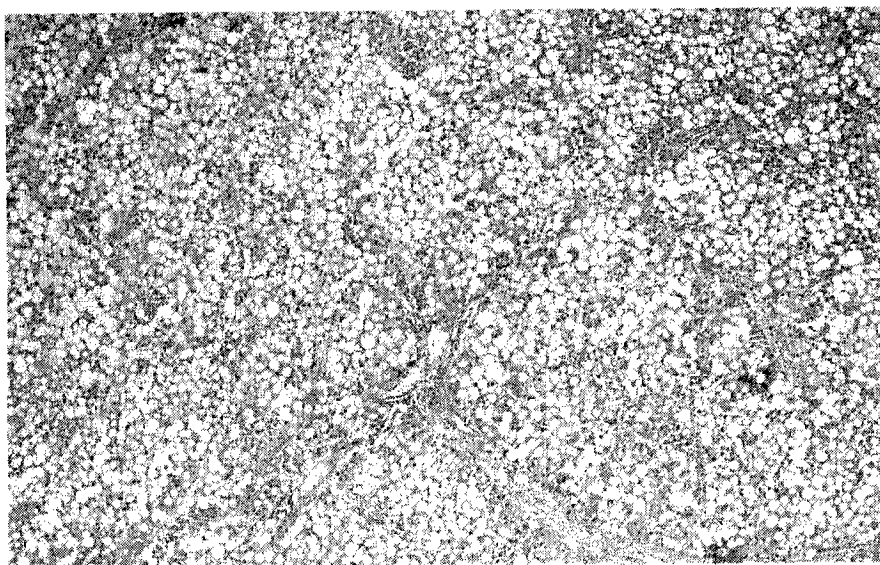


图 2

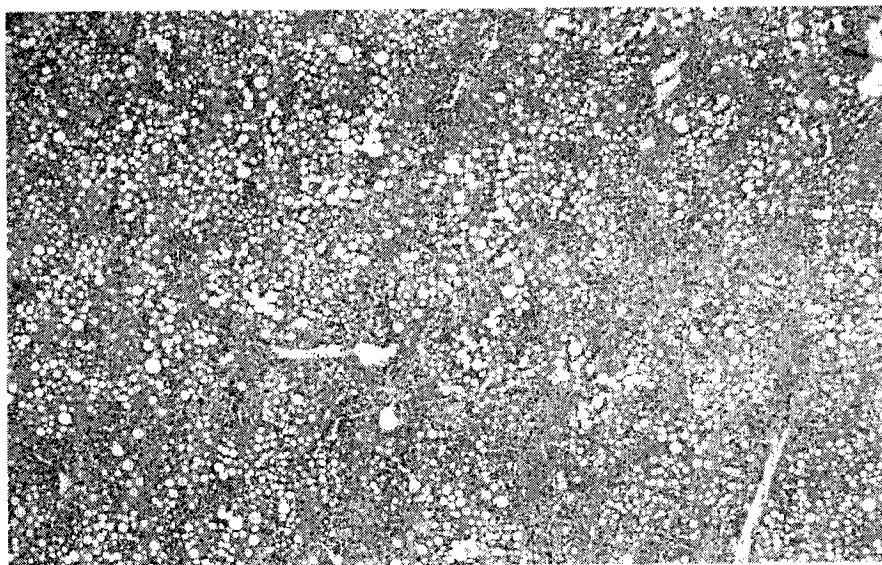


图 3

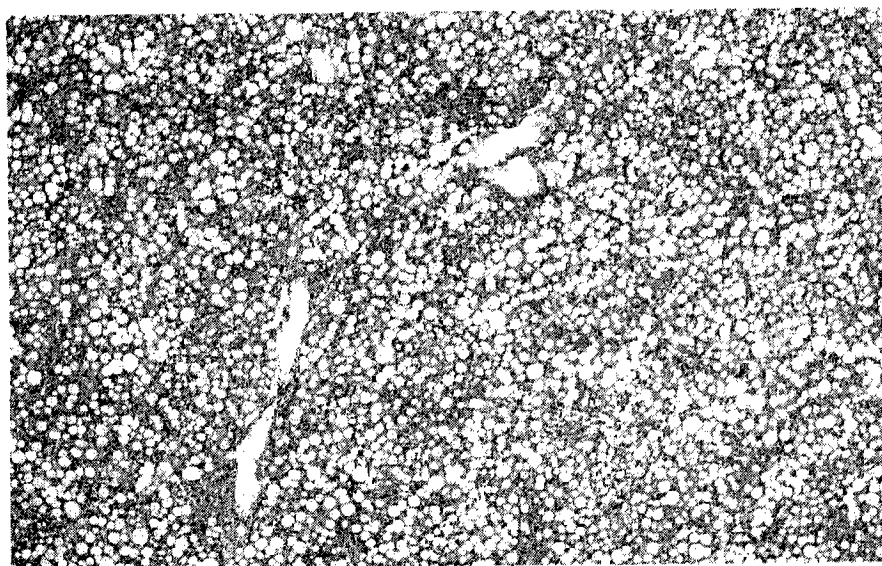


图 4

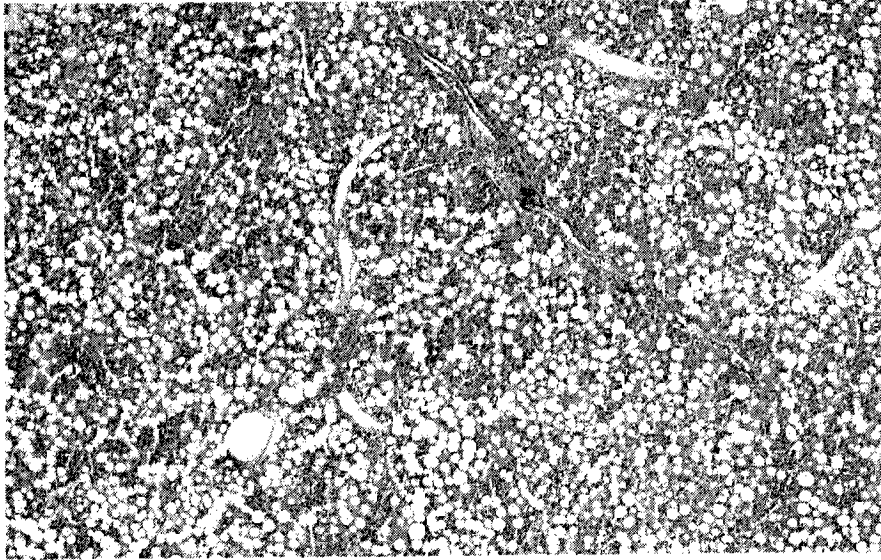


图 5

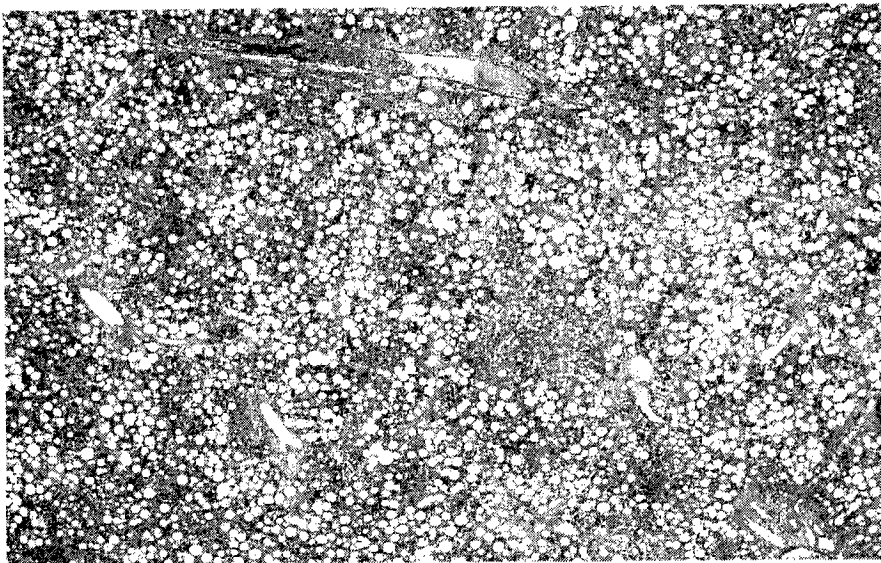


图 6

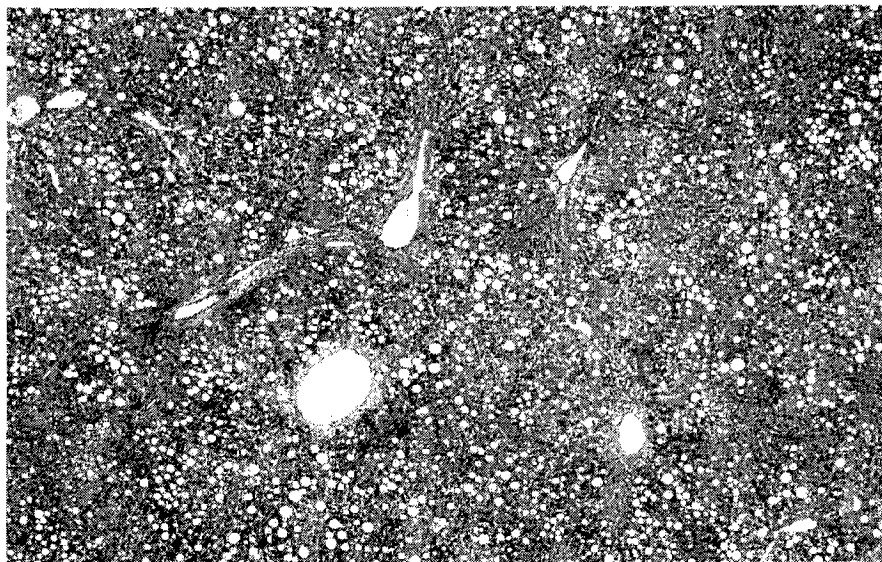


图 7

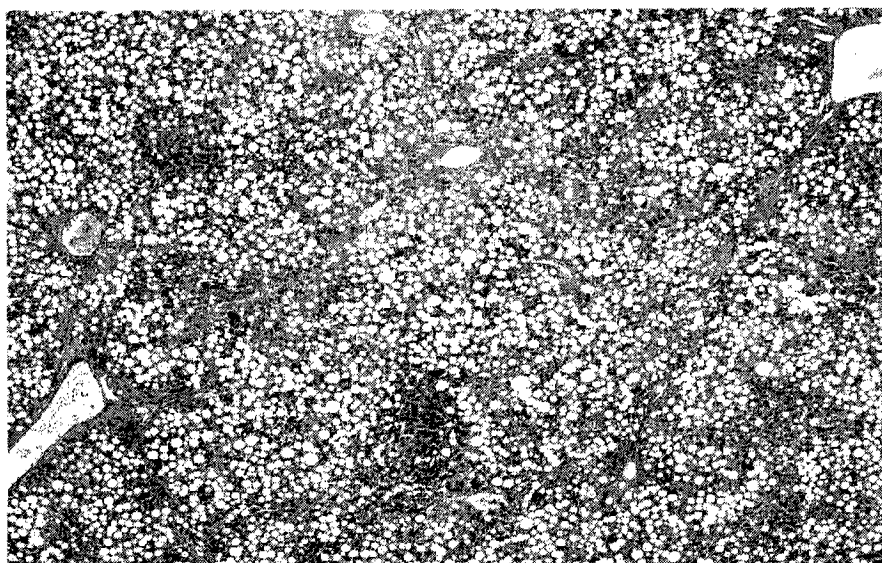


图 8

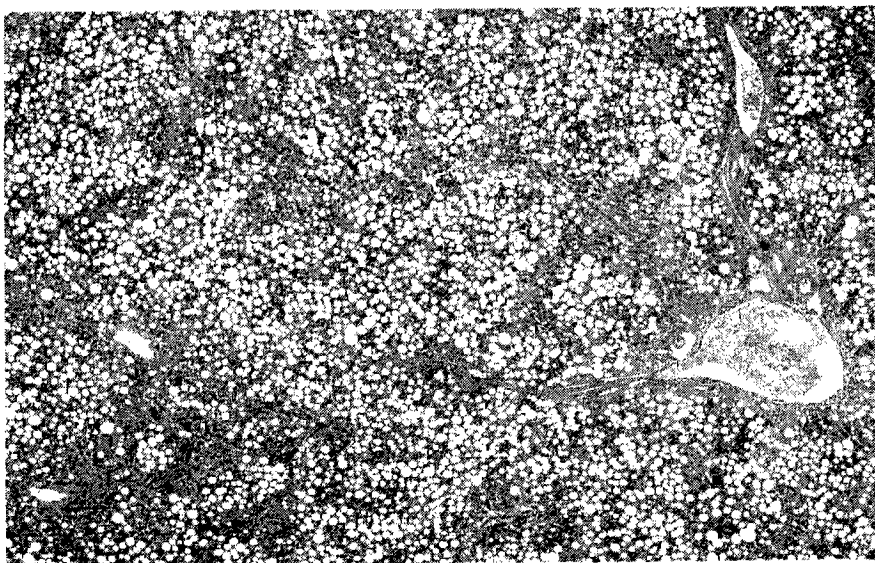


图 9

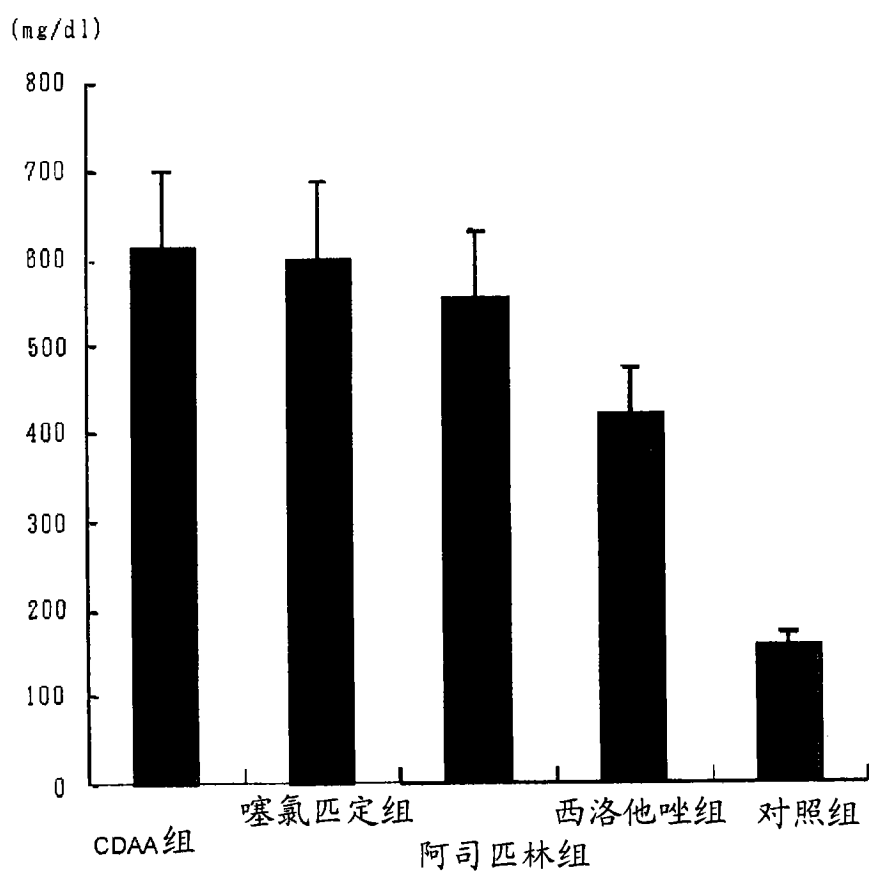


图 10