



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107708697 B

(45) 授权公告日 2021.02.09

(21) 申请号 201680037175.7

(73) 专利权人 大鹏药品工业株式会社

(22) 申请日 2016.06.24

地址 日本东京都

(65) 同一申请的已公布的文献号

(72) 发明人 藤冈秋生

申请公布号 CN 107708697 A

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322

(43) 申请公布日 2018.02.16

代理人 龙淳 狄茜

(30) 优先权数据

(51) Int.CI.

2015-127788 2015.06.25 JP

A61K 31/47 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 11/00 (2006.01)

2017.12.25

C07D 215/50 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

审查员 周陈林

PCT/JP2016/068902 2016.06.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/208744 JA 2016.12.29

权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

纤维化病治疗剂

(57) 摘要

本发明提供对纤维化病和伴随纤维化病的症状发挥优异的预防或治疗效果的治疗剂和医药组合物。该纤维化病治疗剂含有4-[2-氟-4-[[[(2-苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]-苯氧基]-7-甲氧基-N-甲基-6-喹啉甲酰胺或其盐作为有效成分。

1.4-[2-氟-4-[[[(2-苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]-苯氧基]-7-甲氧基-N-甲基-6-喹啉甲酰胺或其盐在纤维化病治疗剂的制造中的使用,所述纤维化病为伴有纤维化的间质性肺炎。

2. 如权利要求1所述的使用,其特征在于:

纤维化病为特发性肺纤维化病。

纤维化病治疗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及纤维化病治疗剂以及纤维化病治疗用的医药组合物。

背景技术

[0002] 纤维化病是由组织损伤或自身免疫反应等引起的纤维组织的异常的蓄积,对于人类,已知有肺、肝脏、胰腺、肾脏、骨髓、皮肤等各种脏器、组织中的纤维化。

[0003] 肺纤维化病是以肺泡壁中的弥漫性纤维增殖为特征、以干咳和劳作时呼吸困难为主要症状的疾病,狭义是指作为间质性肺炎的终末期疾病的特发性肺纤维化病,但广义上被认为是肺的纤维化和间质性肺炎并存的状态。而且,所有的间质性肺炎都会成为肺纤维化病的病因。

[0004] 间质性肺炎是以肺的间质为中心引起炎症的疾病的总称,包括由感染、胶原病、放射线、药剂、粉尘等特定的病因引起的疾病和病因不明的特发性间质性肺炎。特发性间质性肺炎中已知有特发性肺纤维化病、非特异性间质性肺炎、特发性器质化肺炎、伴随呼吸毛细支气管炎的间质性肺疾病、剥离性间质性肺炎、急性间质性肺炎以及淋巴性间质性肺炎的疾病,特发性肺纤维化病的发生频度最高,也被简称为肺纤维化病。

[0005] 在特发性肺纤维化病中,纤维性结缔组织在肺间质中弥漫性地过剩形成,肺的功能被妨碍,报道了确诊后的平均生存期为2.5~5年(非专利文献1)。特别是急性发作发生后的平均生存期间在2个月以内,非常短。另外,在并发间质性肺炎和肺气肿病变的肺纤维化病中,报道了高频率地并发肺癌(非专利文献2,3)。

[0006] 病因能够确定的间质性肺炎大多通过去除其病因或施用类固醇剂等抗炎症剂等而治愈。另一方面,肺纤维化病、伴随纤维化的间质性肺炎的治疗中一般使用类固醇剂、免疫抑制剂,但现状是没有改善预后那样有效的治疗方法,因而开发新的治疗药。

[0007] 已知4-[2-氟-4-[[[(2-苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]-苯氧基]-7-甲氧基-N-甲基-6-喹啉甲酰胺是副作用被减轻的抗肿瘤剂(专利文献1),当与其他抗肿瘤剂并用时显示优异的抗肿瘤效果增强作用(专利文献2)。另外,最近发现该化合物作为骨质疏松症的治疗剂也有用(专利文献3)。

[0008] 然而,完全不知道肺纤维化病和间质性肺炎是有效的。另外,有教导通过对肺纤维化病施用HGF,可以改善症状(非专利文献2)、HGF/c-Met的活化对肺纤维化病的治疗有效(非专利文献4)。

[0009] 现有技术文献

[0010] 专利文献

[0011] 专利文献1:国际公开第2009/125597号

[0012] 专利文献2:国际公开第2013/100014号

[0013] 专利文献3:国际公开第2015/046484号

[0014] 非专利文献

[0015] 非专利文献1:Pharmacol Ther. 2015 May 3. Pii:S0163-7258(15)00091-1

- [0016] 非专利文献2:Am J Respir Crit Care Med.2000Jan;161(1):5-8
- [0017] 非专利文献3:Am Rev Tuberc 1957;76:559-66
- [0018] 非专利文献4:British J.Pharmacology 2011;163:141-172

发明内容

- [0019] 发明所要解决的课题
- [0020] 本发明的目的在于提供对纤维化病发挥优异的预防或治疗效果的治疗剂以及医药组合物。
- [0021] 用于解决课题的方法
- [0022] 本发明的发明人为了解决上述课题而深入进行了研究,结果发现,4—[2—氟—4—[[[(2—苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]—苯氧基]—7—甲氧基—N—甲基—6—喹啉甲酰胺或其盐具有组织的纤维化抑制效果以及与之伴随的炎症抑制效果,对于纤维化病和与之伴随的炎症的预防或治疗是有用的。
- [0023] 即,本发明涉及以下的1)～5)。
- [0024] 1) 一种纤维化病治疗剂,其含有4—[2—氟—4—[[[(2—苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]—苯氧基]—7—甲氧基—N—甲基—6—喹啉甲酰胺或其盐作为有效成分。
- [0025] 1)—2
- [0026] 如1)所述的纤维化病治疗剂,其中,纤维化病为肺纤维化病。
- [0027] 1)—3
- [0028] 如1)或1)—2所述的纤维化病治疗剂,其中,纤维化病为伴有纤维化的间质性肺炎。
- [0029] 1)—4
- [0030] 如1)～1)—3所述的纤维化病治疗剂,其中,纤维化病为特发性肺纤维化病。
- [0031] 2) 一种用于治疗纤维化病的医药组合物,其含有:4—[2—氟—4—[[[(2—苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]—苯氧基]—7—甲氧基—N—甲基—6—喹啉甲酰胺或其盐、以及药学上可接受的载体。
- [0032] 2)—2
- [0033] 如2)所述的医药组合物,其中,纤维化病为肺纤维化病。
- [0034] 2)—3
- [0035] 如2)或2)—2所述的医药组合物,其中,纤维化病为伴有纤维化的间质性肺炎。
- [0036] 2)—4
- [0037] 如2)～2)—3所述的医药组合物,其中,纤维化病为特发性肺纤维化病。
- [0038] 3) 用于治疗纤维化病的4—[2—氟—4—[[[(2—苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]—苯氧基]—7—甲氧基—N—甲基—6—喹啉甲酰胺或其盐。
- [0039] 3)—2
- [0040] 如3)所述的4—[2—氟—4—[[[(2—苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]—苯氧基]—7—甲氧基—N—甲基—6—喹啉甲酰胺或其盐,其中,纤维化病为肺纤维化病。
- [0041] 3)—3
- [0042] 如3)或3)—2所述的4—[2—氟—4—[[[(2—苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]

基]—苯氧基]—7—甲氧基—N—甲基—6—喹啉甲酰胺或其盐,其中,纤维化病为伴有纤维化的间质性肺炎。

[0043] 3) —4

[0044] 如3)～3)－3所述的4—[2—氟—4—[[[(2—苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]—苯氧基]—7—甲氧基—N—甲基—6—喹啉甲酰胺或其盐,其中,纤维化病为特发性肺纤维化病。

[0045] 4) 含有用于治疗纤维化病的4—[2—氟—4—[[[(2—苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]—苯氧基]—7—甲氧基—N—甲基—6—喹啉甲酰胺或其盐以及药学上可接受的载体的医药组合物。

[0046] 4) —2

[0047] 如4)所述的医药组合物,其中,纤维化病为肺纤维化病。

[0048] 4) —3

[0049] 如4)或4)－2所述的医药组合物,其中,纤维化病为伴有纤维化的间质性肺炎。

[0050] 4) —4

[0051] 如4)～4)－3所述的医药组合物,其中,纤维化病为特发性肺纤维化病。

[0052] 5) 一种纤维化病的治疗方法,其特征在于,对患者施用4—[2—氟—4—[[[(2—苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]—苯氧基]—7—甲氧基—N—甲基—6—喹啉甲酰胺或其盐。

[0053] 5) —2

[0054] 如5)所述的治疗方法,其中,纤维化病为肺纤维化病。

[0055] 5) —3

[0056] 如5)或5)－2所述的治疗方法,其中,纤维化病为伴有纤维化的间质性肺炎。

[0057] 5) —4

[0058] 如5)～5)－3所述的治疗方法,其中,纤维化病为特发性肺纤维化病。

[0059] 发明的效果

[0060] 本发明化合物对组织的纤维化发挥优异的进展抑制效果。因此,根据本发明,能够有效地治疗组织的纤维化,特别是能够有效地治疗特发性肺纤维化病和伴有纤维化的间质性肺炎。

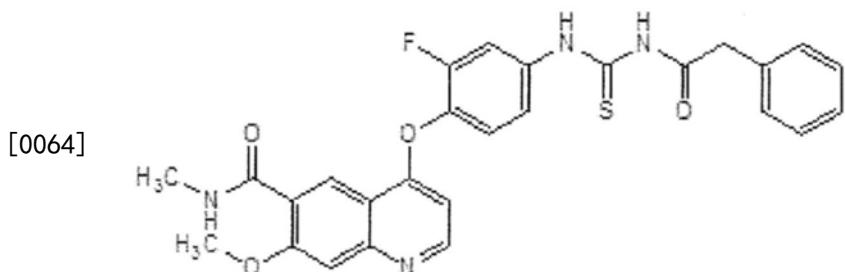
附图说明

[0061] 图1是表示肺组织中的羟脯氨酸量的图表。

[0062] 图2是表示肺组织的纤维化评分的图表。

具体实施方式

[0063] 本发明的4—[2—氟—4—[[[(2—苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]—苯氧基]—7—甲氧基—N—甲基—6—喹啉甲酰胺(4—[2—fluoro—4—[[[(2—phenylacetyl)amino]thioxomethyl]amino]—phenoxy]—7—methoxy—N—methyl—6—quinolinecarboxamide) (称为“本发明化合物”) 或其盐由下述式(1) 表示。



[0065] 本发明化合物为公知化合物,例如能够按照国际公开第2009/125597号(专利文献1)所记载的方法制造。

[0066] 作为本发明化合物的“盐”,可以列举例如与无机酸、有机酸、或酸性氨基酸的盐等。作为无机酸,可以列举例如盐酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、磷酸等,作为有机酸,可以列举例如甲酸、乙酸、丙酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等,作为酸性氨基酸,可以列举例如谷氨酸、天冬氨酸等。其中,优选与有机酸的盐,更优选甲磺酸盐,特别优选单甲磺酸盐。

[0067] 另外,本发明化合物中也包括水合物、各种溶剂合物和多晶型。

[0068] 如后述实施例所示,本发明化合物显示组织中的纤维化抑制效果和炎症抑制效果。

[0069] 因此,本发明化合物或其盐作为对于与组织中的纤维化以及炎症相关的疾病发挥优异的预防或治疗效果的医药、即纤维化病或伴随纤维化病的症状的治疗剂是有用的,特别是能够用于与肺组织的纤维化相关的疾病、即肺纤维化病或伴有纤维化的间质性肺炎的预防或治疗。

[0070] 本发明中,纤维化病可以列举肺纤维化病、肝纤维化病、胰腺的纤维化、肾纤维化病、由纤维化引起的前列腺肥大、骨髓纤维化病、硬皮症等。另外,该纤维化病根据纤维化进展的脏器、进展的程度,可以观察到炎症、萎缩等纤维化病所伴随的症状。因此,纤维化病所伴随的症状的治疗也包括在本发明中。

[0071] 本发明中,肺纤维化病不仅包括特发性肺纤维化病,还包括与间质性肺炎并发的肺的纤维化症状。即,本发明的肺纤维化病包括可并发肺的纤维化的间质性肺炎。

[0072] 作为这样的间质性肺炎,可以列举例如感染性间质性肺炎;伴随胶原病的间质性肺炎;伴随放射线辐射的间质性肺炎;药剂性间质性肺炎;特发性肺纤维化病、非特异性间质性肺炎、特发性器质化肺炎、伴随呼吸毛细支气管炎的间质性肺疾病、剥离性间质性肺炎、急性间质性肺炎、淋巴性间质性肺炎等特发性间质性肺炎,优选为特发性间质性肺炎。

[0073] 作为本发明中的肺纤维化病,适合列举这些间质性肺炎(特别是特发性间质性肺炎)慢性化的肺纤维化病、伴有纤维化的间质性肺炎(特别是特发性间质性肺炎),更优选为伴有纤维化的间质性肺炎(特别是特发性间质性肺炎),特别优选为特发性肺纤维化病。

[0074] 本发明中的肺纤维化病伴有胶原蛋白产生、肺重量的减少、肺高血压、右心衰竭的症状,这些症状的减轻也包括在本发明中。另外,已知特发性肺纤维化病以及伴有纤维化的间质性肺炎的血清标志物(KL-6、SP-A、SP-D等)上升。因此,在本发明中利用上述的症状或血清标志物间接地确认治疗效果。

[0075] 本发明中,肝纤维化病是由肝细胞损伤或肝炎所引起的纤维化病,可以列举酒精性肝纤维化病、先天性肝纤维化病、由病毒引起的纤维化病等。另外,本发明中肝纤维化病

会伴有肝炎、脂肪肝、肝硬化、肝萎缩等，所以这些症状的治疗也包括在本发明中。因此，本发明中上述的症状等能够利用测定血液中的血小板数、透明质酸、胶原蛋白等间接地确认治疗效果。

[0076] 本发明中，胰腺的纤维化为胰腺的间质中的结缔组织的纤维化，可以列举胰腺囊性纤维化病等。另外，本发明中胰腺的纤维化会伴有胰腺炎、胰腺萎缩、糖尿病等，所以这些症状的治疗也包括在本发明中。因此，能够通过测定血液中的胰蛋白酶、血糖值等间接地确认治疗效果。

[0077] 本发明中，肾纤维化病可以列举肾小球硬化症、间质性肾纤维化病、肾小管间质性纤维化病等。另外，本发明中肾纤维化病会伴有肾炎、肾脏萎缩、肾衰竭等，所以这些症状的治疗也包括在本发明中。因此，本发明中上述的症状等能够通过测定血液中的胶原蛋白等间接地确认治疗效果。

[0078] 本发明中，由纤维化造成的前列腺肥大是前列腺肥大中由间质的纤维化引起的前列腺肥大。另外，本发明中由纤维化造成的前列腺肥大会伴有前列腺纤维瘤、前列腺炎、前列腺钙化等，这些症状的治疗也包括在本发明中。

[0079] 本发明中，骨髓纤维化病可以列举原发性骨髓纤维化病、特发性骨髓纤维化病等。另外，本发明中骨髓纤维化病会伴有脾肿大、脾梗塞、成红白细胞增多病、贫血、门静脉高压症等，所以这些症状的治疗也包括在本发明中。因此，本发明中上述的症状等能够通过测定血液中的红细胞、血小板、血清LDH等间接地确认治疗效果。

[0080] 本发明中，硬皮症可以列举多发性硬皮症、局限性硬皮症等。另外，本发明中硬皮症会伴有血管等的炎症、脏器衰竭、钙化、皮肤的纤维化等，所以这些症状的治疗也包括在本发明中。因此，本发明中上述的症状等能够通过测定抗核抗体、抗拓扑异构酶I抗体、抗着丝粒抗体间接地确认治疗效果。

[0081] 本说明书中，“治疗”除了包括上述纤维化病的预防以及治疗以外，还包括组织中的纤维化的进展抑制、炎症的减轻、纤维化病所伴随的症状的减轻以及用于防止复发的维持。

[0082] 本发明化合物或其盐能够以口服或非口服的任何给药方式调制，能够使用药学上可接受的载体，通过公知的方法制造为各种给药制剂。作为这样的制剂形态没有特别限制，能够例示片剂、包衣片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、液剂、悬浮剂、乳剂等口服剂、注射剂、栓剂、吸入剂等非口服剂等。

[0083] 在成形为片剂的形态时，作为载体，能够使用例如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素、硅酸等赋形剂；水、乙醇、丙醇、玉米淀粉、单糖浆、葡萄糖液、淀粉液、明胶溶液、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等结合剂；干燥淀粉、海藻酸钠、琼脂末、海带末、碳酸氢钠、碳酸钙、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯、乳糖等崩解剂；白糖、硬脂酸、可可粉、氢化油等崩解抑制剂；季铵盐、十二烷基硫酸钠等吸收促进剂；甘油、淀粉等保湿剂；淀粉、乳糖、高岭土、膨润土、胶体状硅酸等吸附剂；精制滑石、硬脂酸盐、硼酸末、聚乙二醇等润滑剂等。此外，片剂能够制成根据需要施加通常的剂皮的片剂、例如糖衣片、明胶包衣片、肠溶包衣片、薄膜包衣片、双层片、多层片等。

[0084] 在成形为丸剂的形态时，作为载体，能够使用例如葡萄糖、乳糖、淀粉、可可脂、氢

化植物油、高岭土、滑石等赋形剂；阿拉伯胶末、黄蓍胶末、明胶、乙醇等结合剂；海带、琼脂等崩解剂等。胶囊剂按照常规方法，与上述例示的各种载体混合，填充在硬质明胶胶囊、软质胶囊等中而调制。

[0085] 在制成口服用液体制剂的情况下，能够使用矫味-矫臭剂、缓冲剂、稳定化剂等，利用常规方法制造内服液剂、糖浆剂、酏剂等。此时，作为矫味-矫臭剂，可以列举白糖、橙皮、柠檬酸、酒石酸等，作为缓冲剂，可以列举柠檬酸钠等，作为稳定化剂，可以列举黄蓍胶、阿拉伯胶、明胶等。

[0086] 在成形为栓剂的形态时，作为载体，能够使用例如聚乙二醇、可可脂、高级醇、高级醇的酯类、明胶、半合成甘油酯等。

[0087] 在制成注射剂时，优选液剂、乳剂和悬浮剂被灭菌、且与血液等渗的注射剂，在成形为这些形态时，作为稀释剂，能够使用例如水、乳酸水溶液、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(Macrogol)、乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯化异硬脂醇、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类等。

[0088] 此外，此时，既可以在医药制剂中含有用于调制等渗性溶液的充分量的食盐、葡萄糖或甘油，还可以添加通常的助溶剂、缓冲剂、无痛剂等。

[0089] 在制成吸剂的情况下，可以列举气雾剂、粉末状吸入剂、液状吸入剂等各种形态。

[0090] 此外，在上述各制剂中可以根据需要配合着色剂、保存剂、香料、风味剂、甜味剂等或其他的医药品。

[0091] 本发明的纤维化病治疗剂以及用于治疗纤维化病的医药组合物的给药方法根据各种制剂形态、患者的年龄、性别等其他的条件、患者的症状的程度等适当决定。例如片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、液剂、悬浮剂和乳剂被口服。注射剂单独或与葡萄糖、氨基酸等通常的补液混合而在静脉内给药，此外可以根据需要在动脉内、肌肉内、皮内、皮下或腹腔内给药。栓剂在直肠内给药。

[0092] 上述的各给药单位形态中应当配合的本发明化合物或其盐的量根据应当适用其的患者的症状或者根据其剂型等并不固定，一般而言，每给药单位形态，口服剂时希望约为0.005~1,000mg，注射剂时希望约为0.001~500mg，栓剂时希望约为0.01~1,000mg。另外，具有上述给药形态的药剂的每1天的给药量根据患者的症状、体重、年龄、性别等而不同，并不能一概而论，但通常成人每1天约为0.005~5,000mg、优选设为0.01~1,000mg即可，优选将其1天1次或分成2~4次左右给药。

[0093] 以下，列举实施例、试验例对本发明更详细地进行说明，但本发明并不限定于这些例子。

[0094] 实施例

[0095] 制造例1 4-[2-氟-4-[[[(2-苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]-苯氧基]-7-甲氧基-N-甲基-6-喹啉甲酰胺的合成

[0096] 按照专利文献1中记载的制造方法合成了4-[2-氟-4-[[[(2-苯基乙酰基)氨基]硫代甲基]氨基]-苯氧基]-7-甲氧基-N-甲基-6-喹啉甲酰胺。

[0097] 试验例1对博莱霉素诱导性小鼠病态(肺纤维化病)模型的抑制效果

[0098] 通过对小鼠(C57BL, 6周龄)在腹腔内投与戊巴比妥(50mg/kg/day)实施麻醉，使用喷雾器，对每一只小鼠将博莱霉素以20μg/25μL在气管内喷雾。一周后，从实施了利用异氟

醚的吸入麻醉的小鼠的眼窝处采血0.2mL,测定血液中的表面活性剂蛋白-D(SP-D),以各组(9例)中的小鼠的平均SP-D值均等的方式进行分组。

[0099] 将本发明化合物设为100和200mg/kg/day,分别进行35天的连日口服给药。另外,为了确认病态模型成立,设立无处置组(Normal)和Sham组(假手术组)。Sham组在气管内喷雾生理盐水来代替博莱霉素。在最终给药结束的第二天,通过吸入异氟醚而实施麻醉并进行安乐死处置后,摘出肺,利用病理组织解析评价纤维化,并对组织中的羟基脯氨酸定量。纤维化评价使用Ashcroft法(J Clin Pathol 1988;41:467-470)。

[0100] 各组的肺组织中的羟基脯氨酸量表示在图1中,肺组织的纤维化评分表示在图2中。在喷雾了博莱霉素的小鼠中,相比于sham组,肺组织中的羟基脯氨酸显著上升,且纤维化评分也上升。因此判断,通过博莱霉素处置,小鼠中肺组织的纤维化被诱导,病态模型成立。

[0101] 本发明化合物的100和200mg/kg/day给药组,羟基脯氨酸量均显著低于病态对照组,另外纤维化评分也显著小,因此表明抑制了纤维化。

[0102] 由以上结果表明,本发明化合物作为纤维化病治疗剂是有用的,特别是作为肺纤维化病治疗剂是有用的。

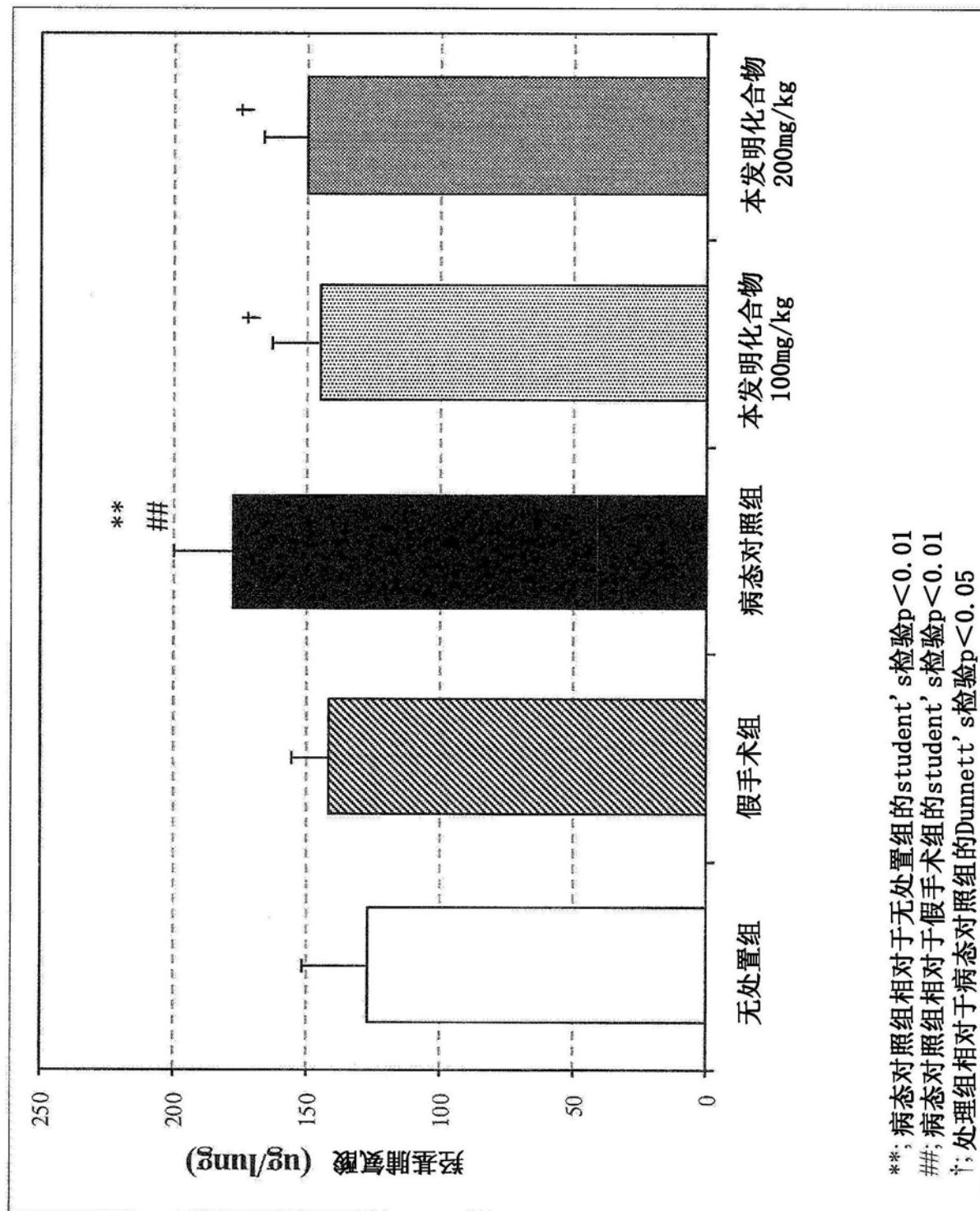


图1

