

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2012 年 12 月 6 日 (06.12.2012)



(10) 国际公布号
WO 2012/163088 A2

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/122 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/001010
- (22) 国际申请日: 2012 年 7 月 27 日 (27.07.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201110146331.2 2011 年 6 月 1 日 (01.06.2011) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 温州医学院 (WENZHOU MEDICAL COLLEGE) [CN/CN]; 中国浙江省温州市高教园区, Zhejiang 325035 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (71) 申请人: 梁广 (LIANG, Guang) [CN/CN]; 中国浙江省温州市高教园区温州医学院, Zhejiang 325035 (CN)。

- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 潘勇 (PAN, Yong) [CN/CN]; 中国浙江省温州市高教园区温州医学院, Zhejiang 325035 (CN)。王怡 (WANG, Yi) [CN/CN]; 中国浙江省温州市高教园区温州医学院, Zhejiang 325035 (CN)。赵承光 (ZHAO, Chengguang) [CN/CN]; 中国浙江省温州市高教园区温州医学院, Zhejiang 325035 (CN)。李校堃 (LI, Xiaokun) [CN/CN]; 中国浙江省温州市高教园区温州医学院, Zhejiang 325035 (CN)。蔡露 (CAI, Lu) [CN/CN]; 中国浙江省温州市高教园区温州医学院, Zhejiang 325035 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV,

[见续页]

(54) Title: MEDICINE FOR TREATING KIDNEY AND HEART DISEASE AND THE USES THEREOF

(54) 发明名称: 肾病和心脏病的治疗药物及其用途

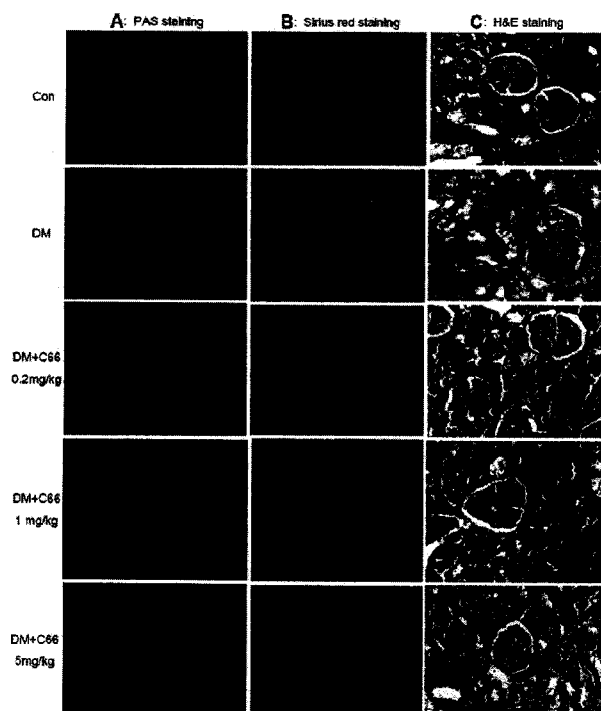


图 2 / FIG. 2

(57) Abstract: The present invention provides (2E, 6E)-2, 6 bis (2-(trifluoromethyl) benzylidene) cyclohexanone or the pharmaceutically acceptable salts thereof for use in the preparation of medicines to treat or prevent kidney or heart disease, or for use in medicines to ameliorate the symptoms of kidney or heart disease.

(57) 摘要: 本发明提供了(2E, 6E)-2, 6-二(2-(三氟甲基)苯亚甲基)环己酮或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防肾病或心脏病的药物, 或者用于改善肾病或心脏病症状的药物中的用途。



SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW。

CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG)。

- (84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,

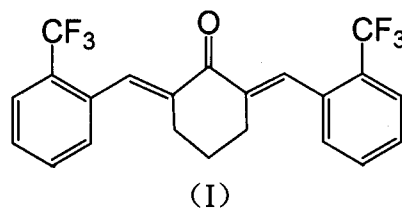
本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。
- 包括关于请求恢复一项或多项优先权要求的信息
(细则 26 之二.3 和 48.2(b)(vii))。

肾病和心脏病的治疗药物及其用途

技术领域

- 5 本发明属于医药技术领域，具体涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防肾病和心脏病的药物中的用途。



背景技术

- 10 心脏病和肾病是糖尿病当今患病人群的主要死亡和发病原因之一。肾病和心脏病的诱因很多，包括化学药物性的，先天性的，以及并发性的（如长期高血糖或其他代谢不正常而引起的）。肾病的特征在于进行性肾小球硬化和肾小管间质纤维化，其伴随蛋白尿和GFR下降，最后导致末期肾衰竭。心肌病的特征在于其早期异常的舒张功能，伴随收缩功能的轻微异常，减少纵向纤维功能。组织学研究显示，长期
- 15 高血糖的病人心脏的细胞外基质沉积增加，主要是纤维状胶原，伴随心肌肥大。

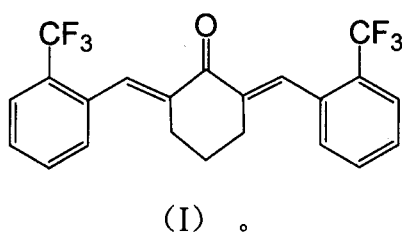
本发明人在多年的工作基础上，发现了式 (I) 的化合物能够有效治疗心脏病和肾病，尤其是长期高血糖患者的肾病和心脏病，能够抑制糖诱导的肾和心脏损伤，尤其令人惊奇的是，该化合物不是通过降低血糖来进行治疗的，本身对肾病和心脏病的治疗更为直接，而且可以预见与降低血糖的其他药物联合使用。

20

发明内容

本发明的目的在于提供了(2E,6E)-2,6-二(2-(三氟甲基)苯亚甲基)环己酮(式(I)的化合物)的新的用途以及其他药用。

- 具体而言，本发明提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗
- 25 或预防肾病或心脏病的药物中的用途



优选本发明的用途是在制备用于治疗或预防肾病的药物中的用途。

本发明还提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于改善肾病或心脏病症状的药物中的用途。

优选本发明的用途是在制备用于改善肾病症状的药物中的用途。

5 优选在本发明的用途中, 肾病是由高血糖诱发的。

优选在本发明的用途中, 肾病症状是肾纤维化。

优选在本发明的用途中, 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐是不在统计学上显著降低血糖的。也就是说, 优选在本发明的用途是在制备不在统计学上显著降低血糖的药物中的用途, 例如, 本发明提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的
10 盐在制备用于治疗或预防肾病或心脏病但不在统计学上显著降低血糖的药物中的用途。

另外优选在本发明的用途中, 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐是不在统计学上显著降低体重的。也就是说, 优选在本发明的用途是在制备不在统计学上显著降低体重的药物中的用途, 例如, 本发明提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接
15 受的盐在制备用于治疗或预防肾病或心脏病但不在统计学上显著降低体重的药物中的用途。

优选本发明的用途是是式 (I) 的化合物的用途。

本发明的用途中的药物含有有效剂量的式 (I) 的化合物。有效剂量可以是单位给药剂量形式 (如, 一片、一针、一丸或一剂) 的药物中的含量, 也可以是所需治疗/
20 预防的患者的单位剂量 (如, 单位体重剂量)。药物制造商能够很容易地通过所需治疗/预防的患者群体的平均体重将所需治疗/预防的患者的单位体重剂量换算成单位给药剂量形式的药物中的含量, 例如, 成人患者的平均体重可以是 60kg, 因此通过平均体重乘以成人的单位体重剂量, 即可得到用于成人的单位给药剂量形式的药物中的含量。

25 在本发明中, 患者可以是哺乳动物, 如人、兔、狗或鼠。根据本领域普通技术人员所公知的实验动物与人的等效剂量换算关系 (通常可参见 FDA、SFDA 等药品管理机构的指导意见, 也可参见 “黄继汉等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069 - 1072”) 可从实验动物的剂量推导出人的单位体重剂量。例如, 对于常用的实验动物小鼠而言, 根据上述文
30 献, 其与成人的换算关系约为 12: 1; 对于常用的实验动物大鼠而言, 根据上述文献,

其与成人的换算关系约为 6: 1。在本发明中, 有效剂量 (以含量计) 可以是 10ug-1g 优选是 0.1mg-500mg, 更优选是 1mg-100mg。

本发明的用途中的药物通常还含有药学上可接受的载体。本文中使用的药学上可接受的载体指无毒的填充剂、稳定剂、稀释剂、佐剂或其他制剂辅料。例如, 稀释剂、赋形剂, 如水、生理盐水等; 填充剂, 如淀粉、蔗糖等; 粘合剂, 如纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和/或聚乙烯吡咯烷酮; 湿润剂, 如甘油; 崩解剂, 如琼脂、碳酸钙和/或碳酸氢钠; 吸收促进剂, 如季铵化合物; 表面活性剂, 如十六烷醇; 吸附载体, 如高岭土和/或皂粘土; 润滑剂, 如滑石粉、硬脂酸钙/镁、聚乙二醇等。另外, 本发明的药物组合物还可以进一步含有其它辅料, 如香味剂、甜味剂等。根据本领域的公知技术, 可以根据治疗目的、给药途径的需要将药物组合物制成各种剂型, 优选该组合物为单位给药剂量形式, 如冻干剂、片剂、胶囊、粉剂、乳液剂、水针剂或喷雾剂, 更优选该药物组合物为注射剂型 (如, 冻干粉针剂) 或口服剂型 (如, 片剂、胶囊)。药物可以通过常规途径施用, 特别是肠内, 例如口服, 例如以片剂或胶囊剂形式, 或非肠道施用, 例如以可注射溶液剂或混悬剂形式, 局部施用, 例如以洗剂或凝胶剂, 或以鼻剂或栓剂形式。

为了便于理解, 本发明引用了公开文献, 这些文献是为了更清楚地描述本发明, 其全文内容均纳入本文进行参考。以下将通过具体的实施例和附图对本发明进行详细地描述。需要特别指出的是, 这些描述仅仅是示例性的描述, 并不构成对本发明范围的限制。依据本说明书的论述, 本发明的许多变化、改变对所属领域技术人员来说都是显而易见了。

附图说明

图 1 式 (I) 的化合物影响对高血糖鼠代谢情况的影响。

图 2 式 (I) 的化合物对高血糖鼠肾脏组织异常和肾纤维化的改善效果。

具体实施方式

本发明在以下的实施例中进一步说明。这些实施例只是为了说明的目的, 而不是用来限制本发明的范围。

实施例 1 本发明的化合物不影响大鼠血糖和体重水平

将 SD 大鼠随机分为 5 组, 每组 5 只, 分别为:

空白对照组（简称为 SD 或 con）：健康鼠；

肾病对照组（简称为 DM）：根据王康等（中国中西医结合肾病杂志,2010,11(1):14-17）所述的方法用链脲佐菌素使鼠致病，不给药；

低剂量治疗组（简称为 0.2）：同 DM，使鼠致病，在致病 7 天后以 0.2mg/kg/day 的剂量给鼠灌胃给药式 (I) 的化合物；

中剂量治疗组（简称为 1）：同 DM，使鼠致病，在致病 7 天后以 1mg/kg/day 的剂量给鼠灌胃给药式 (I) 的化合物；

高剂量治疗组（简称为 1）：同 DM，使鼠致病，在致病 7 天后以 5mg/kg/day 的剂量给鼠灌胃给药式 (I) 的化合物。

10 期间测定各组鼠的血糖 (serum glucose)、血肌酸酐 (serum creatinine)、体重 (body weight) 和肾/体重比 (kidney/weight ratio) 等参数。结果如图 1 所示，治疗组大鼠血糖水平与糖尿病组没有明显差异性，并且体重也不存在显著性差异；同时，肾病对照组的肾/体重比相对于正常组明显增加 ($p < 0.05$)，表明高血糖对肾脏有危害，但是给予式 (I) 的化合物后可显著降低各治疗组的肾/体重比 (尤其是 5 mg/kg/day) ($p < 0.05$)。

15 这表明，式 (I) 的化合物不影响高血糖的大鼠血糖及体重水平，其治疗效应不受血糖值的影响；式 (I) 的化合物对由于高血糖而引起的肾脏病变有治疗作用，防止肾脏实质性病变。

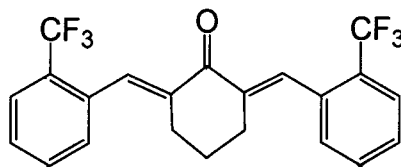
实施例 2 本发明的化合物明显改善大鼠肾脏病变和纤维化

20 按照实施例 1 分组并进行试验，给药 6 周后，处死各组鼠，取肾脏组织，以 4% 福尔马林液固定、石蜡包埋、5 μ m 切片后进行糖原 (PAS)、天蓝猩红 (Sirius red) 和苏木素&伊红 (H&E) 染色并镜检。结果如图 2 所示，肾病对照组大鼠肾组织有明显糖原聚集，IV 胶原增加和结构异常（包括，肾小球硬化、肿大和基底膜增厚，以及炎症细胞浸入严重），而同时给予式 (I) 的化合物后，明显改善了各治疗组的大鼠肾组织的损伤、炎症细胞浸润和肾小球膜基质扩张等症状。这表明，式 (I) 的化合物能够阻止由于高血糖而引起的肾脏纤维化的恶化。

25

权 利 要 求 书

- 1、式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防肾病或心脏病的药物，或者用于改善肾病或心脏病症状的药物中的用途



(I)。

- 2、根据权利要求 1 所述的用途，其是在制备用于治疗或预防肾病，或者用于改善肾病症状的药物中的用途。

- 3、根据权利要求 2 所述的用途，其中肾病是由高血糖诱发的。

- 4、根据权利要求 2 所述的用途，其中肾病症状是肾纤维化。

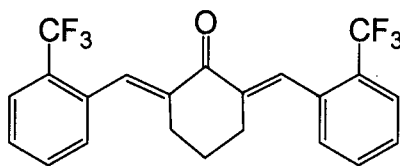
- 5、根据权利要求 1-4 之任一项所述的用途，其是在制备不在统计学上显著降低血糖的药物中的用途。

- 6、根据权利要求 1 所述的用途，其中式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐是不在统计学上显著降低血糖的。

- 7、根据权利要求 1 所述的用途，其中式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐是不在统计学上显著降低体重的。

- 8、根据权利要求 5 或 6 所述的用途，其是式 (I) 的化合物的用途。

- 9、式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗或预防肾病或心脏病的药物或者用于改善肾病或心脏病症状，而且其不在统计学上显著降低血糖



(I)。

- 10、根据权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗或预防肾病或者用于改善肾病症状，优选其中肾病是由高血糖诱发的，也优选其中肾病症状是肾纤维化。

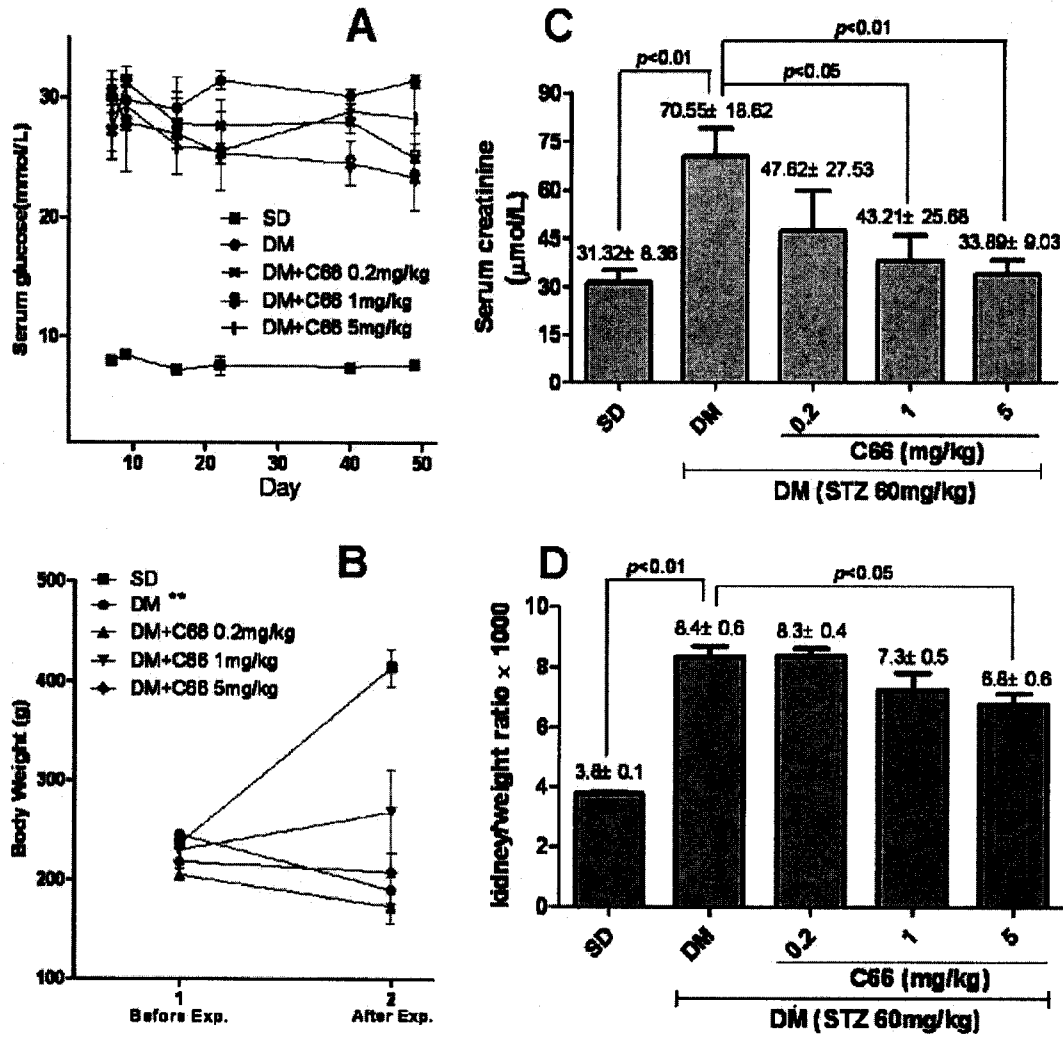


图 1

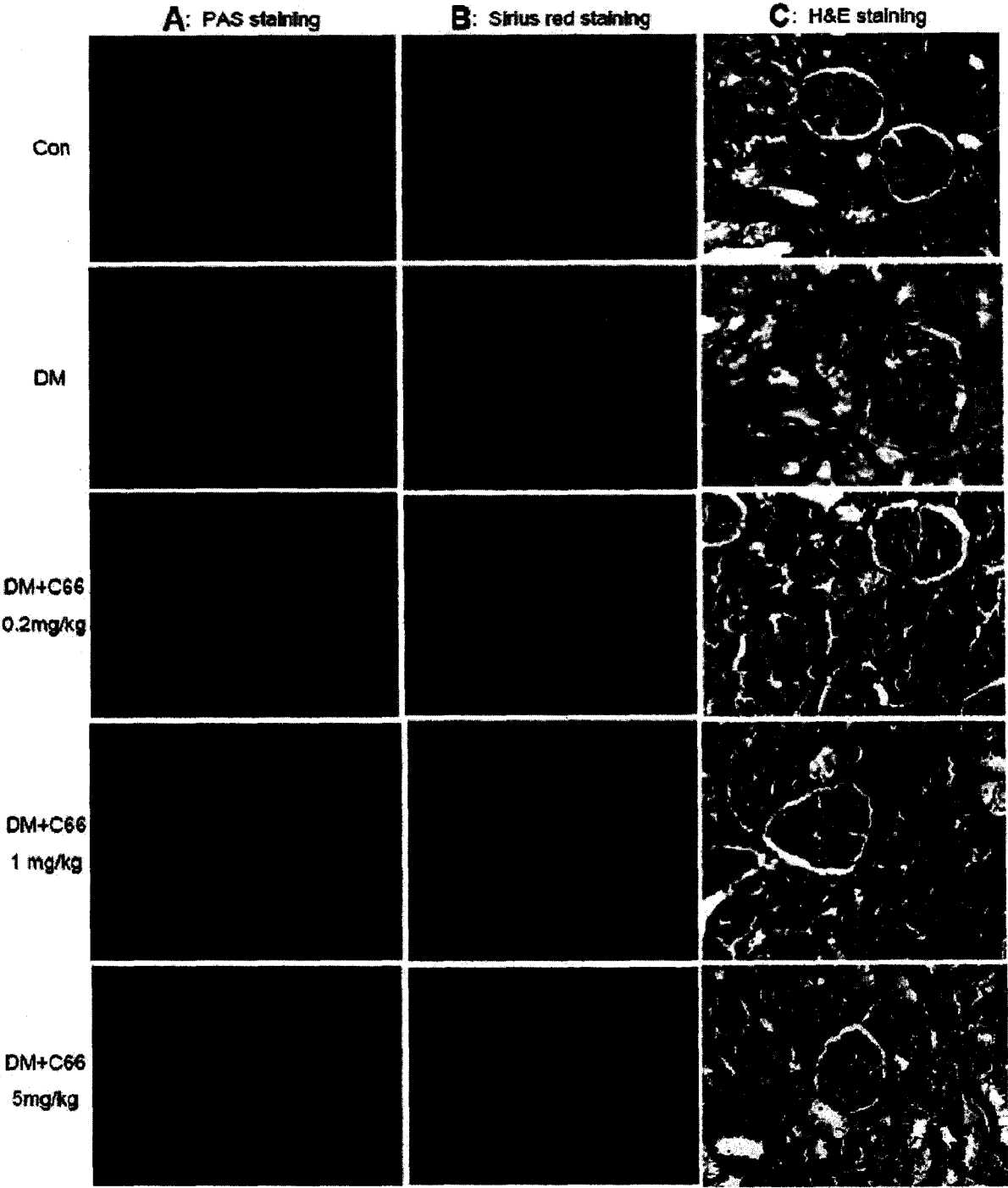


图 2 / FIG. 2