



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115335055 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 11

(21) 申请号 202180019128.0

(22) 申请日 2021.03.10

(30) 优先权数据

10-2020-0030423 2020.03.11 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.09.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2021/002989 2021.03.10

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/182876 KO 2021.09.16

(71) 申请人 东亚ST株式会社

地址 韩国首尔

(72) 发明人 金美庆 朴汉洙 李丞镐

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

专利代理师 程伟 李媛

(51) Int.Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

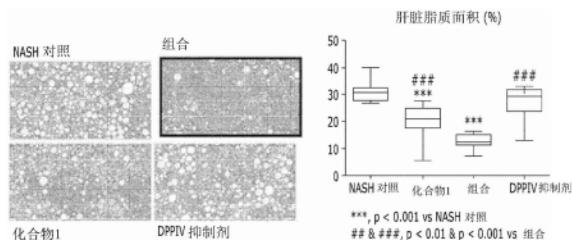
权利要求书3页 说明书17页 附图9页

(54) 发明名称

用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝炎的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物。根据本发明的药物组合物表现出优异的改善脂质代谢、减少肝组织中的脂肪积累和抑制由肝组织炎症和纤维化引起的组织学损伤的效果,因此可以有效地用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的用途。

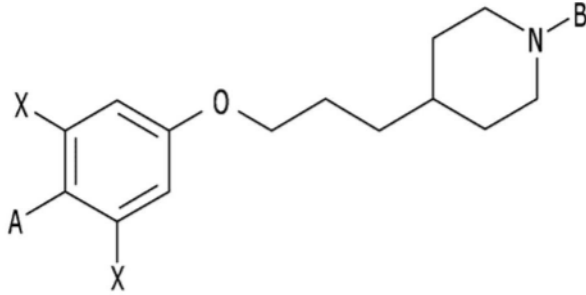


1. 一种用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝炎的药物组合物,其包含:

由以下化学式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物;和

选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种:

[式1]



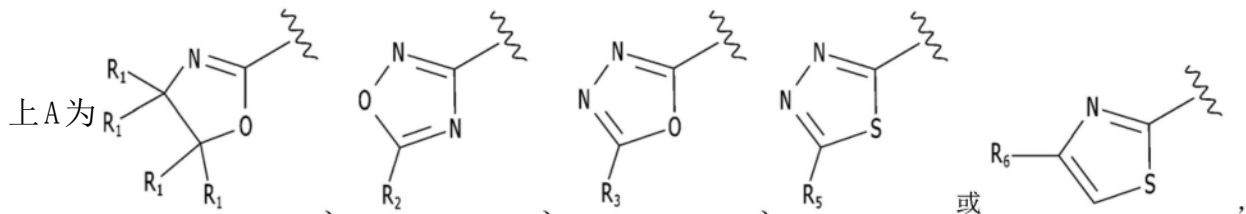
其中在上式1中,

A为噁二唑基、二氢噁唑基、噻唑基或噻二唑基,其中以上A为未取代的或被选自以下的至少一个取代基取代:卤素原子、C1-C6直链或支链烷基和C1-C6直链或支链羟烷基,其中所述烷基或羟烷基各自独立地为未取代的或被卤素原子或C1-C6烷氧基取代;

B为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噁二唑基,其中以上B为未取代的或被选自以下的至少一个取代基取代:卤素原子、C1-C6直链或支链烷基、C1-C6直链或支链羟烷基、C1-C6烷氧基和噁二唑基,其中所述C1-C6直链或支链烷基、C1-C6直链或支链羟烷基、C1-C6烷氧基或噁二唑基各自独立地为未取代的或被卤素、C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代;并且

X为F、Cl、Br或I。

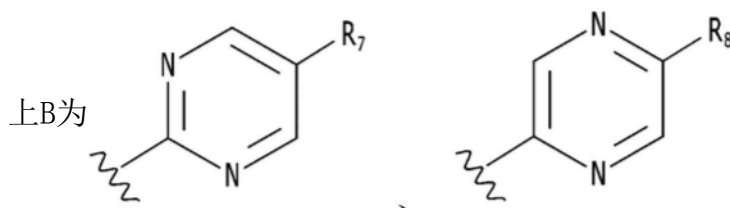
2. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物,其中以

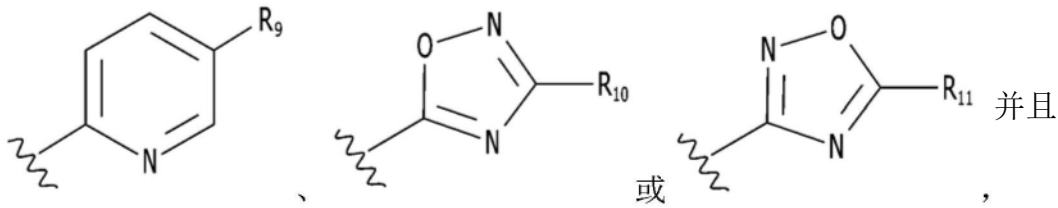


并且

R_1 至 R_3 、 R_5 和 R_6 各自独立地为至少一个选自以下的取代基:氢原子、卤素原子、C1-C6直链或支链烷基和C1-C6直链或支链羟烷基,其中所述烷基或羟烷基各自独立地为未取代的或被卤素原子或C1-C6烷氧基取代。

3. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物,其中以





R_7 至 R_{11} 各自独立地被至少一个选自以下的取代基取代：氢原子、卤素原子、C1-C6直链或支链烷基、C1-C6直链或支链羟烷基、C1-C6烷氧基和噁二唑基，其中所述烷基、羟烷基、烷氧基或噁二唑基各自独立地为未取代的或被卤素原子、C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代。

4. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中X为F。

5. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中以上A为被C1-C6直链或支链烷基取代的噁二唑基，以上B为被C1-C6直链或支链烷基取代的嘧啶基，并且X为F。

6. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中由上式1表示的化合物为3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑。

7. 根据权利要求6所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中所述药物组合物包含PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5拮抗剂。

8. 根据权利要求6所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中所述药物组合物包含埃拉贝诺、依格列汀、西格列汀、非索司特、奥贝胆酸和西尼韦罗中的至少一种。

9. 根据权利要求7所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中所述PPAR激动剂为埃拉贝诺。

10. 根据权利要求7所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中所述DPPIV抑制剂为依格列汀和西格列汀中的至少一种。

11. 根据权利要求7所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中所述ACC抑制剂为非索司特。

12. 根据权利要求7所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中所述FXR激动剂为奥贝胆酸。

13. 根据权利要求7所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中所述CCR2/5拮抗剂为西尼韦罗。

14. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中所述非酒精性脂肪性肝病选自单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化。

15. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中所述药物组合物抑制肝组织中甘油三酯的沉积。

16. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中所述药物组合物抑制肝组织中炎症的发生。

17. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物，其中所述药物组合物抑制肝组织纤维化。

18. 药物组合物用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的用途,所述药物组合物包含作为活性成分的:

根据权利要求1所述的由化学式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物;和

选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

19. 药物组合物在制备用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物中的用途,所述药物组合物包含作为活性成分的:

根据权利要求1所述的由化学式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物;和

选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

20. 一种用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的方法,所述方法包括:向需要治疗的受试者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的根据权利要求1所述的由化学式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物;和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝炎的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的G蛋白偶联受体119(G protein coupled receptor 119,GPR119)激动剂和至少一种另一种机制的药物。

背景技术

[0002] 脂肪肝是肝细胞中甘油三酯过量积累的病理状态,医学上定义为甘油三酯占肝脏重量5%或以上的状态。根据脂肪肝是否由过量酒精摄入引起,脂肪肝分为酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)是一组疾病,涵盖了从非酒精性脂肪肝到脂肪性肝炎和肝硬化的疾病的所有方面。单纯性非酒精性脂肪肝是仅存在肝脏脂肪沉积,但没有关于肝细胞损伤和纤维化的任何发现,仅由于胰岛素抵抗等导致肝组织脂肪沉积增加的疾病。非酒精性脂肪肝可能进展为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis,NASH)伴有纤维化,由肝细胞损伤引起,而肝细胞损伤由根据氧化应激等的炎症反应引起。

[0003] 与单纯性脂肪肝不同,非酒精性脂肪性肝炎可能进展为肝硬化和肝癌,导致不可逆的肝损伤,从而增加肝病相关死亡率和总体死亡率(Hepatology,2012(55):2005-2023)。由于该原因,根据美国统计数据,截至2013年,非酒精性脂肪性肝炎是继丙型肝炎之后的肝移植第二大常见原因。然而自2020年以来,预期非酒精性脂肪性肝炎将取代丙型肝炎成为肝移植的第一诱发疾病,因此迫切需要开发一种用于预防和治疗非酒精性脂肪性肝炎的药物(Clinical Gastroenterology and Hepatology,2019(17):748-755)。

发明内容

[0004] 技术问题

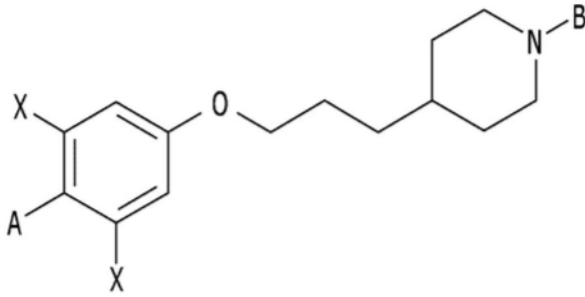
[0005] 本发明的一个目的是提供一种用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝炎的药物组合物,所述药物组合物包含由化学式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物;和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0006] 技术方案

[0007] 根据本发明的一个实施方案的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝炎的药物组合物可以包含:由以下化学式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物;和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0008] [式1]

[0009]



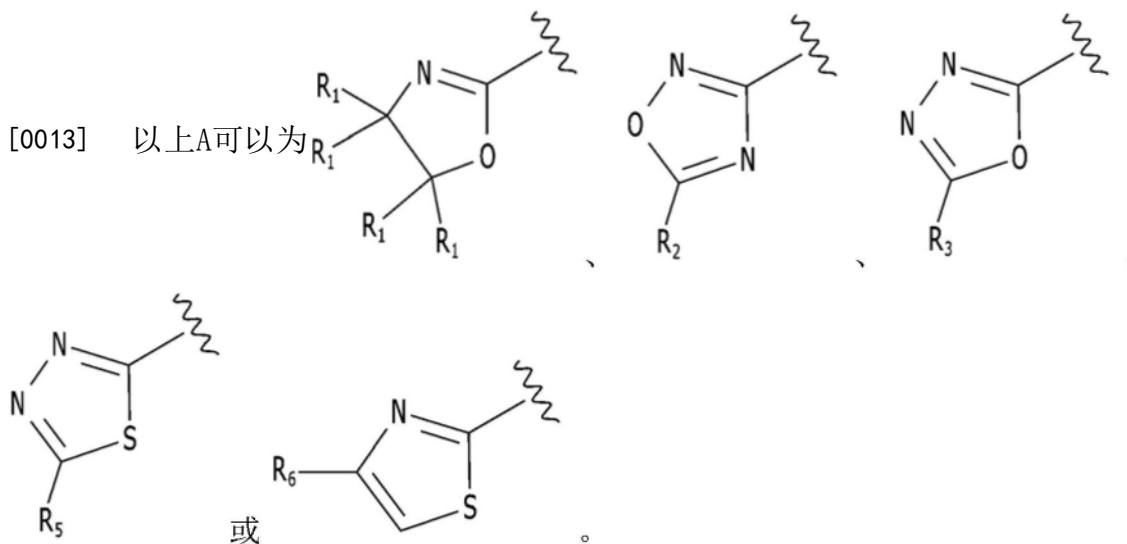
[0010] 上式1中,A可以为噁二唑基、二氢噁唑基、噻唑基或噻二唑基。以上A可以为未取代的或被选自以下的至少一个取代基取代:卤素原子、C1-C6直链或支链烷基和C1-C6直链或支链羟烷基。所述烷基或羟烷基可以各自独立地为未取代的或被卤素原子或C1-C6烷氧基取代。

[0011] B可以为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噁二唑基。以上B可以为未取代的或被选自以下的至少一个取代基取代:卤素原子、C1-C6直链或支链烷基、C1-C6直链或支链羟烷基、C1-C6烷氧基和噁二唑基。所述C1-C6直链或支链烷基、C1-C6直链或支链羟烷基、C1-C6烷氧基或噁二唑基可以各自独立地为未取代的或被卤素、C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代。

[0012] X可以为F、Cl、Br或I。

[0013]

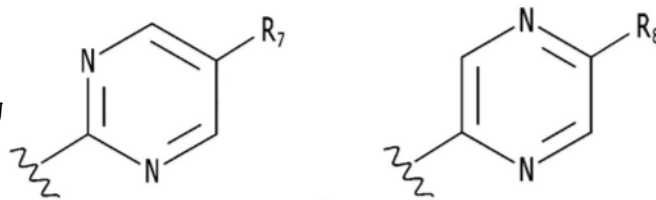
以上A可以为

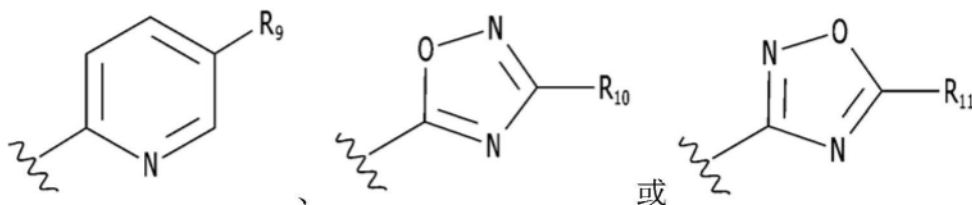


[0014] R_1 至 R_3 、 R_5 和 R_6 可以各自独立地为至少一个选自以下的取代基:氢原子、卤素原子、C1-C6直链或支链烷基和C1-C6直链或支链羟烷基。所述烷基或羟烷基可以各自独立地为未取代的或被卤素原子或C1-C6烷氧基取代。

[0015]

以上B可以为





[0016] 以上R₇至R₁₁可以各自独立地被至少一个选自以下的取代基取代：氢原子、卤素原子、C1-C6直链或支链烷基、C1-C6直链或支链羟烷基、C1-C6烷氧基和噁二唑基。所述烷基、羟烷基、烷氧基或噁二唑基可以各自独立地为未取代的或被卤素原子、C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代。

[0017] X可以为F。

[0018] 上式1中，以上A可以为被C1-C6直链或支链烷基取代的噁二唑基，以上B可以为被C1-C6直链或支链烷基取代的嘧啶基，并且X可以为F。

[0019] 在本实施方案中，术语“卤素”可以指氟、氯、溴或碘。

[0020] 在一个实施方案中，除非另有说明，否则术语“烷基”可以指直链或支链烃残基。C1-C6烷基的示例可以包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、己基等。

[0021] 在一个实施方案中，除非另有说明，否则术语“烷氧基”可以包括具有如上定义的烷基的烷基-氧基团。C1-C6烷氧基的示例可以包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基等。

[0022] 在一个实施方案中，除非另有说明，否则术语“杂环”或“杂环的”可以指包含1至3个选自N、O和S的杂原子的5至13元杂芳族或非芳族化合物。

[0023] 在一个实施方案中，由上式1表示的化合物可以是至少一种具体选自以下化合物的化合物：

[0024] 2-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-4,5-二氢噁唑、

[0025] (R)-2-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢噁唑、

[0026] (S)-2-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢噁唑、

[0027] (S)-2-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-甲基-4,5-二氢噁唑、

[0028] (R)-2-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-甲基-4,5-二氢噁唑、

[0029] 2-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5,5-二甲基-4,5-二氢噁唑、

[0030] (R)-(2-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-4,5-二氢噁唑-5-基)甲醇、

[0031] (S)-(2-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-4,5-二氢噁唑-5-基)甲醇、

[0032] (R)-3-(2-(4-(3-(3,5-二氟-4-(5-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)苯氧基)丙基)哌

- 啉-1-基) 嘧啶-5-基)-5-异丁基-1,2,4-噁二唑、
- [0033] (R)-5-(4-(3-(3,5-二氟-4-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基) 苯氧基) 丙基) 哌啶-1-基)-3-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0034] (S)-5-(4-(3-(3,5-二氟-4-(5-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基) 苯氧基) 丙基) 哌啶-1-基)-3-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0035] 5-(4-(3-(4-(5,5-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-3,5-二氟苯氧基) 丙基) 哌啶-1-基)-3-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0036] 3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑、
- [0037] 3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0038] 3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0039] 5-(叔丁基)-3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基)-2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑、
- [0040] (3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基)-2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲醇、
- [0041] 2-(3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基)-2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙-1-醇、
- [0042] (S)-1-(3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基)-2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 丙-1-醇、
- [0043] (R)-1-(3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基)-2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 丙-2-醇、
- [0044] (S)-1-(3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基)-2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 丙-2-醇、
- [0045] 2-(3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基)-2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基丙-1-醇、
- [0046] 3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-丙基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基) 苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0047] 3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-戊基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基) 苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0048] 3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(三氟甲基) 嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基) 苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0049] 3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-甲氧基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基) 苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0050] 3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-异丙氧基嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基) 苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0051] 3-(4-(3-(1-(5-氯嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、

- [0052] 3-(4-(3-(1-(5-溴嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0053] 3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(5-异丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑、
- [0054] 3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(5-异丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-乙基-1,2,4-噁二唑、
- [0055] 3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(5-异丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0056] 5-(仲丁基)-3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(5-异丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑、
- [0057] 3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(5-异丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑、
- [0058] (S)-1-(3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(5-异丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇、
- [0059] 2-(3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(5-异丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基丙-1-醇、
- [0060] 3-(4-(3-(1-(5-氯吡嗪-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0061] 3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0062] 3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑、
- [0063] 3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、
- [0064] (3-(2,6-二氟-4-(3-(1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲醇、
- [0065] 2-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑、
- [0066] 2-乙基-5-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑、
- [0067] 2-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,3,4-噁二唑、
- [0068] 5-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-N-异丙基-1,3,4-噁二唑-2-胺、
- [0069] 2-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑、
- [0070] 2-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-乙基-1,3,4-噁二唑、
- [0071] 2-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-

异丙基-1,3,4-噁二唑、

[0072] 2-(4-(3-(1-(5-氯吡嗪-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑、

[0073] 2-(4-(3-(1-(5-氯吡嗪-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-乙基-1,3,4-噁二唑、

[0074] 2-(4-(3-(1-(5-氯吡嗪-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,3,4-噁二唑、

[0075] 5-(4-(3-(3,5-二氟-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)-3-丙基-1,2,4-噁二唑、

[0076] 5-(4-(3-(3,5-二氟-4-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)-3-丙基-1,2,4-噁二唑、

[0077] 5-(4-(3-(3,5-二氟-4-(5-异丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)-3-丙基-1,2,4-噁二唑、

[0078] 5-(4-(3-(3,5-二氟-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)-3-异丙基-1,2,4-噁二唑、

[0079] 5-(4-(3-(4-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,5-二氟苯氧基)丙基)哌啶-1-基)-3-异丙基-1,2,4-噁二唑、

[0080] 5-(4-(3-(3,5-二氟-4-(5-异丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)-3-异丙基-1,2,4-噁二唑、

[0081] 5-(4-(3-(3,5-二氟-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-噁二唑、

[0082] 3-(4-(3-(3,5-二氟-4-(5-异丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑、

[0083] 2-(4-(3-(1-(5-乙基咪啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,3,4-噁二唑、

[0084] 2-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-丙基咪啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-异丙基-1,3,4-噁二唑、

[0085] 2-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-戊基咪啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-异丙基-1,3,4-噁二唑、

[0086] 2-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-氟咪啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-异丙基-1,3,4-噁二唑、

[0087] 2-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(三氟甲基)咪啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-异丙基-1,3,4-噁二唑、

[0088] 2-(2,6-二氟-4-(3-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)-5-异丙基-1,3,4-噁二唑、和

[0089] 4-乙基-2-(4-(3-(1-(5-乙基咪啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)噁二唑。

[0090] 在一个实施方案中,由上式1表示的化合物可以是3-(4-(3-(1-(5-乙基咪啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑。

[0091] 一个实施方案的药物组合物可以包含由上式1表示的化合物;和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的任一种。

[0092] PPAR激动剂可以是吡格列酮、洛贝格列酮、埃拉贝诺、兰非贝诺和沙罗格列扎中的至少一种。DPPIV抑制剂可以是西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、阿拉格列汀、特力列汀、阿格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依格列汀、戈格列汀和度格列汀中的至少一种。ACC抑制剂可以是非索司特。FXR激动剂可以是奥贝胆酸、卓匹非索和GW4064 (3-(2,6-二氯苯基)-4-(3'-羧基-2-氯二苯乙烯-4-基)氧甲基-5-异丙基异噻唑)中的至少一种。CCR 2/5双重拮抗剂可以是西尼韦罗。

[0093] 例如,药物组合物可以包含由上式1表示的化合物和PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂或CCR2/5双重拮抗剂。药物组合物可以包含3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑和PPAR激动剂。药物组合物可以包含3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑和DPPIV抑制剂。药物组合物可以包含3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑和ACC抑制剂。药物组合物可以包含3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑和FXR激动剂。药物组合物可以包含3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑和CCR 2/5双重拮抗剂。

[0094] PPAR激动剂可以是埃拉贝诺。DPPIV抑制剂可以是依格列汀和西格列汀中的至少一种。ACC抑制剂可以是非索司特。FXR激动剂可以是奥贝胆酸。CCR 2/5双重拮抗剂可以是西尼韦罗。

[0095] 药物组合物可以包含3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑和埃拉贝诺、依格列汀、西格列汀、非索司特、奥贝胆酸或西尼韦罗。

[0096] 非酒精性脂肪肝病可以选自非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化。

[0097] 药物组合物可以是通过抑制肝组织中甘油三酯的沉积来用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物。

[0098] 药物组合物可以是通过抑制肝组织中炎症的发生来用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物。

[0099] 药物组合物可以是通过抑制肝组织的纤维化来用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物。

[0100] 当在本说明书中描述药物组合物包含A和B时,药物组合物可以解释为是指包含A和B的组合物;分别包含作为单独的制剂的A和B的组合;或包含所述组合的组合物。因此,在本发明中,组合物可以与组合可互换使用。

[0101] 药物组合物可以是一种包含以下者的药物组合物:由式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物;和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种,分别作为单独的制剂或以组合制剂的形式包含全部。

[0102] 药物组合物可以是单独的制剂的组合,或组合制剂。

[0103] 药物组合物可以包括含有第一活性成分的第一隔室和含有第二活性成分的第二隔室。

[0104] 第一活性成分可以是由式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物。第二活性成分可以包括选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0105] 根据本发明的实施方案,在药物组合物中,含有第一活性成分的第一隔室和含有第二活性成分的第二隔室可以共同施用,因此药物组合物可以是用于共同施用的组合物。具体地,药物组合物可以是其中两种成分配制成单独的单位剂型的组合。在这种情况下,第一活性成分和第二活性成分可以作为单独的剂型组合施用。

[0106] 在本发明的一个具体实施方案中,在通过供应特殊饲料诱导非酒精性脂肪性肝病的C57BL/6J小鼠模型中,通过组织学检查、炎症和纤维化相关蛋白浓度的确认、血液AST和ALT测量实验等,发现一个实施方案的药物组合物对治疗和预防非酒精性肝病有效。

[0107] 更具体地,与当分别共同施用作为GPR119激动剂的由式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物;或PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂或CCR2/5双重拮抗剂时相比,当施用根据一个实施方案的药物组合物时,确认了非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 活动度积分 (activity score) 降低,每单位面积的脂滴相对比例降低,肝组织中炎症细胞浸润减少,肝组织的纤维化被抑制,并且改善血液炎症和纤维化生物标志物的效果增强,并且血液中AST和ALT的浓度降低。

[0108] 在本发明中,由上式1表示的化合物的药学上可接受的盐的非限制性示例可以包括:无机酸盐如盐酸盐、溴酸盐、磷酸盐或硫酸盐;有机羧酸盐如乙酸盐、三氟乙酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐、抗坏血酸盐或苹果酸盐,或磺酸盐如甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐;碱金属盐如钠盐、钾盐或锂盐;已知能够形成其他药学上可接受的盐的各种酸式盐;等等。

[0109] 根据一个实施方案的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物可以以一般药物制剂的形式使用。药物制剂可以在施用数以数种口服和肠胃外剂型施用,并且可以根据使用方法不同地确定剂型。

[0110] 如果将一个实施方案的药物组合物配制成数种口服和肠胃外剂型,则可能使用常用的辅料如填充剂、稀释剂、增量剂、粘合剂、保湿剂、崩解剂、表面活性剂等。

[0111] 用于口服施用的固体制剂可以包括片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂等,这些固体制剂可以通过在药物组合物中混合至少一种辅料(例如淀粉、碳酸钙、蔗糖、乳糖、明胶等)来制备。此外,除了简单辅料以外还可以使用润滑剂如硬脂酸镁、滑石粉等。

[0112] 此外,用于口服施用的液体制剂可以包括悬浮剂、内服液体、乳剂、糖浆剂等,但也可以包括除了水和液体石蜡(其是常用的简单稀释剂)以外的数种辅料,例如保湿剂、甜味剂、矫味剂、防腐剂等。

[0113] 用于肠胃外施用的制剂可以包括无菌水溶液、非水溶剂、悬浮剂、乳剂、冻干制剂和栓剂。本文使用的非水溶剂和悬浮剂可以包括丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油、可注射酯如油酸乙酯等。本文使用的栓剂的基质可以包括维特普索尔(witepsol)、聚乙二醇、吐温(tween) 61、可可脂、月桂醇、甘油明胶等。

[0114] 此外,根据本发明的用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物组合物可以表示

约1至约1000mg的施用范围内的有效量。施用量或摄入量可以以多种施用剂量和方法施用,如一天一次或一天数次,根据受试者的体重、年龄、性别、健康状况、饮食、施用时间、施用方法、排泄率和疾病的严重程度来分配组合物。

[0115] 在本发明中,非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 可以包括原发性和继发性非酒精性脂肪性肝病。具体地,在本发明中,非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 可以包括单纯性脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 和由这些疾病进展引起的肝纤维化和肝硬化,但不限于此。

[0116] 一个实施方案的药物组合物可以包含由式1表示的化合物或具有与其相似功能的活性成分;和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0117] 本发明还可以提供一种用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的方法,所述方法包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含由式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物;和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0118] 在本发明中,术语“需要治疗的受试者”可以指哺乳动物(包括人),术语“施用”可以指通过任何适当的方法向受试者提供预定物质。术语“治疗有效量”可以指诱导动物或人表现出被研究人员、兽医、医生或其他临床人员考虑的生物学或医学应答的活性成分或药物组合物的量,并且可以包括其用于诱导缓解待治疗的疾病或病症的症状的量。对于本领域技术人员显而易见的是,本发明的活性成分的治疗有效剂量和施用次数可以根据期望的效果而变化。

[0119] 在一个实施方案中,术语,本发明的药物组合物的施用途径可以是通过任何一般途径施用,只要它可以到达靶组织即可。

[0120] 施用可以口服、腹膜内、静脉内、肌内、皮下、皮内、鼻内、肺内、直肠、腔内、腹膜内和鞘内进行,但不限于此。

[0121] 一个实施方案的药物组合物可以一天一次或以确定的时间间隔一天至少两次施用。

[0122] 一个实施方案的药物组合物可以单独使用或与手术、内分泌疗法、药物治疗和使用生物应答调节剂的方法组合使用,以预防和治疗非酒精性脂肪性肝病。

[0123] 一个实施方案还可以提供一种用于预防或改善非酒精性脂肪性肝病的食品组合物,所述食品组合物包含作为活性成分的由上式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物;和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0124] 在一个实施方案中,术语“改善”可以指通过施用组合物使疾病好转或有利地转变的所有行为。

[0125] 在一个实施方案中,术语“食物”可以指肉类、香肠、面包、巧克力、糖果、零食、甜食、比萨、方便面、其他面条、口香糖、乳制品(包括冰淇淋)、各种类型的汤、饮料、茶、保健饮料、酒精饮料、维生素复合物、保健功能食品、保健食品、保健补充食品等,包括传统意义上的所有食品。

[0126] 术语“保健功能食品(functional food)”可以与特殊保健食品(food for special health use, FoSHU)为相同术语,是指具有高医疗效果和药效的食品,其经过加工

以有效地显示除了提供营养之外的生物调节功能。在这种情况下，“功能(性)”可以指对人体的结构和功能而言，控制营养或获得健康用途的有益效果(如生理作用等)。

[0127] “保健食品(health food)”可以指与一般食品相比具有积极维持或增强健康的效果的食品，“保健补充食品(health supplement food)”可以指以保健补充为目的的食品。在一些情况下，保健功能食品、保健食品和保健补充食品的术语可以可互换使用。

[0128] 本发明的食品可以通过本领域常规使用的方法来制备，并且在制备过程中可以加入本领域常规加入的原料和成分以制备食品。具体地，可以包括蛋白质、碳水化合物、脂肪、营养物、调味剂和矫味剂，并且碳水化合物的示例可以包括葡萄糖、果糖、麦芽糖、蔗糖、低聚糖、糊精、环糊精、木糖醇、山梨糖醇、赤藓醇、糖精或合成矫味剂，但不限于此。本发明的食品组合物可以制备成各种剂型而没有限制，只要该剂型被认为是食品即可。

[0129] 本发明还可以提供一种用于预防或改善非酒精性脂肪性肝病的方法，所述方法包括向需要改善的受试者施用食品组合物，所述食品组合物包含作为活性成分的由上式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物；和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0130] 本发明还可以提供一种用于预防或改善非酒精性脂肪性肝病的饲料组合物，所述饲料组合物包含作为活性成分的由上式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物；和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0131] 在本发明中，术语“饲料”可以指任何天然或人工饮食、膳食等、或所述膳食的成分，其将被牲畜食用或消化或适合于牲畜。饲料可以包含饲料添加剂或辅助饲料。

[0132] 饲料的种类没有特别限制，可以使用本领域常用的饲料。饲料的非限制性示例可以包括：植物饲料如谷物、根茎果实、食品加工副产品、藻类、纤维、药物副产品、油和脂肪、淀粉、油粕粉、谷物副产品等；动物饲料如蛋白质、无机物、油和脂肪、矿物质、单细胞蛋白质、浮游动物、食品等。饲料可以单独使用或通过混合其中的至少两种来使用。

[0133] 本发明还可以提供药物组合物用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的用途，所述药物组合物包含作为活性成分的由上式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物；和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0134] 本发明还可以提供药物组合物在制备用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病的药物中的用途，所述药物组合物包含作为活性成分的由上式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物；和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0135] 本发明还可以提供一种用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝炎的方法，所述方法包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含由上式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体，其水合物、其溶剂化物或其混合物；和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0136] 本发明还可以提供以下者的组合：由上式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物；和选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0137] 本发明还可以提供一种用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝炎的药物组合物,所述药物组合物包含与选自PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种组合的由上式1表示的化合物、其药学上可接受的盐、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其混合物。

[0138] 在治疗方法、食品组合物、改善方法、饲料组合物、用途及其组合中,由上式1表示的化合物具体可以是3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑。

[0139] 根据本发明的实施方案的药物组合物、治疗方法、食品组合物、改善方法、饲料组合物、用途及其组合中的每一个中提及的事项在彼此不矛盾的情况下同样适用于每一个实施方案。

[0140] 有利效果

[0141] 根据本发明的药物组合物表现出优异的改善脂质代谢、减少肝组织中的脂肪积累和预防由肝组织炎症和纤维化引起的组织学损伤的效果,因此可以有效地用于预防或治疗非酒精性脂肪性肝病。

附图说明

[0142] 图1显示了在向正常小鼠单次口服药物后,共同施用对餐后血浆中总GLP-1和活性GLP-1浓度变化的效果。

[0143] 图2通过比较向患有诱导的非酒精性脂肪性肝炎的小鼠多剂量施用药物之前和之后的NAFLD活动度积分,显示了与DPPIV抑制剂组合施用的效果。

[0144] 图3通过比较向患有诱导的非酒精性脂肪性肝炎的小鼠多剂量施用药物之前和之后的NAFLD活动度积分,显示了与PPAR α / δ 激动剂组合施用的效果。

[0145] 图4通过在向患有诱导的非酒精性脂肪性肝炎的小鼠多剂量施用药物后对肝组织中的脂滴的相对比例进行定量,显示了与DPPIV抑制剂组合施用的功效。

[0146] 图5通过在向患有诱导的非酒精性脂肪性肝炎的小鼠多剂量施用药物后对肝组织中的脂滴的相对比例进行定量,显示了与PPAR α / δ 激动剂组合施用的功效。

[0147] 图6显示了在向患有诱导的非酒精性脂肪性肝炎的小鼠多剂量施用药物后,与DPPIV抑制剂组合施用对作为肝组织中激活的巨噬细胞的指标的半乳糖凝集素-3(galectin-3)表达的相对比例的功效。

[0148] 图7显示了在向患有诱导的非酒精性脂肪性肝炎的小鼠多剂量施用药物后,与PPAR α / δ 激动剂组合施用对作为肝组织中激活的巨噬细胞的指标的半乳糖凝集素-3表达的相对比例的功效。

[0149] 图8显示了在向患有诱导的非酒精性脂肪性肝炎的小鼠多剂量施用药物后,与DPPIV抑制剂组合施用对作为肝组织中激活的肝脏星状细胞的指标的 α 平滑肌肌动蛋白(α smooth muscle actin, α SMA)表达的相对比例的功效。

[0150] 图9显示了在向患有诱导的非酒精性脂肪性肝炎的小鼠多剂量施用药物后,与PPAR α / δ 激动剂组合施用对作为肝组织中激活的肝脏星状细胞的指标的 α 平滑肌肌动蛋白(α SMA)表达的相对比例的功效。

[0151] 图10显示了在向患有诱导的非酒精性脂肪性肝炎的小鼠多剂量施用药物后,与

DPPIV抑制剂组合施用对血浆中炎症和纤维化指标的功效。

[0152] 图11显示了在向患有诱导的非酒精性脂肪性肝炎的小鼠多剂量施用药物后,与DPPIV抑制剂组合施用对血浆中作为肝损伤指标的ALT和AST浓度的功效。

[0153] 图12显示了在人单核细胞分化为巨噬细胞的过程中,通过与以上化合物1和PPAR α/δ 激动剂、ACC抑制剂、FXR激动剂或CCR2/5双重拮抗剂的组合治疗,增强分泌CCL2、TNF α 和IL1 β (其是炎症细胞因子)的抑制能力的效果。

[0154] 图13显示了在用TGF β 激活原代人肝脏星状细胞的过程中,通过与以上化合物1和PPAR α/δ 激动剂、ACC抑制剂或FXR激动剂组合治疗,增强降低纤维化蛋白表达的能力的效果。

具体实施方式

[0155] 本发明的特征和优点以及用于实现它们的方法将参考下文详细描述 of 的示例性实施方案而显而易见。然而,本发明不限于下文公开的示例性实施方案,而是将以各种不同的形式实施。在下文中,将提出以下示例性实施方案以更好地理解本发明,仅为了向本领域技术人员完整地说明本发明的范围而提供,因此本发明将仅由其权利要求的范围限定。

[0156] 非酒精性脂肪性肝炎不是由单一因素引起的疾病,因此可能难以期待单一药物的优异治疗效果。因此,根据本发明的一个实施方案的药物组合物包含多种活性成分,根据与各种机制的补充药物组合施用,可以提高预防或治疗非酒精性脂肪性肝炎的效果。

[0157] 作为非酒精性脂肪性肝炎的治疗剂,目前正在开发的药物大致分为:i)通过改善代谢而用于减少肝组织中的脂肪积累的药物,ii)通过对其直接控制而用于减少肝组织中的氧化应激或抑制炎症反应的药物,iii)用于抑制肝细胞凋亡的药物,和iv)用于抑制细胞外纤维化蛋白积累的药物。

[0158] 特别地,代谢疾病如肥胖和糖尿病具有高发病率,具有代谢失衡导致肝组织中脂肪积累的病原学特征,因此先前开发的以改善代谢为目的的具有各种机制的糖尿病药物已确认在患有非酒精性脂肪性肝炎的动物模型中有效或已在临床探索性研究中。

[0159] 根据本发明的一个实施方案的药物组合物可以包含GPR119激动剂和选自以下者的至少一种:过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor,PPAR)激动剂、二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase IV,DPPIV)抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶(acetyl coenzyme A carboxylase,ACC)抑制剂、法尼醇X受体(farnesoid X receptor,FXR)激动剂和C-C趋化因子受体2/5(C-C chemokine receptor 2/5,CCR2/5)双重拮抗剂。因此,药物组合物可以通过上述活性成分的互补效应而表现出治疗或预防非酒精性脂肪性肝炎的优异效果。更具体地,与单独施用上述每种活性成分的情况相比,一个实施方案的药物组合物可以显示出对非酒精性脂肪性肝炎的治疗或预防的协同效应。

[0160] 在本说明书中,“至少一种”可以解释为指示源自多个配置的所有组合。例如,“A、B和C中的至少一种”可以解释为包括“A、B或C”、“选自A、B和C中的两种”和源自“A、B和C”的所有组合。

[0161] GPR119可以是G蛋白偶联受体(GPCR)中的一种,G_s与其偶联以通过cAMP激活信号传导。GPR119在胰腺 β 细胞和小肠L细胞中具有高表达水平,也存在于肝脏中,并作为肝脏中脂肪酸生物合成的调节剂。此外,当激活GP119时,可能通过抑制炎症细胞的分化和激活及

肝脏星状细胞的激活来控制非酒精性脂肪性肝炎中的脂肪肝、炎症和纤维化。

[0162] 机制上,当由源自摄入食物的脂肪酸衍生物激活小肠中的GPR119时,GPR119可以增加胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌。分泌的GLP-1在几分钟内被血液中的称为二肽基肽酶IV(DPPIV)的酶灭活。

[0163] GLP-1可以对代谢改善具有药理效果,临床上GLP-1样肽可以改善非酒精性脂肪性肝炎患者的脂肪肝。

[0164] 参考上述机制,当GPR119激动剂(例如由上述式1表示的化合物)与作为降血糖剂开发的DPPIV抑制剂组合施用,可以延长血液中活性GLP-1的生物活性持续时间。因此,可能同时显示GPR119激动剂治疗或预防非酒精性脂肪性肝炎的效果和GLP-1改善代谢的药理效果。

[0165] 换言之,对于包含GPR119激动剂和DPPIV抑制剂二者的一个实施方案的药物组合物,除了GPR119激动剂本身对改善非酒精性脂肪性肝炎的药效外,还可以补充GLP-1对改善代谢的效果。因此,可以认为药物组合物显示出治疗和预防非酒精性脂肪性肝炎的协同效应。

[0166] GPR119激动剂可以是GPR119配体,更具体地可以是由上述式1表示的化合物。

[0167] 除了GPR119激动剂和DPPIV抑制剂的组合之外,根据一个实施方案的药物组合物可以包含活性成分的各种组合。例如,除了DPPIV抑制剂(其是与GPR119激动剂一起表现出改善代谢的效果的成分)之外,根据一个实施方案的药物组合物还可以包含上述PPAR激动剂或ACC抑制剂作为成分,其通过与GPR119激动剂组合增强代谢改善效果来提高治疗或预防非酒精性脂肪性肝炎的有效性。可选地,药物组合物可以包含FXR激动剂或CCR 2/5双重拮抗剂,其可以与GPR119激动剂组合来进一步改善非酒精性脂肪性肝炎患者的炎症和纤维化。

[0168] 更具体地,PPAR激动剂可以是吡格列酮(pioglitazone)、洛贝格列酮(lobeglitazone)、埃拉贝诺(elafibranor)、兰非贝诺(lanifibranor)和沙罗格列扎(saroglitazar)中的至少一种;DPPIV抑制剂可以是西格列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、阿拉格列汀(anagliptin)、特力列汀(teneligliptin)、阿格列汀(alogliptin)、曲格列汀(trelagliptin)、奥格列汀(omarigliptin)、依格列汀(evogliptin)、戈格列汀(gosogliptin)和度格列汀(dutogliptin)中的至少一种;ACC抑制剂可以是非索司特(firsocostat)。FXR激动剂可以是奥贝胆酸(obeticholic acid)、卓匹非索(tropifexor)和GW4064(3-(2,6-二氯苯基)-4-(3'-羧基-2-氯二苯乙烯-4-基)氧甲基-5-异丙基异噁唑)中的至少一种。CCR 2/5双重拮抗剂可以是西尼韦罗(cenicriviroc)。

[0169] 一个实施方案的药物组合物可以包含GPR119激动剂;和上述PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0170] 一个实施方案的药物组合物可以包含由上述式1表示的化合物;和PPAR激动剂、DPPIV抑制剂、ACC抑制剂、FXR激动剂和CCR2/5双重拮抗剂中的至少一种。

[0171] 一个实施方案的药物组合物可以包含3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑;和吡格列酮、洛贝格列酮、埃拉贝诺、兰非贝诺、沙罗格列扎、西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、吉格列汀、阿拉格列

汀、特力列汀、阿格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依格列汀、戈格列汀和度格列汀、非索司特、奥贝胆酸、卓匹非索、GW4064、和西尼韦罗中的至少一种。

[0172] 一个实施方案的药物组合物可以包含成分的组合。因此，与单独施用各个成分的情况相比，施用一个实施方案的药物组合物可以表现出治疗或预防非酒精性脂肪性肝炎的优异效果。

[0173] 在下文中，将参考实施例和比较例详细描述根据本发明的一个实施方案的药物组合物。

[0174] <实施例1>GPR119配体与其他机制药物在患有因供应特殊饲料而诱导的脂肪性肝炎的小鼠模型中的组合功效的确认

[0175] 为了确认根据本发明的一个实施方案的药物组合物对非酒精性脂肪性肝病的治疗效果，进行了以下实验。

[0176] 正常小鼠中的作用机制的确认

[0177] 7周龄雄性ICR小鼠口服施用一次由式1表示的化合物中的3-(4-(3-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑(在下文中称为“化合物1”)和作为DPPIV抑制剂的西格列汀，剂量分别为3mg/kg和10mg/kg，单独或组合施用。施用后30分钟口服负荷葡萄糖溶液。口服葡萄糖负荷后，在10分钟的时间点采集血液，使用ELISA试剂盒对血浆中GLP-1的总浓度(ALPCO, 43-GPTHU-E01)和活性GLP-1的浓度(ALPCO, 43-GP1HU-E01)进行定量，其结果示于图1中。

[0178] 如图1所确认，与单独施用化合物1时相比，当GPR119激动剂与DPPIV抑制剂组合使用时，血浆中GLP-1的总浓度和活性形式的峰浓度增加。这意味着当两种机制的药物组合使用时，小肠中的GLP-1分泌增加，并且GLP-1在血液中的生物半衰期延长。

[0179] 患有非酒精性脂肪性肝炎的小鼠模型的制备

[0180] 六周龄雄性C57BL/6J小鼠被喂食高脂、高果糖和高胆固醇的特殊饲料(Research Diet, D09100301)至少27周，因此诱导发生非酒精性脂肪性肝炎。之后，单独或组合施用化合物1，使日剂量达到100mg/kg/天。作为DPPIV抑制剂，单独或组合施用200mg/kg/天的依格列汀或150mg/kg/天的西格列汀。作为PPAR激动剂，埃拉贝诺单独或组合施用以达到30mg/kg/天。作为单独或组合施用的方法，将上述化合物1、DPPIV抑制剂和/或PPAR激动剂制备为药物-饮食掺和物并供应8至12周。

[0181] 组织学检查

[0182] 对于组织学检查，在药物施用之前和之后通过活组织检查和尸体剖检从以上制备的患有诱导的非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型分离肝组织，并在10%福尔马林中固定以制备石蜡块并获得2 μ m厚的组织切片。在此之后，使用自动染色机(Autostainer XL, Leica)进行苏木精和伊红(HE)染色以确认炎症细胞的浸润。将染色肝组织中沉积的脂滴比例、炎症细胞浸润程度和细胞坏死程度表示为NAFLD活动度积分(NAS)，其结果示于图2和图3中。

[0183] 为了定量比较肝组织中的脂肪积累，对HE染色的组织进行图像分析以计算每单位面积脂滴的相对比例，从而评估共同施用的药效。其结果示于图4和图5中。

[0184] 为了比较肝组织中炎症细胞的浸润程度，通过免疫染色测量半乳糖凝集素-3(激活的巨噬细胞表达增加的指标)的表达水平。在此之后，通过图像分析计算单位面积中半乳糖凝集素-3抗体染色面积的比例，以评估共同施用改善炎症的药效。其结果示于图6和图7

中。

[0185] 为了评估对纤维化的有效性,通过免疫染色测量肝组织切片中 α 平滑肌肌动蛋白(α SMA)的表达以比较激活的星状细胞的比例。在此之后,通过图像分析计算单位面积中 α SMA抗体染色面积的比例。其结果示于图8和图9中。

[0186] 炎症和纤维化相关蛋白浓度的确认

[0187] 为了评估对血浆中炎症(CCL2、CXC110、CXC12、IL2和TNF α)和纤维化相关蛋白(TIM P1)浓度的效果,使用市售ELISA试剂盒对从小鼠模型获得的血浆中的CCL2、CXC110、CXC12、IL2、TNF α (MSD, K15255D-1)和TIM P1(R&D Systems, MTM100)蛋白质进行定量。其结果示于图10中。

[0188] 血液AST和ALT的测量

[0189] 对患有诱导的非酒精性脂肪性肝炎的小鼠模型进行尸体剖检,然后从中分离血浆,以使用自动血液分析仪(Konelab 20i)对天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)进行定量。其结果示于图11中。

[0190] 如图2所确认,与治疗前相比,单独施用化合物1的小鼠的NAS显著改善,但单独施用依格列汀(DPPIV抑制剂)的效果不显著。然而,当两种药物组合施用时,NAS改善的药效惊人地增强。

[0191] 参考图3,与治疗前相比,当单独施用化合物1或埃拉贝诺(PPAR激动剂)时,NAS明显改善,而当两种药物组合施用时,NAS改善的药效进一步提高。

[0192] 参考图4,单独施用化合物1的小鼠肝组织中脂滴的大小减小,因此脂滴的相对面积显著减小。当单独施用依格列汀(DPPIV抑制剂)时,脂滴的相对面积显示出减小趋势。最重要的是,当化合物1与DPPIV抑制剂组合施用时,肝组织中脂滴的相对面积进一步减小,因此确认了两种药物的组合改善脂肪肝的药效增强。

[0193] 如图5所确认,作为定量评估肝组织中脂肪沉积程度的结果,单独施用化合物1或PPAR激动剂使得肝组织中的脂肪比例显著降低。作为化合物1与PPAR激动剂组合施用的结果,脂滴面积的比例进一步降低,因此显示出与对照组(NASH对照)相比94%的改善。这表明两种药物的组合改善脂肪肝的药效增强。

[0194] 参考图6,在单独施用化合物1或依格列汀(DPPIV抑制剂)的小鼠中,半乳糖凝集素-3(肝组织中激活的巨噬细胞的指标)的表达显著降低,当两种药物组合使用时,降低半乳糖凝集素3表达的效果进一步增强。这表明当两种药物组合施用时,减少肝组织中炎症细胞浸润的效果将增强。

[0195] 参考图7,在单独施用化合物1的小鼠中,半乳糖凝集素-3(肝组织中激活的巨噬细胞的指标)的表达显著降低。当单独施用埃拉贝诺(PPAR激动剂)时,没有显著降低半乳糖凝集素-3表达的效果,但当两种药物组合使用时,确认了降低半乳糖凝集素-3表达的效果进一步增强。这表明两种药物的组合减少肝组织中炎症细胞浸润的效果增强。

[0196] 参考图8,在单独施用化合物1或依格列汀(DPPIV抑制剂)的小鼠中, α SMA(其是诱导肝组织纤维化的肝脏星状细胞的激活指标)的表达显著降低。提示当两种药物组合施用时,抑制 α SMA表达的效果进一步增强。这表明两种药物的组合抑制肝组织纤维化的效果增强。

[0197] 参考图9,在单独施用化合物1的小鼠中, α SMA(诱导肝组织纤维化的肝脏星状细胞

的激活指标)的表达显著降低,而当单独施用埃拉贝诺(PPAR激动剂)时,没有显著降低 α SMA表达的效果。然而,确认了当两种药物组合施用,抑制 α SMA表达的效果进一步增强。这表明两种药物的共同施用抑制肝组织纤维化的效果增强。

[0198] 图10显示了当化合物1单独施用或与西格列汀(DPPIV抑制剂)组合施用,对血液炎症和纤维化生物标志物的浓度有效果。在NASH小鼠中,CCL2、CXC110和CXC12(诱导炎症细胞浸润的趋化因子)的血浆浓度增加,而当单独施用化合物1时,其这些血浆浓度显著降低。当化合物1与DPPIV抑制剂组合使用时,减少趋化因子的药效进一步增强。炎症细胞因子IL2和TNF α 在单独施用化合物1时显示出降低趋势,但是当与DPPIV抑制剂组合时显著降低。在NASH小鼠中,TIMP1(纤维化指标)也显著增加,但通过单独施用化合物1显著降低,与DPPIV抑制剂组合时降低效果增强。因此,确认了当化合物1与DPPIV抑制剂组合使用时,支持组织学变化的改善血浆炎症和纤维化生物标志物的效果增强。

[0199] 图11显示了根据一个实施方案的药物组合物对作为肝损伤指标的血浆ALT和AST的效果。当反复单独施用化合物1或依格列汀(DPPIV抑制剂)时,ALT和AST的血浆浓度显著降低。与单独施用两种药物相比,当化合物1与DPPIV抑制剂组合施用,ALT和AST浓度进一步降低,具有显著差异。这表明当化合物1和DPPIV抑制剂组合施用,预防由非酒精性脂肪性肝炎引起的肝细胞损伤的效果增强。

[0200] 上述结果表明,GPR119激动剂和用于改善代谢疾病的药剂(如DPPIV抑制剂或PPAR激动剂)组合的根据本发明一个实施方案的药物组合物改善脂肪肝并抑制肝损伤、炎症和纤维化,从而提供对非酒精性脂肪性肝病的效果,并表现出更有效的治疗效果。

[0201] <实施例2>GPR119配体与其他机制药物在人巨噬细胞中的组合功效的确认培养基中分泌的炎症细胞因子蛋白浓度的确认

[0202] 为了体外评估用GPR119配体与其他机制药物组合治疗在改善非酒精性脂肪性肝病的效果中增强改善炎症效果的可能性,对培养基中的炎症细胞因子进行量化以确认GPR119配体和其他机制药物的组合对人单核细胞分化的效果。

[0203] 人单核细胞系(THP-1, ATCC®TIB-202™)用50ng/ml佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)处理48小时并分化为巨噬细胞,同时用化合物1与以下者的组合治疗:作为PPAR激动剂的埃拉贝诺、作为ACC抑制剂的非索司特、作为FXR激动剂的奥贝胆酸或作为CCR2/5双重拮抗剂的西尼韦罗,然后替换为无血清培养基,然后用脂多糖(LPS;0.5ng/ml)处理4小时,在此之后用市售的ELISKA试剂盒对分泌到培养基中的炎症细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β ;R&D Systems,DY201)、肿瘤坏死因子 α (TNF α ;R&D Systems,DY210)和C-C基序趋化因子配体2(CCL2;R&D Systems,DY279)进行定量,以评估对单核细胞分化的效果,其结果示于图12中。

[0204] 如图12所确认,当在单核细胞分化为巨噬细胞的过程中用本发明的化合物1治疗时,确认了根据巨噬细胞激活的IL-1 β 、TNF α 和CCL2分泌以浓度依赖性方式减少。当与PPAR激动剂、ACC抑制剂、FXR激动剂或CCR2/5双重拮抗剂组合治疗时,化合物1对炎症细胞因子分泌的抑制能力增强。

[0205] 上述结果表明,本发明的化合物1抑制免疫细胞的分化并且抑制由先天免疫引起的炎症细胞因子的分泌,从而抑制非酒精性脂肪性肝病的进展,因此当与PPAR激动剂、ACC抑制剂、FXR激动剂或CCR2/5双重拮抗剂组合治疗时,这种作用可以增强。

[0206] <实施例3>GPR119配体与其他机制药物在人肝脏星状细胞中的组合功效的确认

[0207] 细胞中表达的纤维化蛋白表达水平的确认

[0208] 为了体外评估GPR119配体和其他机制药物的共同治疗在改善非酒精性脂肪性肝病的效果中增强抑制纤维化的效果的可能性,对原代人肝脏星状细胞中表达的纤维化蛋白的浓度进行量化。

[0209] 将原代人肝脏星状细胞 (ScienCell, #5300) 稳定24小时,然后在无血清培养基中培养24小时,然后用化合物1与以下者的组合以及5ng/ml重组肿瘤生长因子 β 1 (TGF β 1) 一起处理:作为PPAR激动剂的埃拉贝诺、作为ACC抑制剂的非索司特或作为FXR激动剂的奥贝胆酸,在此之后在18小时后收获所得细胞,并用商品化的ELISA试剂盒 (R&D Systems, DY6220) 对细胞总蛋白中的前胶原1a1的量进行定量,同时对细胞总蛋白的量进行定量并通过BCA法进行校正,各药物的浓度响应曲线和显示30%抑制活性的浓度 (IC₃₀) 的计算结果示于图13中。

[0210] 如由图13可以确认的,当单独用化合物1治疗时,以浓度依赖性的方式抑制TGF β 1诱导的前胶原1a1的蛋白表达,计算30%抑制浓度为0.55 μ M。PPAR激动剂、ACC抑制剂或FXR激动剂显示出相对低的响应。用0.3 μ M以上化合物1与PPAR激动剂、ACC抑制剂或FXR激动剂一起治疗,浓度为预期在共同治疗时诱导30%抑制的浓度,以计算抑制30%前胶原1a1表达的浓度,并计算与单独用每种药物治疗时相比,两种药物在共同治疗时表现出30%抑制活性的浓度分数,从而将其总和表示为组合指数 (CI) (Chou TC&Talalay P., Adv Enzyme Regul, 1984:22:27-55)。当用化合物1与PPAR激动剂或ACC抑制剂组合治疗时,计算CI为0.7和0.6,小于1,从而确认协同效应。当与FXR激动剂组合治疗时,CI计算为1,从而确认累加效应。

[0211] 上述结果表明,本发明的化合物1通过抑制肝脏星状细胞的激活来抑制胶原蛋白(其为纤维化蛋白)的表达,从而抑制非酒精性脂肪性肝病的进展,因此当与PPAR激动剂、ACC抑制剂或FXR激动剂组合治疗时,这种作用可以增强。

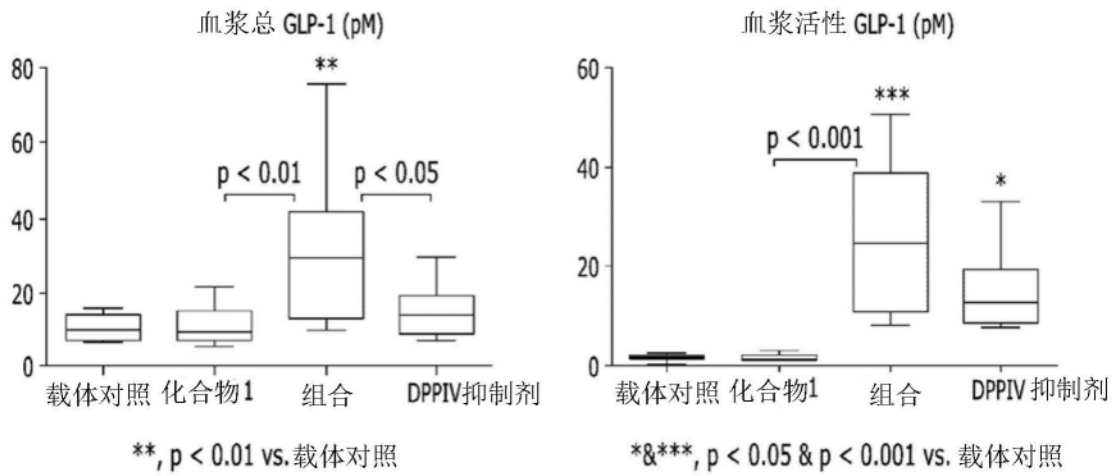


图1

治疗之前和之后的NAFLD活动度积分 (NAS)

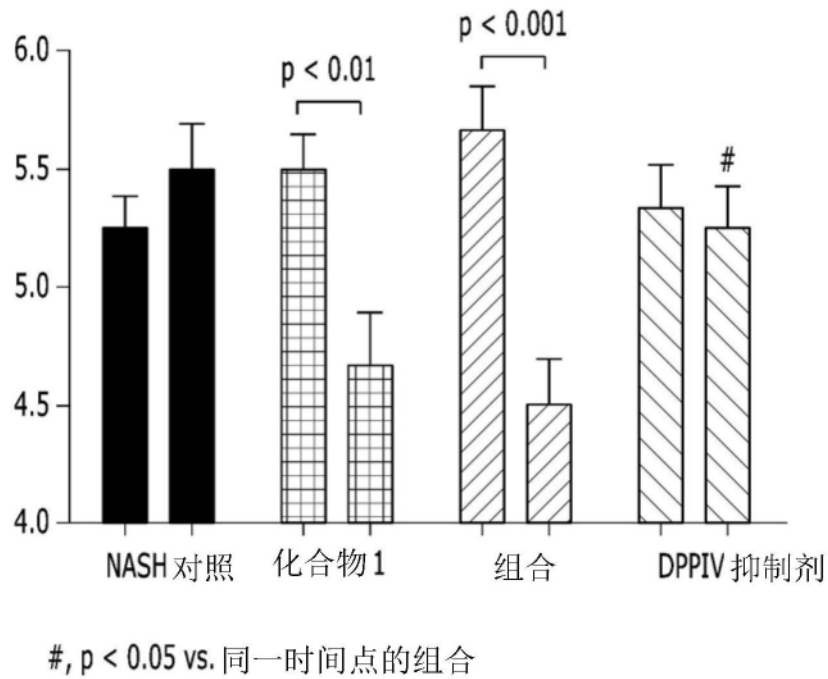


图2

治疗之前和之后的NAFLD活动度积分 (NAS)

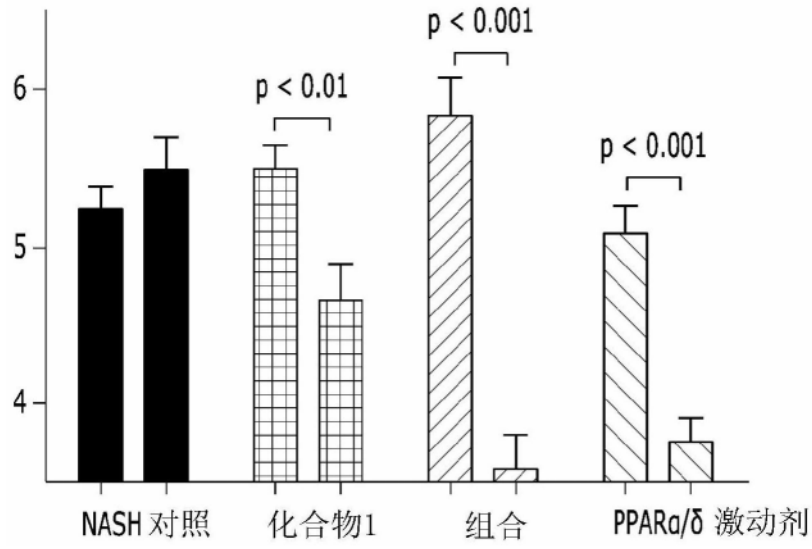


图3

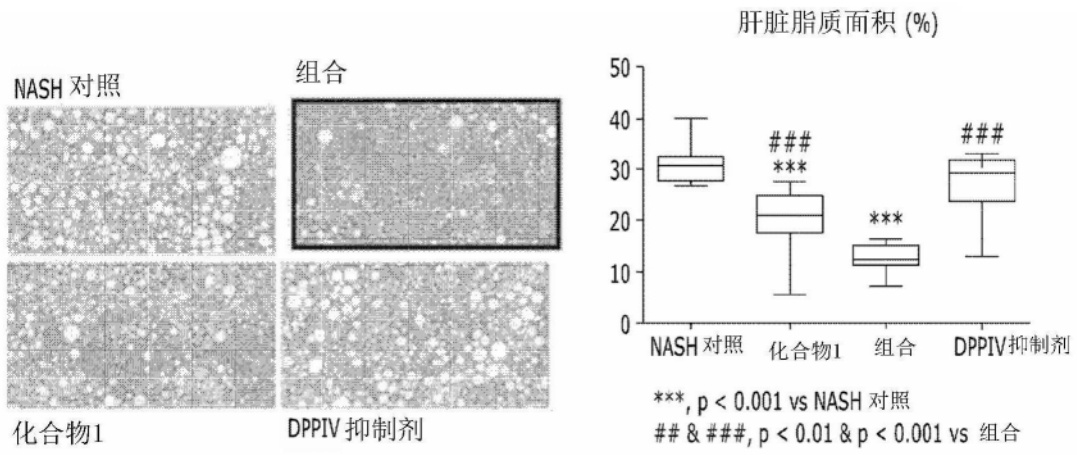


图4

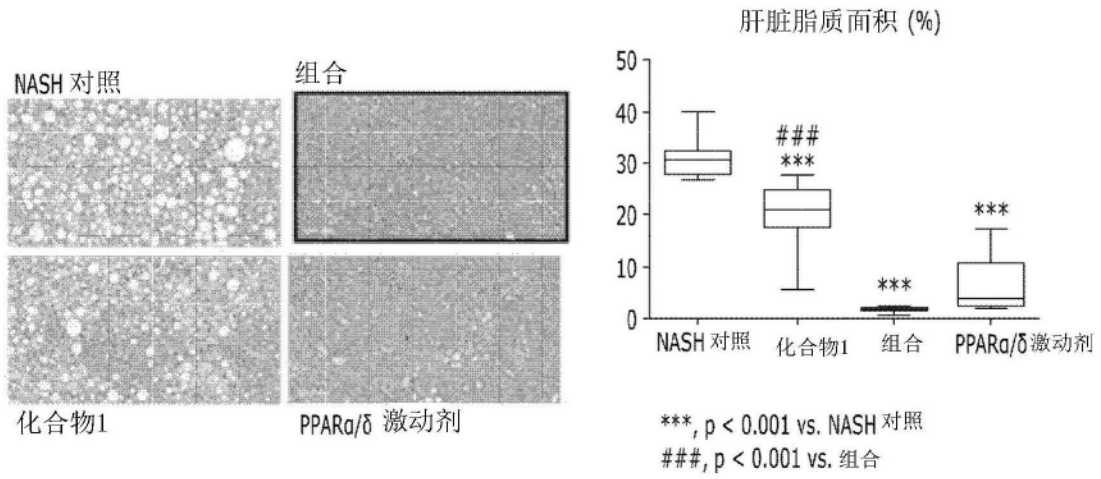


图5

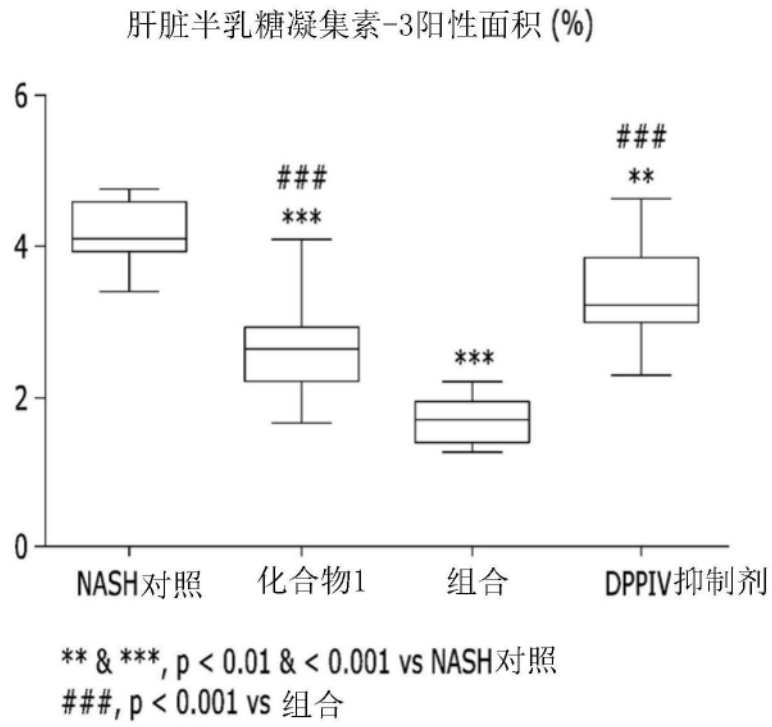
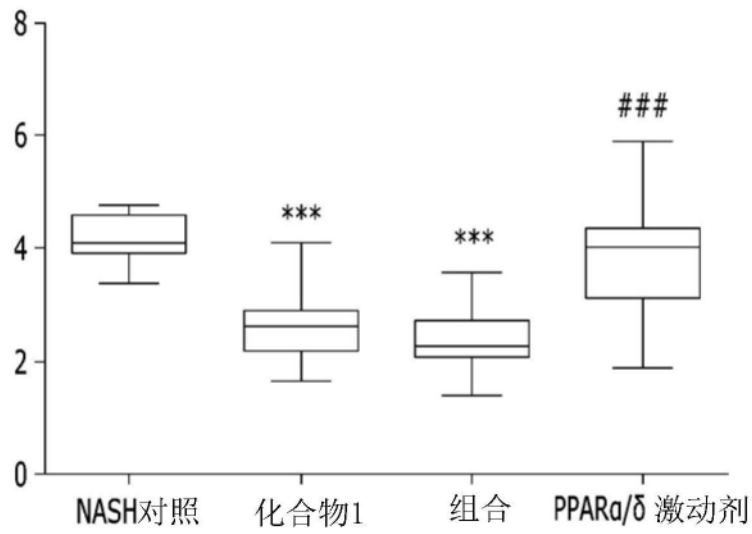


图6

肝脏半乳糖凝集素-3阳性面积 (%)

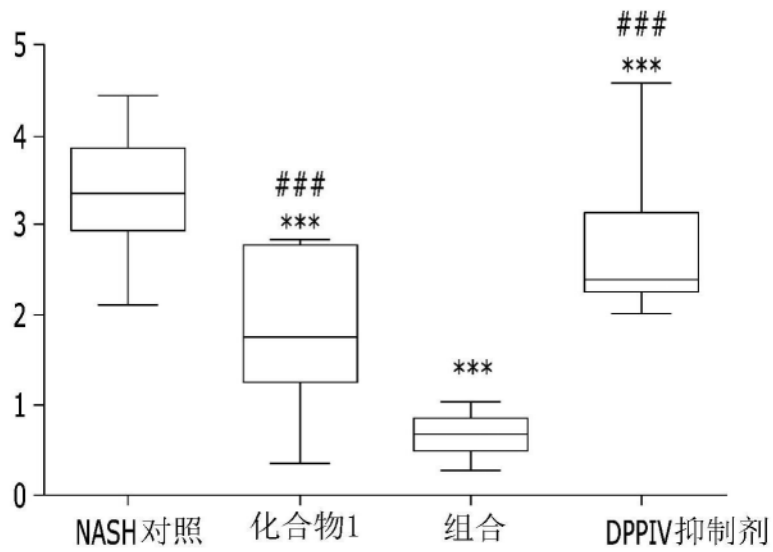


***, $p < 0.001$ vs. NASH 对照

###, $p < 0.001$ vs. 组合

图7

肝脏 α SMA阳性面积 (%)



***, $p < 0.001$ vs NASH 对照

###, $p < 0.001$ vs 组合

图8

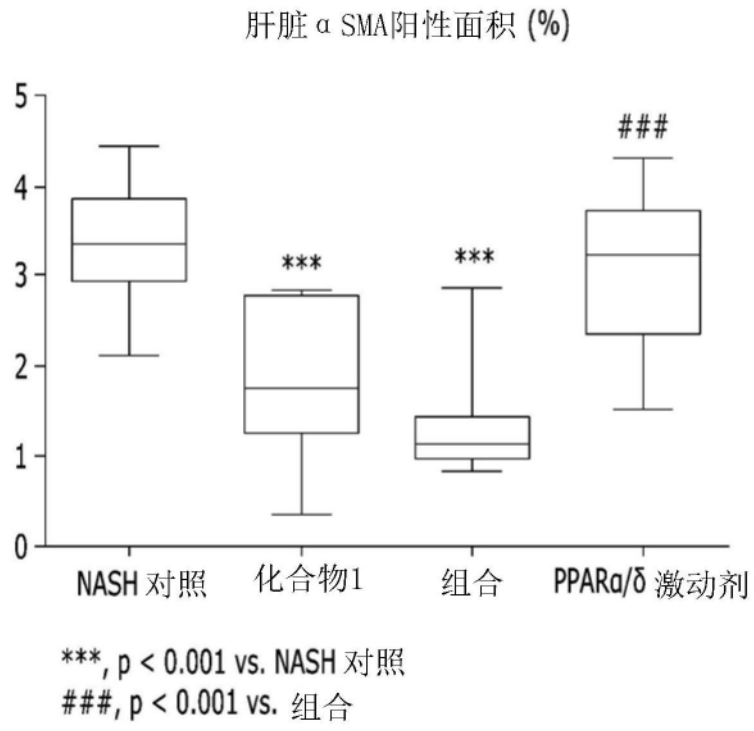


图9

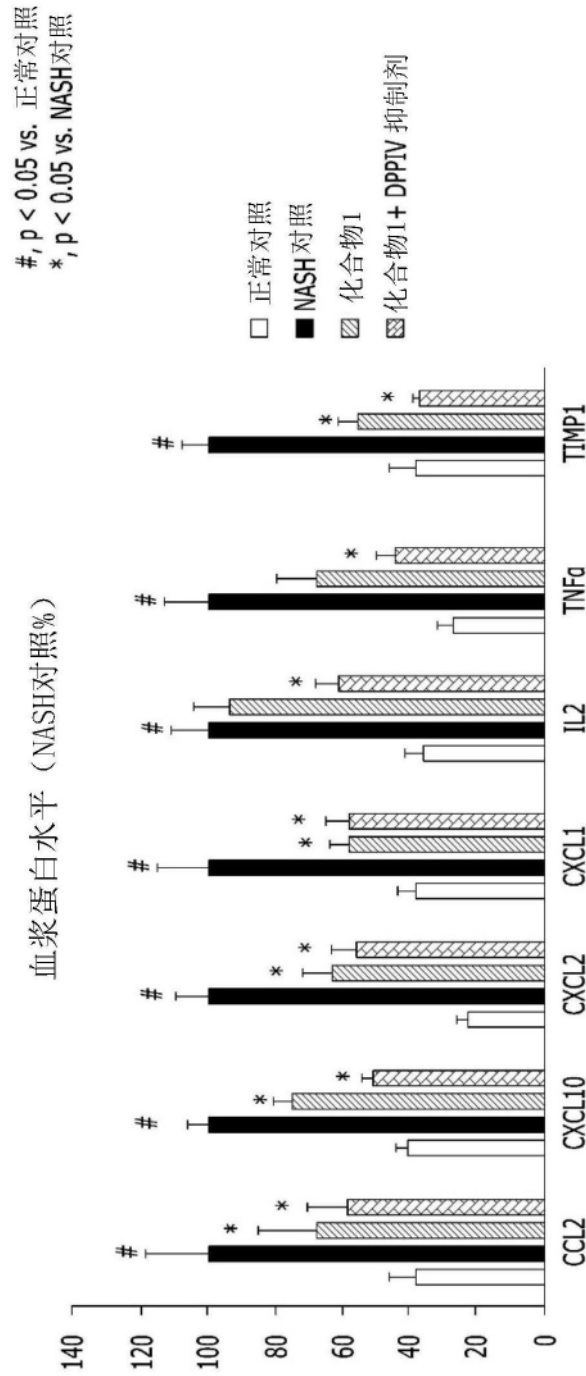


图10

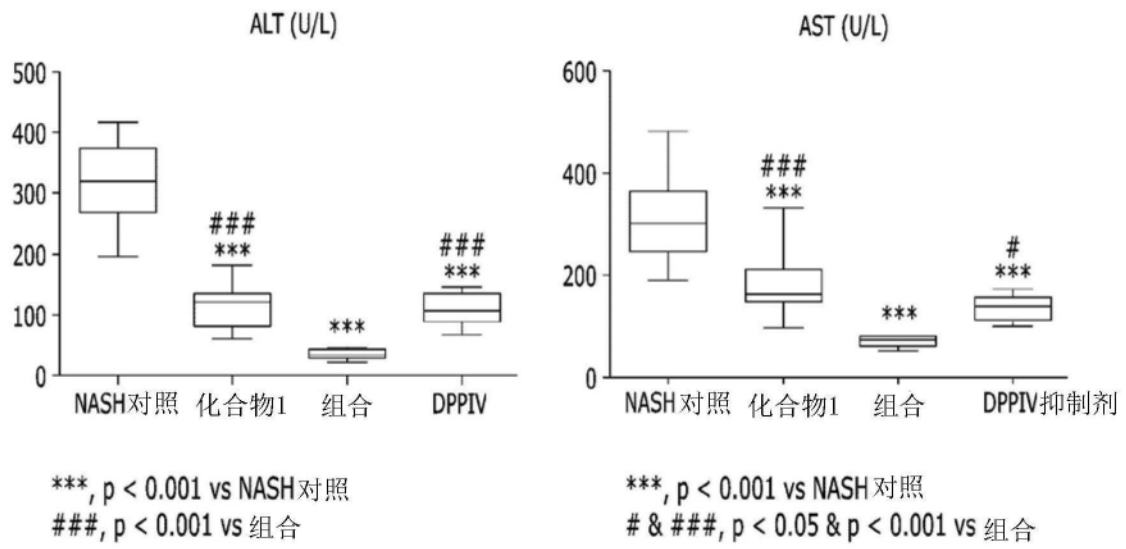


图11

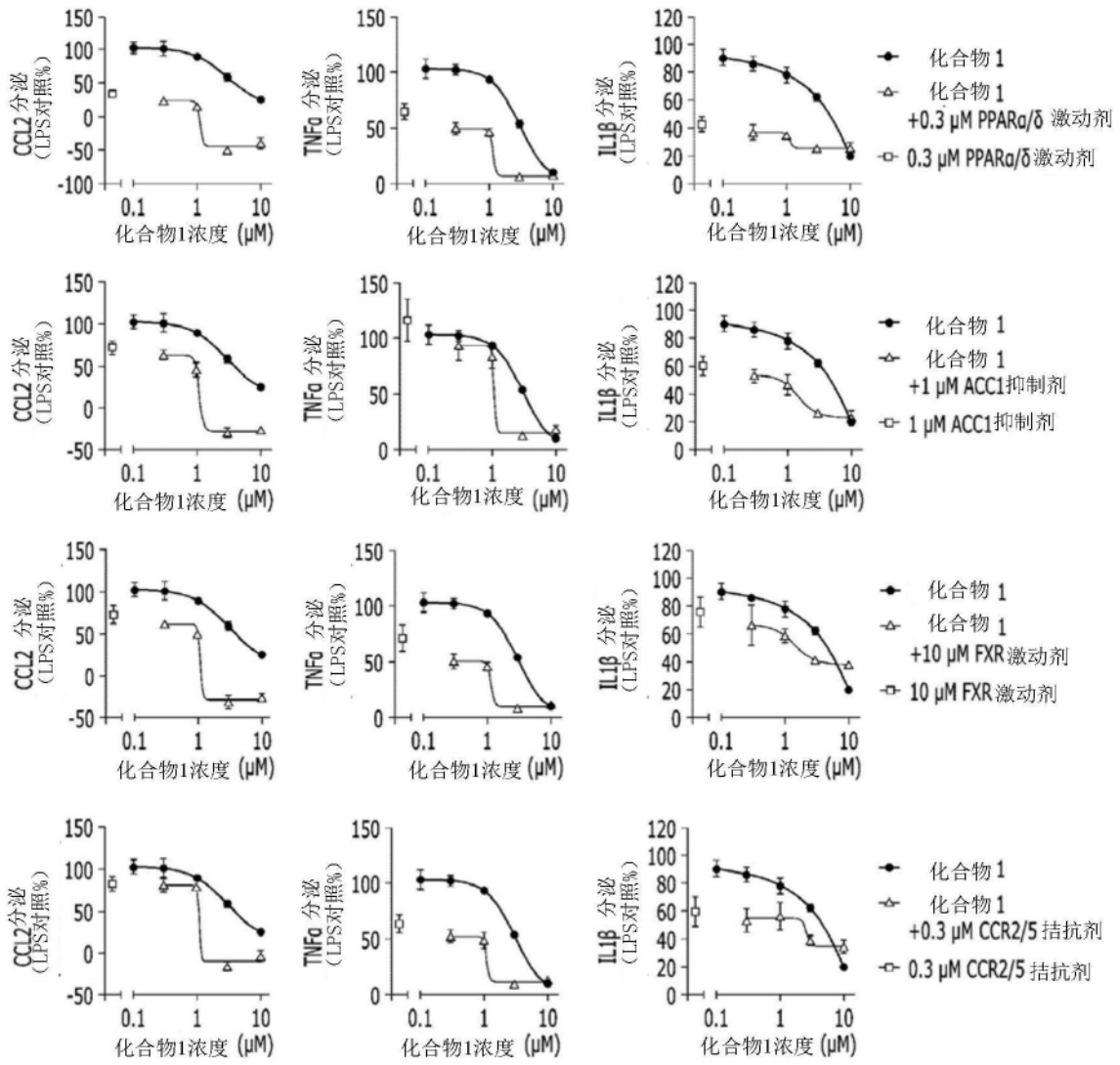


图12

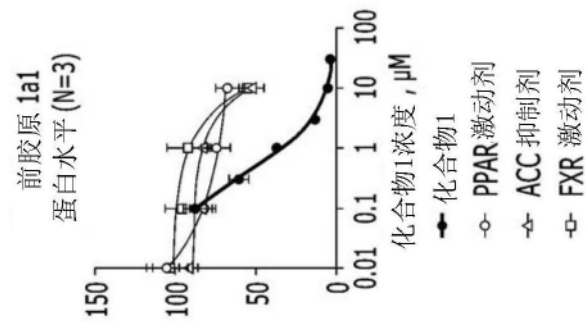


图13

治疗	GPR119 激动剂	PPAR 激动剂	ACC 抑制剂	FXR 激动剂	
					化合物1
IC ₃₀ (μM)	单独	0.53	5.04	2.88	4.02
	+0.3 μM 化合物1	-	0.59	0.04	1.85
组合指数 (CI)					
0.7					