



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105287598 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 03

(21) 申请号 201510752214. 9

(22) 申请日 2015. 11. 06

(71) 申请人 苏州贺澳德生物医药科技有限公司

地址 215000 江苏省苏州市相城区望亭镇宅
基工业区中心路 68 号

(72) 发明人 朱磊磊

(51) Int. Cl.

A61K 31/5377(2006. 01)

A61P 11/02(2006. 01)

A61K 31/4025(2006. 01)

权利要求书2页 说明书8页

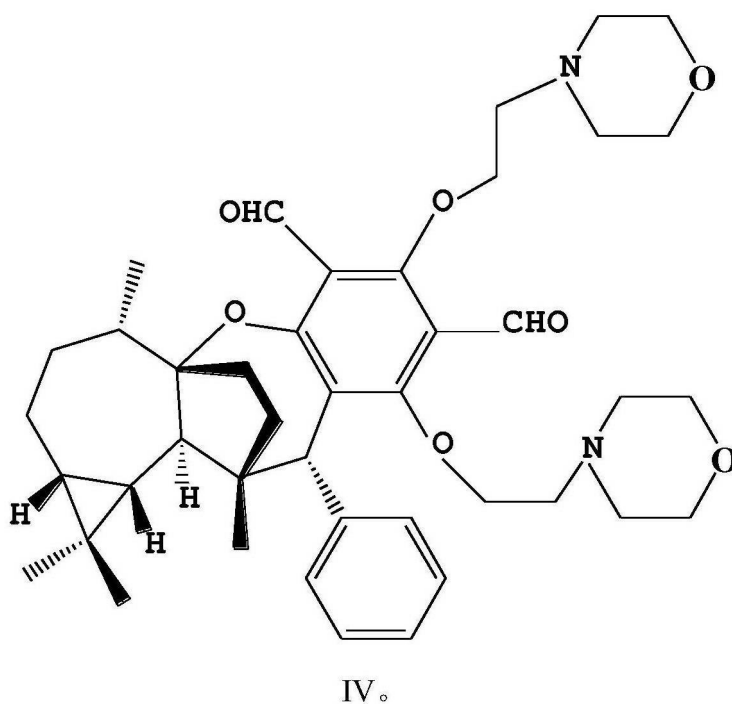
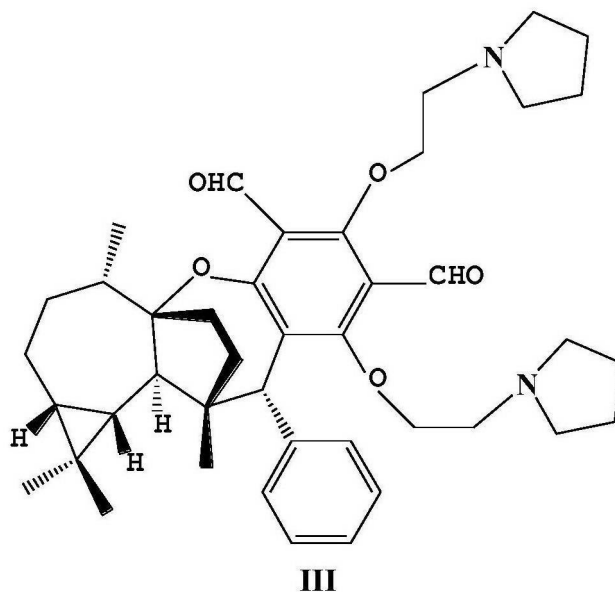
(54) 发明名称

一种组合物及其在抗鼻炎药物中的应用

(57) 摘要

本发明涉及有机合成和药物化学领域,具体涉及组合物及其在制备抗鼻炎药物上的用途。本发明公开了一种组合物及其制备方法。药理学实验表明,本发明的组合物具有抗鼻炎作用,具有开发抗鼻炎药物的价值。

1. 一种组合物,其特征为该组合物由化合物 III 和化合物 IV 组成,该组合物中化合物 III 和化合物 IV 的质量百分数分别为 55%和 45%,



2. 如权利要求 1 所述的组合物的制备方法,其特征为:将化合物 III 的粉末和化合物 IV 的粉末按照质量百分数分别为 55%和 45%充分混合。

3. 一种如权利要求 1 所述的组合物在抗鼻炎药物中的应用。

4. 根据权利要求 3 所述的组合物在抗鼻炎药物中的应用,其特征为:所述鼻炎为抗原所致的鼻炎。

5. 根据权利要求 4 所述的组合物在抗鼻炎药物中的应用,其特征为:所述抗原为卵白蛋白。

6. 根据权利要求 5 所述的组合物在抗鼻炎药物中的应用,其特征为:所述组合物可以抑制卵白蛋白所致搔抓鼻部次数及打喷嚏反应。

7. 根据权利要求 5 所述的组合物在抗鼻炎药物中的应用,其特征为:所述组合物可以抑制卵白蛋白所致鼻腔血管通透性的升高。

8. 根据权利要求 3 所述的组合物在抗鼻炎药物中的应用,其特征为:所述鼻炎为组胺所致的鼻炎。

9. 根据权利要求 8 所述的组合物在抗鼻炎药物中的应用,其特征为:所述组合物可以抑制组胺所致搔抓鼻部次数及打喷嚏反应。

10. 根据权利要求 8 所述的组合物在抗鼻炎药物中的应用,其特征为:所述组合物可以抑制组胺所致鼻腔血管通透性的升高。

一种组合物及其在抗鼻炎药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成和药物化学领域,具体涉及组合物、制备方法及其用途。

背景技术

[0002] 鼻炎为临床常见病和多发病,鼻炎的发生主要与过敏反应有关,属于免疫性炎症的范畴。目前,治疗鼻炎主要采用特非那丁等抗组胺药物或曲尼司特、酮替芬等抗过敏药物,这些药物对鼻炎的慢性化和反复发作疗效较差或无效。因此,成分明确、质量可控且安全高效的小分子化合物在研制鼻炎治疗药物方面,具有潜在的价值。

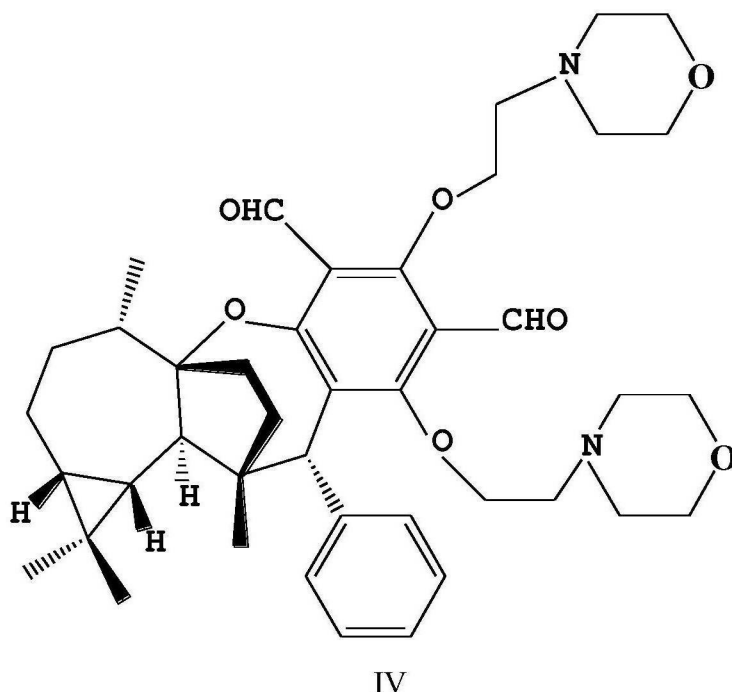
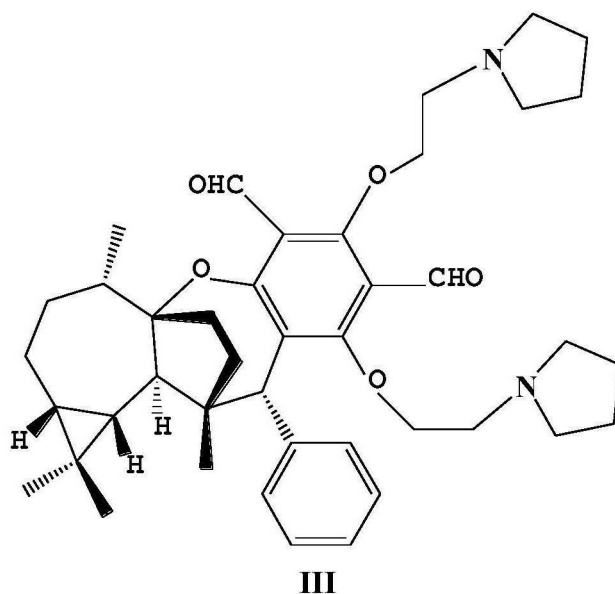
[0003] 从天然产物中寻找化合物或先导化合物并进行结构修饰获得其衍生物,从而得到高效低毒的潜在药物最有重要价值。

[0004] 本发明涉及的化合物I是一个2010年发表(Meng Shao et al., 2010. Psiguadials A and B, Two Novel Meroterpenoids with Unusual Skeletons from the Leaves of Psidium guajava. Organic Letters 12(2010)5040 - 5043)的化合物,我们对化合物I进行了结构修饰,获得了两个新的衍生物即化合物III和化合物IV,并用化合物III和化合物IV制备了组合物,并对该组合物抗鼻炎活性进行了评价,其具有抗鼻炎活性。

发明内容

[0005] 本发明公开了一个新的组合物,该组合物由化合物III和化合物IV组成,该组合物中化合物III和化合物IV的质量百分数分别为55%和45%。

[0006]



[0007] 本发明公开的组合物可以制成药学上可接受的盐或药学上可接受的载体。

[0008] 药效学实验表明,本发明的组合物具有较好的抗鼻炎作用。本发明的药学上可接受的盐具有同样的药效。

[0009] 组合物 10mg/kg 口服给药,对抗原(卵白蛋白)和组胺所致大鼠搔抓鼻部、打喷嚏反应及鼻腔血管通透性升高具有抑制作用,因此,可用于制备治疗鼻炎的药物。

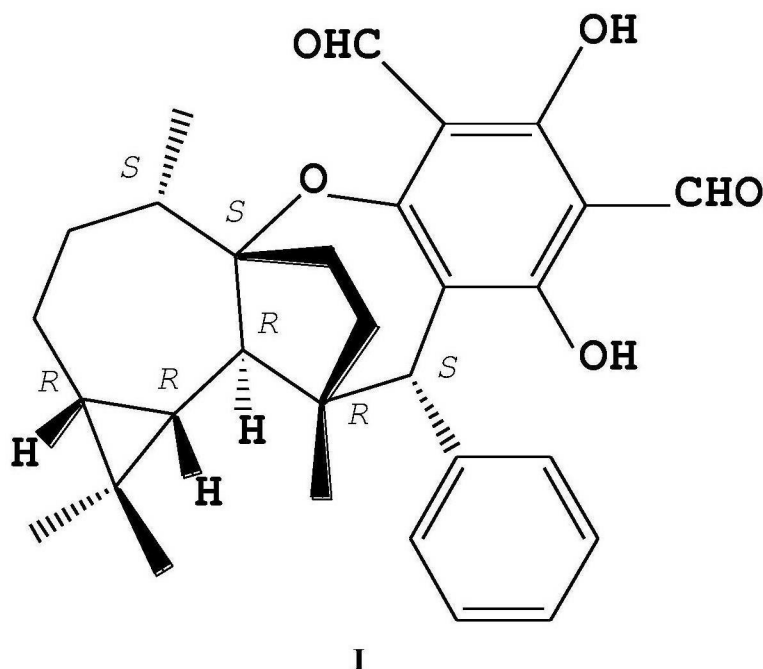
[0010] 以下通过实施例对本发明作进一步详细的说明,但本发明的保护范围不受具体实施例的任何限制,而是由权利要求加以限定。

具体实施方式

[0011] 实施例 1 化合物 Psiguadial A 的制备

[0012] 化合物 Psiguadial A(I) 的制备方法参照 Meng Shao 等人发表的文献 (Meng Shao

et al., 2010. Psiguadials A and B, Two Novel Meroterpenoids with Unusual Skeletons from the Leaves of Psidium guajava. Organic Letters 12(2010) 5040 - 5043) 的方法。
[0013]



[0014] 实施例 2 Psiguadial A 的 O- 溴乙基衍生物 (II) 的合成

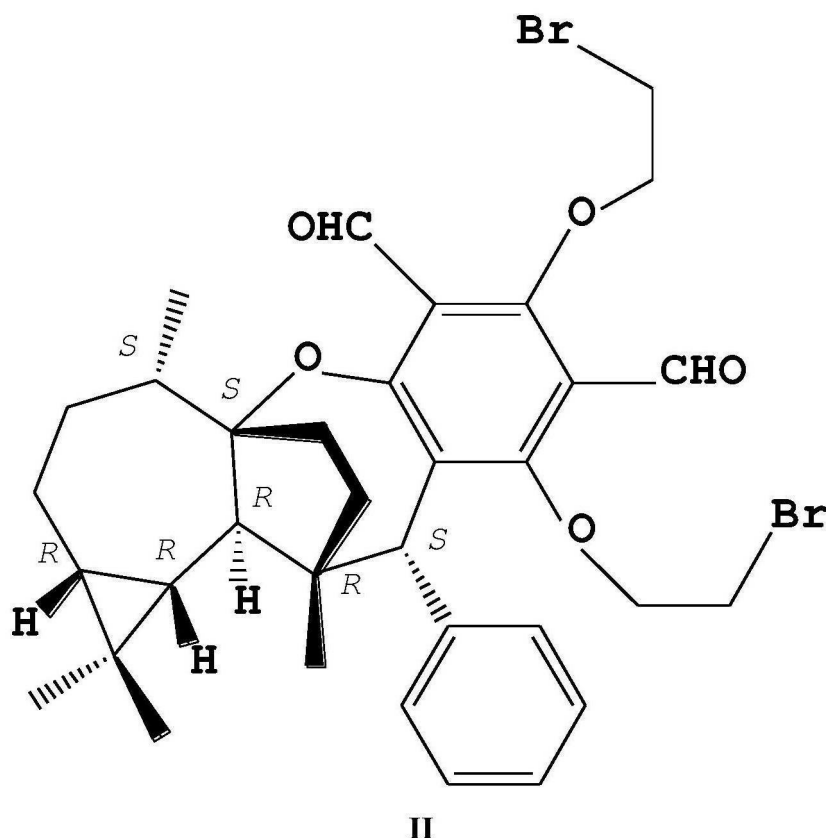
[0015] 将化合物 I (474mg, 1.00mmol) 溶于 20mL 苯, 向溶液中加入四丁基溴化铵 (TBAB) (0.16g), 1, 2- 二溴乙烷 (7.520g, 40.00mmol) 和 12mL 的 50% 氢氧化钠溶液。混合物在 35 摄氏度搅拌 8h。8h 之后将反应液倒入冰水中, 立即用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相溶液。然后对有机相溶液依次用水和饱和食盐水洗涤 3 次, 再用无水硫酸钠干燥, 最后减压浓缩去除溶剂得到产物粗品。产物粗品用硅胶柱层析纯化 (流动相为: 石油醚 / 丙酮 = 100:0.5, v/v), 收集棕色集中洗脱带并挥去溶剂即得到化合物 II 的棕色粉末 (502mg, 73%)。

[0016] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.44 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.20 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 3H), 4.31 (s, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.74 (s, 4H), 2.30 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.51 (d, $J = 19.8\text{Hz}$, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 7H), 0.85 (s, 3H), 0.53 (s, 1H), 0.43 (s, 1H).

[0017] ^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 188.69 (s), 170.54 (s), 165.42 (s), 163.38 (s), 142.72 (s), 129.71 (s), 127.96 (s), 127.08 (s), 118.00 (s), 116.82 (s), 114.82 (s), 72.73 (s), 40.19 (s), 34.75 (s), 34.32 (s), 31.75 (s), 30.93 (s), 28.09 (s), 26.43 (s), 24.48 (s), 23.74 (s), 21.18 (s), 20.77 (s), 19.99 (s), 14.39 (s).

[0018] HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{Br}_2\text{O}_5$: 689.1300; found 689.1303.

[0019]



[0020] 实施例 3 Psiguadial A 的 O-(四氢吡咯基)乙基衍生物 (III) 的合成

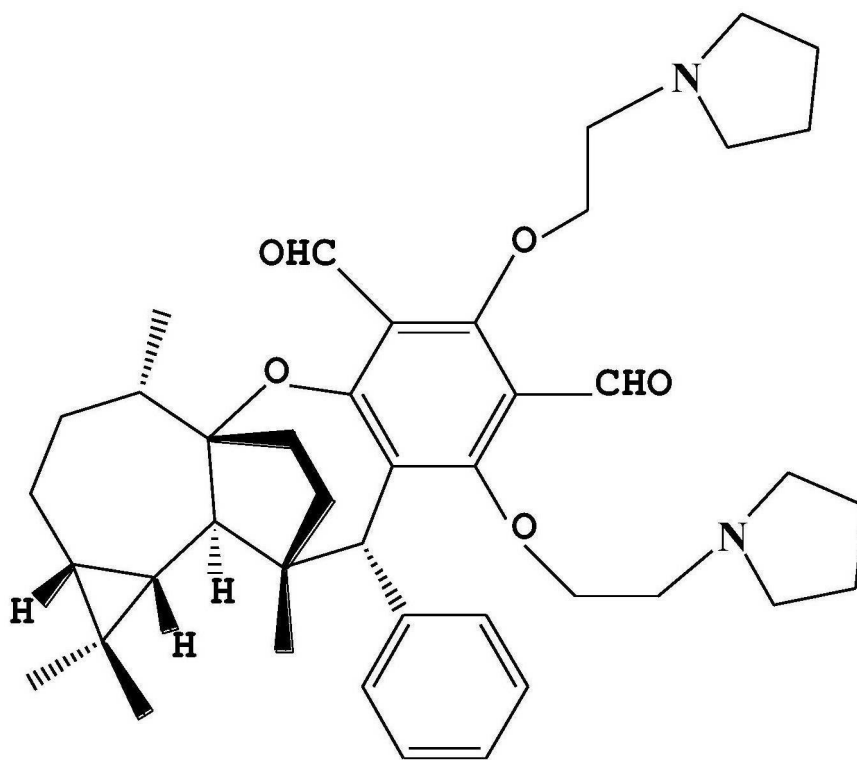
[0021] 将化合物 II (344mg, 0.5mmol) 溶于 20mL 乙腈当中, 向其中加入无水碳酸钾 (690mg, 5.0mmol), 碘化钾 (168mg, 1.0mmol) 和吡咯烷 (2840mg, 40mmol), 混合物加热回流 6h。反应结束后将反应液倒入冰水中, 用等量二氯甲烷萃取 4 次, 合并有机相。依次用水和饱和食盐水洗涤合并之后的有机相, 再用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩去除溶剂得到产物粗品。产物粗品用硅胶柱层析纯化 (流动相为: 石油醚 / 丙酮 = 100:1.5, v/v), 收集黄色集中洗脱带并挥去溶剂即得到化合物 III 的黄色粉末 (223.8mg, 67%)。

[0022] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.15 (d, J = 10.0Hz, 3H), 3.99 (d, J = 19.6Hz, 5H), 2.57 (s, 4H), 2.43 (s, 8H), 2.21 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.85 (d, J = 7.5Hz, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.62 (d, J = 12.9Hz, 9H), 1.39 (s, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.25 (s, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.46 (s, 1H), 0.21 (s, 1H).

[0023] ^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6) δ 188.52 (s), 170.23 (s), 164.97 (s), 163.14 (s), 142.38 (s), 129.22 (s), 127.70 (s), 126.72 (s), 117.54 (s), 116.59 (s), 114.44 (s), 69.04 (s), 54.36 (d, J = 16.6Hz), 39.83 (s), 34.29 (s), 34.09 (s), 30.56 (s), 27.62 (s), 26.19 (s), 24.93 (s), 24.03 (s), 23.47 (s), 20.81 (s), 20.41 (s), 19.54 (s), 14.11 (s).

[0024] HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_5$: 669.4267; found: 669.4261.

[0025]



III

[0026] 实施例4 Psiguadial A的O-(吗啉基)乙基衍生物(IV)的合成

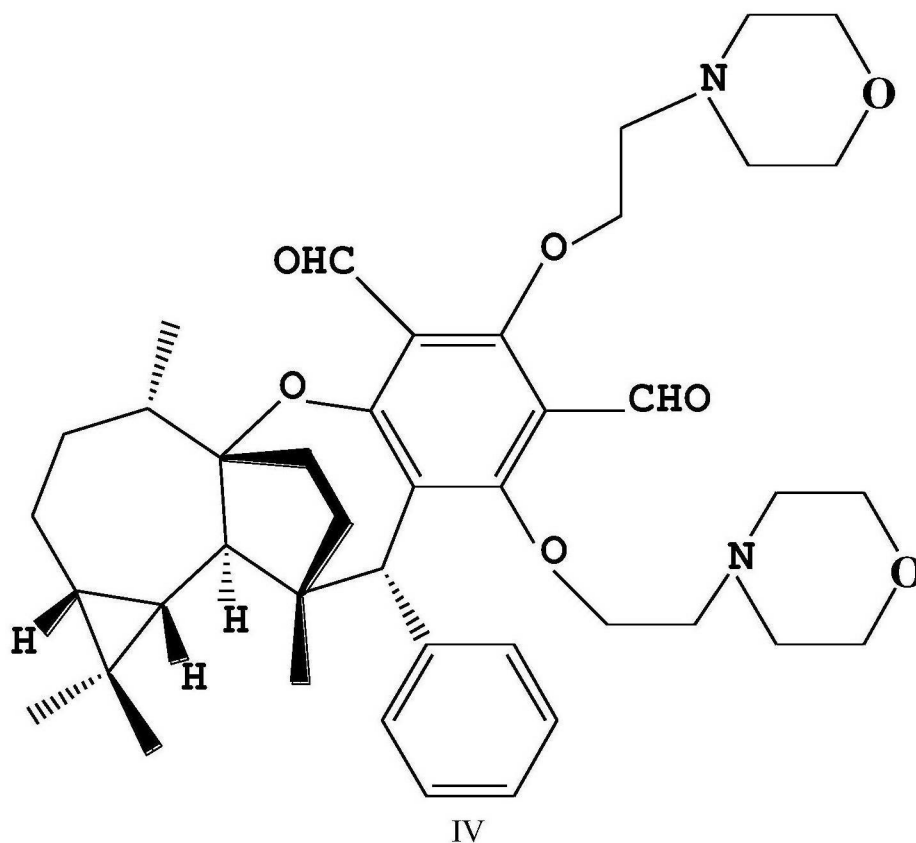
[0027] 将化合物II(344mg, 0.5mmol)溶于20mL乙腈当中, 向其中加入无水碳酸钾(690mg, 5.0mmol), 碘化钾(168mg, 1.0mmol)和吗啉(1742mg, 20mmol), 混合物加热回流7h。反应结束后将反应液倒入20mL冰水中, 用等量二氯甲烷萃取2次, 合并有机相。依次用水和饱和食盐水洗涤合并之后的有机相, 再用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩去除溶剂得到产物粗品。产物粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 石油醚/丙酮=100:1.5, v/v), 收集黄色集中洗脱带即得到化合物IV的黄色胶状固体(252.1mg, 72%)。

[0028] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 10.53(s, 2H), 8.69-6.34(m, 5H), 4.11(dd, J = 30.6, 16.3Hz, 5H), 3.61(t, J = 9.4Hz, 8H), 2.74(t, J = 14.3Hz, 4H), 2.56(t, J = 9.3Hz, 8H), 2.30-2.13(m, 1H), 2.07-1.62(m, 5H), 1.57-1.28(m, 4H), 1.06(s, 3H), 1.02(s, 6H), 0.94(d, J = 12.9Hz, 3H), 0.61(d, J = 1.5Hz, 1H), 0.32(dt, J = 21.0, 17.3Hz, 1H).

[0029] ^{13}C NMR(125MHz, DMSO- d_6) δ 188.63(s), 170.36(s), 165.06(s), 163.25(s), 142.49(s), 129.33(s), 127.81(s), 126.83(s), 117.65(s), 116.70(s), 114.55(s), 69.15(s), 66.69(s), 54.73(s), 52.73(s), 39.83(s), 34.62(s), 34.09(s), 30.56(s), 27.95(s), 26.19(s), 24.14(s), 23.58(s), 20.92(s), 20.41(s), 19.87(s), 14.11(s).

[0030] HRMS(ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_7$: 701.4166; found: 701.4163.

[0031]



[0032] 实施例 5 本发明组合物对卵白蛋白引起大鼠过敏性鼻炎的影响

[0033] 雄性 SD 大鼠, 体重 180 ~ 220g, 腹腔注射卵白蛋白 1mg 及氢氧化铝凝胶 10mg, 其后隔日注射 1 次, 共 7 次。从第 14 天始, 每日在大鼠两侧鼻腔内滴入 1mg/ml 卵白蛋白生理盐水溶液 10ul, 共 7 次。末次滴注后立刻观察 30 分钟内大鼠打喷嚏及擦鼻的次数, 试验药物于卵白蛋白末次滴注前 1 小时口服给予。

[0034] 组合物的制备: 将研磨之后过 200 目网的 55mg 化合物 III 的粉末和研磨之后过 200 目网的 45mg 化合物 IV 的粉末装入带盖的小管中并用涡轮搅拌仪混合即得到 100mg 组合物, 使用时用水溶解这 100mg 的组合物即得到组合物的溶液。

[0035] 由表 1 可见, 组合物 (10mg/kg) 明显抑制卵白蛋白所致过敏性鼻炎大鼠的喷嚏和搔抓鼻部反应。化合物 III 和化合物 IV 无此作用。

[0036] 表 1 本发明组合物对卵白蛋白引起大鼠过敏性鼻炎的影响

[0037]

组别	剂量 (mg/kg)	动物数	喷嚏次数 (30 分钟)	擦鼻次数 (30 分钟)
对照组	-	6	34.7	34.6
组合物	10	6	16.4*	16.7*
化合物 III	10	6	33.1	32.5
化合物 IV	10	6	32.7	33.8

[0038] *p<0.05, 与对照组比较

[0039] 实施例 6 本发明组合物对组胺引起的大鼠鼻炎的影响

[0040] 雄性 SD 大鼠, 体重 180 ~ 220g, 口服给予试验药物后 1 小时, 两侧鼻腔内滴入 1M 组胺生理盐水溶液 10ul, 观察 30 分钟内大鼠打喷嚏及擦鼻的次数。

[0041] 由表 2 可见,本发明组合物 (10mg/kg) 明显减少组胺所致鼻炎大鼠的喷嚏次数,对搔抓鼻部反应呈抑制趋势。化合物 III 和化合物 IV 无此作用。

[0042] 表 2 本发明组合物对组胺引起大鼠鼻炎的影响

[0043]

组别	剂量 (mg/kg)	动物数	喷嚏次数 (30 分钟)	擦鼻次数 (30 分钟)
对照组	-	6	34.2	35.1
组合物	10	6	21.9*	18.2*
化合物 III	10	6	32.6	33.5
化合物 IV	10	6	34.1	34.3

[0044] * $p < 0.05$, 与对照组比较

[0045] 实施例 7 本发明组合物对卵白蛋白、组胺引起大鼠鼻腔血管通透性升高的影响

[0046] 雄性 SD 大鼠, 体重 180 ~ 220g, 分别以主动致敏大鼠和正常大鼠观察卵白蛋白及组胺引起的鼻腔血管通透性升高, 大鼠的致敏方法同过敏性鼻炎试验, 在初次免疫后第 14 天, 大鼠腹腔注射戊巴比妥钠 40mg/kg, 麻醉后自气管向鼻腔插管, 固定后将此插管与恒流泵相连 (0.25ml/min), 以 37℃ 生理盐水冲洗鼻腔 10 分钟, 其后大鼠尾静脉注射 1% Evans 蓝生理盐水溶液 5ml/kg, 3 分钟后收集灌流液 10 分钟。在致敏大鼠和正常大鼠, 灌流液中分别含卵白蛋白 1mg/ml 和组胺 40ug/ml, 自鼻腔收集的灌流液经 1200×g 离心 10 分钟, 620nm 处比色测定上清液中的 Evans 蓝浓度, 受试药物与抗原或组胺灌流前 1 小时口服给药。

[0047] 由表 3 可见,本发明组合物 (10mg/kg) 明显抑制卵白蛋白所致过敏性鼻炎大鼠的鼻腔血管通透性。化合物 III 和化合物 IV 无此作用。

[0048] 表 3 本发明组合物对卵白蛋白引起大鼠鼻腔血管通透性升高的影响

[0049]

组别	剂量 (mg/kg)	动物数	Evans 蓝浓度 (ug/ml)
对照组	-	6	0.87
组合物	10	6	0.42**
化合物 III	10	6	0.85
化合物 IV	10	6	0.81

[0050] ** $p < 0.01$, 与对照组比较

[0051] 由表 4 可见,本发明组合物 10mg/kg 明显降低组胺所致大鼠的鼻腔血管通透性。化合物 III 和化合物 IV 无此作用。

[0052] 表 4 本发明组合物对组胺引起大鼠鼻腔血流通透性升高的影响

[0053]

组别	剂量 (mg/kg)	动物数	Evans 蓝浓度 (ug/ml)
对照组	-	6	2.21
组合物	10	6	1.47**
化合物 III	10	6	1.99
化合物 IV	10	6	2.02

[0054] ** $p < 0.01$, 与对照组比较

[0055] 结论 :组合物口服给药,对抗原(卵白蛋白)和组胺所致大鼠搔抓鼻部、打喷嚏反应及鼻腔血管通透性升高具有显著抑制作用,因此,可用于制备治疗鼻炎的药物。化合物 III 和化合物 IV 对抗原(卵白蛋白)和组胺所致大鼠搔抓鼻部、打喷嚏反应及鼻腔血管通透性升高没有显著抑制作用,因此,不可用于制备治疗鼻炎的药物。

[0056] 实施例 8 本发明所涉及组合物片剂的制备

[0057] 取 2 克组合物,加入制备片剂的常规辅料 18 克,混匀,常规压片机制成 100 片。

[0058] 实施例 9 本发明所涉及组合物胶囊的制备

[0059] 取 2 克组合物,加入制备胶囊剂的常规辅料如淀粉 18 克,混匀,装胶囊制成 100 粒。