



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107400157 B

(45)授权公告日 2019.10.18

(21)申请号 201710590677.9

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2017.07.19

C07J 63/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/56(2006.01)

申请公布号 CN 107400157 A

A61P 25/00(2006.01)

(43)申请公布日 2017.11.28

审查员 解佳烨

(73)专利权人 佛山市第五人民医院

地址 528000 广东省佛山市南海区西樵镇

江浦东路63号

专利权人 佛山科学技术学院

佛山市康复医学会

(72)发明人 黄文柱 王志军 刘连 刘腾

彭咏波 严文

(74)专利代理机构 广东广信君达律师事务所

44329

代理人 张燕玲

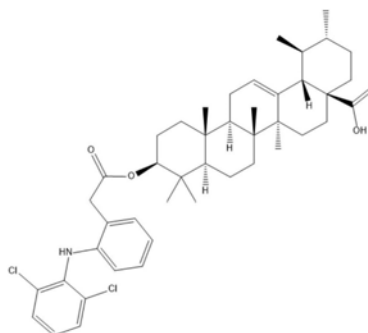
权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种具有抗脑卒中作用的化合物及其制备方法和用途

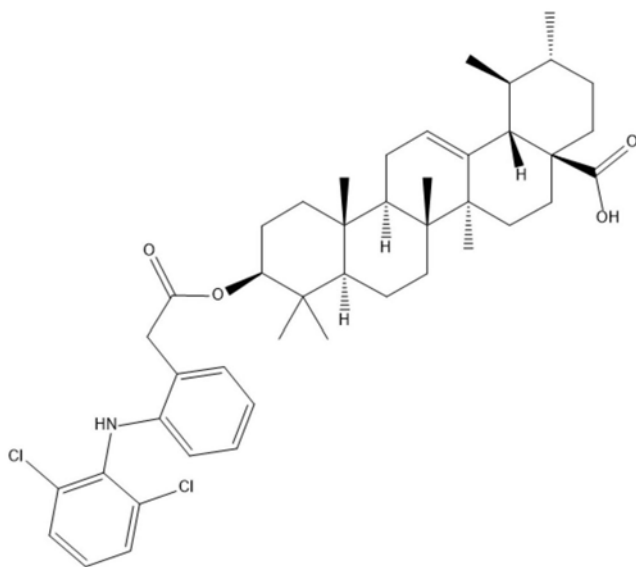
(57)摘要

本发明属于天然药物和药物治疗领域,公开了一种具有抗脑卒中作用的化合物及其制备方法和用途。该化合物是由熊果酸与双氯芬酸偶联而成,结构如式(I)所示。制备包括步骤:将熊果酸与双氯芬酸溶解在无水二氯甲烷中,在吡啶和4-二甲氨基吡啶的催化下,室温反应过夜,过滤,过硅胶色谱柱,旋蒸,干燥,即得目标化合物。动物药理证实目标化合物可显著提高脑动脉阻断(MCAO)造模后大鼠的脑血流量,并可在再灌注后迅速恢复并超过造模前原先的脑血流量,具有脑保护作用;同时,可对抗KCl诱导的大鼠局部脑血管收缩致脑血流量下降的影响。因此,新目标化合物可用于制备抗脑卒中药物。



式(I)

1. 一种具有抗脑卒中作用的化合物,其特征在于:该化合物是由熊果酸与双氯芬酸偶联而成,具有如下式(I)所示的结构式:



式(I)。

2. 根据权利要求1所述的一种具有抗脑卒中作用的化合物的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:将熊果酸与双氯芬酸溶解在无水二氯甲烷中,在吡啶和4-二甲氨基吡啶的催化下,室温反应过夜,过滤,过硅胶色谱柱,旋蒸,干燥,即可获得目标化合物。

3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于:所述室温为25-30℃。

4. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于:所述吡啶和4-二甲氨基吡啶的摩尔比为(1~8):2。

5. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于:所述硅胶色谱柱所用的洗脱溶剂为乙酸乙酯和石油醚,溶剂体积比为(3~11):8。

6. 根据权利要求1所述的一种具有抗脑卒中作用的化合物及其药学上可接受的盐在制备脑保护作用药物中的用途。

7. 根据权利要求1所述的一种具有抗脑卒中作用的化合物及其药学上可接受的盐在制备神经损伤修复药物中的用途。

8. 一种药物组合物,其中含有治疗有效量的权利要求1所述的具有脑保护作用活性的化合物或其药学上可接受的盐及载体。

9. 根据权利要求8所述的一种药物组合物在制备促脑修复药物或抗神经炎药物中的用途。

一种具有抗脑卒中作用的化合物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于天然药物和药物治疗领域,特别涉及一种具有抗脑卒中作用的化合物及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 熊果酸(Ursolid Acid,简称UA)即3 β -羟基-熊果-12-烯-28-酸(3 β -hydroxy-urs-12-en-28-oic acid),又名乌索酸、乌苏酸,属五环三萜类化合物,其相对分子量为456.68,分子式为C₃₀H₄₈O₃,它以游离或糖苷的形式,广泛分布于自然界中,如玄参科植物毛泡桐的叶,茜草科植物栀子的果实、龙胆科植物湿生蕾、木樨科植物女贞的叶等多种不同科属植物中。大量研究表明熊果酸具有抗肿瘤、抗炎,抗HIV,保肝,镇静,抗氧化,抑菌等多种生物活性。由于其广泛的生物活性、多靶点、毒性低等特点,越来越受到人们的重视,不少人对其进行药理机制研究、结构修饰,希望开发出更多具有抗肿瘤活性的熊果酸衍生物有着重要的意义。双氯芬酸为新型非甾体消炎药,同时也是非激素类、非抗菌性的消炎药。具有抗炎、镇痛及解热作用。用于风湿性关节炎、粘连性脊椎炎、非炎性关节痛、关节炎、非关节性风湿病、非关节性炎症引起的疼痛,各种神经痛、癌症疼痛、创伤后疼痛及各种炎症所致发热等。近年来,本申请人研究发现,将熊果酸与抗炎药物双氯芬酸偶联联用,对脑血管疾病具有很好的保护作用,但是尚未见其在抗脑缺血、保护脑外伤组织方面具有活性的报道和专利。

发明内容

[0003] 为了克服现有技术中存在的缺点和不足,本发明的首要目的在于提供一种具有抗脑卒中作用的化合物;该化合物由熊果酸与双氯芬酸通过酯键偶联。

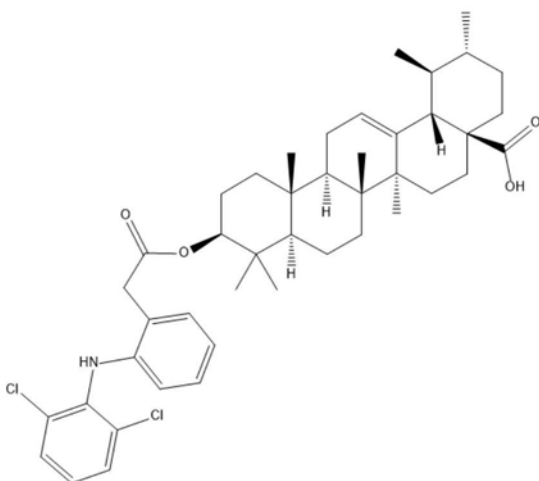
[0004] 本发明的另一目的在于提供一种上述化合物的制备方法。

[0005] 本发明的再一目的在于提供一种上述化合物的用途。

[0006] 本发明的目的通过下述技术方案实现:

[0007] 一种具有抗脑卒中作用的化合物,该化合物是由熊果酸与双氯芬酸偶联而成,具有如下式(I)所示的结构式:

[0008]



式 (I)。

[0009] 所述化合物由熊果酸和双氯芬酸通过酯键偶联。

[0010] 上述的一种具有抗脑卒中作用的化合物的制备方法,包括以下步骤:将熊果酸与双氯芬酸溶解在无水二氯甲烷中,在吡啶和4-二甲氨基吡啶的催化下,室温反应过夜,过滤,过硅胶色谱柱,旋蒸,干燥,即可获得目标化合物。

[0011] 所述室温为25-30℃。

[0012] 所述吡啶和4-二甲氨基吡啶的摩尔比为(1~8):2。

[0013] 所述硅胶色谱柱所用的洗脱溶剂为乙酸乙酯和石油醚,溶剂体积比为(3~11):8。

[0014] 上述的一种具有抗脑卒中作用的化合物及其药学上可接受的盐在制备脑保护作用药物中的用途。

[0015] 上述的一种具有抗脑卒中作用的化合物及其药学上可接受的盐在制备神经损伤修复药物中的用途。

[0016] 一种药物组合物,其中含有治疗有效量的上述的具有脑保护作用活性的化合物或其药学上可接受的盐及载体。

[0017] 上述的一种药物组合物在制备促脑修复药物或抗神经炎药物中的用途。

[0018] 本发明与现有技术相比具有如下突出的优点及有益效果:

[0019] 动物药理证实目标化合物可显著提高脑动脉阻断(MCAO)造模后大鼠的脑血流量,并可在再灌注后迅速恢复并超过造模前原先的脑血流量,具有脑保护作用;同时,可对抗KCl诱导的大鼠局部脑血管收缩致脑血流量下降的影响。因此,新目标化合物具有对脑卒中具有修复作用和脑神经保护作用,可用于治疗脑卒中及其康复期治疗。

具体实施方式

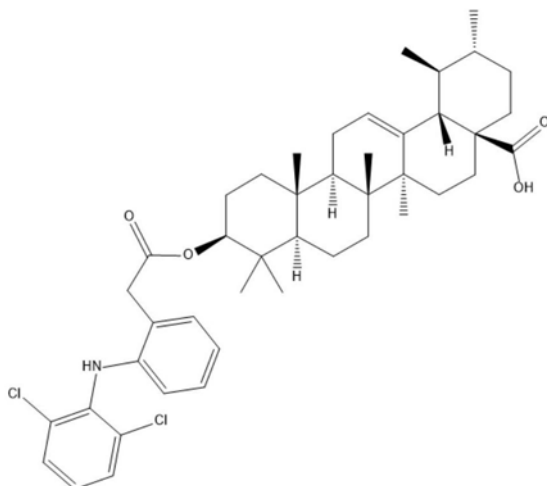
[0020] 下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述,但本发明的实施方式不限于此。

[0021] 实施例1:化合物的合成

[0022] 将熊果酸(1.2mmole)与双氯芬酸(2.1eq)溶解在无水二氯甲烷(50ml)中,在吡啶(0.5g)和4-二甲氨基吡啶(0.5g)的催化下,室温25-30℃下反应过夜,过滤,过硅胶色谱柱(所用的洗脱溶剂为体积比(3~11):8的乙酸乙酯和石油醚),旋蒸,干燥,即可获得白色固体目标化合物。经液相色谱质谱和核磁共振技术分析,所新制备的白色固体目标化合物为

具有式 (I) 所示结构的偶联物:

[0023]



式 (I)

[0024] 实施例2:合成药物片剂的制备

成分	每片含量 (mg)
实施例 1 所得化合物	100
糊精	37.45
微晶纤维素	10.5
淀粉	17.5
乳糖	10.5
硬脂酸镁	1.05

[0026] 按处方量将合成药物加入糊精、微晶纤维素、淀粉、乳糖混匀,制成颗粒,加入硬脂酸镁,混匀,压片,即得合成药物片剂。

[0027] 实施例3:合成药物胶囊的制备

成分	每片含量 (mg)
实施例 1 所得化合物	100
糊精	38.45
微晶纤维素	10.5
淀粉	17.5
乳糖	10.5

[0030] 按处方量将合成药物加入糊精、微晶纤维素、淀粉、乳糖混匀,制成颗粒后,填装入0号硬胶囊壳,打光即制得合成药物胶囊。

[0031] 实施例4:药理-对大鼠局部脑缺血再灌注模型中脑血流变化的影响

[0032] SD大鼠50只,雄性,体重(240±20)g,由湖南大学实验动物中心提供,随机分为5组:假手术组,模型组,阳性药组(丁苯酞,75mg/kg),合成药物高剂量组(100mg/kg),合成药物低剂量组(25mg/kg)(合成药物即实施例1所得白色固体目标化合物)。实验前禁食12h,自由饮水。造模方法:采用Longa线栓法制作局部脑缺血再灌注模型,脑缺血1h再灌注24h。按

0.35mL/100g体重腹腔注射10%水合氯醛麻醉,作上腹部切口,预留十二指肠给药窗。仰卧固定,常规表皮消毒,颈正中切口,从肌群间向深部分离暴露右侧颈总动脉(CCA)、颈外动脉(ECA),细致分离避免损伤迷走神经、颈内动脉(ICA)、沿ICA向上继续分离翼腭动脉(PPA)。结扎ECA远心端、于ECA近心端挂线,微动脉夹暂时夹闭CCA远心端及PPA,在ECA两处结扎中间剪小口,将制备好的线栓沿切口向ECA近心端推进至CCA夹闭处转向右下推进至ICA后继续缓慢推进线栓,遇阻力停止,插入深度约16~18mm(根据动物体重而定)。收紧ECA近心端挂线固定线栓,去除两处微动脉夹即可闭塞大脑中脑动脉血流,缺血达到1h后小心外拉栓线约1cm,即形成再灌注。假手术组线栓仅插入10mm,其余步骤同各组。在大鼠前囟后1.5mm,中线右侧旁开5mm处钻直径1mm小孔,插光纤探头到大脑皮层表面,连续检测MCAO前基础值(pre)、十二指肠给药后、MCAO1h中及再灌注(rep)30min内脑血流值。每5-10min记录一组数据。资料分析时,以缺血前的脑血流值为基础血流值,计算缺血中、给药后以及再灌后不同时程局部脑血流数值百分比。结果如表1所示,目标药物可显著提高MCAO造模后大鼠的脑血流量,并可在再灌注后迅速恢复并超过造模前原先的脑血流量,具有一定的脑保护作用。

[0033] 表1. 药物对大鼠局部脑缺血再灌注模型中脑血流变化的作用

[0034]

时间(min)	各组脑血流值 (%)				
	假手术组	模型组	合成药物高剂量组	合成药物低剂量组	阳性药物组
Pre	100±6.4	100±5.8	100±8.7	100±7.5	100±9.4
T0	96±5.3**	10±4.2	12±3.6	13±3.2	13±4.7
T5	98±6.1**	11±5.1	14±4.8	13±4.1	19±6.4
T10	99±6.2**	11±5.2	43±8.5**	36±9.5**	66±12.5**
T15	100±8.7**	11±4.2	58±11.7**	40±7.7**	87±17.4**
T20	91±6.4**	12±5.3	64±12.2**	43±7.8**	130±19.2**
T25	95±5.9**	13±5.6	68±9.8**	54±9.5**	140±21.1**
T30	100±6.4**	13±5.1	73±8.9**	59±7.5**	120±11.5**
T40	101±7.2**	13±5.9	64±8.8**	44±6.6**	95±16.4**
T50	97±6.7**	13±6.8	44±7.5**	33±8.1**	93±11.4**
T60	90±8.9	13±5.5	26±7.9*	22±7.9	33±5.7
Rep0	97±6.4**	22±6.8	43±12.7**	39±17.6*	66±11.4**
R5	101±11.2**	27±9.6	50±11.3**	45±17.5*	85±14.8**
R10	103±8.7**	28±9.8	73±9.9**	70±15.7**	89±15.7**
R20	103±7.6**	40±15.4	79±15.7**	75±17.8**	97±16.4**
R30	98±6.7**	64±18.5	96±18.4**	80±12.5**	103±19.5**

[0035] 与模型组相比,*P<0.05,**P<0.01。

[0036] 实施例5:药理-对KC1诱导大鼠皮层扩散性抑制模型的影响

[0037] SD大鼠50只,雄性,体重(240±20)g,由湖南大学实验动物中心提供,随机分为5组:假手术组,模型组,阳性药组(丁苯酞,75mg/kg),合成药物高剂量组(100mg/kg),合成药物低剂量组(25mg/kg)(合成药物即实施例1所得白色固体目标化合物)。实验前禁食12h,自

由饮水。造模方法：采用Longa线栓发制作局部脑缺血再灌注模型，脑缺血1h再灌注24h。按0.35mL/100g体重腹腔注射10%水合氯醛麻醉，作上腹部切口，预留十二指肠给药窗。在大鼠前囟后1.5mm，中线右侧旁开5mm处钻直径1mm小孔，插光纤探头到大脑皮层表面，稳定记录脑血流值5min后，于钻孔处注射1mol/L KCl 5μL，立即十二指肠给药。假手术组仅钻孔测脑血流，模型组钻孔后给生理盐水。光纤探头连续检测KCL注射前（基础值）、十二指肠给药后30min内脑血流值。每5min记录一组数据。资料分析时，以KCl注射前的脑血流值为基础血流值，计算注射KCl后、给药后不同时程局部脑血流数值百分比。结果如表2所示，提示目标药物可对抗由KCl诱导的大鼠局部脑血管收缩致脑血流量下降的保护效应。

[0038] 表2. 药物对对KCL诱导大鼠皮层扩散性抑制模型的作用

[0039]

时间(min)	各组脑血流值 (%)				
	假手术组	模型组	合成药物高剂量组	合成药物低剂量组	阳性药物组
Pre	100±5.5	100±5.4	100±7.6	100±6.5	100±7.4
T0	17±5.3	22±4.7	24±3.6	18±7.2	19±4.5
T5	18±6.4	25±5.6	98±11.8**	53±9.1**	75±6.7**
T10	19±6.2	26±7.6	103±9.5**	50±8.5**	94±12.7**
T15	21±4.7	29±4.2	85±11.4**	55±7.8**	130±16.6**
T20	36±6.4	31±5.6	72±10.2**	45±8.9**	140±15.7**
T25	38±9.5	40±5.8	68±9.9**	47±9.5**	107±9.6**
T30	44±9.8	50±8.1	54±8.9*	47±8.5**	92±8.5**

[0040] 与模型组相比，*P<0.05,**P<0.01。

[0041] 上述药理实验表明，熊果酸双氯芬酸偶联药物已初步具备作为有效制备防治脑卒中及其康复期相关治疗用药物的基本条件。因此，本发明药物可用于制备防治脑卒中及其康复期相关治疗用药物。

[0042] 上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。