

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510047044.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/535 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 13/04 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

[43] 公开日 2006年2月22日

[11] 公开号 CN 1736381A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

[22] 申请日 2005.8.11

[21] 申请号 200510047044.0

[71] 申请人 沈阳药科大学

地址 110015 辽宁省沈阳市沈河区文化路 103 号

[72] 发明人 付守廷 胡春 魏巍 刘晓平
宋爱华

[74] 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司
代理人 李宇彤

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 2 页

[54] 发明名称

吗啉甲基萘满酮用于制备平滑肌解痉剂的用途

[57] 摘要

本发明涉及医药技术领域，是 CY 用于制备平滑肌解痉剂的用途。在动物离体实验中，CY 能够降低家兔离体小肠自发活动的张力和振幅，舒张乙酰胆碱、氯化钡、氯化钾收缩的家兔离体小肠、结肠、胆囊；舒张乙酰胆碱、氯化钾收缩的家兔离体膀胱、气管。在整体实验中，CY 灌胃给药可明显抑制蓖麻油、硫酸镁、液体石蜡所致的小鼠腹泻，还可明显抑制正常小鼠的小肠推进和大肠推进。因此，可以用于制备治疗平滑肌痉挛的解痉剂。如在制备治疗各种原因引起的胃肠痉挛性绞痛药物、肠易激综合症药物、溃疡性结肠炎引起的胃肠功能紊乱疾病药物中的应用；在制备治疗各种原因导致的功能性腹泻等药物中的应用。

1、吗啉甲基萘满酮在制备治疗各种平滑肌痉挛的解痉剂药物中的应用,其特征在于:CY在制备治疗对各种原因引起的胃肠痉挛性绞痛药物、肠易激综合症药物、溃疡性结肠炎引起的胃肠功能紊乱疾病药物中的应用;在制备治疗各种原因导致的功能性腹泻药物中的应用;在制备治疗胆囊炎、胆结石、胆囊蛔虫症引起的胆囊胆道的痉挛性疼痛药物中的应用;也可在在制备治疗膀胱炎、膀胱结石、前列腺炎引起的尿频尿急等膀胱刺激症状及小儿遗尿症药物中的应用;在制备治疗输尿管炎、尿路结石、肾结石引起的肾绞痛药物中应用;在制备治疗各种原因导致的支气管痉挛引起的哮喘疾病药物中的应用。

吗啉甲基萘满酮用于制备平滑肌解痉剂的用途

技术领域:

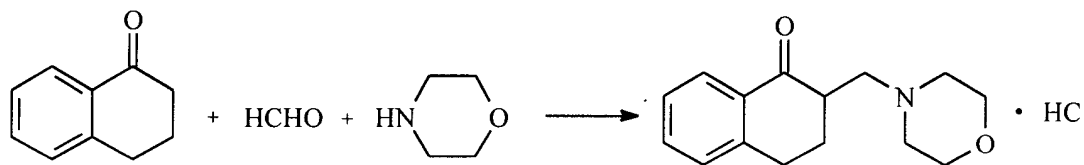
本发明涉及医药技术领域,确切地说是吗啉甲基萘满酮(CY)用于制备平滑肌解痉剂的用途。

背景技术

CY的化学名称是吗啉甲基萘满酮

(3,4-dihydro-2-(4-morpholinylmethyl)-1(2H)-naphthalenone),该化合物于1977年由Welch,Willard M.;Harbert, Charles A.;Sarges, Reinhard; Stratten, Wilford P.;Weissman,等人成功进行合成,并对其镇痛活性进行了考察。结果表明,该化合物有较弱的镇痛活性,但至今未见有关CY舒张平滑肌作用的报道,本发明人经多方面实验筛选,首次发现该化合物具有平滑肌解痉作用。

吗啉甲基萘满酮的化学系统名称是2-(4-吗啉甲基)-1-萘满酮,其合成方法如下



将4.20g (0.028mol) 1-萘满酮, 2.50g (0.029mol) 吗啉与10mL无水甲醇混合,用氯化氢饱和甲醇溶液调节pH=2,再加入2.25g (0.075mol) 多聚甲醛,加热回流6h,冷却后析出固体,抽滤,用甲醇洗涤,得白色固体,用无水甲醇重结晶,得到3-(4-吗啉甲基)-1-萘满酮盐酸盐白色固体,产率77.1%。CY易溶于水,不溶于乙醚、乙酸乙酯、环己烷、氯仿,微溶于甲醇、乙醇、丙酮。

发明内容:

本发明对吗啉甲基萘满酮(CY)提供了治疗平滑肌痉挛的用途。

研究表明:平滑肌强烈收缩致痉挛可引起多种疾病,如支气管平滑肌痉挛可致哮喘,胃肠平滑肌痉挛可致腹痛,胆道平滑肌收缩可致胆绞痛,膀胱强烈收缩可致尿频尿急,子宫平滑肌收缩可能致早产,影响胎儿正常发育,所以研究平滑肌解痉药有很大的现实意义,对治疗哮喘、尿频、尿急、缓解各种绞痛等疾病均有指导意义和参考价值。

我们的研究表明:CY能够降低家兔离体小肠自发活动的张力和振幅,舒张乙酰胆碱、氯化钡、氯化钾收缩的家兔离体小肠、结肠、胆囊;舒张乙酰胆碱、氯化钾收缩的家兔离体膀胱、气管。CY灌胃给药可明显抑制蓖麻油、硫酸镁、液体石蜡所致的小鼠腹泻,还可明显抑制正常小鼠的小肠推进和大肠推进。因此,CY可以用于制备治疗平滑肌痉挛的解痉剂。

附图说明:

图 1 为 CY 对致痉剂收缩的家兔离体小肠舒张作用的量效曲线, 平均值 ± 标准误

图 2 为 CY 对致痉剂收缩的家兔离体结肠舒张作用的量效曲线, 平均值 ± 标准误

图 3 为 CY 对致痉剂收缩的家兔离体胆囊舒张作用的量效曲线, 平均值 ± 标准误

图 4 为 CY 对致痉剂收缩的家兔离体膀胱舒张作用的量效曲线, 平均值 ± 标准误。

图 5 为 CY 对致痉剂收缩的家兔离体气管舒张作用的量效曲线, 平均值 ± 标准误

具体实施方式:

一、离体实验

1、动物: 新西兰兔, 雌雄兼用, 体重 2.0~2.5kg, 沈阳药科大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(辽)2003-008

1. 仪器:

- (1) HSS-1(B)型恒温浴槽: 成都仪器厂
- (2) RM6240B型多道生理信号采集处理系统: 成都仪器厂
- (3) JZJ01型肌肉张力换能器: 成都仪器厂
- (4) TG-328A电光分析天平: 上海天平仪器厂
- (5) T-500型电子天平: 常熟双杰测试仪器厂
- (6) 医用供氧器: 河北省冀州市福利医疗器械厂
- (7) 微量移液器: 上海荣泰生化工程有限公司

2. 试剂

- (1) 氯化钠 (NaCl): 天津市大茂化学试剂厂产品, 批号: 20041121
- (2) 氯化钾 (KCl): 沈阳化学试剂厂产品, 批号: 9908011
- (3) 硫酸镁 ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$): 开原化学试剂厂产品, 批号: 990201
- (4) 磷酸二氢钠 (NaH_2PO_4): 沈阳化学试剂厂产品, 批号: 9804012
- (5) 无水氯化钙 ($CaCl_2$): 天津市博迪化工有限公司产品, 批号: 20020910
- (6) 碳酸氢钠 ($NaHCO_3$): 天津市博迪化工有限公司产品, 批号: 20040406
- (7) 葡萄糖 (Glucose): 沈阳化学试剂厂产品, 批号: 2001030811
- (8) 氯化钡 ($BaCl_2$): 沈阳市兴东试剂厂产品, 批号: 2000928
- (9) 磷酸氢二钾 (KH_2PO_4): 天津市博迪化工有限公司产品, 批号: 20021231
- (10) 乙酰胆碱 (ACh): 北京市东环联合化工厂产品, 批号: 20041125

4. 实验方法

- 4.1 对家兔离体小肠自发活动的作用：待标本张力稳定后，向浴管中分别加入不同浓度的 CY (10^{-4} mol/L、 0.3×10^{-4} mol/L、 10^{-3} mol/L) 0.1ml 和溶剂水，观察并记录每种浓度下小肠收缩曲线的变化，记录给药前、给药后 0、5、10、15、20 分钟时的张力、振幅和频率的变化。实验数据以均值 \pm 标准差表示，并作配对 t 检验，判定差异的显著性。
- 4.2 对致痉剂引起的家兔离体小肠、结肠、胆囊、膀胱、气管收缩的作用：待标本张力稳定后，向浴管中加入致痉剂（氯化乙酰胆碱 1mg/ml，氯化钡 10%，氯化钾 60mmol/L），获得最大收缩后，充分冲洗组织，加入同浓度的致痉剂再次诱导对照收缩，当与前一次收缩基本一致后，分别累计加入 CY (10^{-5} mol/L ~ 10^{-3} mol/L)，记录量效曲线。以致痉剂的最大收缩幅度为 100%，绘制量效曲线，数据以平均值 \pm 标准误表示，并求出 EC_{50} 。
- 5、 实验结果：（表 1~表 8，图 1~图 5），由表和图可知 CY 能够降低家兔离体小肠自发活动的张力和振幅，舒张乙酰胆碱、氯化钡、氯化钾收缩的家兔离体小肠、结肠、胆囊；舒张乙酰胆碱、氯化钾收缩的家兔离体膀胱、气管。

6、

7、 表 1. CY 对家兔离体小肠自发活动振幅 (g) 的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	剂量 (mol/L)	给药 前	给药后				
			0min	5min	10mi n	15mi n	20mi n
溶剂 (n=5)	-----	0.82 \pm	0.79 \pm	0.80 \pm	0.85 \pm	0.84 \pm	0.82 \pm
CY (n=5)	10^{-3}	0.55 \pm	0.55 \pm	0.60 \pm	0.65 \pm	0.61 \pm	0.62 \pm
CY (n=5)	0.3×10^{-4}	1.33 \pm	0.40 \pm	0.44 \pm	0.43 \pm	0.39 \pm	0.35 \pm
CY (n=5)	10^{-4}	0.44 \pm	0.07 \pm	0.11 \pm	0.12 \pm	0.12 \pm	0.11 \pm
CY (n=5)	10^{-4}	0.78 \pm	** \pm	** \pm	** \pm	** \pm	** \pm
CY (n=5)		0.61 \pm	0.39 \pm	0.47 \pm	0.54 \pm	0.54 \pm	0.56 \pm
CY (n=5)		0.73 \pm	0.25 \pm	0.38 \pm	0.46 \pm	0.47 \pm	0.50 \pm
CY (n=5)		0.55 \pm	0.51 \pm	0.66 \pm	* \pm	* \pm	* \pm
			0.40 \pm	0.51 \pm	0.71 \pm	0.69 \pm	0.73 \pm
					0.57 \pm	0.54 \pm	0.58 \pm

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ 同给药前相比, Student's t-test

表 2. CY 对家兔离体小肠自发活动张力 (g) 的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	剂量	给药	给药后
----	----	----	-----

(mol/L)	前	0min	5min	10mi	15mi	20mi
				n	n	n

* p<0.05 **p<0.01 同给药前相比, Student's t-test

表 3. CY 对家兔离体小肠自发活动频率(次/分)的影响($\bar{x} \pm S$)

组别	剂量 (mol/L)	给药 前	给药后				
			0min	5min	10mi	15mi	20mi
					n	n	n
溶剂 (n=5)	----	0.26 ±	0.26 ±	0.25 ±	0.27 ±	0.30 ±	0.30 ±
CY (n=5)	10 ⁻³	0.23 ±	0.25 ±	0.23 ±	0.24 ±	0.28 ±	0.31 ±
CY (n=5)	0.3 × 10 ⁻⁴	0.73 ±	0.20 ±	0.22 ±	0.22 ±	0.22 ±	0.20 ±
CY (n=5)	10 ⁻⁴	0.10 ±	0.21 ±	0.22 ±	0.21 ±	0.21 ±	0.22 ±
CY (n=5)	10 ⁻⁴	0.20 ±	** -0.0	** 0.02	** 0.06	** 0.07	** 0.08
CY (n=5)		0.24 ±	1 ±	±	±	±	±
CY (n=5)		0.23 ±	0.08 ±	0.11 ±	0.16 *	0.17 *	0.18 *
CY (n=5)		0.18 ±	±	±	0.18 ±	0.21 ±	0.19 ±
			0.11	0.16	±	±	±
					0.15	0.17	0.15
						*	*

溶剂 (n=5)	----	11.4 ±	11.9 ±	12.9 ±	11.5 ±	11.7 ±	10.7 ±
CY (n=5)	10 ⁻³	1.65 ±	1.88 ±	3.53 ±	1.14 ±	1.33 ±	1.60 ±
CY (n=5)	0.3 × 10 ⁻⁴	11.7 ±	10.9 ±	9.6 ±	11.2 ±	10.5 ±	11.5 ±
CY (n=5)	10 ⁻⁴	1.14 ±	1.24 ±	0.63 ±	2.47 ±	2.46 ±	0.74 ±
CY (n=5)	10 ⁻⁴	11.7 ±	12.9 ±	* 11.0	10.6 ±	10.9 ±	10.7 ±
		1.61 ±	1.14 ±	0 ±	1.67 ±	0.40 ±	2.00 ±
		12.3 ±	12.7 ±	0.92 ±	11.8 ±	11.3 ±	11.5 ±
		0.36 ±	1.23 ±	±	1.77 ±	0.79 ±	0.81 ±
				1.94			

* p<0.05 同给药前相比, Student's t-test

表 4. CY 对致痉剂引起小肠平滑肌痉挛的舒张作用的 EC₅₀ 值 ($\bar{x} \pm S$)

致痉剂	$-\log EC_{50}$ (mol/L)
ACh (n=5)	3.77 ± 0.17
KCl (n=5)	3.65 ± 0.04
BaCl ₂ (n=5)	3.71 ± 0.05

表 5. CY 对致痉剂引起结肠平滑肌痉挛的舒张作用的 EC₅₀ 值 ($\bar{x} \pm S$)

致痉剂	$-\log EC_{50}$ (mol/L)
ACh (n=5)	3.44 ± 0.17
KCl (n=5)	3.84 ± 0.08
BaCl ₂ (n=5)	3.55 ± 0.20

表 6. CY 对致痉剂引起胆囊平滑肌痉挛的舒张作用的 EC₅₀ 值 ($\bar{x} \pm S$)

致痉剂	$-\log EC_{50}$ (mol/L)
ACh (n=5)	3.61 ± 0.11
KCl (n=5)	3.69 ± 0.21
BaCl ₂ (n=5)	3.02 ± 1.52

表 7. CY 对致痉剂引起膀胱平滑肌痉挛的舒张作用的 EC₅₀ 值 ($\bar{x} \pm S$)

致痉剂	$-\log EC_{50}$ (mol/L)
ACh (n=5)	3.35 ± 0.19
KCl (n=5)	3.47 ± 0.08

表 8. CY 对致痉剂引起气管平滑肌痉挛的舒张作用的 EC₅₀ 值 ($\bar{x} \pm S$)

致痉剂	$-\log EC_{50}$ (mol/L)
ACh (n=5)	3.23 ± 0.13
KCl (n=5)	3.62 ± 0.17

二、整体实验

- 1、动物：昆明种小鼠，雄性，体重 18~22g，沈阳药科大学实验动物中心提供，合格证号：SCXK(辽)2003-008
- 2、仪器：TG328A 分析天平（上海天平仪器厂）；T-500 型电子天平（常熟双杰测试仪器厂）
- 3、试剂
 - (1) 盐酸吗啡注射液：每支规格 10mg/ml，沈阳第一制药厂，批号：

002747

- (2) 蓖麻油: 沈阳市虎石台化学试剂厂, 批号: 940805
 (3) 硫酸镁: 开原化学试剂厂, 批号: 890201
 (4) 液体石蜡: 沈阳市和平化工厂, 批号: 911109
 (5) 活性炭粉: 天津市大茂化学试剂厂, 批号: 20040305
 (6) 氯化钠注射液: 沈阳志鹰制药厂, 批号: 04090702

4、 实验方法

- 4.1 对蓖麻油、硫酸镁、液体石蜡所致腹泻的作用: 取体重 18~22g 健康雄性小鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 标记后称重, 各组分别灌胃蓖麻油(硫酸钠、液体石蜡) 0.2ml/10g, 30min 后, 第一组生理盐水 0.2ml/10g 灌胃作为阴性对照; 第二组吗啡 0.2ml/10g 灌胃作为阳性对照; 第三、四、五组分别灌胃给予 CY 27.72mg/kg、13.86mg/kg、6.93mg/kg, 给药容量均为 0.2ml/10g。给药后将小鼠分别单个置于铺有 12.5×23.0cm 的白色滤纸的塑料鼠笼内, 每隔 1h 换一次垫纸, 以正常鼠便为 0 分, 软便为 0.5 分, 稀便或水样便为 1.0 分, 计算小鼠腹泻次数, 连续观察 4~5h, 统计数据。
- 4.2 对正常小鼠小肠推进的影响: 取体重 18~22g 健康雄性小鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 实验前禁食不禁水 20-24h, 标记后称重, 第一组生理盐水 0.2ml/10g 灌胃作为阴性对照; 第二组吗啡 0.2ml/10g 灌胃作为阳性对照; 第三、四、五组分别灌胃给予 CY 27.72mg/kg、13.86mg/kg、6.93mg/kg, 给药容量均为 0.2ml/10g, 15min 后, 各组分别灌胃 10%活性炭的混悬液 0.2ml/10g, 再过 30min 后, 小鼠脱臼处死, 打开腹腔, 分离肠系膜, 剪取幽门至回盲部肠管, 将小肠平铺于玻璃板上, 测量肠管长度为小肠总长度, 从幽门至炭粉前沿的长度为炭粉峰的移动距离, 按照下式计算炭粉推进百分率, 统计数据。炭粉移动百分率 = (炭粉移动距离/小肠总长度) × 100%。
- 4.3 对正常小鼠大肠推进的影响: 取体重 18~22g 健康雄性小鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 实验前禁食不禁水 20-24h, 标记后称重, 第一组生理盐水 0.2ml/10g 灌胃作为阴性对照; 第二组吗啡 0.2ml/10g 灌胃作为阳性对照; 第三、四、五组分别灌胃给予 CY 27.72mg/kg、13.86mg/kg、6.93mg/kg, 给药容量均为 0.2ml/10g, 15min 后, 各组分别灌胃 10%活性炭的混悬液 0.2ml/10g, 并将小鼠分别单个置于铺有 12.5×23.0cm 的白色滤纸的塑料鼠笼内, 观察并记录小鼠第一次排出黑便的时间, 统计数据。
- 5、 实验结果: (表 1~表 5), 由表 1~表 5 可知, CY 灌胃给药可明显抑制蓖麻油、硫酸镁、液体石蜡所致的小鼠腹泻, 还可明显抑制正常小鼠的小肠推进和大肠推进。

表 1. CY 对蓖麻油致腹泻小鼠腹泻指数的影响
 腹泻指数 ($\bar{x} \pm S$)

组别	剂量 (mg/kg)	0-1h	1-2h	2-3h	3-4h	4-5h
NS	-	2.45 ± 2.44	3.30 ± 2.05	2.80 ± 1.06	2.20 ± 1.20	0.95 ± 0.96
吗啡	10	0.50 ± 0.83*	1.00 ± 1.22	1.80 ± 0.98	1.00 ± 1.50	0.90 ± 0.81
CY	27.72	4.25 ± 3.49	3.50 ± 2.27	1.20 ± 1.40**	0.70 ± 1.06**	0.40 ± 0.52
	13.86	3.50 ± 2.32	2.70 ± 1.08	1.20 ± 1.23**	1.20 ± 0.79	0.50 ± 0.85
	6.93	2.70 ± 3.12	2.70 ± 1.72	1.65 ± 1.20*	0.95 ± 1.06*	1.35 ± 1.45

*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05 与 NS 组比较

表 2. CY 对硫酸镁致腹泻小鼠腹泻指数的影响

组别	剂量 (mg/kg)	腹泻指数 ($\bar{x} \pm S$)			
		0-1h	1-2h	2-3h	3-4h
NS	-	4.15 ± 2.68	4.70 ± 3.60	3.20 ± 1.69	1.50 ± 1.72
吗啡	10	0.30 ± 0.67***	0.40 ± 0.66**	1.75 ± 1.78	2.30 ± 1.81
CY	27.72	1.00 ± 1.39**	1.70 ± 2.04*	2.55 ± 2.22	1.90 ± 1.60
	13.86	1.50 ± 1.49*	1.40 ± 1.49*	1.55 ± 1.61*	1.80 ± 1.49
	6.93	2.90 ± 2.61	2.85 ± 1.16	2.20 ± 1.48	1.20 ± 1.40

*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05 与 NS 组比较

表 3. CY 对液体石蜡致腹泻小鼠腹泻指数的影响

组别	剂量 (mg/kg)	腹泻指数 ($\bar{x} \pm S$)			
		0-1h	1-2h	2-3h	3-4h
NS	-	2.15 ± 0.94	0.60 ± 0.77	0.65 ± 0.82	0.00 ± 0.00
吗啡	10	0.00 ± 0.00***	0.20 ± 0.35	0.30 ± 0.48	0.15 ± 0.24
CY	27.72	1.15 ± 0.78*	0.95 ± 0.83	0.95 ± 0.76	0.45 ± 0.50

13.86	1.30	± 1.05	± 0.95	± 0.05	±
	0.54*	0.76	0.86	0.16	
6.93	1.55 ± 0.50	1.05	± 0.75	± 0.80	±
		0.50	0.42	0.71	

*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05 与 NS 组比较

表 4. CY 对正常小鼠小肠推进的抑制作用

组别	剂量 (mg/kg)	推进率 (%)
NS	-	0.65 ± 0.14
吗啡	10	0.20 ± 0.12***
CY	27.72	0.46 ± 0.16*
	13.86	0.55 ± 0.13*
	6.93	0.63 ± 0.18

*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05 与 NS 组比较

表 5. CY 对正常小鼠大肠推进的抑制作用

组别	剂量 (mg/kg)	第一次排黑便时间 (min)
NS	-	60.3 ± 21.9
吗啡	10	97.7 ± 30.9*
CY	27.72	87.6 ± 11.3*
	13.86	86.2 ± 5.0*
	6.93	84.4 ± 14.1

*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05 与 NS 组比较

以上实验结果说明 CY 能够降低家兔离体小肠自发活动的张力和振幅,舒张乙酰胆碱、氯化钡、氯化钾收缩的家兔离体小肠、结肠、胆囊;舒张乙酰胆碱、氯化钾收缩的家兔离体膀胱、气管。CY 灌胃给药可明显抑制蓖麻油、硫酸镁、液体石蜡所致的小鼠腹泻,还可明显抑制正常小鼠的小肠推进和大肠推进。因此, CY 可以用于制备治疗平滑肌痉挛的解痉剂。CY 可以用于制备治疗对各种原因引起的胃肠痉挛性绞痛药物、肠易激综合症药物、溃疡性结肠炎引起的胃肠功能紊乱疾病药物中的应用;用于制备治疗各种原因导致的功能性腹泻药物中的应用;在制备治疗胆囊炎、胆结石、胆囊蛔虫症引起的胆囊胆道的痉挛性疼痛药物中的应用;也可在在制备治疗膀胱炎、膀胱结石、前列腺炎引起的尿频尿急等膀胱刺激症状及小儿遗尿症药物中的应用;在制备治疗输尿管炎、尿路结石、肾结石引起的肾绞痛药物中应用;在制备治疗各种原因导致的支气管痉挛引起的哮喘疾病药物中的应用。

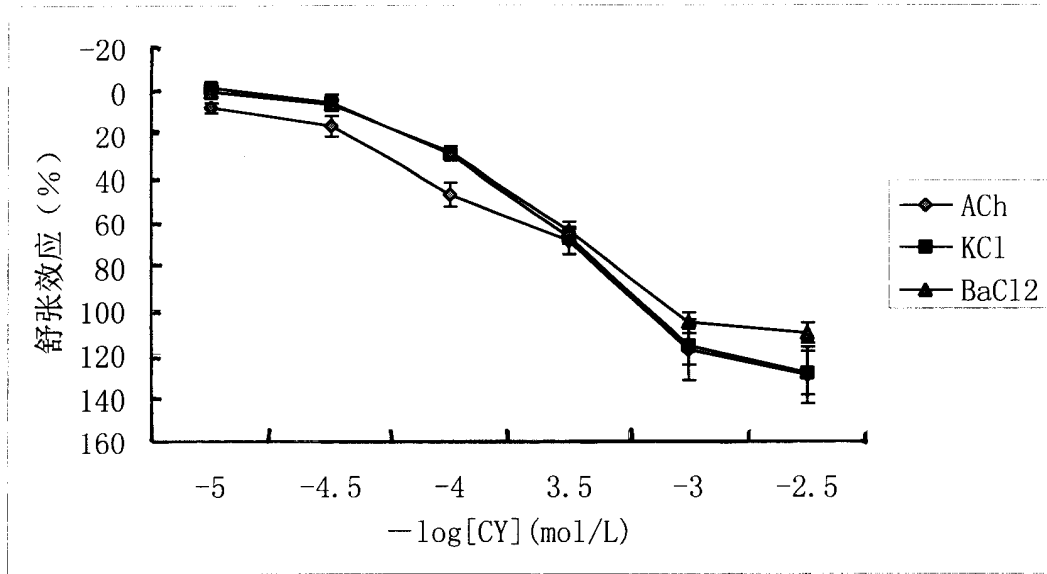


图 1

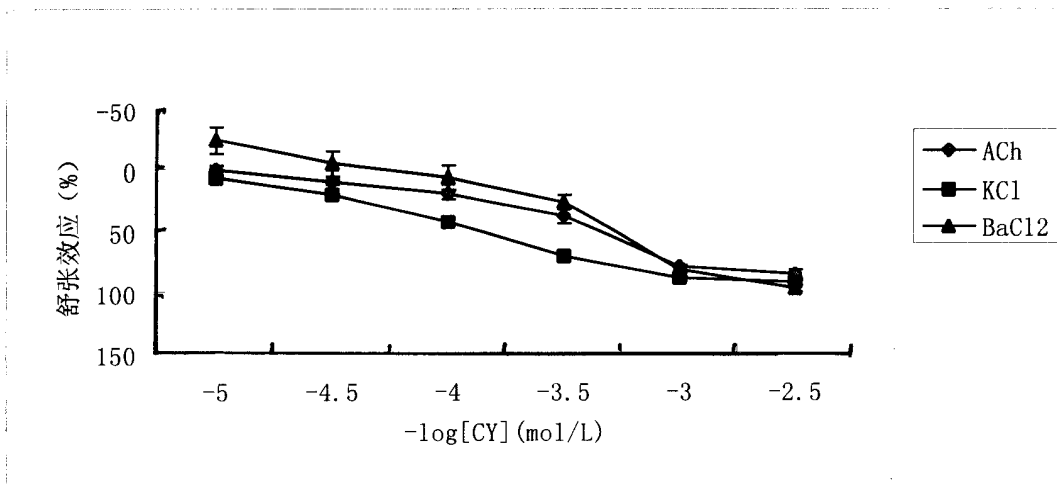


图 2

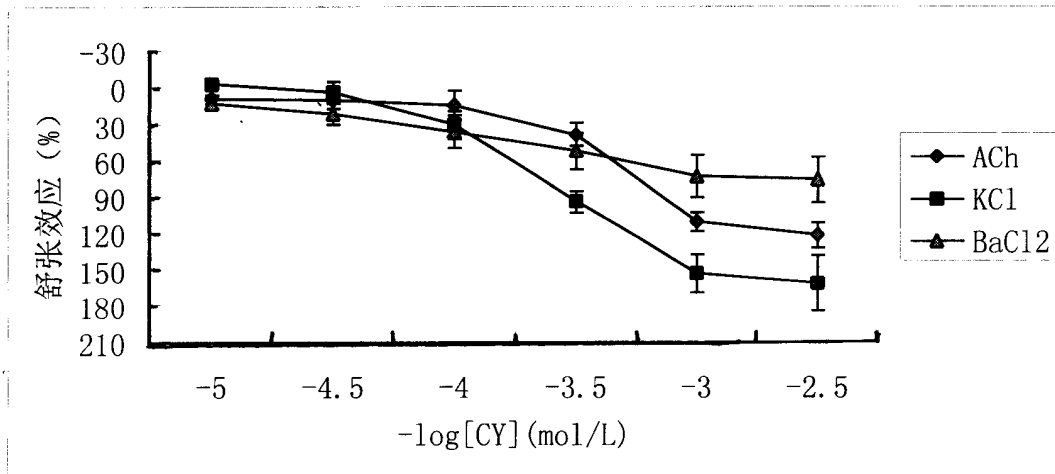


图 3

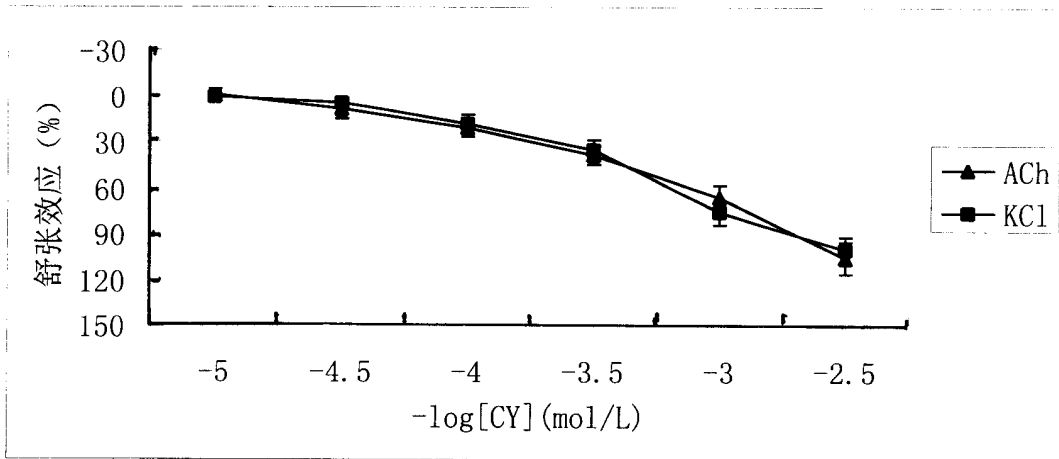


图 4

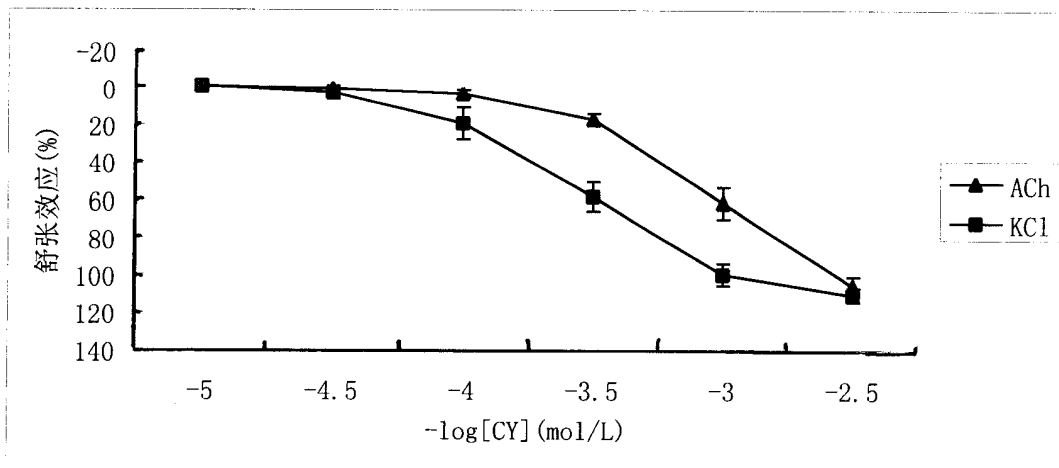


图 5