



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101548968 B

(45) 授权公告日 2013.04.17

(21) 申请号 200910011512.7

(22) 申请日 2009.05.12

(73) 专利权人 沈阳药科大学

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路
103号

(72) 发明人 付守廷 胡春 韦元元 黄二芳
朱玉莹

(74) 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限
公司 21207

代理人 李宇彤

(56) 对比文件

CN 1268131 A, 2000.09.27, 摘要.

CN 1944428 A, 2007.04.11, 摘要.

CN 1477105 A, 2004.02.25, 摘要.

审查员 卞志家

(51) Int. Cl.

A61K 31/353(2006.01)

A61P 1/06(2006.01)

A61P 1/12(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 4 页

(54) 发明名称

色满类化合物 HEF-19 用于制备肠管平滑肌
解痉剂及止泻剂的用途

(57) 摘要

本发明涉及医药技术领域,是色满类化合物
HEF-19 用于制备肠管平滑肌解痉剂及止泻剂的
用途。在动物离体实验中,HEF-19 能够降低家兔
离体小肠平滑肌自发活动的张力和振幅,舒张乙
酰胆碱、氯化钡、氯化钾、组胺收缩的家兔离体小
肠。因此,可以用于制备治疗肠管平滑肌痉挛的解
痉剂及止泻剂。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. 3, 4-二氢-7-[3-(二乙胺基)丙氧基]色满盐酸盐在制备治疗肠管平滑肌痉挛性疾病和腹泻药物中的应用。

2. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于:所述的肠管平滑肌痉挛性疾病指各种原因引起的胃肠痉挛性绞痛,肠易激综合症引起的胃肠功能紊乱。

3、根据权利要求1所述的用途,其特征在于:所述的腹泻指各种原因导致的功能性腹泻。

4、根据权利要求1所述的用途,其特征在于:其最小有效剂量为 10^{-6} mol/L。

色满类化合物 HEF-19 用于制备肠管平滑肌解痉剂及止泻剂的用途

技术领域：

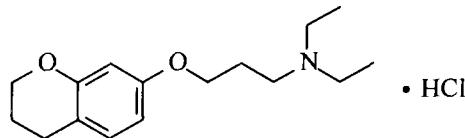
[0001] 本发明涉及医药技术领域，是色满类化合物 HEF-19 用于制备肠管平滑肌解痉剂及止泻剂的用途。

背景技术：

[0002] 色满类化合物 HEF-19 的化学名称是 3,4-dihydro-7-[3-(diethylamino)-propoxy]chroman hydrochloride, HEF-19 是由沈阳药科大学有机化学教研室胡春等首次合成的色满类化合物系列中的一个化合物，并已对抗血小板凝聚活性进行了初步考察，结果表明，该化合物有较强的抗血小板凝聚活性，但至今未见有关 HEF-19 舒张肠管平滑肌作用的报道，申请者经多方面实验筛选，首次发现该化合物具有肠管平滑肌解痉及止泻作用。

[0003] 色满类化合物 HEF-19 化学名称是 3,4-二氢-7-[3-(二乙胺基)丙氧基]色满盐酸盐，其合成方法如下：

[0004]



[0005] 取 1mmol 7-羟基色满，加入 1mmol 3-氯丙基二乙胺盐酸盐，及 10mmol K_2CO_3 ，和 0.1mmol KI 后，加入适量丙酮，回流反应 12 小时，抽滤，弃去无机盐，浓缩溶液后将得到的固体重结晶，得到 3,4-二氢-7-[3-(二乙胺基)丙氧基]色满盐酸盐白色固体，收率 41%，。MS $m/z(M)$: 263. 38。 1H NMR(CDC13) : δ 1. 44(6H, t), 1. 81(2H, m), 2. 04(2H, m), 2. 40(4H, m), 2. 55(2H, t), 2. 78(2H, m), 3. 94(2H, m), 4. 04(2H, m), 6. 23(1H, d), 6. 28(1H, dd), 6. 90(1H, dd)。

发明内容：

[0006] 本发明所要解决的技术问题是提供色满类化合物 HEF-19 治疗肠管平滑肌痉挛及止泻的用途。

[0007] 研究表明：肠管平滑肌强烈收缩致痉挛可引起多种疾病，如腹痛、腹鸣、腹胀、腹泻，所以研究肠平滑肌解痉药有很大的现实意义，对治疗胃肠痉挛性绞痛，肠易激综合症，溃疡性结肠炎等引起的胃肠功能紊乱等疾病以及各种原因导致的功能性腹泻均有指导意义和参考价值。

[0008] 我们的研究表明：HEF-19 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、氯化钾和组胺引起收缩的家兔离体小肠平滑肌。因此，HEF-19 可以用于制备治疗肠管平滑肌痉挛的解痉剂及止泻剂。其最小有效剂量为 10^{-6} mol/L

附图说明：

- [0009] 图 1 为 HEF-19 对家兔离体小肠平滑肌自主收缩活动的影响
- [0010] 图 2 为 HEF-19 对致痉剂收缩的家兔离体小肠舒张作用的量效曲线
- [0011] 图 3 为 HEF-19 舒张家兔离体小肠平滑肌的累积量效曲线 (n = 6)
- [0012] *P < 0.05, **P < 0.01, VS 实验对照组
- [0013] 图 4 HEF-19 舒张家兔离体小肠平滑肌的累积量效曲线 (n = 6)
- [0014] *P < 0.05, **P < 0.01, VS 实验对照组

具体实施方式

[0015] 实施例 1 :

[0016] 一、实验材料

[0017] 动物 :

[0018] 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:辽实动字 033 号。

[0019] Hef-19 :纯度 > 99%,沈阳药科大学有机实验室提供。

[0020] 二、实验方法

[0021] 1. HEF-19 对家兔离体小肠自发活动的作用

[0022] 待标本张力稳定后,向浴管中分别加入不同终浓度的 HEF-19 (10^{-6} mol/L、 10^{-5} mol/L、 10^{-4} mol/L) 0.1ml 和溶剂水,观察并记录每种浓度下小肠自主收缩的变化,记录给药前、给药后的张力、振幅的变化。以给药前的张力或振幅为 100%,计算给药后小肠张力或振幅的百分数。实验数据以均值 ± 标准差表示,并作配对 t 检验,判定差异的显著性。

[0023] 2. 对致痉剂引起的家兔离体小肠收缩的作用

[0024] 待标本张力稳定后,向浴管中加入致痉剂(氯化乙酰胆碱 10^{-4} mol/L,氯化钡 2mg/ml,氯化钾 60mmol/L,组胺 10^{-4} mol/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 HEF-19 (10^{-6} 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 ± 标准误表示,并求出 EC_{50} 。

[0025] 3. HEF-19 与 ATP 敏感性 K^+ 通道、L 型钙通道的关系

[0026] 加入 $BaCl_2$ (2mg/ml) 收缩稳定后,累积加入 HEF-19 (10^{-6} mol/L ~ 10^{-3} mol/L),得到 HEF-19 舒张 $BaCl_2$ 收缩的累积量效曲线作为空白对照。冲洗待标本张力稳定后,分别加入格列苯脲溶液 (10^{-5} mol/L) 和维拉帕米 (10^{-7} mol/L),孵育 10 分钟,再次加入 $BaCl_2$ 得到 HEF-19 舒张 $BaCl_2$ 收缩的累积量效曲线,计算 EC_{50} 值,确定 HEF-19 与 ATP 敏感性 K^+ 通道、L 型钙通道的关系。

[0027] 三、实验结果

[0028] 1. HEF-19 对家兔离体小肠自发活动的作用

[0029] 由表 1 和图 1,可知 HEF-19 能够降低家兔离体小肠自主收缩的张力和振幅。

[0030] 2. 对致痉剂引起的家兔离体小肠收缩的作用

[0031] 由图 2 和表 2 可知 HEF-19 舒张乙酰胆碱、氯化钡、氯化钾和组胺收缩的家兔离体小肠平滑肌。

[0032] 3. HEF-19 与 ATP 敏感性 K^+ 通道、L 型钙通道的关系

[0033] 格列苯脲和维拉帕米孵育后,由 BaCl_2 引起收缩的 HEF-19 的舒张量效曲线均发生明显变化, EC_{50} 值分别由 4.36 ± 0.12 和 4.43 ± 0.19 转变为 4.16 ± 0.22 和 3.96 ± 0.24 。进行统计学 t 检验,有显著差异 ($P < 0.05$) (图 3, 图 4)。说明格列苯脲和维拉帕米能影响 HEF-19 的肠管舒张作用。HEF-19 舒张肠管平滑肌的机制与开放 ATP 敏感性 K^+ 通道、阻断 L 型钙通道有关。

[0034] 表 1 HEF-19 对家兔小肠平滑肌自发活动的影响 ($\text{mean} \pm \text{SDn} = 8, \%$)

分组	张力	振幅
	给药后	给药后
溶剂	99.82 ± 1.03	101.22 ± 2.67
HEF-19 (mol/L)		
10^{-6}	82.75 ± 6.09	86.91 ± 3.66
10^{-5}	$54.43 \pm 18.32^{**}$	$60.56 \pm 8.16^{**}$
10^{-4}	$18.88 \pm 20.56^{**}$	$30.65 \pm 12.13^{**}$

[0036] * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 同溶剂组相比, Student' s t-test

[0037] 表 2. HEF-19 对致痉剂引起小肠平滑肌痉挛的舒张作用的 EC_{50} 值 ($\bar{x} \pm \text{S. E. M}$)

致痉剂	$-\log\text{EC}_{50}$ (mol/L)
ACh(n=6)	4.32 ± 0.14
KCl(n=6)	4.53 ± 0.13
BaCl_2 (n=6)	4.23 ± 0.11
His (n=6)	4.78 ± 0.17

[0039] 以上实验结果说明 HEF-19 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、氯化钾和组胺收缩的家兔离体小肠。因此,HEF-19 可以用于制备治疗肠管平滑肌痉挛的解痉剂及止泻剂。

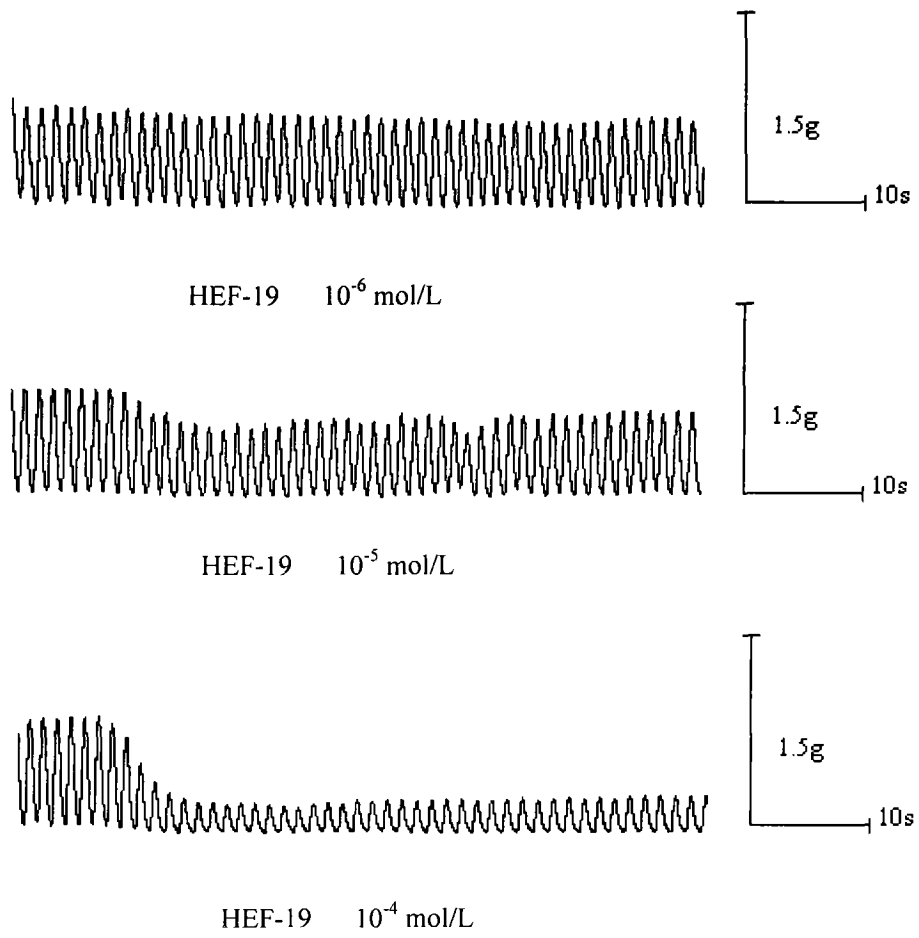


图 1

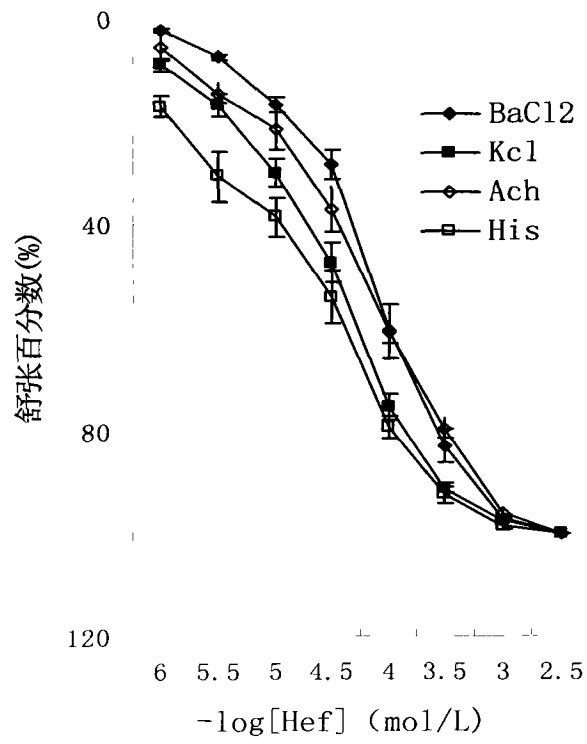


图 2

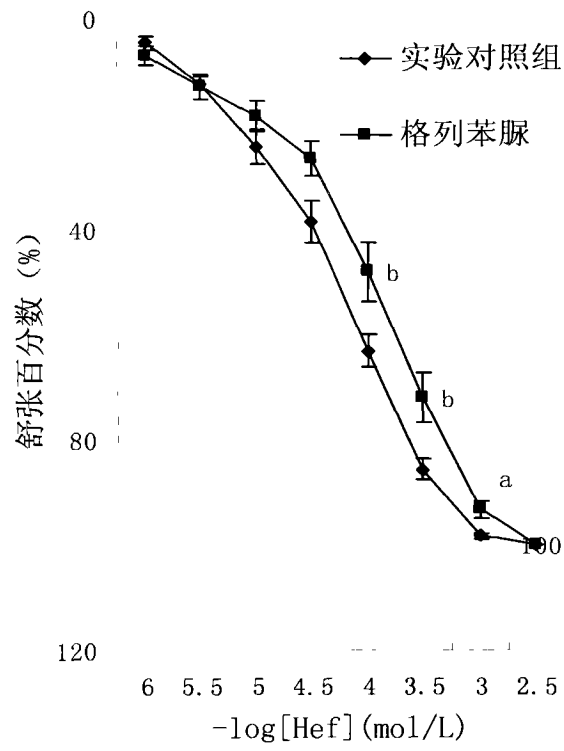


图 3

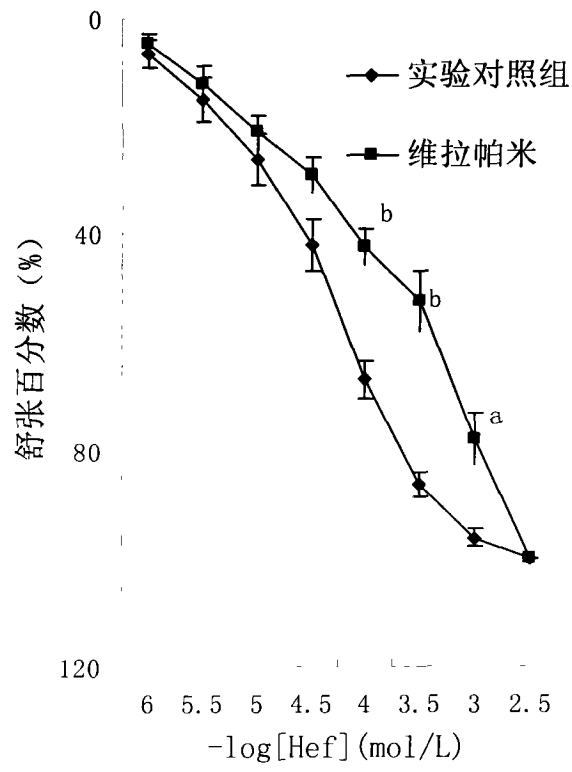


图 4