



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102000069 A

(43) 申请公布日 2011.04.06

(21) 申请号 201010521105.3

(22) 申请日 2010.10.14

(71) 申请人 陆志雷

地址 276826 山东省日照市高科园 11 栋

(72) 发明人 陆志雷

(51) Int. Cl.

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/222 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 5 页

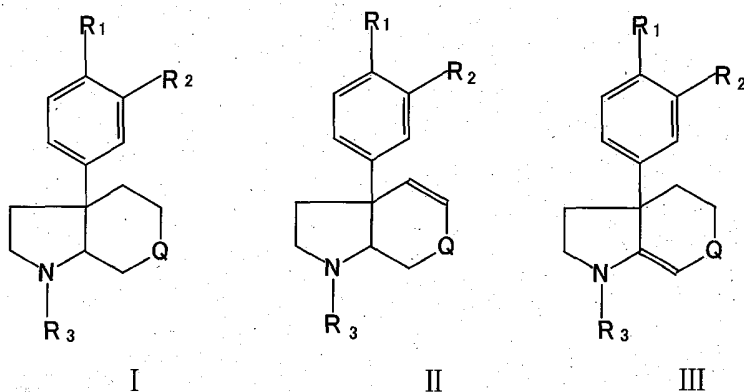
(54) 发明名称

含有松叶菊生物碱和相关化合物的药物组合  
物

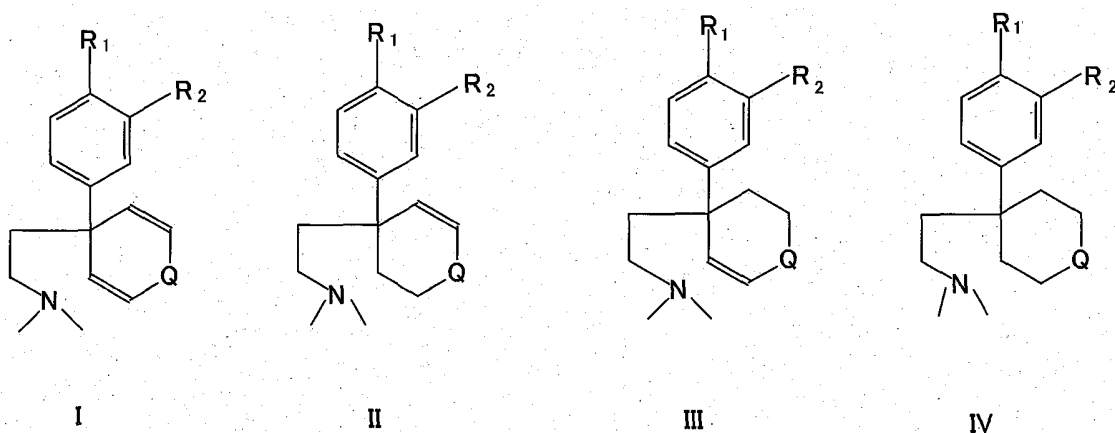
(57) 摘要

本发明公开了通过各种提取方法得到的来源于松叶菊属植物的药用化合物的结构，这些化合物可以作为 5-羟色胺摄取抑制剂和磷酸二酯酶-4 抑制剂，用于治疗抑郁症和与之相关的心理和神经系统疾病，酒精，药物依赖症，香烟和各类毒品成瘾症，以及哮喘，慢性阻碍性肺病，牛皮癣，银屑病。

1. 式 1 和式 2 中的化合物, 作为 5-羟色胺摄取抑制剂和磷酸二酯酶-4 抑制剂, 用于治疗抑郁症和与之相关的心理和神经系统疾病, 酒精, 药物依赖症, 香烟和各类毒品成瘾症, 以及哮喘, 慢性阻碍性肺病, 牛皮癣, 银屑病的用途



式 1



式 2

$R_1$  和  $R_2$  可以为 :H、OH、 $OCH_3$ 、 $O(CH_2)_nCH_3$ ,  $n$  为整数 1-6

$R_3$  可以为 :H、 $CH_3$ 、 $(CH_2)_nCH_3$ 、CHO,  $n$  为整数 1-6

$Q$  可以为 : $CH_2$ 、 $C=O$ 、 $CHOH$ 、 $COCOCH_3$ 。

2. 根据权利要求 1 的用途, 其中, 当主结构为式 1 中式 I 时,  $R_1$  和  $R_2$  为  $OCH_3$ ,  $R_3$  为 : $CH_3$ ,  $Q$  为 : $C=O$ 。

3. 根据权利要求 1 的用途, 其中, 当主结构为式 1 中式 I 时,  $R_1$  和  $R_2$  为  $OCH_3$ ,  $R_3$  为 : $CH_3$ ,  $Q$  为 : $CHOH$ 。

4. 根据权利要求 1 的用途, 其中, 当主结构为式 1 中式 I 时,  $R_1$  和  $R_2$  为  $OCH_3$ ,  $R_3$  为 : $CH_3$ ,  $Q$  为 : $CH_2$ 。

5. 根据权利要求 1 的用途, 其中, 当主结构为式 1 中式 I 时,  $R_1$  为 OH、 $R_2$  为  $OCH_3$ ,  $R_3$  为 : $CH_3$ ,  $Q$  为 : $CHOH$ 。

6. 根据权利要求 1 的用途, 其中, 当主结构为式 1 中式 I 时,  $R_1$  和  $R_2$  为  $OCH_3$ ,  $R_3$  为 :H,  $Q$  为 : $CH_2$ 。

7. 根据权利要求 1 的用途, 其中, 当主结构为式 1 中式 II 时,  $R_1$  和  $R_2$  为  $OCH_3$ ,  $R_3$  为 : $CH_3$ ,  $Q$  为 : $C=O$ 。

8. 根据权利要求 1 的用途,其中,当主结构为式 1 中式 II 时,  $R_1$  和  $R_2$  为  $OCH_3$ ,  $R_3$  为:  $CH_3$ ,  $Q$  为:  $CHOH$ 。

9. 根据权利要求 1 的用途,其中,当主结构为式 1 中式 II 时,  $R_1$  为  $OH$ ,  $R_2$  为  $OCH_3$ ,  $R_3$  为:  $CH_3$ ,  $Q$  为:  $CHOH$ 。

10. 根据权利要求 1 的用途,其中,当主结构为式 1 中式 II 时,  $R_1$  为  $OH$ ,  $R_2$  为  $H$ ,  $R_3$  为:  $CH_3$ ,  $Q$  为:  $C=O$ 。

11. 根据权利要求 1 的用途,其中,当主结构为式 1 中式 II 时,  $R_1$  为  $OH$ ,  $R_2$  为  $H$ ,  $R_3$  为:  $CH_3$ ,  $Q$  为:  $C=O$ 。

12. 根据权利要求 1 的用途,其中,当主结构为式 1 中式 III 时,  $R_1$  和  $R_2$  为  $OCH_3$ ,  $R_3$  为:  $CH_3$ ,  $Q$  为:  $C=O$ 。

13. 根据权利要求 1 的用途,其中,当主结构为式 2 中式 I 时,  $R_1$  为  $OH$ ,  $R_2$  为  $H$ ,  $Q$  为:  $C=O$ 。

14. 根据权利要求 1 的用途,其中,当主结构为式 2 中式 I 时,  $R_1$  为  $OCH_3$ ,  $R_2$  为  $H$ ,  $Q$  为:  $C=O$ 。

15. 根据权利要求 1 的用途,其中,当主结构为式 2 中式 II 时,  $R_1$  为  $OH$ ,  $R_2$  为  $H$ ,  $Q$  为:  $C=O$ 。

16. 根据权利要求 1 的用途,其中,当主结构为式 2 中式 III 时,  $R_1$  和  $R_2$  为  $OCH_3$ ,  $Q$  为:  $CHOH$ 。

17. 根据权利要求 1 的用途,其中,当主结构为式 2 中式 IV 时,  $R_1$  为  $OH$ ,  $R_2$  为  $H$ ,  $Q$  为:  $C=O$ 。

18. 根据权利要求 1 的用途,其中,当主结构为式 2 中式 IV 时,  $R_1$  为  $OCH_3$ ,  $R_2$  为  $H$ ,  $Q$  为:  $C=O$ 。

19. 根据权利要求 1-18 任何一项的用途,具有该结构的化合物可用于治疗如下疾病:轻度到中度抑郁症,强迫症,伴随性焦虑相关的心理或神经疾病,药物和酒精依赖症,香烟和各类毒品成瘾症,神经性食欲旺盛,其单次剂量为 20 微克到 20 毫克。

20. 根据权利要求 1-18 任何一项的用途,具有该结构的化合物可用于治疗如下疾病:哮喘,慢性阻碍性肺病,牛皮癣,抑郁症。用于治疗哮喘,慢性阻碍性肺病,牛皮癣,银屑病,其单次剂量为 20 微克到 60 毫克。

21. 一种药物组合物,其活性成分为提取自松叶菊属植物,包含一种或几种权利要求 1-18 所表明的结构的物质。

22. 一种药物组合物,为口服制剂、皮肤贴剂、气雾剂、注射剂、栓剂,包含一种或几种权利要求 1-18 所表明的结构的物质。

## 含有松叶菊生物碱和相关化合物的药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物组合物,更具体的说,本发明涉及一系列来源于松叶菊属植物的松叶菊生物碱的结构和相关化合物,这些化合物可以作为 5-羟色胺摄取抑制剂和磷酸二酯酶-4 抑制剂,同时,本发明还涉及还有这些化合物的药物组合物的用途。

### 背景技术

[0002] 松叶菊属植物主要生长分布在南非,肯尼亚等非洲国家。作为可以提高神经兴奋度和镇静剂的植物,已经被当地居民长期而广泛地使用。现代研究和实验更明确了其所含的生物碱,主要作用于中枢神经系统,可以作为 5-羟色胺摄取抑制剂,用于治疗抑郁症和与之相关的心理和神经系统疾病以及酒精和药物依赖症。

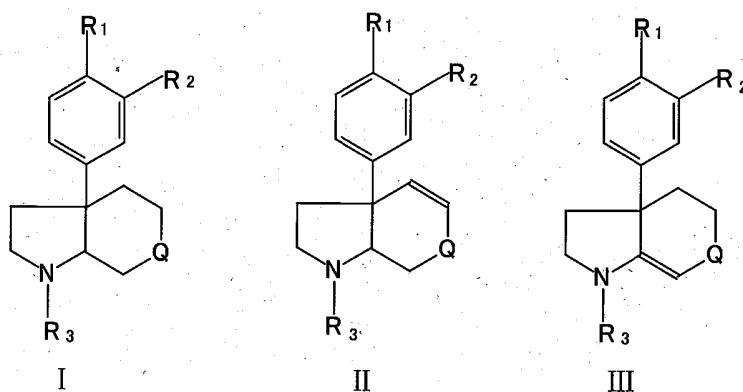
[0003] N.Gericke and A.M.Viljoen(Sceletium-A review, update, 植物药理学杂志, 119(2008), 653-663) 对松叶菊属植物 Sceletium 的应用和研究作出了全面的论述和总结。最近我们的研究更证明了,来源于此种植物的生物碱中对 5-羟色胺和磷酸二酯酶-4(phosphodiesterase-4 (PDE4)) 摄取抑制起作用的生物碱的结构,这些生物碱作用于中枢神经系统的 5-羟色胺和磷酸二酯酶-4(phosphodiesterase-4 (PDE4)) 受体。

[0004] 本发明阐述了一系列来源于松叶菊属植物 Sceletium 的松叶菊生物碱的结构和相关化合物,他们可以用于治疗作为 5-羟色胺摄取抑制剂和磷酸二酯酶-4(phosphodiesterase-4 (PDE4)) 抑制剂,用于治疗抑郁症和与之相关的心理和神经系统疾病,酒精,药物依赖症,香烟和各类毒品成瘾症,神经性食欲旺盛以及哮喘,慢性阻碍性肺病,牛皮癣,银屑病。本发明还为含有所述生物碱的药物制剂提出大致的处方,分析检验方法,等定性定量方法。

### 发明内容

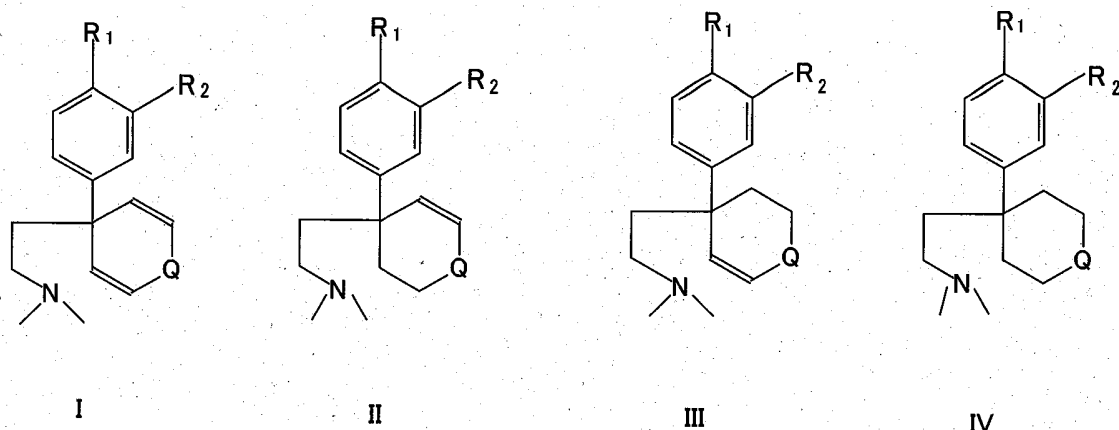
[0005] 式 I 和式 II 化合物作为 5-羟色胺和磷酸二酯酶-4 摄取抑制剂,用于治疗抑郁症和与之相关的心理和神经系统疾病,酒精,药物依赖症,香烟和各类毒品成瘾症,神经性食欲旺盛以及哮喘,慢性阻碍性肺病,牛皮癣,银屑病:

[0006]



[0007] 式 1

[0008]



[0009] 式 2

[0010]  $R_1$  和  $R_2$  可以为 :H、OH、 $OCH_3$ 、 $O(CH_2)_nCH_3$ ,  $n$  为整数 1-6[0011]  $R_3$  可以为 :H、 $CH_3$ 、 $(CH_2)_nCH_3$ 、CHO,  $n$  为整数 1-6[0012] Q 可以为 : $CH_2$ 、 $C=O$ 、 $CHOH$ 、 $COCOCCH_3$ 。

[0013] 当以上所述生物碱用于作为 5-羟色胺和磷酸二酯酶-4(phosphodiesterase-4 (PDE4)) 摄取抑制剂时,具有该结构的化合物可用于治疗如下疾病:轻度到中度抑郁症,强迫症,伴随性焦虑相关的心理或神经疾病,抑郁症发作,药物和酒精依赖症,香烟和各类毒品成瘾症,神经性食欲旺盛,治疗哮喘,慢性阻碍性肺病,牛皮癣,银屑病。

[0014] 本发明提出了若干种药物组合物,含有来源于松叶菊属植物的松叶菊生物碱,其中具有式 3 中结构的四种生物碱为标示的可定量主药,其他生物碱为可检出生物碱。

[0015] 一种提取来源于松叶菊属植物的生物碱,可以用来作为 5-羟色胺摄取抑制剂。根据文献和发明人在试验中所得到的结果,虽然可以明确式 3 中所示的生物碱为主要有效成分,但是,单纯的一种生物碱结构,无论是那一种都不会在实际的应用在产生期望的疗效。总之,在本发明中,我们可以确定来源于松叶菊属植物的生物碱在特定的剂量下,可用于治疗如下疾病:轻度到中度抑郁症,强迫症,伴随性焦虑相关的心理或神经疾病,抑郁症发作,药物和酒精依赖症,香烟和各类毒品成瘾症,神经性食欲旺盛。

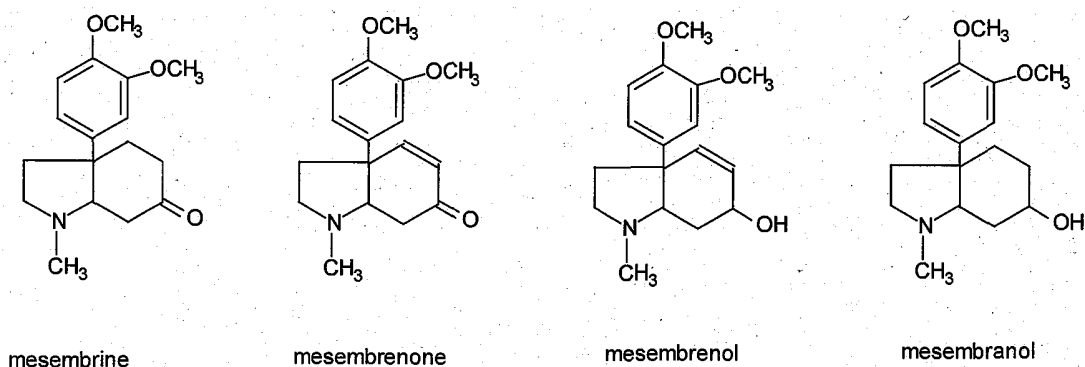
[0016] 一种药物组合物,其活性成分为提取自松叶菊属植物,含有式中所示的生物碱,可以为一种或多种,作为 5-羟色胺摄取抑制剂。其单次剂量为 20 微克到 20 毫克,最佳剂量为含有生物碱 100-400 微克,并且其他多种生物碱为可检出。给药剂型方式为:片剂,胶囊剂,皮肤贴剂,鼻部喷雾剂,酏剂,栓剂。

[0017] 一种药物组合物,其活性成分为提取自松叶菊属植物,含有式中所示的生物碱,可以为一种或多种,作为磷酸二酯酶-4 摄取抑制剂,用于治疗哮喘,慢性阻碍性肺病,牛皮癣,银屑病,抑郁症。其单次剂量为 20 微克到 60 毫克,标示测定化合物为:mesembrine。最佳剂量为含有生物碱 100-800 微克,标示测定化合物为:mesembrine,并且其他多种生物碱为可检出。给药剂型方式为:片剂,胶囊剂,皮肤贴剂,鼻部喷雾剂,酏剂,栓剂。

[0018] 本发明认为提取松叶菊生物碱的最佳植物为松叶菊属植物 *Sceletium*,而其中更

以 *Sceletium tortuosum* L. 为佳。

[0019]



[0020] 式 3

[0021] 提取方法：

[0022] 生物碱的提取可选取松叶菊属植物 (*Sceletium tortuosum*) 植物叶部或全株 (包括叶, 干和根部)。将植物叶部或全株于常温下干燥后, 切碎, 用研钵细磨成粉末。将粉末加入到 0.05M 的硫酸中 (比例: 每公斤植物粉末用 20 升稀硫酸溶液), 充分搅拌混合 20 分钟后, 过滤。植物残渣再次加入 10 升 0.05M 的硫酸中充分搅拌混合 20 分钟后, 过滤。合并 2 次提取得到的稀硫酸溶液。稀硫酸溶液加入装有硅藻土的分离柱中, 用氨液中和 (稀硫酸与氨液比例为 5 : 1)。使用有机溶媒如: 甲醇, 乙醇, 乙腈, 氯仿, 二氯甲烷洗脱生物碱, 最后, 使用减压干燥法除去有机溶媒, 得到浅棕色生物碱混合物。使用这种方法得到的生物碱的收率为: 10-30 克 / 公斤植物粉末。

[0023] 分析方法：

[0024] 1. 薄层色谱法

[0025] 薄层色谱法采用厚度为 0.25 毫米的硅胶板。有机溶媒为混合溶媒, 比例: 甲苯: 乙醚: 1.75M 醋酸 = 1 : 1 : 1。对照物为桉树脑 (溶媒为 0.1% 氯仿)。在硅胶板上点样后, 在 100 摄氏度下干燥 3 分钟, 然后用碘代铂酸盐喷雾, 查看硅胶板上的混合物斑点, 可见具有以下  $R_f$  值斑点: 0.51 紫色; 0.57 紫色; 0.66 紫色; 0.80 淡绿; 0.87 淡绿

[0026] 对照品: 0.89 蓝紫色。

[0027] 2. 气相色谱法

[0028] 气相色谱法 (GC/MS) 包括一台 Varian Saturn 2000 离子阱气相光度仪和 3800 色谱服务器及 VA5MS 柱 (30mx0.25mm, 0.25  $\mu$ )。检测器是 70eV 的 EI 模式检测器。进样前的起始柱温为 175℃, 然后每分钟内增加 3℃ 到。注射器的温度为 270℃, 检测器的温度为 280℃, 分析柱的温度控制在 271℃。样品注入量为 3 微升, 样品浓度为 2 毫克 / 毫升。空白为 3 微升甲醇。如下保留时间为松叶菊属植物 (*Sceletium tortuosum*) 植物中所含主要生物碱的特征保留时间和质量碎片分布:

[0029] Mesembrine: 15.5 分钟;  $m/z$ : 289 (40%,  $M^+$ ), 288 (72%,  $M-1$ ), 274 (15%), 218 (100%), 204 (52%), 160 (5%), 96 (45%), 70 (17%)。

[0030] Mesembrenone: 16 分钟;  $m/z$ : 287 (100%,  $M^+$ ), 230 (34%), 219 (33%), 204 (16%), 115 (19%), 70 (92%)。

[0031] Mesembrenol: 17.9 分钟;  $m/z$ : 289 (18%,  $M^+$ ), 288 (43%), 262 (30%),

261(37 %), 246(100 %), 230(37 %), 218(30 %), 204(23 %), 164(50 %), 77(31 %), 60(47%)。

[0032] Mesembranol :18.3 分钟,  $m/z$  :291(3%, M+), 290(10%), 234(100%), 204(2%), 163(46%)。

[0033] 3. 高效液相法

[0034] 高效液相色谱法系统包括一台 Waters 2690 分离仪和 Waters 996 光电分析检测器。色谱柱使用碳 18 柱(规格:250mmx4.6mm;5  $\mu$ m, Phenomenex, USA), 加装前处理保护柱。数据的收集和分析使用 Empower software 软件。

[0035] (色谱分析的) 流动相包括 (A) 1% 三乙醇胺, (B) 甲醇。流速为 1.0 毫升/分钟。使用梯度洗脱法, 开始时的流动相比例为:60% A : 40% B, 在 5 分钟后比例 50% A : 50% B, 保持这一比例 8 分钟, 然后在 1 分钟内回到起始比例, 保持这一比例 4 分钟。检测波长为 280nm。进样量为 20 微升。总运行时间为 18 分钟。

[0036] 如下保留时间为松叶菊属植物 (*Sceletium tortuosum*) 植物中所含主要生物碱的特征保留时间: Mesembreone :10.823 分钟; Mesembrenol :12.637 分钟; Mesembrine :13.834 分钟; Mesembranol :14.535 分钟。

[0037] 4. 质谱法和  $^1\text{H}$  NMR 光谱法

[0038]  $^1\text{H}$  NMR 光谱法使用 Bruker DAX 300MHz 光谱仪, 光谱的测定温度为 25℃。溶媒为氯仿。对于松叶菊属植物 (*Sceletium tortuosum*) 植物中所含主要生物碱 Mesembrine, 有以下特征峰: 三个质子信号分别在 3.89, 3.87 和 2.31。显示有 2 个甲氧基团和一个 N-甲基基团。

[0039] 临床试验案例:

[0040] •  $\text{IC}_{50}$  和安全性试验:

[0041] 根据发明人的试验结果: Mesembrine-HCl 对于磷酸二酯酶-4(phosphodiesterase-4(PDE4)) 抑制作用的  $\text{IC}_{50}$  为 27.86 毫摩尔。以 Mesembranol 为表示成分的药物制剂作为 5-羟色胺摄取抑制剂的  $\text{IC}_{50}$  为 46.52 毫摩尔。

[0042] 动物试验的结果表明松叶菊属植物 (*Sceletium tortuosum*) 粉末(其中含有 Mesembrine 为 2-3%) 的安全剂量至少在  $\geq 100\text{mg/kg}$ 。

[0043] 服药感觉: 开始是快逾兴奋感, 然后安静镇定, 停药后没有后遗症。

[0044] • 人体临床试验:

[0045] 1. 选取健康成人志愿者 10 人, 同时服用含有 0.5 毫克松叶菊属植物 (*Sceletium tortuosum*) 粉末的口服舌下片。

[0046] 起效时间: 所用志愿者, 服药后 10-15 分钟

[0047] 服药后感觉: 所用志愿者开始时产生快逾兴奋感, 然后安静镇定, 抗抑郁效果明显  
作用时间: 所用志愿者, 5-8 小时。

[0048] 2. 选取成人志愿者 5 人, 均为轻, 中度毒品成瘾者。同时口服普通片剂, 其中含有总松叶菊生物碱 0.5 毫克

[0049] 起效时间: 所用志愿者, 服药后 15-25 分钟

[0050] 服药后感觉: 所用志愿者开始时产生快逾兴奋感, 然后安静镇定, 毒品渴望度下降, 戒断可以控制。

- [0051] 作用时间 :所用志愿者,9-12 小时。
- [0052] 3. 选取健康成人志愿者 10 人,同时服用含有 0.2 毫克纯 Mesembrinol 松叶菊生物碱口服片。
- [0053] 起效时间 :所用志愿者,服药后 15-20 分钟
- [0054] 服药后感觉 :所用志愿者开始时产生快逾兴奋感,然后安静镇定,抗抑郁效果明显  
作用时间 :所用志愿者,5-8 小时。
- [0055] 4. 选取成人轻度哮喘病人志愿者 2 人,哮喘发作时服用含有 0.2 毫克纯盐酸盐
- [0056] mesembrine 松叶菊生物碱口服舌下片
- [0057] 起效时间 :所用志愿者,服药后 10-15 分钟
- [0058] 服药后感觉 :哮喘感觉明显降低
- [0059] 作用时间 :所用志愿者,5-8 小时。
- [0060] 5. 选取成人轻度哮喘病人志愿者 2 人,哮喘发作时服用含有 0.5 毫克松叶菊属植物 (*Sceletium tortuosum*) 粉末的口服舌下片
- [0061] 起效时间 :所用志愿者,服药后 10-15 分钟
- [0062] 服药后感觉 :哮喘感觉明显降低
- [0063] 作用时间 :所用志愿者,5-8 小时。

#### 附图说明

- [0064] 图 1 :代号 A 含有松叶菊碱药物制剂对各种单胺类受体的选择性结合率比较,显示含有代号 A 松叶菊碱药物制剂对 5- 羟色胺高度的选择性,对多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素影响较小。
- [0065] 图 2 :代号 C 含有松叶菊碱药物制剂对各种单胺类受体的选择性结合率比较显示含有代号 C 松叶菊碱药物制剂对 5- 羟色胺高度的选择性,对多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素影响较小。
- [0066] 图 3 :代号 A 含有松叶菊碱药物制剂与已知的 5- 羟色胺摄取抑制剂盐酸氟西汀和氢溴酸西酞普兰进行受体的选择性结合率的比较。
- [0067] 图 4 :代号 C 含有松叶菊碱药物制剂与已知的 5- 羟色胺摄取抑制剂盐酸氟西汀和氢溴酸西酞普兰进行受体的选择性结合率的比较。
- [0068] 图 5 :松叶菊属植物所含有的主要生物碱的薄层色谱图。
- [0069] 图 6 :松叶菊属植物所含有的主要生物碱的气相色谱图。
- [0070] 图 7 :松叶菊属植物所含有的主要生物碱的高效液相色谱图。
- [0071] 图 8 :松叶菊属植物所含有的主要生物碱 Mesembrine 的氢质谱图。

#### 具体实施方式

- [0072] 通过下面给出的本发明的具体应用实施例可以进一步清楚地了解本发明。但它们不是对本发明的限定。
- [0073] 实施例 1 :
- [0074] 药物片剂,每片含有总松叶菊生物碱 0.3 毫克,标示生物碱为 0.2 毫克 mesembrine。每日口服 1 次,每次 1 片。用于治疗轻度到中度抑郁症,强迫症,伴随性焦虑



相关的心理或神经疾病,抑郁症发作。

[0075] 实施例 2:

[0076] 药物片剂,每片含有总松叶菊生物碱 0.5 毫克,标示生物碱为 0.3 毫克 mesembrine。每日口服 2 次,每次 1 片。用于治疗药物和酒精依赖症,香烟和各类毒品成瘾症,神经性食欲旺盛。

[0077] 实施例 3:

[0078] 药物片剂,每片含有纯松叶菊生物碱 mesembrine 盐酸盐 0.2 毫克。每日口服 1 次,每次 1 片。用于治疗哮喘,慢性阻碍性肺病。

[0079] 例 4:

[0080] 药物舌下片剂,每片含有纯松叶菊生物碱 mesembrine 盐酸盐 0.2 毫克。哮喘发作时使用,每次 1 片。用于治疗哮喘发作,慢性阻碍性肺病。

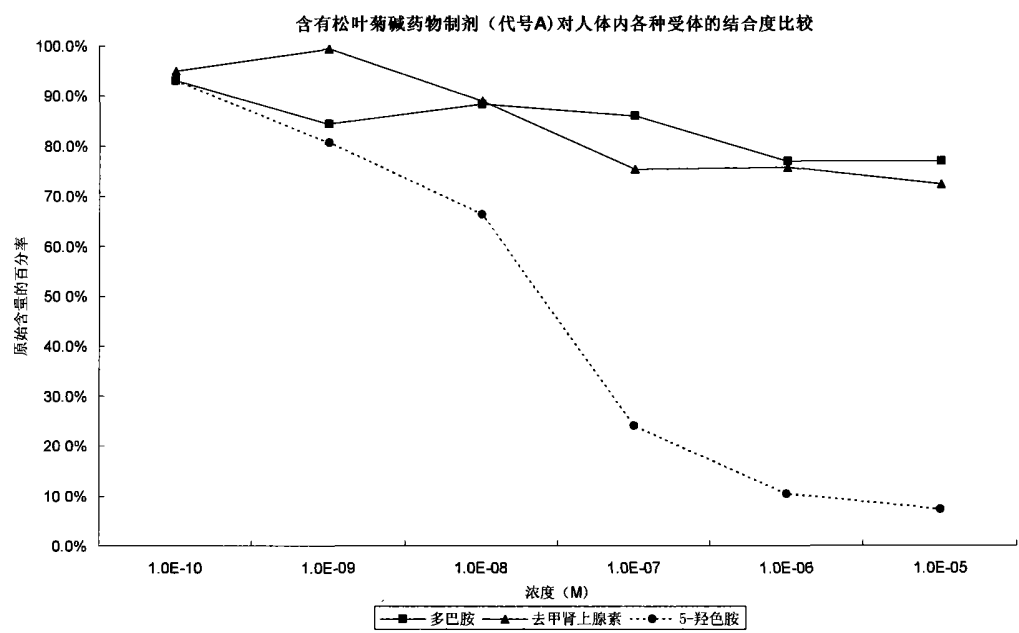


图 1

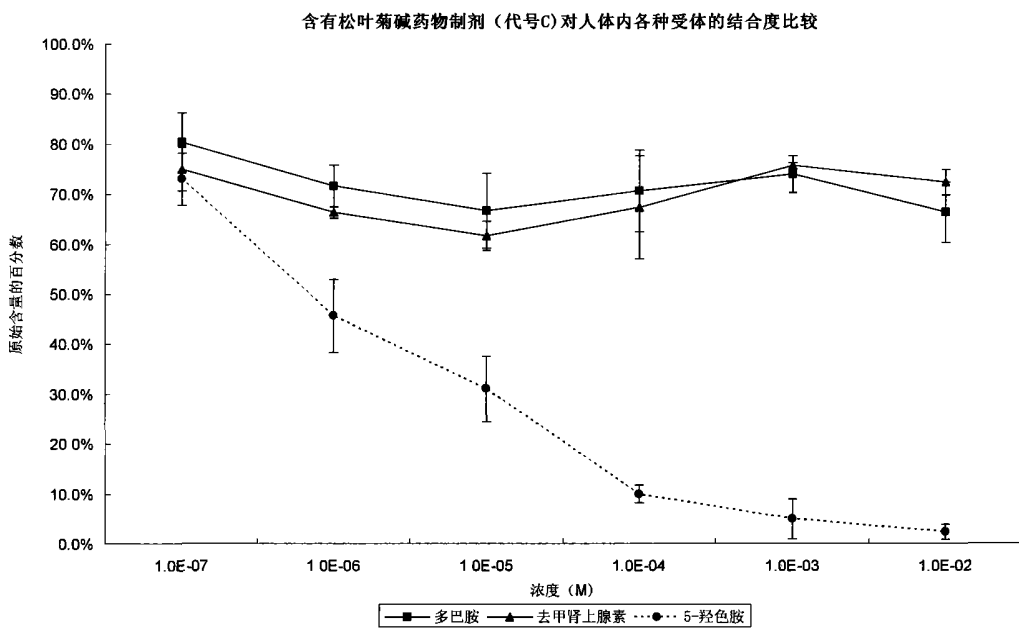


图 2

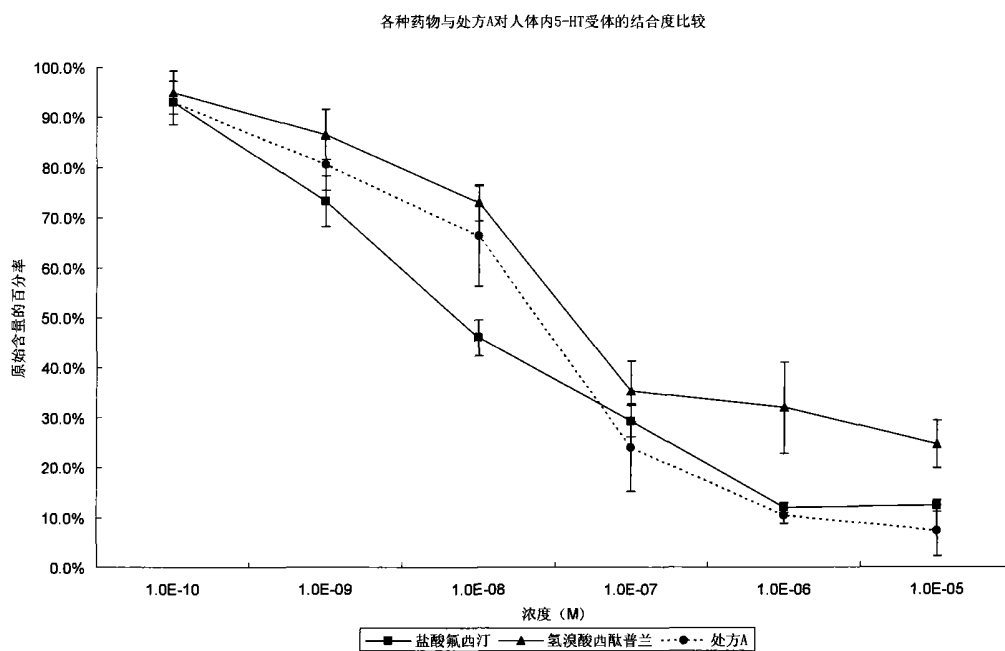


图 3

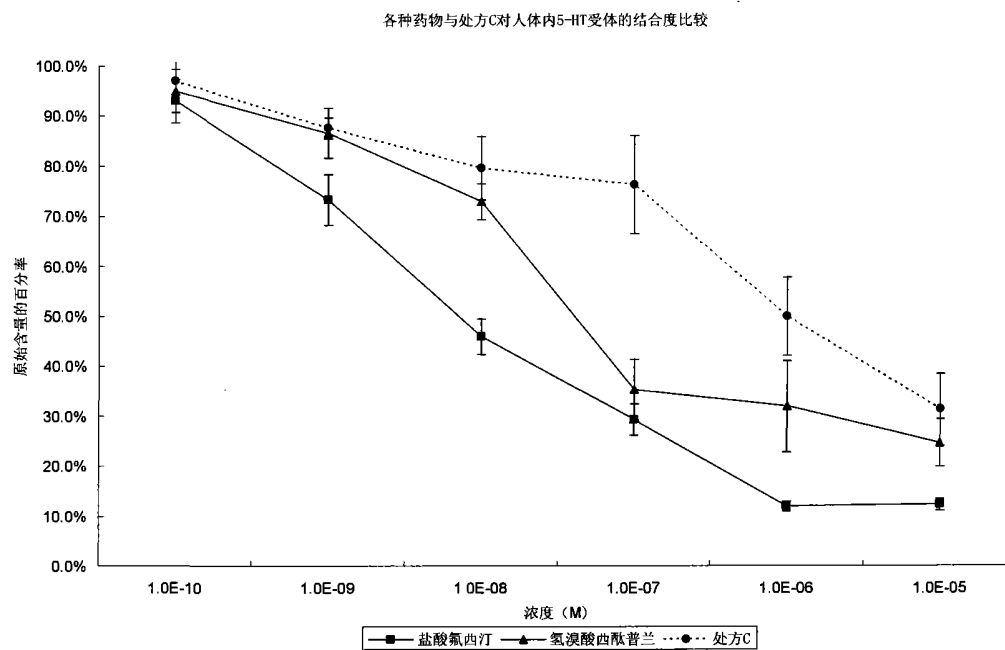


图 4

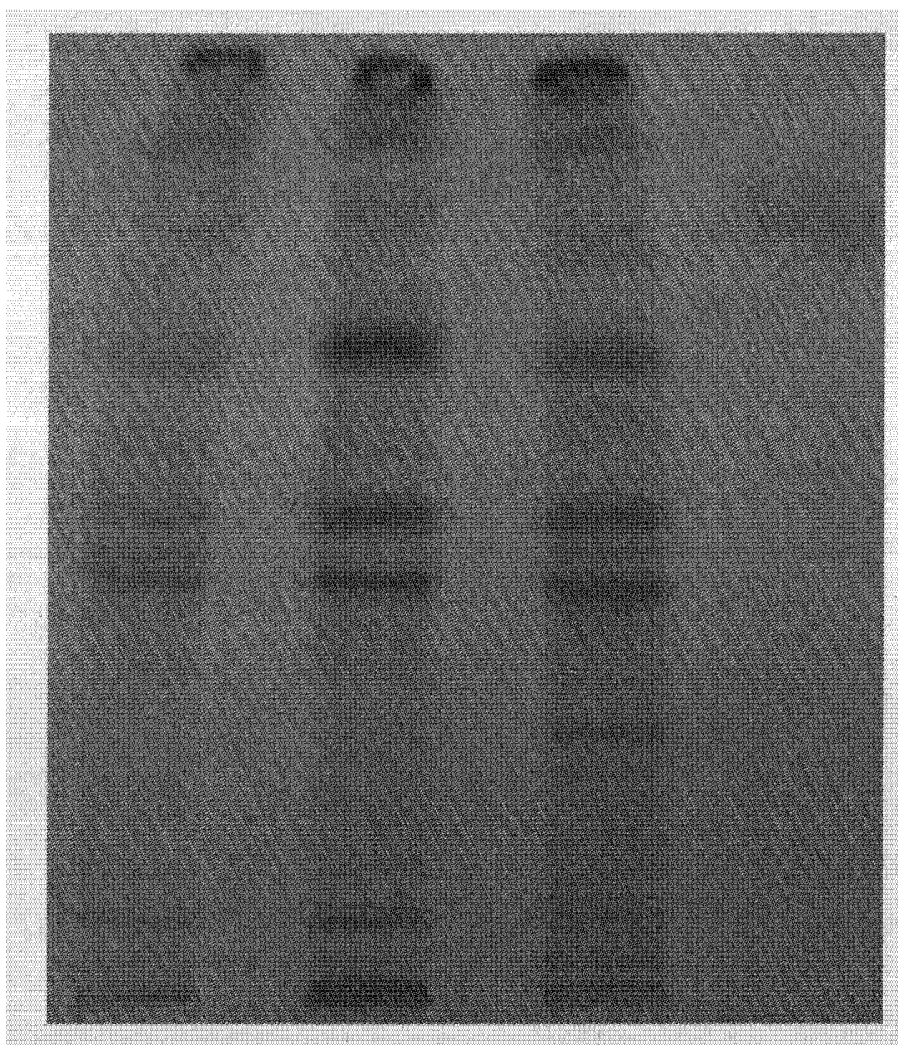


图 5

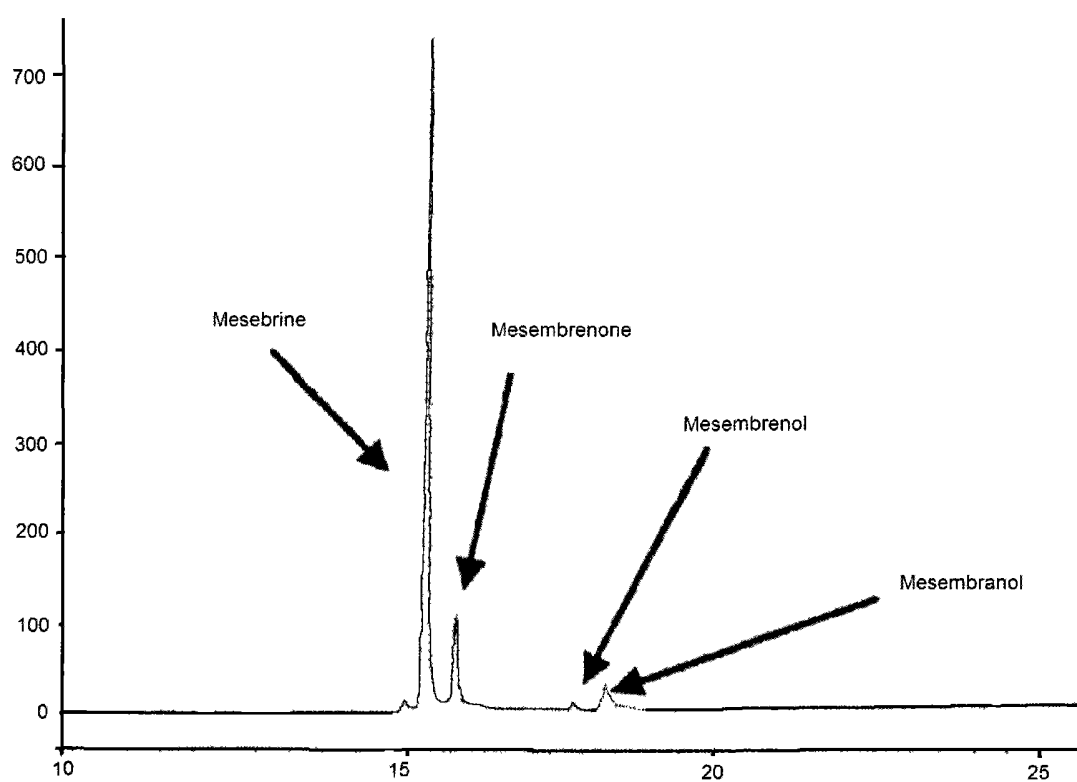


图 6

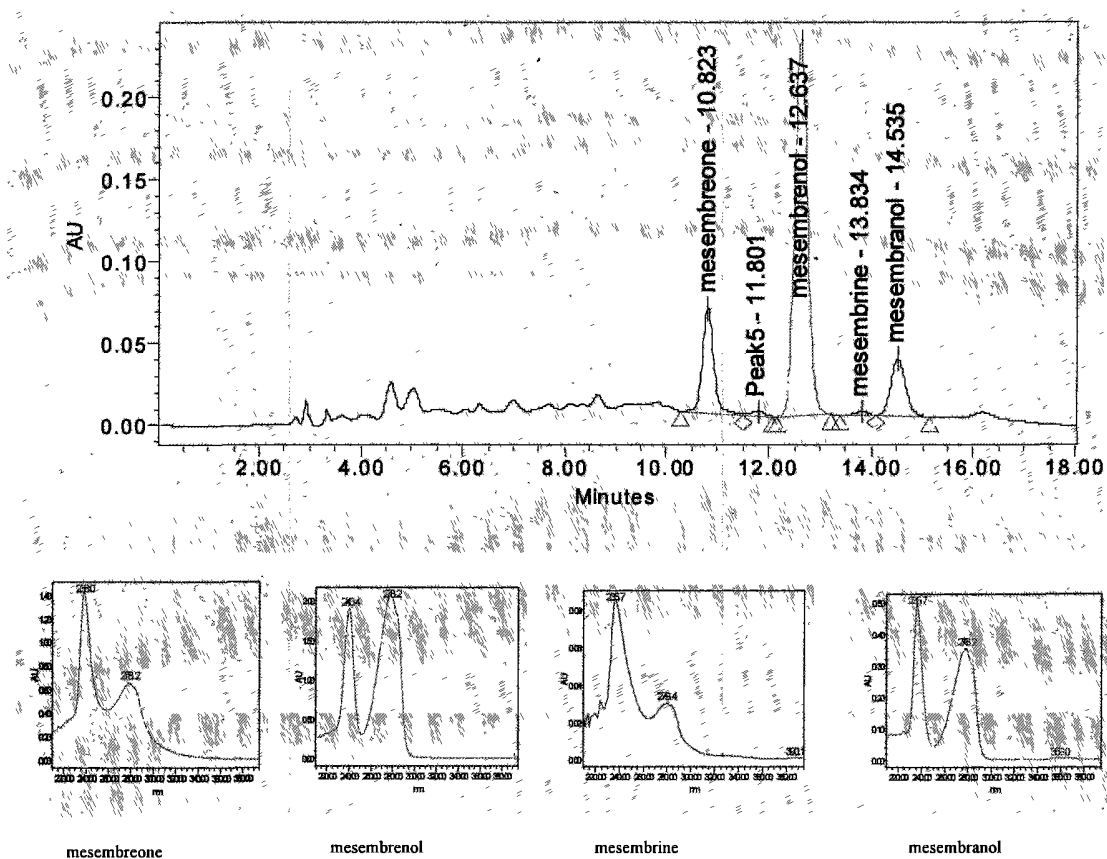


图 7

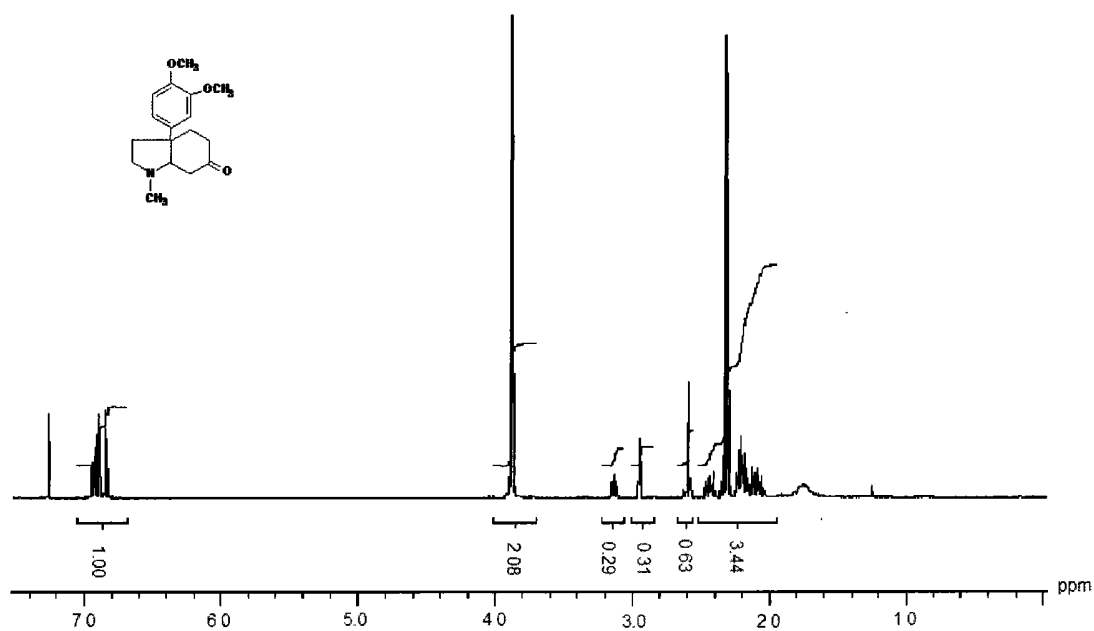


图 8