



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102875627 A

(43) 申请公布日 2013.01.16

(21) 申请号 201110195115.7

(22) 申请日 2011.07.13

(71) 申请人 上海壹志医药科技有限公司

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园
蔡伦路 720 弄 1 号楼 341 室

(72) 发明人 不公告发明人

(51) Int. Cl.

C07J 9/00 (2006.01)

C07D 491/22 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 11/14 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

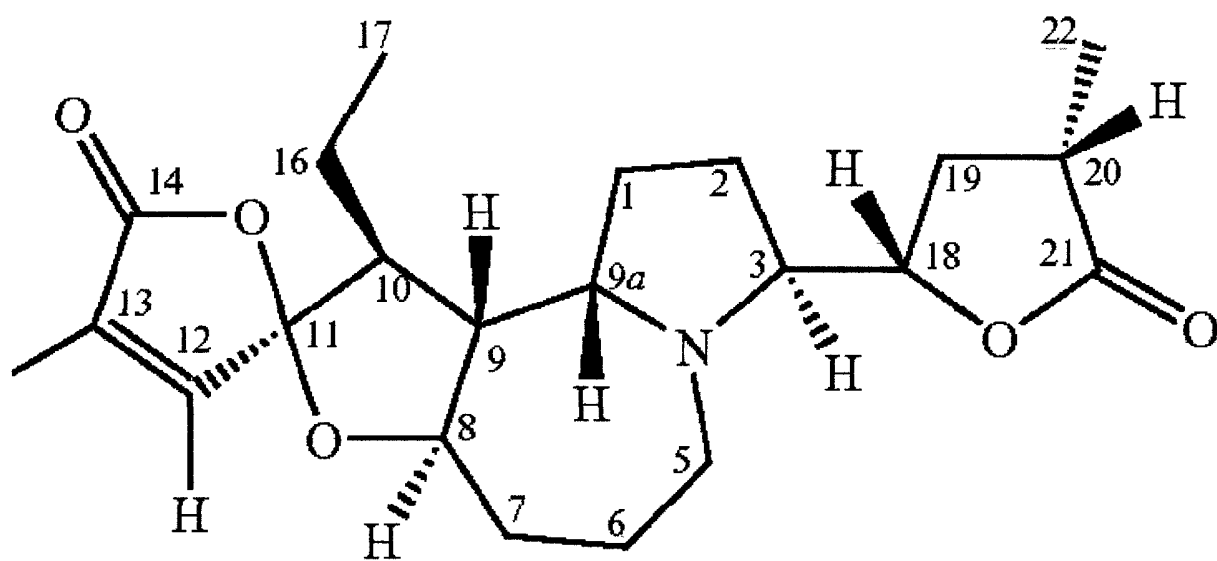
(54) 发明名称

一种百部生物碱盐及其制药应用

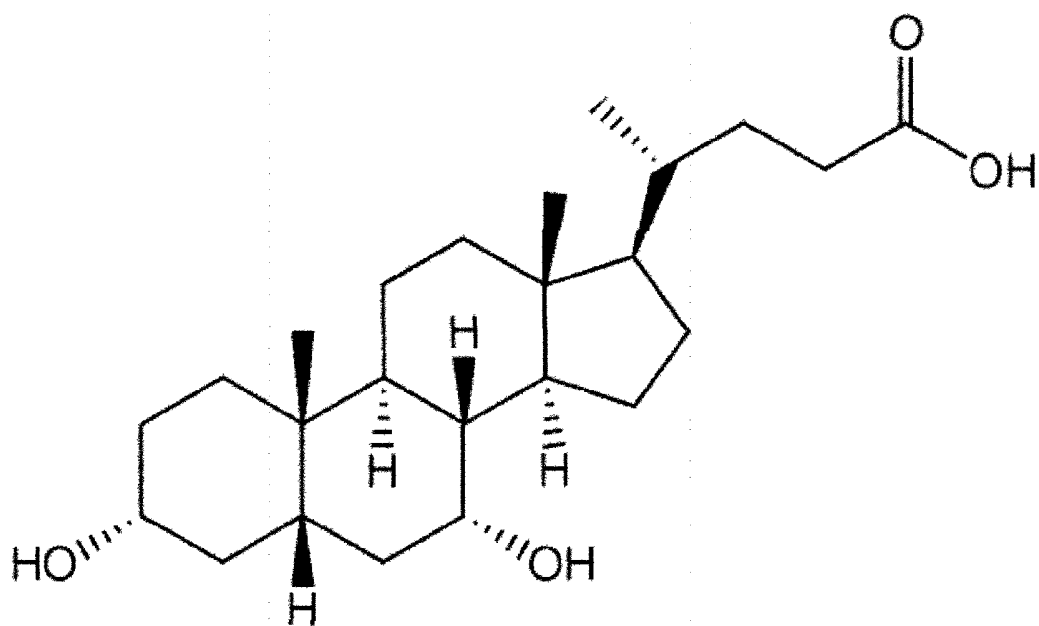
(57) 摘要

本发明涉及百部新碱甘草酸盐或其药物学上可接受的溶剂化物及其在制备治疗和 / 或缓解咳嗽药物中的应用。

1. 百部新碱 (I) 鹅去氧胆酸 (II) 盐 (III)。



(I)



(II)

{(I)H} + II⁻

(III)

2. 权利要求 1 的化合物在制备治疗和 / 或缓解咳嗽药物中的应用。

一种百部生物碱盐及其制药应用

发明领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体而言,本发明涉及一种百部新碱的有机酸盐及其制药应用。

背景技术

[0002] 咳嗽是一种常见病,引起咳嗽的原因也很多。目前,镇咳的药物有很多种,但已有的这些药物易引起多而重的不良反应。美国专利号为 US Patent 7,867,998B2 的专利与中国专利申请号为 200710045498.3 中描述了某些具有镇咳活性的化合物(百部新碱(stemoninine))。

发明内容

[0003] 本发明公开了某些新的化合物,这些化合物的制备方法,含有这些化合物的药物组合物以及这些化合物和组合物的制药应用。

[0004] 这些化合物显示良好的水溶性稳定性与固体形式稳定性。这些化合物的某些化合物显示特好的稳定性。这些化合物与相应的游离碱、游离酸相比较其在水中具有很高的溶解性。

[0005] 这些化合物与相应的游离碱、游离酸相比较因两者之的协同增效而惊奇地显示其镇咳活性更高。

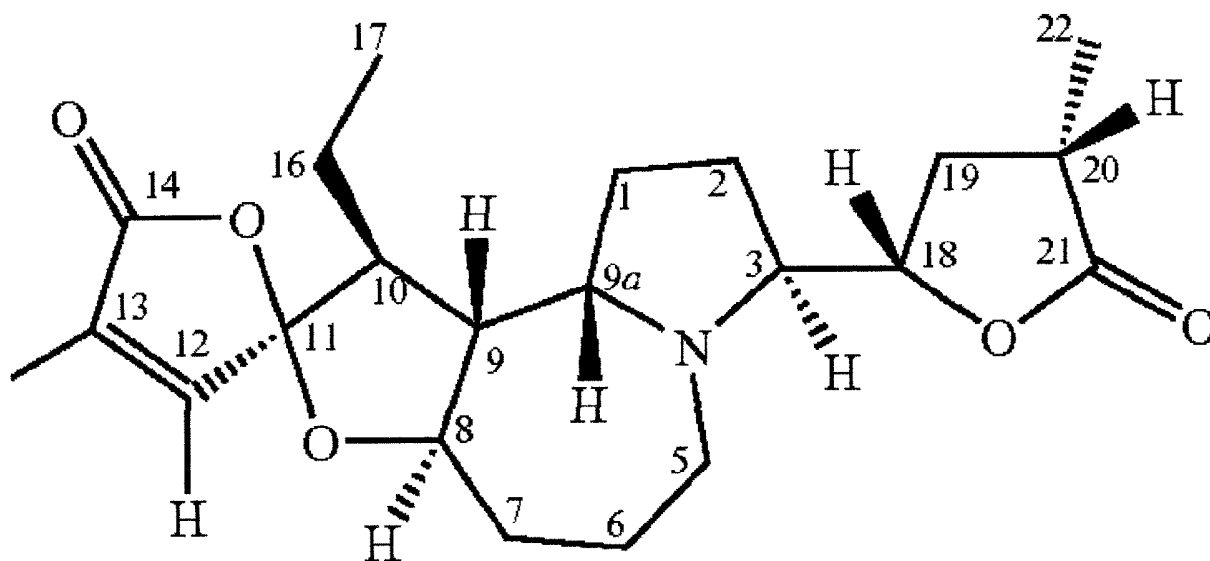
[0006] 这些化合物惊人与显著的稳定性、水溶性、镇咳活性为有效制剂与大量使用提供了优势。

[0007] 因此,本发明提供了一种式 (III) 化合物:

[0008] $\{(I)H\} + I^{-}$;

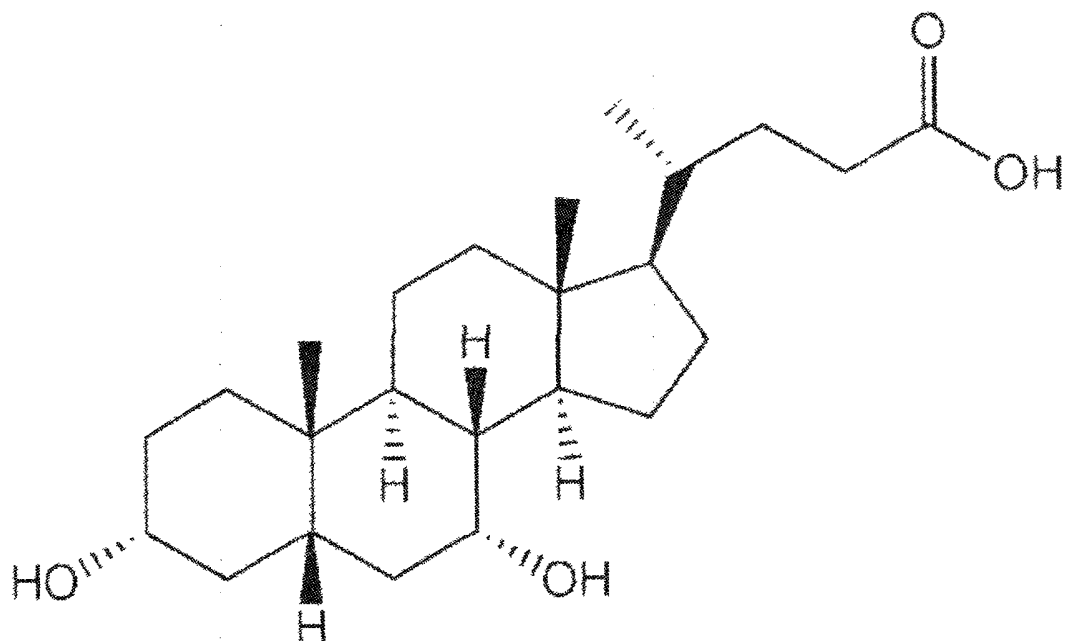
[0009] 其中 I 的化学结构如下:

[0010]



[0011] 其中 II 的化学结构如下：

[0012]



[0013] 和 / 或药物上可接受的溶剂化物, 其中：

[0014] II⁻ 表示抗衡离子。

[0015] 适宜的抗衡离子 II⁻ 包括由药物上可接受的有机酸提供的离子，

[0016] 优选的药物可接受的有机酸包括胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、去氧胆酸、酒石酸、马来酸、甘草酸，特别是胆酸、鹅去氧胆酸、甘草酸。

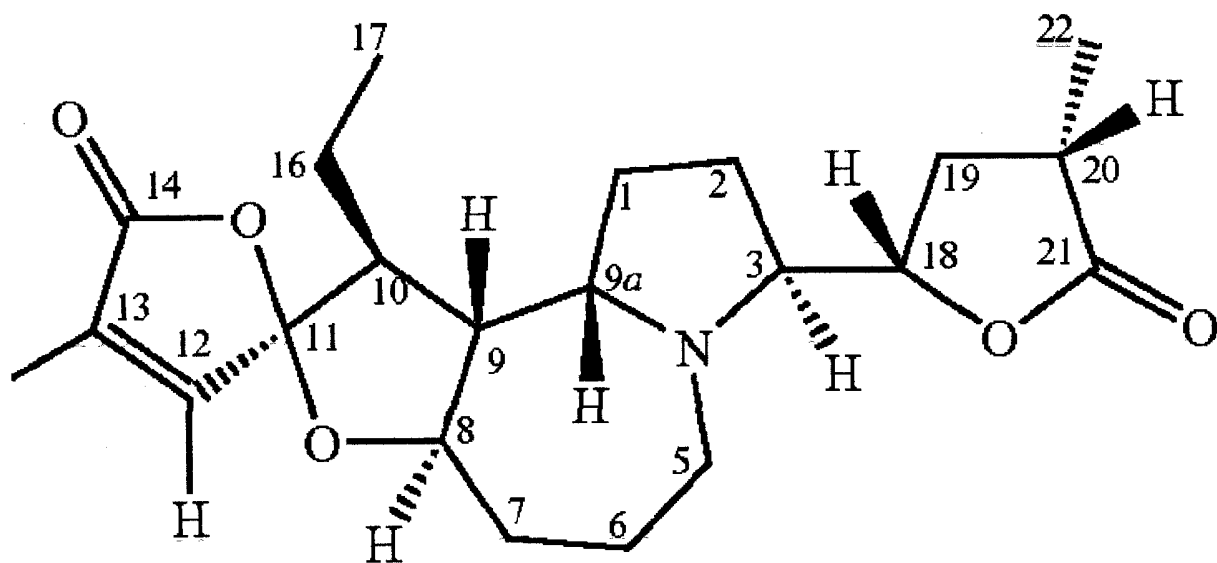
[0017] 优选的抗衡离子是鹅去氧胆酸根离子。

[0018] 式 (III) 化合物是盐。

[0019] 适宜的药物上可接受的溶剂化物是水合物。

[0020] 此外, 本发明还提供了式 (III) 和 / 或药物上可接受的溶剂化物的制备方法。此方法包括将式 (I) 化合物：

[0021]



[0022] 与上述定义的抗衡离子 II^- 源反应,此后如果有需要,再制备其药物上可接受的溶剂化物。

[0023] 适宜的抗衡离子 II^- 源是药物上可接受的有机酸。

[0024] 优选的药物可接受的有机酸包括胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、去氧胆酸、酒石酸、马来酸、甘草酸,特别是胆酸、鹅去氧胆酸、甘草酸。

[0025] 优选的抗衡离子源是鹅去氧胆酸。

[0026] 式 (I) 化合物与抗衡离子 II^- 源之间的反应通常是在常规成盐条件下进行,例如,在溶剂中,通常为 C1 — C4 链烷醇溶剂如乙醇,在可提供生成所需适宜速率的任意温度下,通常在升高的温度例如溶剂回流的温度下,较适宜地是以约等的摩尔量但优选略过量的抗衡离子 II^- 源的情况下将式 (I) 化合物与抗衡离子 II^- 源混合然后结晶出所需产物 (III)。

[0027] 式 (III) 化合物的药物上可接受的溶剂化物可用常规的化学方法来制备。

[0028] 式 (I) 化合物可根据中国专利申请号为 200710045498.3 所述的方法来制备。

[0029] 适宜的抗衡离子源是公知的经商业途径可易获得,例如鹅去氧胆酸,或者可根据已知的方法制备所需的抗衡离子源。

[0030] 本发明化合物的稳定性可用常规定量分析方法测定;例如固体化合物的稳定性可用加速的稳定性试验来测定,例如差示扫描量热法 (DSC),热解重量分析法 (TGA) 与在升温中的等温线试验。此试验包括常温贮藏试验。(其中在公知期间内在温度和湿度控制条件下贮藏试验化合物)。试验化合物的定量分析是在贮藏期之前、贮藏期中或贮藏期之后。相对于适宜的参考标准测定试验化合物的稳定性。

[0031] 如上所述,本发明的化合物与相应的游离碱相比较其在水中具有显著高的溶解性。这样测定本发明化合物在水溶液中的稳定性的常规方法包括在已知的温度条件和已知的期间内测定由试验化合物的水溶液中沉淀出母体游离碱的程度,我们发现式 (II) 化合物显示出良好的水溶液稳定性。特别是其中 II^- 表示的马来酸根或鹅去氧胆酸根的式 (III) 化合物在水溶液中特别稳定。更惊奇的是其中 II^- 表示的鹅去氧胆酸根的式 (III) 化合物在水溶液中异常的稳定。

[0032] 所述试验化合物定量分析试验可以常规方法,通常用色谱法,例如高压液相色谱法进行。

[0033] 如上所述,本发明的化合物具有实用的治疗活性。

[0034] 因此,本发明提供了用作治疗活性物质的式 (III) 化合物和 / 或药物上可接受的溶剂化物。

[0035] 这样,本发明提供了用作缓解咳嗽和 / 或抑制咳嗽的式 (III) 化合物和 / 或药物上可接受的溶剂化物。

[0036] 式 (III) 化合物和 / 或药物上可接受的溶剂化物可以其自身的形式施用,优选的是也可以含有药物上可接受的载体的药物组合物的形式施用

[0037] 因此,本发明还提供了一种含有式 (III) 化合物和 / 或药物上可接受的溶剂化物和药物上可接受的载体的药物组合物。

[0038] 此处所用术语“药物上可接受的”包括对人和兽医两者使用的化合物、组合物和组分,例如,术语“药物上可接受的盐”包括兽医上可接受的盐。

[0039] 适宜的药物组合物是单位剂型的组合物,例如口服液、片剂、胶囊剂、注射液、喷雾剂。

[0040] 最适宜的药物组合物是口服液、喷雾剂。

[0041] 根据常规的药物上的惯例,载体可包括稀释剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、着色剂、调味剂或其它常规添加剂。

[0042] 最适宜的组合物是配置成单位剂型。

[0043] 通常,活性成分可以上述药物组合物形式施用。

[0044] 本发明还提供了一种含有式 (III) 化合物和 / 或药物上可接受的溶剂化物在生产缓解咳嗽和 / 或抑制咳嗽的药物上的应用。

[0045] 下面给出本发明的实施例用于进一步说明和更详细地描述本发明。

[0046] 实施例 1

[0047] 百部新碱鹅去氧胆酸盐。

[0048] 将百部新碱 300 克和鹅去氧胆酸 200 克溶于沸腾的乙醇 4 升中。此热溶液经硅藻土过滤,然后在温和搅拌下缓慢冷却,在 0-5℃ 的温度环境中静置数小时,析出百部新碱鹅去氧胆酸盐晶体,滤出百部新碱鹅去氧胆酸盐晶体,以乙醇洗涤并在 50℃ 真空条件下干燥,得 441 克产物。

[0049] 实施例 2

[0050] 百部新碱鹅去氧胆酸盐。

[0051] 将百部新碱鹅去氧胆酸盐 391.04 克 (0.5M) 和鹅去氧胆酸 196.29 克 (0.5M) 在回流的乙醇 5 升中搅拌至固体全部溶解。加活性炭,将此热溶液经硅藻土过滤,搅拌中降温至室温。在 0-5℃ 的温度环境中静置数小时,析出百部新碱鹅去氧胆酸盐晶体,滤出百部新碱鹅去氧胆酸盐晶体,以乙醇洗涤并在 50℃ 真空条件下干燥,得 432 克产物。

[0052] 本发明可用其他的不违背本发明的精神或主要特征的具体形式来概述。因此,无论从哪一点来看,本发明的上述实施方案都只能认为是对本发明的说明而不能限制本发明。