



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102861006 A

(43) 申请公布日 2013.01.09

(21) 申请号 201210413944.2

(22) 申请日 2012.10.25

(71) 申请人 南京大学

地址 210093 江苏省南京市汉口路 22 号

(72) 发明人 黄蓉 龚霞 冯怡 吴俊华

(74) 专利代理机构 江苏银创律师事务所 32242

代理人 何震花

(51) Int. Cl.

A61K 31/365 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

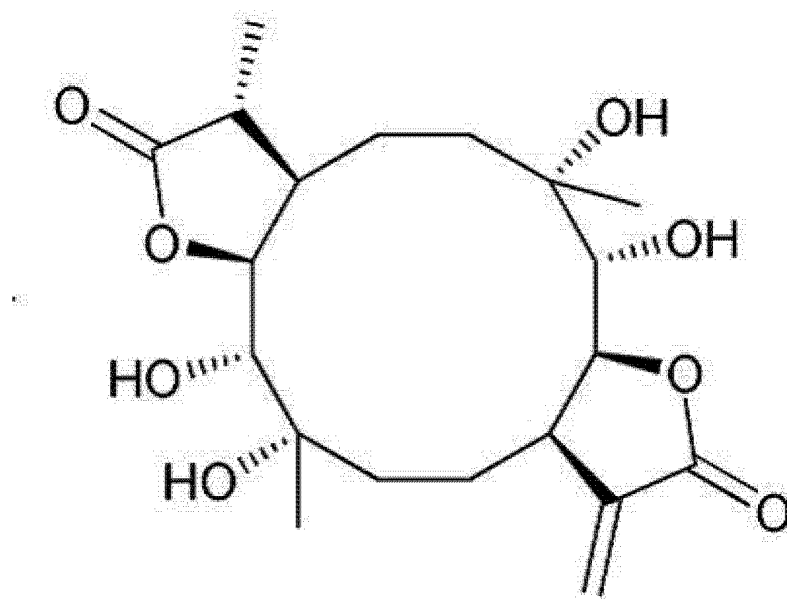
(54) 发明名称

Eryngiolide A 在防治肝脏损伤药物中的应用

(57) 摘要

本发明人对 EryngiolideA 进行了药理学研究,发现 EryngiolideA 对 D-氨基半乳糖胺(D-galactosamine, D-GalN) 诱导的小鼠急性肝损伤有防护作用、对 CCl<sub>4</sub>诱导的小鼠急性肝损伤有防护作用。因此, EryngiolideA 可以用于制备防治肝损伤或肝炎的药物。本发明涉及的 EryngiolideA 在制备治疗肝脏损伤药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其对于肝脏损伤的治疗作用活性强得意想不到,不存在由其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实质性特点,同时用于抗肝脏损伤显然具有显著的进步。

1. Eryngiolide A在防治肝脏损伤药物中的应用,所述化合物Eryngiolide A结构如式(I)所示:



式(I)。

## Eryngiolide A 在防治肝脏损伤药物中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及 Eryngiolide A, 具体地说, 涉及 Eryngiolide A 作为药物用于防治肝脏损伤。

### 技术背景

[0002] 引起肝损伤的原因有多个: 1、病毒感染: 由多种肝炎病毒引起, 具有传染性强, 传播途径复杂, 流行面广, 发病率高特点。2、药物或化学毒物: 许多药物和化学毒物都可引起肝脏损伤, 发生药物性肝炎或中毒性肝炎。3、酗酒: 酒精对肝脏的损害是很严重的, 损害的后果包括酒精性肝炎、酒精性脂肪肝、酒精性肝硬化, 主要是由于酒精(乙醇)及其代谢产物乙醛的毒性对肝细胞直接损害造成的。4、其他原因: 原发和继发的肝脏肿瘤、心功能不全导致肝脏淤血、某些先天性肝脏疾病、静脉高价营养等, 都可以造成不同程度的肝损害, 这些肝损害的早期表现往往是 ALT(转氨酶)或胆红素的升高, 不祛除病因, 肝脏的损害会进一步加重。目前我国由于上述原因每年发生肝损伤的人数众多, 形势不容乐观。继续研发高效、低毒的护肝药物。

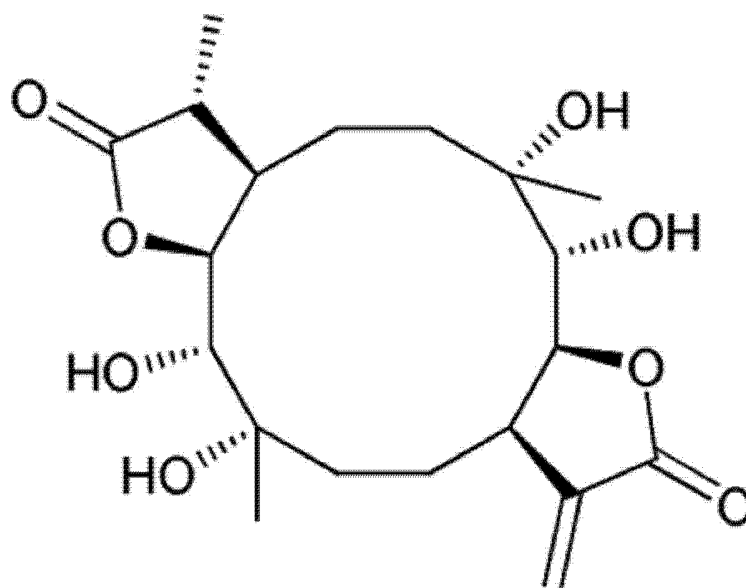
[0003] 本发明涉及的化合物 Eryngiolide A 是一个 2012 年发表(Wang, S. J. et al., 2012. Eryngiolide A, a Cytotoxic Macrocyclic Diterpenoid with an Unusual Cyclododecane Core Skeleton Produced by the Edible Mushroom *Pleurotus eryngii*. Organic Letters 14 (14), 3672 - 3675.) 的新骨架化合物, 该化合物拥有全新的骨架类型, 目前的用途仅仅涉及癌细胞的细胞毒活性(Wang, S. J. et al., 2012. Eryngiolide A, a Cytotoxic Macrocyclic Diterpenoid with an Unusual Cyclododecane Core Skeleton Produced by the Edible Mushroom *Pleurotus eryngii*. Organic Letters 14 (14), 3672 - 3675.), 对于本发明涉及的 Eryngiolide A 在制备治疗肝脏损伤药物中的用途属于首次公开, 由于骨架类型属于全新的骨架类型, 而且其对于肝脏损伤的治疗作用活性强得意想不到, 不存在由其他化合物给出任何启示的可能, 具备突出的实质性特点, 同时用于抗肝脏损伤显然具有显著的进步。

### 发明内容

[0004] 本发明人对 Eryngiolide A 进行了药理学研究, 发现 Eryngiolide A 对 D-氨基半乳糖胺(D-galactosamine, D-GalN)诱导的小鼠急性肝损伤有防护作用、对 CCl<sub>4</sub> 诱导的小鼠急性肝损伤有防护作用。因此, Eryngiolide A 可以用于制备防治肝损伤或肝炎的药物。

[0005] 所述化合物 Eryngiolide A 结构如式(I)所示:

[0006]



式 (I)

[0007] 本发明涉及的 Eryngiolide A 在制备治疗肝脏损伤药物中的用途属于首次公开, 由于骨架类型属于全新的骨架类型, 而且其对于肝脏损伤的治疗作用活性强得意想不到, 不存在由其他化合物给出任何启示的可能, 具备突出的实质性特点, 同时用于抗肝脏损伤显然具有显著的进步。

### 具体实施方式

[0008] 本发明所涉及化合物 Eryngiolide A 的制备方法参见文献(Wang, S. J. et al., 2012. Eryngiolide A, a Cytotoxic Macrocyclic Diterpenoid with an Unusual Cyclododecane Core Skeleton Produced by the Edible Mushroom *Pleurotus eryngii*. Organic Letters 14 (14), 3672 - 3675. )。

[0009] 以下通过实施例对本发明作进一步详细的说明, 但本发明的保护范围不受具体实施例的任何限制, 而是由权利要求加以限定。

[0010] 实施例 1: 本发明所涉及化合物 Eryngiolide A 片剂的制备:

[0011] 取 20 克化合物 Eryngiolide A, 加入制备片剂的常规辅料 180 克, 混匀, 常规压片机制成 1000 片。

[0012] 实施例 2: 本发明所涉及化合物 Eryngiolide A 胶囊剂的制备:

[0013] 取 20 克化合物 Eryngiolide A, 加入制备胶囊剂的常规辅料如淀粉 180 克, 混匀, 装胶囊制成 1000 片。

[0014] 下面通过药效学实验来进一步说明其药物活性。

[0015] 下面是部分药理学实验数据:

[0016] 实验例 1. Eryngiolide A 防治肝损伤的作用

[0017] (一) Eryngiolide A 对 D- 氨基半乳糖胺 (D-galactosamine, D-GalN) 诱导的小鼠

急性肝损伤的防护作用

[0018] 小鼠分 5 组,对照组以生理盐水灌胃(0.3 mLd<sup>-1</sup>),连续 7d,第 7d 腹腔注射生理盐水(0.15mL10g<sup>-1</sup>);D-GalN、Eryngiolide A (1.5、3.0、6.0 mgkg<sup>-1</sup>) 各组分别以生理盐水、不同浓度的 Eryngiolide A 灌胃(0.3 mLd<sup>-1</sup>),连续 7d,于第 7d 腹腔注射 D-GalN (800mgkg<sup>-1</sup>, 0.15mL10g<sup>-1</sup>),16h 后取血,测 AST 及 ALT 活力。

[0019] 表 1 Eryngiolide A 对 D-GalN 诱导的急性肝损伤的防护作用

[0020]

组别	动物数/ 只	AST 活 性 /U•L <sup>-1</sup>	ALT 活 性 /U•L <sup>-1</sup>
对照	9	403.2±36.8	317.3±32.1
D-GalN	8	1183.7±174.8 <sup>1)</sup>	1037.4±366.7 <sup>1)</sup>
<b>Eryngiolide A</b> (1.5mg•kg <sup>-1</sup> )+ D-GalN	9	823.1±132.7 <sup>2)</sup>	693.1±161.4 <sup>2)</sup>
<b>Eryngiolide A</b> (3.0mg•kg <sup>-1</sup> )+ D-GalN	9	513.2±108.4 <sup>2)</sup>	465.1±120.3 <sup>2)</sup>
<b>Eryngiolide A</b> (6.0mg•kg <sup>-1</sup> )+ D-GalN	9	403.9±38.4 <sup>2)</sup>	329.2±43.1 <sup>2)</sup>

[0021] 注 :<sup>1)</sup>p<0.01 vs 对照组,<sup>2)</sup> p<0.01 vs D-GalN 组

[0022] 由表 1 可知,Eryngiolide A 能以剂量依赖方式有效抑制 D-GalN 引起的小鼠 AST 及 ALT 活性的显著上升。

[0023] (二)Eryngiolide A 对 CCl<sub>4</sub> 诱导的小鼠急性肝损伤的防护作用

[0024] 小鼠分 6 组,对照组以生理盐水灌胃(0.3 mLd<sup>-1</sup>),连续 5d,第 6d 腹腔注射植物油每只 0.1mL10g<sup>-1</sup>;CCl<sub>4</sub> 组及 Eryngiolide A 给药组(1.5、3.0、6.0 mgkg<sup>-1</sup>) 分别以生理盐水及不同浓度的 Eryngiolide A 灌胃(0.3 mLd<sup>-1</sup>),连续 5d,于第 6d 腹腔注射 0.1% CCl<sub>4</sub> 0.1mL10g<sup>-1</sup>;联苯双酯组 (DDB) 以 200mgkg<sup>-1</sup> 联苯双酯灌胃 0.3 mLd<sup>-1</sup>,于第 6d 腹腔注射 0.1% CCl<sub>4</sub> 0.1mL10g<sup>-1</sup>。24h 后处死动物,取血清测 AST 及 ALT 活力。

[0025] 表 2 Eryngiolide A 对 CCl<sub>4</sub> 诱导的急性肝损伤的防护作用

[0026]

组别	动物数/只	AST 活性/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	ALT 活性/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	9	396.2 $\pm$ 31.8	324.5 $\pm$ 26.1
$\text{CCl}_4$	8	978.6 $\pm$ 154.4 <sup>1)</sup>	1124.1 $\pm$ 196.5 <sup>1)</sup>
<b>Eryngiolide</b> (1.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )+ $\text{CCl}_4$	<b>A</b> 8	717.6 $\pm$ 128.1 <sup>2)</sup>	586.4 $\pm$ 131.7 <sup>2)</sup>
<b>Eryngiolide</b> (3.0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )+ $\text{CCl}_4$	<b>A</b> 9	478.1 $\pm$ 79.2 <sup>2)</sup>	395.2 $\pm$ 47.8 <sup>2)</sup>
<b>Eryngiolide</b> (6.0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )+ $\text{CCl}_4$	<b>A</b> 9	409.6 $\pm$ 69.3 <sup>2)</sup>	333.4 $\pm$ 35.1 <sup>2)</sup>
<b>DDB</b> (200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) + $\text{CCl}_4$	9	426.5 $\pm$ 47.3 <sup>2)</sup>	357.4 $\pm$ 34.8 <sup>2)</sup>

[0027] 注 :<sup>1)</sup> $p < 0.01$  vs 对照组, <sup>2)</sup>  $p < 0.01$  vs  $\text{CCl}_4$  组

[0028] 由表 2 可知, Eryngiolide A 能以剂量依赖方式抑制  $\text{CCl}_4$  引起的小鼠 AST 及 ALT 活性的显著上升。其中 6.0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的 Eryngiolide A 基本上能够抑制  $\text{CCl}_4$  对肝脏的损伤作用。

[0029] 结论 :Eryngiolide A 能以剂量依赖方式有效保护 D-GalN 引起的小鼠肝损伤 ; Eryngiolide A 能以剂量依赖方式有效保护  $\text{CCl}_4$  引起的小鼠肝损伤。可以用来制备抗肝损伤药物。