



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103751183 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 30

(21) 申请号 201310635162. 8

(22) 申请日 2013. 11. 29

(71) 申请人 嘉兴兴桐电子科技有限公司

地址 314050 浙江省嘉兴市南湖区东栅经济
园区纺工路与纬一路口 2 幢 210 室

(72) 发明人 吴文渊

(74) 专利代理机构 北京东方汇众知识产权代理
事务所(普通合伙) 11296

代理人 张淑贤

(51) Int. Cl.

A61K 31/365(2006. 01)

A61P 13/12(2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

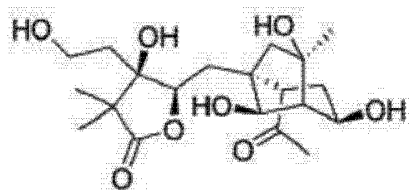
(54) 发明名称

一种化合物在治疗肾功能不全药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了一种化合物 Mollolide A 在预防和 / 或治疗肾功能不全药物中的应用,属于药物新用途技术领域,属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其对于肾功能不全抑制活性强,具备突出的实质性特点,同时用于肾功能不全的防治显然具有显著的进步。

1. 一种化合物在治疗肾功能不全药物中的应用,所述化合物 Mollolide A 结构如式(I)所示:



式(I)。

一种化合物在治疗肾功能不全药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种化合物 Mollolide A 的新用途,尤其涉及 Mollolide A 在制备治疗肾功能不全药物中的应用。

背景技术

[0002] 慢性肾脏疾病(包括各慢性肾炎、糖尿病肾病及高血压性肾损害等)是一种最为常见的慢性的难治性疾病。肾组织病变均会从早期病变逐渐进展为肾小球硬化和/或肾间纤维化的晚期病变。如果得不到有效治疗,终将导致慢性肾功能不全和不可逆的终末期肾衰竭(即尿毒症)。目前临床上用于治疗肾功能不全的药物主要是 Benazepril 和 Losartan,但主要依赖进口,这类药物价格昂贵,毒副作用较大。如造成部分病人高血钾、不可克服的咳嗽、降血压作用不够强等。

[0003] 本发明涉及的化合物 Mollolide A 是一个 2013 年发表(Yong Li, et al., Mollolide A, a Diterpenoid with a New 1,10:2,3-Disecograyanane Skeleton from the Roots of Rhododendron molle Organic Letters, 2013, 15(12):3074-3077.) 的新化合物,该化合物拥有全新的骨架类型,目前的用途发现其能抗菌(Yong Li, et al., Mollolide A, a Diterpenoid with a New 1,10:2,3-Disecograyanane Skeleton from the Roots of Rhododendron molle Organic Letters, 2013, 15(12):3074-3077.), 本发明涉及的 Mollolide A 在制备治疗肾功能不全药物中的用途属于首次公开。

发明内容

[0004] 本发明通过药理实验表明,用顺铂致小鼠急性肾损伤后 3 天,模型组血清肌酐、尿素氮显著升高。Mollolide A 1.25mg/kg 剂量组能降低血肌酐、尿素水平,其作用强度与阳性药 Benazepril 10mg/kg 剂量组相当。

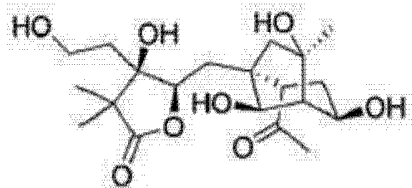
[0005] 造模组后 5 天,模型组血清肌酐、尿素氮仍保持较高水平。Mollolide A 1.25mg/kg 剂量组可降低血肌酐,明显强于阳性药 Benazepril 10mg/kg 剂量组。Mollolide A 0.625mg/kg 剂量组降低血尿素氮水平,与阳性药物 Benazepril 5mg/kg 剂量组的作用相当。

[0006] 造模型后 7 天,模型组及给药组血肌酐水平恢复正常(Benazepril 10mg/kg 剂量组血肌酐水平低于正常水平)。但模型组血尿素氮水平仍显著高于阴性对照组, Mollolide A 0.625mg/kg、1.25mg/kg 剂量组可降低血尿素氮水平,强于阳性药。

[0007] 实验结果表明, Mollolide A 对顺铂造成的小鼠肾损伤有一定的保护作用,作用与阳性对照药 Benazepril 相当。

[0008] 所述化合物 Mollolide A 结构如式(I)所示:

[0009]



[0010] 式(I)

[0011] 本发明涉及的 Mollolide A 在制备预防、治疗肾功能不全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,而且其对于肾功能不全治疗活性强,具备突出的实质性特点,同时用于肾功能不全的防治显然具有显著的进步。

[0012] 术语:BUN:尿素氮

[0013] Cre:肌酐

具体实施方式

[0014] 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。

[0015] 本发明所涉及化合物 Mollolide A 的制备方法参见文献(Yong Li, et al., Mollolide A, a Diterpenoid with a New1,10:2,3-Disecograyanane Skeleton from the Roots of Rhododendron molle Organic Letters, 2013, 15(12):3074-3077.),按照上述方法制备化合物 Mollolide A。

[0016] 实施例1:本发明所涉及化合物 Mollolide A 片剂的制备:

[0017] 取5克化合物 Mollolide A 加入糊精195克,混匀,常规压片制成1000片。

[0018] 实施例2:本发明所涉及化合物 Mollolide A 胶囊剂的制备:

[0019] 取5克化合物 Mollolide A 加入淀粉195克,混匀,装胶囊制成1000粒。

[0020] 下面通过药效学实验来进一步说明其药物活性。

[0021] 实验例1:Mollolide A 对小鼠急性肾损伤模型的影响研究

[0022] 1、顺铂所致小鼠急性肾损伤模型的建立:取雄性昆明KM小鼠,16~18g,按体重随机分为溶剂对照组和顺铂模型组、给药组,共6组,每组8只。对照组腹腔注射生理盐水,顺铂以生理盐水溶解,腹腔注射,按7mg/kg注射给药。本发明化合物于注射顺铂前2天开始口服给药,每天一次,共给药五次;阳性对照药苯那普利 Benazepril (K),在注射顺铂时同时口服给药,每天一次,共给药三次(在注射顺铂前2天开始给药的效果不及同时给药,给药五次的效果不及三次),以上各给药体积均为0.4ml/20g。注射顺铂后第3天眼球取血,用试剂盒检测血清BUN、Cre,并称体重。

[0023] 2、研究结果

[0024] 表1 Mollolide A 对顺铂造成的小鼠肾损伤的保护作用(造模后3天)

[0025]

样品	浓度 (mg/kg)	Cre(mg/dL)	Bun(mg/dL)
阳性对照组		6.82 ± 2.56	19.22 ± 2.56
顺铂	7	14.47 ± 65.38	53.45 ± 14.87
K+顺铂	$5.0 \times 3 + 7$	9.61 ± 2.37	$26.57 \pm 8.35^*$
	$10.0 \times 3 + 7$	9.82 ± 7.54	$35.21 \pm 9.52^*$
Mollolide A+顺铂	$0.625 \times 3 + 7$	10.45 ± 5.58	24.46 ± 7.39
	$1.25 \times 3 + 7$	$9.22 \pm 4.25^*$	$36.54 \pm 5.71^*$

[0026] *P<0.05, 与模型组比较

[0027] 上述实验结果表明,在造模后3天,模型组血清结果、尿素氮显著升高, Mollolide A1.25mg/kg 剂量组能降低血肌酐、尿素氮水平,作用与阳性药 Benazepril10mg/kg 剂量组的作用相当。

[0028] 结论:Mollolide A对顺铂造成的小鼠肾损伤有一定的保护作用,作用与阳性对照药 Benazepril 相当,可以用来制备预防、治疗肾功能不全药物。