

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07C215 / 58

A61K 31 / 135



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93116246.7

[45]授权公告日 1998 年 10 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1040319C

[22]申请日 93.7.1 [24]颁证日 98.7.24

[21]申请号 93116246.7

[30]优先权

[32]92.7.1 [33]JP[31]174087 / 92

[32]92.8.6 [33]JP[31]210482 / 92

[73]专利权人 明治制果株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 山崎直毅 福田芳正 柴崎义明

新里铁太郎 小杉功 吉冈新

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 吴大建

审查员 42 11

权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图页数 5 页

[54]发明名称 (一)-羟苄羟麻黄碱

[57]摘要

本发明揭示了实质上不含 (+) -异构体的 (-) -羟苄羟麻黄碱, 即 (-) -赤型-1-(P-羟苯基)-2-[2-(P-羟苯基)乙氨基]-1-丙醇或者其盐。该化合物与 (±) -羟苄羟麻黄碱以及 (+) -羟苄羟麻黄碱比较, 其子宫收缩抑制作用强, 而且在毒性方面和这些相同, 因此可以用作安全性高的, 先兆流产的治疗剂以及月经失调症治疗剂。

权 利 要 求 书

1.实质上不含有(+) - 体的(-) - 赤型 - 1 - (P - 羟苯基) - 2 - [2 - (P - 羟苯基) 乙氨基] - 1 - 丙醇或者其盐。

2.一种先兆早产及先兆流产治疗剂, 含有权利要求 1 中记载的化合物作为有效成分。

3.一种月经失调症治疗剂, 含有权利要求 1 中记载的化合物作为有效成分。

4.权利要求 1 记载的化合物作为制造治先兆早产及先兆流产病药的应用。

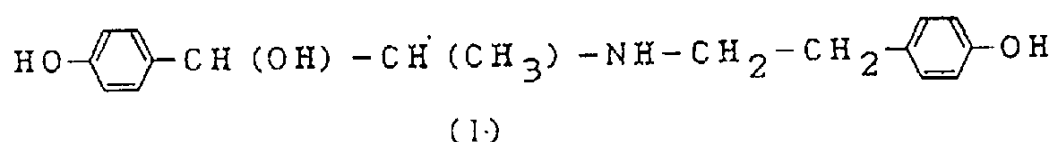
5.权利要求 1 记载的化合物作为制造治月经失调症药的应用。

说明书

(-)-羟苄羟麻黄碱

本发明涉及在治疗先兆早产和先兆流产，以及治疗月经失调症方面有效的，新的旋光性羟苄羟麻黄碱化合物。

已经知道，以下面式 (I) 表示的羟苄羟麻黄碱 (Ritodrine) ((±)-赤型-1-(p-羟苯基)-2-[2-(p-羟苯基)乙氨基]-1-丙醇，对由于抑制子宫收缩，防止早产是有效的 (参照特公昭 43-10139 号、特公昭 45-21810 号、特公昭 45-22732 号公报)。



在羟苄羟麻黄碱的结构中，在 1 位和 2 位有不对称碳原子，所以预测在赤型体和苏型体中分别存在 (-) 异构体和 (+) 异构体的二种异构体。但是，羟苄羟麻黄碱是赤型体的外消旋体 ((±) 体，比旋光度 $[\alpha]_D^{25} 0^\circ$)，而分别得到 (-) 体的 (+) 体异构体的方法尚未一般化，因而要得到旋光性的羟苄羟麻黄碱是不容易的。

因此，在效力方面哪种异构体更大，而且在与付作用有关方面尚不清楚，还未能进行研究。由于羟苄羟麻黄碱有增加心率的付作用，因而研究异构体的性质，并探索其作为药物的可能性，仍作为课题而

遗留下来。

因此，本发明的目的在于提供一种治疗先兆早产及先兆流产以及治疗月经失调症方面有用的，旋光性的羟苄羟麻黄碱化合物。

本发明者们为获得纯粹的各个异构体而进行了研究。在特公昭 43-10139 号中记载了外消旋体是用通常使用的方法，通过分步结晶可以分离，但没有实施例，而且也没有报导已被分离的情况。

本发明者们通过选择性结晶化法，以形成各种盐而进行分离的方法，为达到目的分别进行了研究，但没能解决。

但是，对于用旋光体性柱型色层分离方法进行研究结果，意外地发现，从许多光学柱型色谱中可以选择一种，并用某种溶剂体系能够得到互相不含另一种异构体的状态的二种异构体。

另外，本发明者们确立了立体选择性地合成这些异构体的方法。

因此，根据本发明可以提供一种治疗先兆早产及先兆流产以及治疗月经失调症方面有用的，实质上不含有 (+) - 异构体的纯粹的 (-) - 羟苄羟麻黄碱，即 (-) - 赤型 - 1 - (P - 羟苯基) - 2 - [2 - (P - 羟苯基) 乙氨基] - 1 - 丙醇或者其盐。

根据本发明，还提供将 (-) - 羟苄羟麻黄碱为有效成分的药物组合物。

根据本发明，进一步提供以投给有效量的 (-) - 羟苄羟麻黄碱而治疗先兆早产及先兆流产的方法，以及治疗月经失调症的方法。

图 1 是表示对于白鼠子宫的催产素收缩的 (±) - 羟苄羟麻黄碱、(+)-羟苄羟麻黄碱以及 (-) - 羟苄羟麻黄碱的浓度与抑制率 (%) 之间关系的曲线。

图 2 是表示对于活体内子宫的催产素收缩的 (±) - 羟苄羟麻黄

碱、(+) - 羟苄羟麻黄碱以及(-) - 羟苄羟麻黄碱的浓度与对于紧张度的抑制率(%)之间关系的曲线。

图 3 是表示对于活体内子宫催产素收缩的(±) - 羟苄羟麻黄碱、(+) - 羟苄羟麻黄碱以及(-) - 羟苄羟麻黄碱的浓度和对于自动运动频率的抑制率(%)之间关系的曲线。

图 4 是表示对于活体内子宫催产素收缩的(±) - 羟苄羟麻黄碱、(+) - 羟苄羟麻黄碱以及(-) - 羟苄羟麻黄碱的浓度和振幅之间关系的曲线。

图 5 是表示对于豚鼠气管平滑肌的(±) - 羟苄羟麻黄碱、(+) - 羟苄羟麻黄碱及(-) - 羟苄羟麻黄碱的浓度和松弛率(%)之间关系的曲线。

(-) - 羟苄羟麻黄碱

在本说明书中, 将(±) - 羟苄羟麻黄碱记载为(±) - 体或者有时只记载为羟苄羟麻黄碱, 将(-) - 羟苄羟麻黄碱记载为(-) - 体或者有时记载(-) - 异构体, 而将(+) - 羟苄羟麻黄碱记载为(+) - 体或者有时记载为(+) - 异构体。

(±) - 羟苄羟麻黄碱由于其 β_2 - 刺激作用具有平滑肌松弛作用, 由此用于先兆早产的治疗。但是, 在其作用强度中, (-) - 羟苄羟麻黄碱胜过(±) - 羟苄羟麻黄碱及(+) - 羟苄羟麻黄碱。具体而言, 用以摘除子宫肌的松弛催产素引起的收缩之 50% 所需要的浓度(IC_{50})进行比较时, (-) - 羟苄羟麻黄碱的强度大约为(±) - 羟苄羟麻黄碱的 2.6 倍。另外, (+) - 羟苄羟麻黄碱的作用最弱, 大约为(±) - 羟苄羟麻黄碱的作用强度的 1/15。

另外, 用 IC_{50} 比较, 对于摘除气管肌松弛作用时, (-) - 羟

苄羟麻黄碱仍然为最强，其强度大约为（±）-苄羟麻黄碱的2~3倍。（+）-苄羟麻黄碱的作用在气管肌中最弱，大约为（±）-苄羟麻黄碱作用强度的1/40。

从以上的子宫收缩及气管肌的松弛作用，可以认为，对于平滑肌的松弛作用，（-）-体最强，具有（±）-体的2~3倍作用，而（+）-体的平滑松弛作用最弱，是（±）-体的1/15~1/40。

还有，关于急性毒性方面，（±）-体，（-）-体，（+）-体，哪一种的50%致死量（LD₅₀）都为50mg/Kg以上~100mg/Kg以下。

从平滑肌松弛作用和致死毒性作用的量的比例看，可以认为表现同样的平滑肌松弛作用时的安全性为（-）-体>（±）-体>>（+）-体的顺序。

由以上结果可以认为，如果作为先兆早产的治疗药考虑，对于（-）-苄羟麻黄碱，投给（±）-苄羟麻黄碱的一半以下的量时，可以确保其有效性，而毒性减半。由此观点，（-）-苄羟麻黄碱可以用作付作用少的先兆早产的治疗药。

根据本发明的（-）-苄羟麻黄碱，由（±）-苄羟麻黄碱通过特定的旋光性色谱柱和用特定的溶剂系而可分离出来。

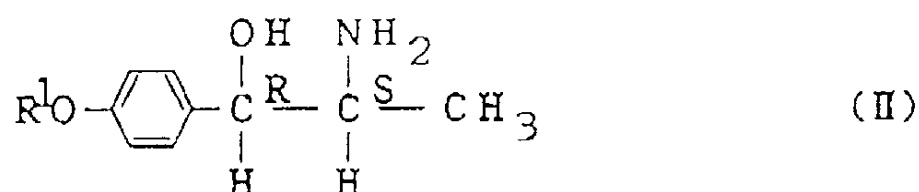
具体叙述旋光性色谱柱和溶剂系的话，作为旋光性色谱柱可以举例为大赛珞克拉尔柱OJ（大赛尔化学工业制），大赛珞克拉尔柱AJ（大赛尔化学工业制）等。

在本发明中使用的溶剂系，可以使用n-己烷，石油醚，二异丙醚，乙醚等醚系溶剂，异丙醇，乙醇等醇类溶剂，水等适当的各种溶剂，根据需要可以添加二乙胺，三乙胺等胺类。

羟苄羟麻黄碱以盐的状态的情况下，通过用三乙胺等有机胺或者氢氧化钠、碳酸氢钠等无机碱进行中和，以形成游离的羟苄羟麻黄碱之后，或者将其盐的原样直接用带有旋光性柱的高速液相色谱（HPLC），也能够分离成二种异构体。

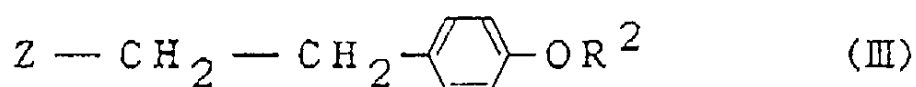
（-）-羟苄羟麻黄碱的立体选择性合成

根据本发明的（-）-羟苄羟麻黄碱，将由下面的通式（II）：



（式中， R^1 表示适当的保护基（例如，苄基，甲氧基甲基，甲氧基乙基，甲基等）或者不受反应影响的基）表示的化合物与

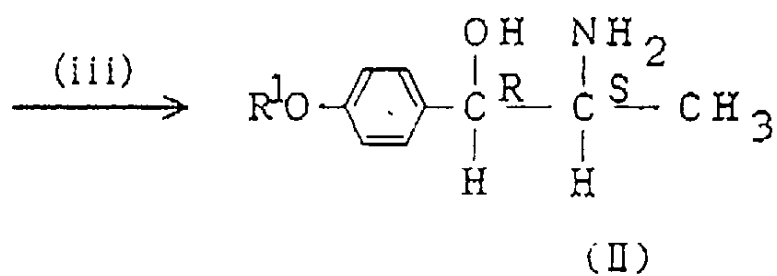
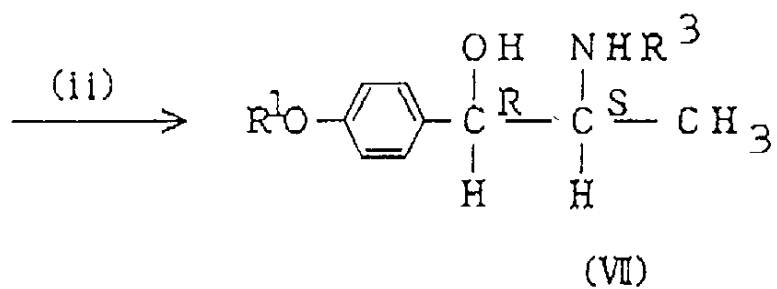
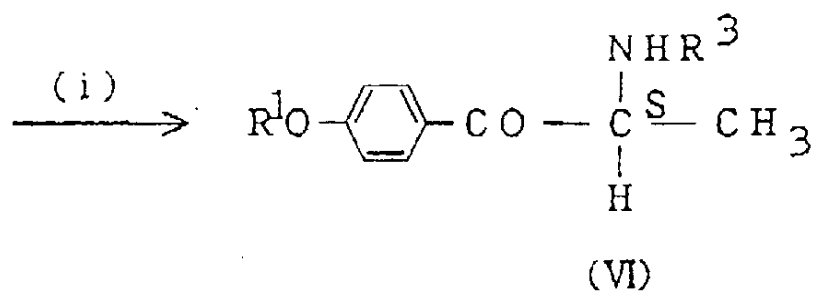
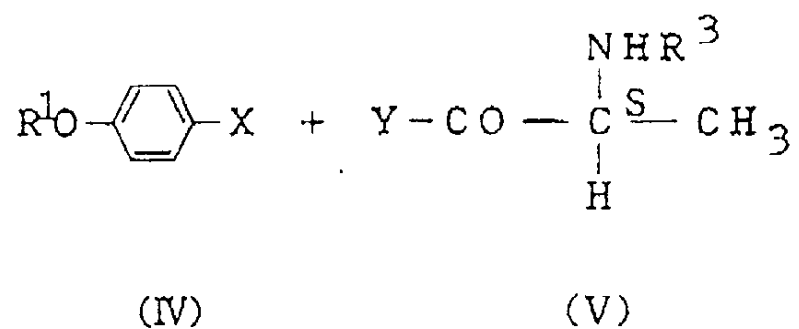
用下面的通式（III）：



（式中， R^2 表示适当的保护基（例如，苄基，甲氧基甲基，甲氧基乙基，甲基等） Z 表示卤素原子或者适当的脱离基（例如，苯磺酰氧基，甲基磺酰氧基等）表示的化合物，在不参与反应的溶剂（例如，乙醚，四氢呋喃，二甲基甲酰胺等）中，在适当的碱（例如，三乙胺，甲醇钠等）存在下，在 $0 \sim 120^\circ\text{C}$ （最好是 $15 \sim 80^\circ\text{C}$ ）的反应温度中使之反应 124 小时（通常为 3 ~ 18 小时），并根据需要除去保护基，进而根据情况使之成为盐（例如，盐酸盐）的方法就可以

得到。

通式 (II) 的化合物，按照下面的流程图可以合成。



(在上式中：

R^1 表示与前面的记载的定义相同；

R^3 表示氨基的保护基(例如，乙氧基羰基、苯磺酰基等)，

X表示活性金属化合物(例如， $-MgBr$ 、锂等)，

Y表示卤素原子，烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基等))。

工序(i)是T. F. buckly III等人的方法(J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 6157)的改进法。即，将式(IV)的化合物与旋光性丙氨酸，即式(V)的化合物，在不参与反应的溶剂(例如，乙醚、四氢呋喃等)中， $-100 \sim 20^\circ C$ (最好是 $-70 \sim 0^\circ C$)的反应温度中使之反应1~8小时(最好是2~6小时)以得到旋光性的，式(VI)的化合物的工序。

工序(ii)是，将式(VI)的化合物，用适当的还原剂(例如，氢化硼钠、二甲基苯基硅烷，钾选择乘波(カリウムセレクトライド)等)，在适当的溶剂(例如，甲醇，乙醇，四氢呋喃)中， $-80 \sim 20^\circ C$ (最好是 $-30 \sim 0^\circ C$)的反应温度，使之反应1~18小时(通常为1~4小时)，以得到式(VII)化合物的工序。

进而工序(iii)是脱除式(VII)的化合物中保护基 R^3 的工序，该脱保护通过在氢氧化钠水-乙醇中进行加热，或者通过还原而可以实施。

本发明的先兆早产及先兆流产的治疗剂或者月经失调症治疗剂，可以通过经口服或者非经口服投给，例如，肌肉注射，皮下注射，静脉内注射等。

作为先兆早产及先兆流产治疗剂而使用的情况下，根据投给对象的状态等而不同，但经口服投给时一般为2~10mg/日。非经口服

投给的情况下也与经口服投给的情况相同，但紧急时有时使用 5 ~ 30 mg/日。

作为月经失调症的治疗剂而使用的情况下也最好与作为先兆早产治疗剂使用的情况相同的量投给。

作为制剂，调制注射剂时，可以使用药品用的可溶解剂。口服剂的情况下，可以调制成片剂，胶囊剂等。

下面根据实施例进一步详细说明本发明，但本发明不限于这些。

实施例 1

(-)-赤型-1-(P-羟苯基)-2-[2-(P-羟苯基)乙氨基]-1-丙醇盐酸盐((+)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐)

将(±)-赤型-1-(P-羟苯基)-2-[2-(P-羟苯基)乙氨基]-1-丙醇盐酸盐((±)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐) 1.2g 溶解于 12ml 水中，并加入碳酸氢钠 3.1mg 放置 20 分钟。此后，加入 36ml 乙醇，过滤不溶物后，除去溶剂进行干燥。用 100ml 乙醇萃取残余物，馏出溶剂。然后将得的残余物溶解在 10ml 乙醇中，并用米利波阿过滤器进行过滤后，进行减压浓缩而得到游离的(±)-羟苄羟麻黄碱。

将得到的(±)-羟苄羟麻黄碱溶解在乙醇中使之成为 50 mg/ml，并用大赛路克拉尔巴克 OJ 柱(250mm×20mm I.D., Lot No. 45-21-20311)，在溶剂系：己烷：异丙醇：二乙胺 = 70 : 30 : 0.1 (V/V/V)，检测波长 278nm，流速 10 ml/min，室温条件下重复进行色层分离，分别收集保持时间 1.6 分和 2.3 分钟的峰值产物。通过浓缩 2.3 分钟的物质，得到了(-)-赤型-1-(P-羟苯基)-2-[2-(P-羟苯基)乙

氨基]-1-丙醇((+)-羟苄羟麻黄碱。

将得到的(+)-羟苄羟麻黄碱，通过加入等摩尔的盐酸而制成(+)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐，在与分离时相同的条件下，用大赛路克拉尔巴克OJ柱(250mm×0.46mm)进行分析时，它是一种其(+)-体的含量为0.1%以下的(-)-体。所得的(-)-体的比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ (0.32, 乙醇)为-13.7°。

实施例 2

(a)(S)-2-乙氧基羰基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-1-丙酮

将由L-N-乙氧基羰基丙氨酸(4.98g)得到的酰氯化物的醚溶液(100ml)冷却至70℃，并用4-甲氧基苯基溴化镁溶液(4-甲氧基苯基溴化物(11.575g)得到的醚溶液100ml)在1小时时间缓慢滴定后，在-70℃搅拌4小时，之后慢慢升温至-20℃，再次使其为-70℃之后，加入乙酸乙酯100ml和水50ml。此后，加入5N盐酸10ml，分液出乙酸乙酯层之后，进行干燥，减压浓缩。将所得的油状物质，用硅胶色谱法(n-己烷-乙酸乙酯(4:1))进行精制，得到油状的标题化合物3.84g。

^1H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH₃), 1.41 (3H, d, J = 7.2 Hz, CH₃), 3.87 (3H, s, OCH₃), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz, CH₂), 5.28 (1H, t, J = 7.2 Hz, CH), 5.82 (1H, br s, NH), 6.96 (2H, d, J

δ 8.9 Hz, Ar), 7.96 (2 H, d, $J = 8.9$ Hz, Ar);

质谱, m/z 251 (M^+).

(b) (1R, 2S) - 2-乙氧基羰基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-1-丙醇

将上述(a)中得到的丙醇衍生物(4.63g)溶解于100ml甲醇中,在冰冷下慢慢添加氢化硼化钠(1.05g)。在室温下搅拌2小时后,加入乙酸1ml,并减压浓缩。用乙酸乙酯萃取残渣物,水洗后进行干燥,并减压浓缩。将残渣用硅胶色谱法(n -己烷-乙酸乙酯(1:1))进行精制,得到油状的标题化合物2.28g。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.95 (3 H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.21 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 3.64 (1 H, s, OH), 3.77 (3 H, s, OCH_3), 3.94 (1 H, br m, CH), 4.07 (2 H, q, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 4.78 (1 H, s, NH), 5.20 (1 H, br d, $J = 8.1$ Hz, CH), 6.84 (2 H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar), 7.24 (2 H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar);

质谱, m/z 253 (M^+).

(c) (1R, 2S) - 2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)-1-丙醇

将上述 (b) 的氨基保护体 (1 . 5 0 g) 溶解在含有甲醇 (30 ml) 与氢氧化钾 0 . 6 g 的水溶液 (1 0 ml) 的混合溶液中之后, 加热下回流 1 1 小时。将反应液在减压下浓缩之后, 溶解于乙酸乙酯中, 并水洗后进行浓缩。将残渣用 n - 己烷进行结晶, 得到了标题化合物 8 9 3 mg。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0 . 8 5 (3 H, d, $J = 6 . 4 \text{ Hz}$, CH_3), 2 . 8 3 (1 H, dq, $J = 5 . 2, 6 . 4 \text{ Hz}$, CH), 3 . 7 3 (3 H, s, OCH_3), 4 . 2 3 (1 H, d, $J = 5 . 2 \text{ Hz}$, CH), 6 . 8 6 (2 H, d, $J = 8 . 7 \text{ Hz}$, Ar), 7 . 2 1 (2 H, d, $J = 8 . 7 \text{ Hz}$, Ar);

质谱, m/z 1 8 0 (M^+)。

(d) (1 R, 2 S) - 2 - (4 - 苄氧基苯乙氨基) - 1 - (4 - 甲氧基苯基) - 1 - 丙醇

将在上述 (c) 中得到的化合物 (5 3 0 g) 溶解于二甲基甲酰胺 1 0 ml 中, 并加入 4 - 苄氧基苯乙基溴化物 (9 4 0 mg) 与碳酸钾 (8 1 4 mg), 在室温下反应 2 4 小时, 进而在 5 0 $^{\circ}\text{C}$ 加热 8 小时。将反应液用乙酸乙酯和水萃取, 并干燥乙酸乙酯层之后进行浓缩。将残余物用硅胶色谱法进行精制, 得到标题化合物 3 8 0 mg。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0 . 8 3 (3 H, d, $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, CH_3), 2 . 7 4 (2 H, m, CH_2), 2 . 8 6 (2 H, m, CH), 2 . 9 4 (1 H,

m, CH), 3.77 (3H, s, OCH₃), 4.68 (1H, d, J = 3.7 Hz, CH); 5.03 (2H, s, CH₂), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz, Ar), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz, Ar), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz, Ar), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz, Ar);

质谱, m/z 391 (M⁺).

(e) (1R, 2S) - 2 - (4-羟基苯乙氨基) - 1 - (4-羟基苯基) - 1-丙醇盐酸盐 ((-)-羟苄羟麻黄碱)

将在上述(d)中得到的化合物(1.03g)溶解于二氯甲烷30ml中,并冷却至-25℃之后,加入1N三溴化硼-二氯甲烷溶液(8.5ml)。在-25℃反应30分钟,-5℃反应5小时之后,注入加水100ml。分离二氯甲烷层之后,将水层的pH值调节为6.5。将该水溶液吸附于HP-20多孔树脂中之后,用50%甲醇洗脱,然后一起进行浓缩。将残余物用硅胶色谱法(氯仿-甲醇(3:1 (V/V/V)))进行精制,得到了标题化合物的游离体。所得的游离体中加入水3ml和浓盐酸0.6ml之后,通过冰冻干燥,得到盐酸盐113mg。所得的化合物,其通过旋光性HPLC(克拉尔巴克OJ, n-己烷-异丙醇-二乙胺(75:25:0.1 (V/V/V)))色谱法保持的时间与(-)-羟苄羟麻黄碱一致。

¹H NMR (DMSO) δ 0.97 (3H, d, J = 7.6 Hz, CH₃), 2.92 (2H, m, CH₂), 3.14 (2H, br s, CH₂), 3.31 (1H, br, CH), 5.09 (1H, s), 5.9

5 (1 H, d, J = 4.4 Hz, CH) ; 6.73 (2 H, d, J = 8.7 Hz, Ar) 6.76 (2 H, d, J = 8.7 Hz, Ar), 7.06 (2 H, d, J = 8.7 Hz, Ar), 7.16 (2 H, d, J = 8.7 Hz, Ar) ; $[\alpha]_D^{20} = -13.2^\circ$ (c 0.24, 乙醇)

药理试验 1

对于摘出大鼠子宫肌标本的作用

对雌性Wistar系未经生育非妊娠大鼠打昏头后摘出子宫。将标本保持在 $36 \pm 1^\circ\text{C}$ ，并悬垂于用 95% O_2 + 5% CO_2 混合气体饱和的营养液 (Tyrode液) 注满的马格内斯管内。借助于 isotnic transducer (等渗后的传感器) 测定收缩张力，并记录在复合图表上。当摘出子宫的自动运动稳定了时，投给催产素 $2 \times 10^{-2} \mu\text{g/ml}$ ，此后，在马格内斯管内适当用 (±)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐，(+)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐，(-)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐 ($10^{-7} \sim 10^{-4} \text{M}$)，并观察收缩张力的变化。另外，对催产素收缩子宫的松弛作用是将以催产素的收缩作为 100%，而表示了根据 (±)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐，(+)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐或者 (-)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐引起的作用强度。

结果正如在图 1 中所示那样。(±)体及 (-)体，即使在 10^{-7}M 时也表示松弛作用，随着浓度，其作用变强。(+)体，在 10^{-5}M 时才有作用，松弛催产素收缩的 50% 所需的深度 (IC_{50})，(±)-体时为 3.53×10^{-6} ，(-)-体时为 1.35×10^{-6}

M, 而 (+) 体时为 5.46×10^{-5} M。

药理试验 2

对于活体内子宫运动的作用

用尿烷, α -氯醛糖麻醉雌性Wistar系未经生育非妊娠大鼠, 并在E中线切开腹部后插入聚乙烯制的圆筒。用自动定位器(セルフイン)悬垂子宫角的中央部, 并通过等渗压传感器记录等渗性子宫运动。当子宫运动稳定了的时候, 持续从静脉注入催产素 $50 \text{ m}\mu/\text{Kg}/\text{分}$, 以促进运动。当催产素引起的反应稳定之后, 以静脉投给(±)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐, (+)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐或者(-)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐($0.05 \sim 1.5 \text{ mg}/\text{Kg}$), 此后观察紧张度, 自动运动的频率, 以及振幅的变化。另外, 对于子宫运动各参数的抑制作用是将以由于催产素促进的状态作为100%, 来表示由于(±)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐, (+)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐, 或者(-)-羟苄羟麻黄碱盐酸盐而引起的作用强度。紧张度, 自动运动的频率以及振幅的变化分别示于如图2, 图3以及图4中。(±)-体及(-)-体, 在 $0.05 \text{ mg}/\text{Kg}$ 以上时显示抑制作用, 其作用随着用量而变强。从任何参数来看, (-)-体与相当(±)-体的 $1/2 \sim 1/3$ 浓度显示的作用几乎相同。(+) -体, 在 $1.5 \text{ mg}/\text{Kg}$ 以上时显示作用。要抑制由于催产素而引起的子宫的紧张度亢进的50%所需的浓度(ID_{50}), 在(-)-体时 $0.059 \text{ mg}/\text{Kg}$, (±)-体时 $0.106 \text{ mg}/\text{Kg}$, (+)-体时为 $3.61 \text{ mg}/\text{Kg}$ 。

药理试验 3

对于摘出豚鼠气管肌标本的作用

将体重 $430 \sim 510 \text{ g}$ 的Hartley系豚鼠用乙醚麻醉后, 摘出气

管并按照Aksasul 方法 (A . A Kcasu , Arch , Int . Pharmacodyn, 1 9 5 9 , 1 2 2 , 2 0 1) 制作连锁标本。将标本保持在 27 ± 1 °C, 悬垂于用空气饱和的营养液 (Tyrode液) 来注满的马格纳斯管内, 并通过等渗压传感器在复合图表上进行记录其紧张度。累积的 (±) - 羟苄羟麻黄碱盐酸盐、(+) - 羟苄羟麻黄碱盐酸盐或者 (-) - 羟苄羟麻黄碱盐酸盐, 使之马格纳斯管内的浓度达到 $10^{-8} \sim 10^{-4}$ M。

结果如图 5 所示。(±) - 体, (-) - 体以及 (+) - 体, 都显示随着浓度变化松弛反应。作用强度为 (-) - 体 > (±) - 体 > (+) - 体的顺序。最大松弛作用的 50% 之松弛浓度 (IC₅₀) 为 (-) - 体时为 5.97×10^{-8} M, (±) - 体 时为 1.36×10^{-7} M, (+) - 体时为 5.61×10^{-6} M。

药理试验 4

小白鼠急性毒性试验

对于 I C R 系雄性小白鼠静脉内投给 (±) - 羟苄羟麻黄碱盐酸盐, (+) - 羟苄羟麻黄碱盐酸盐或者 (-) - 羟苄羟麻黄碱盐酸盐 40 ~ 100 mg/Kg, 并研究各自的死亡率。

结果如表 1 所示

表 1

小白鼠急性毒性试验 (静注)

旋光体	投 给 量 (mg/Kg)							L D ₅₀
	40	50	60	70	80	90	100	(安全界限)
(-) 体	0/5	1/5	3/5	3/5	3/5	5/5	-	64 (53~76)
(±) 体	-	0/5	0/5	1/5	2/5	4/5	4/5	83 (73~95)
(+) 体	-	0/5	1/5	2/5	4/5	5/5	-	70 (62~79)

药理试验 5

对于血管透过性作用

用Hartley系豚鼠3只。向除去毛的背部皮内投给(±)-羟苯羟麻黄碱盐酸, (+)-羟苯羟麻黄碱盐酸, 或者(-)-羟苯羟麻黄碱盐酸盐 $10^{-2} \sim 10^{-3} \text{ g/ml}$ 。此后立即静脉投给1% Evansblue液1ml。30分钟后将动物以过量投给戊巴比妥钠而进行麻醉下放血致死, 剥离皮肤, 从皮肤内观察被验物质在皮内投给部位的色素沉积程度, 并将色素斑的大小(长径+短径/2)为5mm以上时判断为阴性。

结果如表2所示。

表 2

豚鼠血管透过性试验

旋光体	浓度%			
	0 . 0 0 1	0 . 0 1	0 . 1	1
(-) 体	0 / 3	1 / 3	2 / 3	3 / 3
(±) 体	0 / 3	0 / 3	3 / 3	3 / 3
(+) 体	0 / 3	1 / 3	3 / 3	—

说明书附图

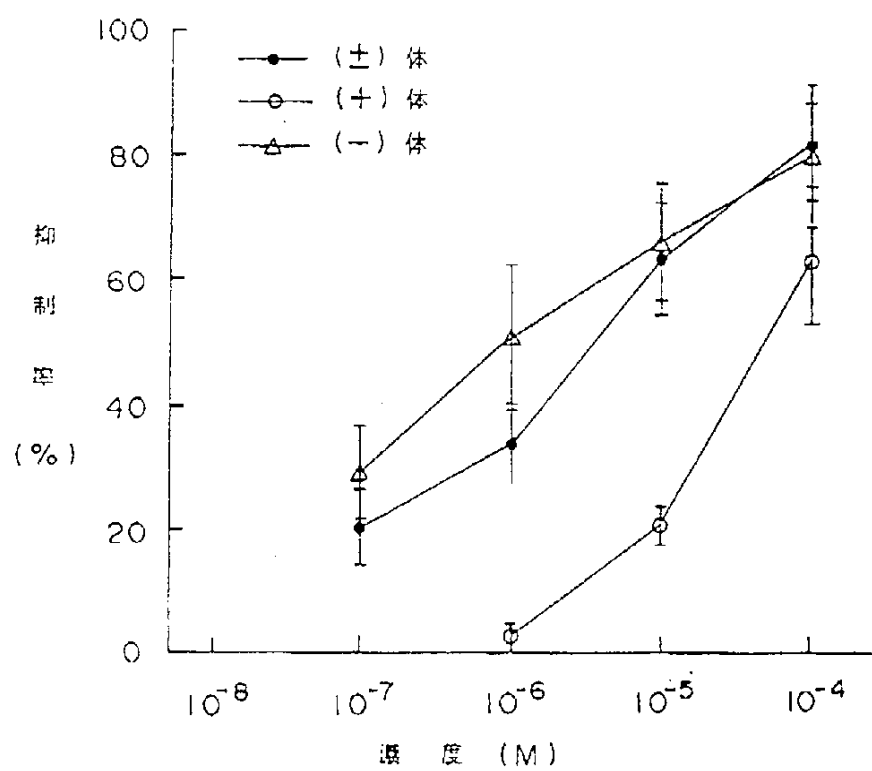


图. 1

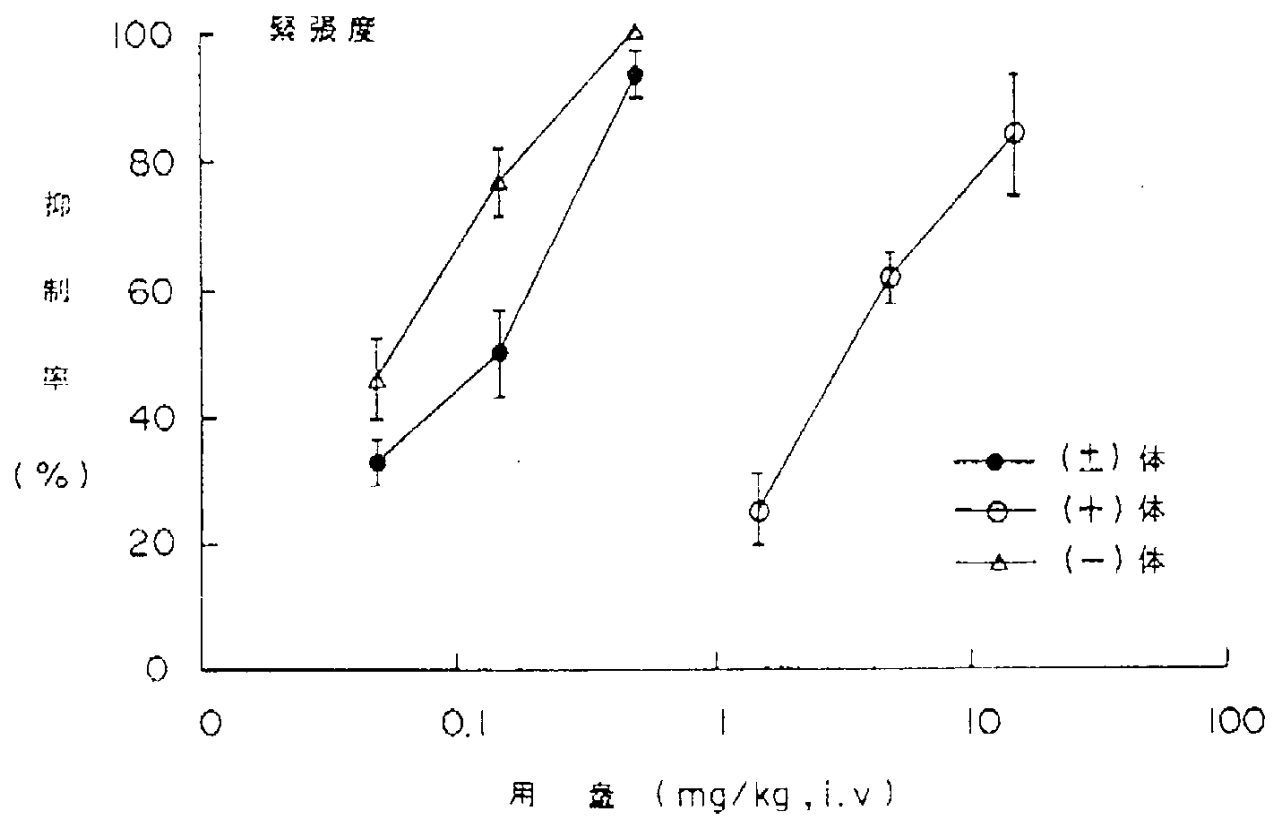


图. 2

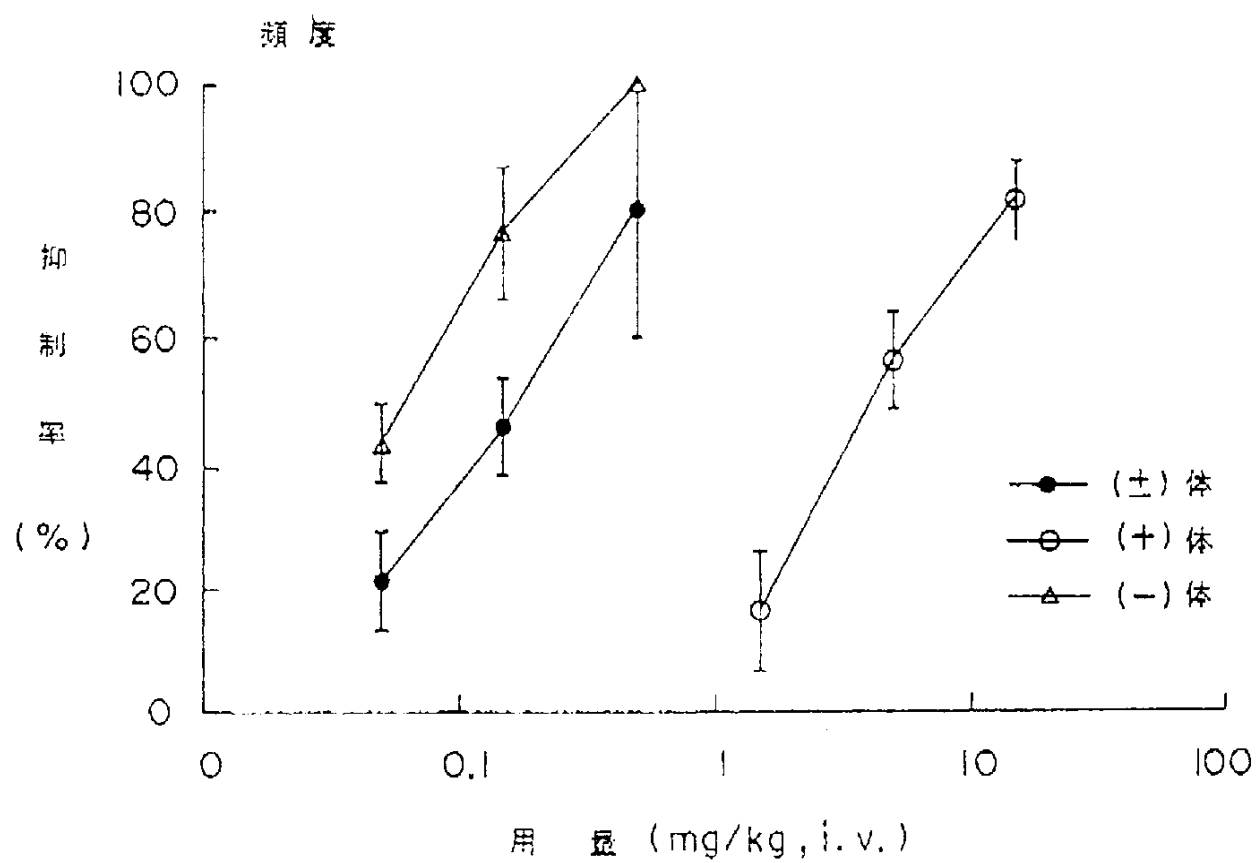


图. 3

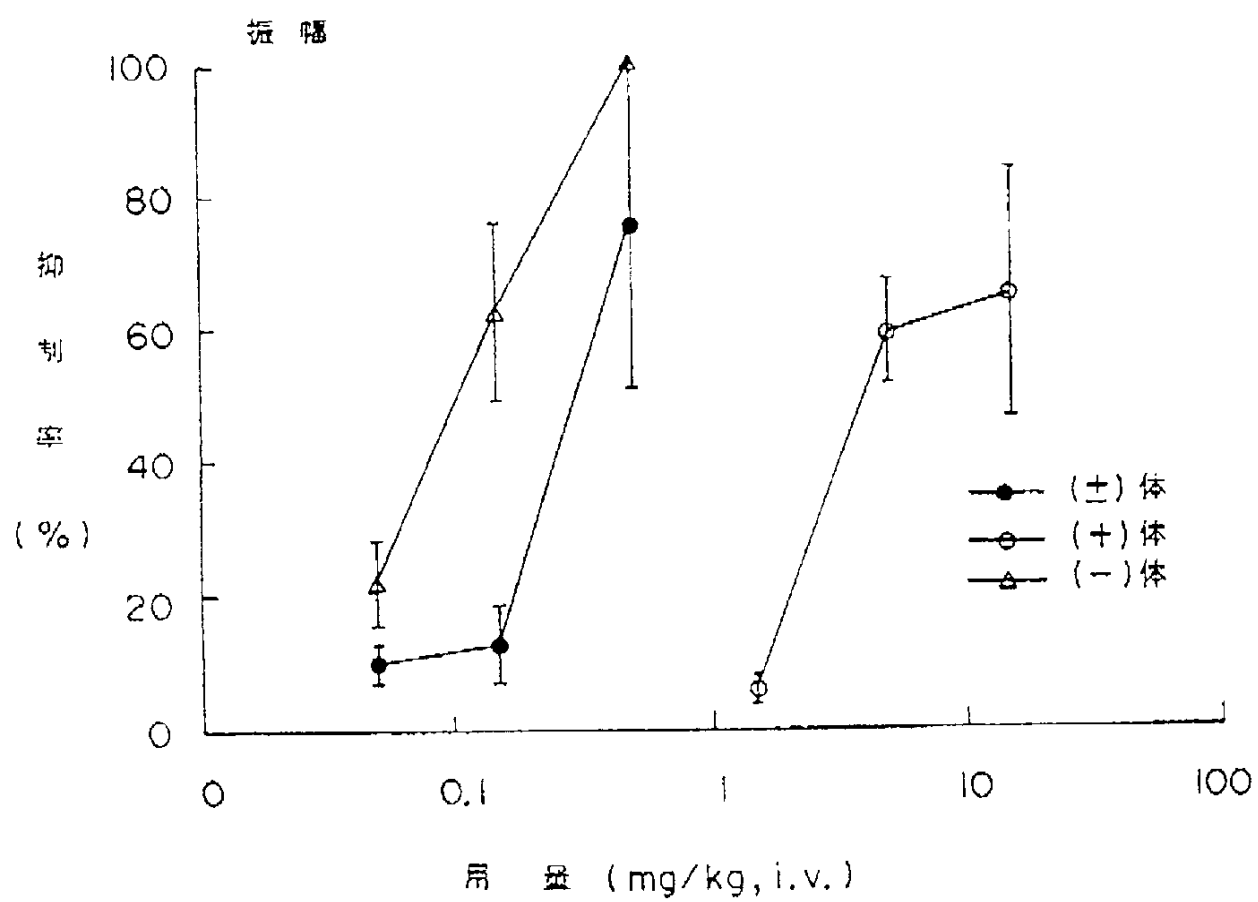


图. 4

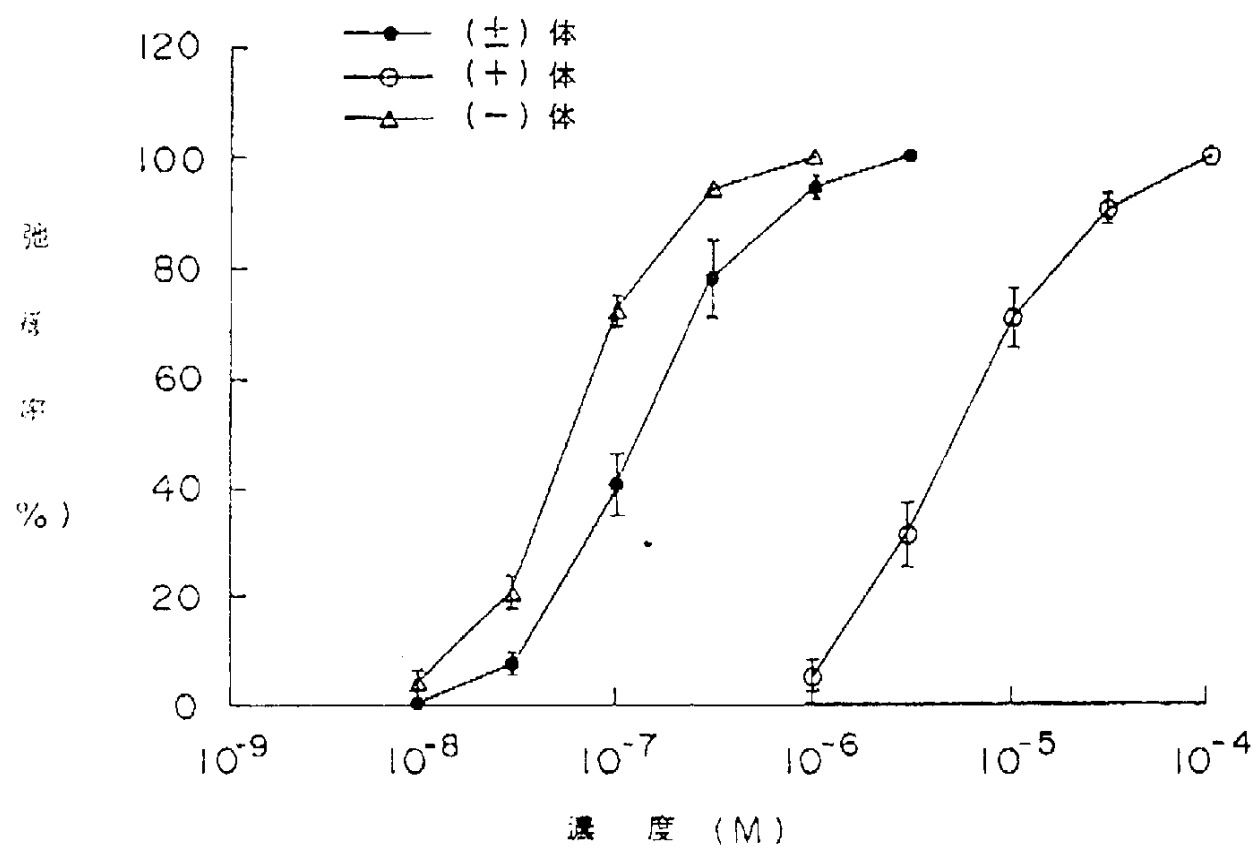


图. 5