



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101899081 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 05

(21) 申请号 200910027345. 5

(22) 申请日 2009. 05. 31

(73) 专利权人 江苏正大天晴药业股份有限公司
地址 222006 江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号

(72) 发明人 张爱明 张喜全 夏春光 徐宏江
王衡奇

(51) Int. Cl.

C07J 63/00 (2006. 01)

C07J 75/00 (2006. 01)

A61K 31/56 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 1/16 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101062937 A, 2007. 10. 31, 权利要求书,
说明书背景技术.

JP 59172420 A, 1984. 09. 29, 全文, 尤其是说
明书第 1-2 页和实施例 1-6.

刘文丛等. 水热法合成甘草次酸甲酯的研
究. 《东北师大学报(自然科学版)》. 2007, 第 39

卷(第 4 期), 154-156 页.

彭子模. 甘草次酸及其衍生物的研究现状和
展望. 《中医药学报》. 1998, (第 1 期), 32-35 页,
参见 2.6 节.

TERASAWA, T. 等. Glycyrrhetic acid
derivatives as potent inhibitors of Na⁺,
K⁺-ATPase. Synthesis and structure-activity
relationships. 《Eur. J. Med. Chem.》. 1992,
第 27 卷(第 4 期), 345-351 页, 参见第 346 页右
栏第 3 段, 第 350 页化合物 13a 和 27a.

审查员 徐赤

权利要求书 1 页 说明书 8 页

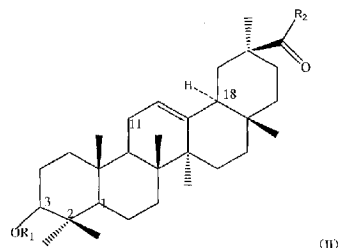
(54) 发明名称

甘草次酸酯类衍生物合成方法以及脱氧甘草
次酸酯化合物

(57) 摘要

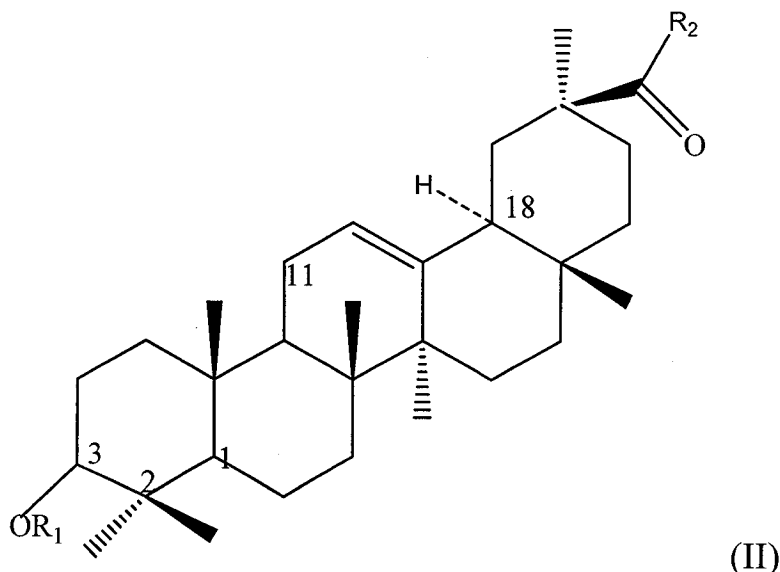
本发明涉及一种式 II 化合物, 11-脱氧-18 α
甘草次酸衍生物, 及其在治疗肝损伤和抗炎等领
域的应用, 本发明涉及甘草次酸酯衍生物的制备

方法。



(II)

1. 如式 (II) 的 11- 脱氧 -18 α 甘草次酸衍生物,

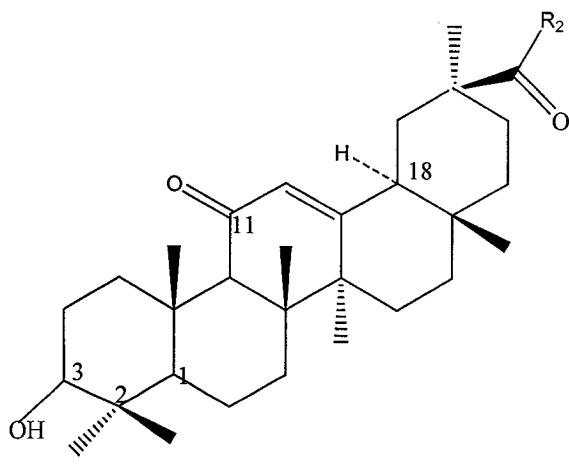


其中 R_1 为 H、直链或支链的 C_1 - C_{18} 烷基甲酰基、直链或支链的 C_1 - C_{18} 烯基甲酰基或芳基甲酰基; R_2 为乙氧基, 18 位为 α 构型。

2. 权利要求 1 化合物, 其中 R_1 为 H、直链或支链的 C_1 - C_6 烷基甲酰基、直链或支链的 C_1 - C_6 烯基甲酰基。

3. 权利要求 1 所述的化合物为 11- 脱氧 -18 α - 甘草次酸乙酯。

4. 权利要求 1 化合物的制备方法, 包括在有机溶剂中将 18 位为 α 构型的式 I 化合物 11 位脱氧还原, 根据需要再进行 3 位羟基的酯化, 式 I 化合物如下所示:



其中 R_2 为乙氧基。

5. 权利要求 4 的制备方法, 其中还原方法为克莱门森还原法或催化氢化法。

6. 一种药物组合物, 其中以至少一种权利要求 1-3 化合物为活性成分, 还包括一种或多种药学上可接受的载体。

7. 权利要求 1-3 任一所述的化合物在制备治疗抗炎药物中的用途。

8. 权利要求 6 的组合物在制备抗炎药物中的用途。

9. 权利要求 1-3 任一所述的化合物在制备治疗肝损伤药物中的用途。

10. 权利要求 6 的组合物在制备治疗肝损伤药物中的用途。

甘草次酸酯类衍生物合成方法以及脱氧甘草次酸酯化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种利用甘草酸直接合成甘草次酸酯的方法,涉及 11- 脱氧 -18 α 甘草次酸酯化合物,其制备方法,及其在治疗肝损伤和抗炎等领域的应用。

背景技术

[0002] 甘草为豆科植物甘草的根及茎,其主要药理学活性物质是甘草酸 (glycyrrhizic acid) 及其糖苷配基甘草次酸 (glycyrrhetic acid)。现代研究表明甘草次酸具有抗炎、抗溃疡、抗病毒 (肝炎病毒、艾滋病毒等)、降血脂、防治肿瘤等多方面作用。

[0003] 甘草次酸在结构上同氢化可的松类似,许多临床试验证明了甘草次酸的具有抗炎有效性。Zakirov 研究发现 3- 氨基 -11- 脱氧甘草次酸对各类动物的无菌性关节炎表现出明显的抗炎活性。Toyoshima 等制备出 11- 脱氧甘草次酸顺丁烯二酸酯及其盐,作为抗炎剂,亦可作为抗溃疡剂和免疫调节剂,参见 US4448788。有文献报道,甘草酸的盐例如甘草酸钠具有抗炎的作用。

[0004] 1946 年 Revers 最早报导了甘草的抗溃疡作用。科研工作者合成了甘草次酸琥珀酸半酯二钠盐,并发现其对胃溃疡的治愈作用。1972 年法国的 Demande 研究发现 3- 乙酰基 -18 β - 甘草次酸及其铝盐用于治疗十二指肠溃疡、胃溃疡,疗效明显。此外,11- 脱氧甘草次酸酰胺、3- 氧 - 乙酰基甘草次酸酰胺等对溃疡病的治疗效果也非常引人注目。1985 年日本的 Takizawa 等研究发现,甘草次酸对鼠类皮肤瘤的增生有抑制用。

[0005] 但甘草次酸及其衍生物因为具有醛固醇 (DCA) 活性,临床使用上常伴有副作用,例如甘草次酸制剂生胃酮钠会导致水钠潴留、高血压和低钾碱性中毒。John S. Baran 等发现 11- 脱氧甘草次酸基本上没有醛固醇活性,也就没有上述的副作用。为了克服或减轻这些副作用以及改善甘草次酸的溶解性、吸收性和有利于制成合适的制剂类型,国内、外的学者对甘草次酸进行了修饰和改造,合成了一系列的甘草次酸衍生物。

[0006] 在合成甘草次酸衍生物时,主要通过甘草酸制备甘草次酸,然后对甘草次酸的结构进行化学修饰和改造。有文献报道了一种以甘草酸为前体用水热法合成甘草次酸甲酯的方法 (刘文丛,罗云清等,水热法合成甘草次酸甲酯的研究,东北师大学报:自然科学版,2007,39(4):154-156。),但该方法需要在高温、高压下进行,反应时间较长,对设备要求高,不适宜工业化生产。发明人发现了甘草酸或其盐类衍生物直接制得甘草次酸酯类衍生物的简便方法,只一步反应,不需要先得到甘草次酸,再进行修饰,该方法使用的温度低,无需高压,而且收率高,成本低,适宜于工业化生产。

[0007] 本发明人在简单合成了甘草次酸酯衍生物的基础上,进一步获得了 11 位脱氧的甘草次酸酯衍生物,尤其是 18 α 甘草次酸酯衍生物,具体为 11- 脱氧 -18 α 甘草次酸衍生物,这些衍生物具有抗炎、抗溃疡活性,具有治疗肝损伤的活性。并且副作用降低,脂溶性好,人体吸收利用度高。

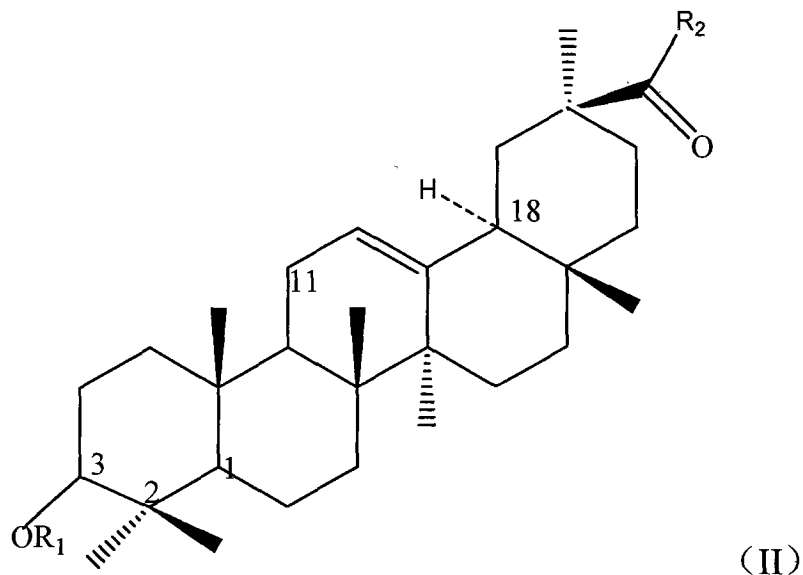
发明内容

[0008] 本发明涉及一种式 II 化合物, 11- 脱氧甘草次酸衍生物, 及其在治疗肝损伤和抗炎等领域的应用, 涉及 11- 脱氧甘草次酸衍生物的制备方法, 以及和药物载体混合形成的组合物。

[0009] 本发明另一方面涉及一种甘草次酸酯类衍生物式 I 化合物的合成方法。

[0010] 本发明涉及的式 II 化合物如下:

[0011]



[0012] 其中 R_1 为 H、直链或支链的 (C_1-C_{18}) 烷基甲酰基、直链或支链的 (C_1-C_{18}) 烯基甲酰基或芳基甲酰基; R_2 为直链或支链的 (C_1-C_{18}) 烷氧基或芳氧基, 18 位为 α 构型或 β 构型。

[0013] 其中 R_1 优选为 H、直链或支链的 (C_1-C_6) 烷基甲酰基、直链或支链的 (C_1-C_6) 烯基甲酰基; R_1 更优选为 H;

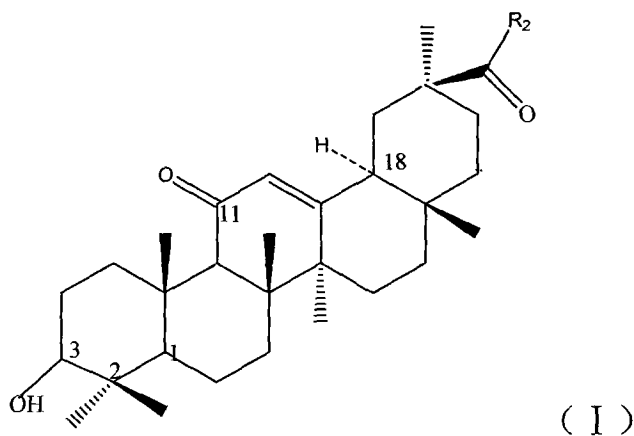
[0014] R_2 优选为直链或支链的 (C_1-C_6) 烷氧基; R_2 更优选为乙氧基;

[0015] 18 位优选为 α 构型;

[0016] 优选的化合物为 11- 脱氧 -18 α - 甘草次酸乙酯。

[0017] 合成方法: 将下述的式 I 化合物 11 位进行脱氧还原得到相应的 R_1 为氢的式 II 化合物, 根据需要再将 3 位羟基酯化, 得到相应的式 II 化合物。

[0018]



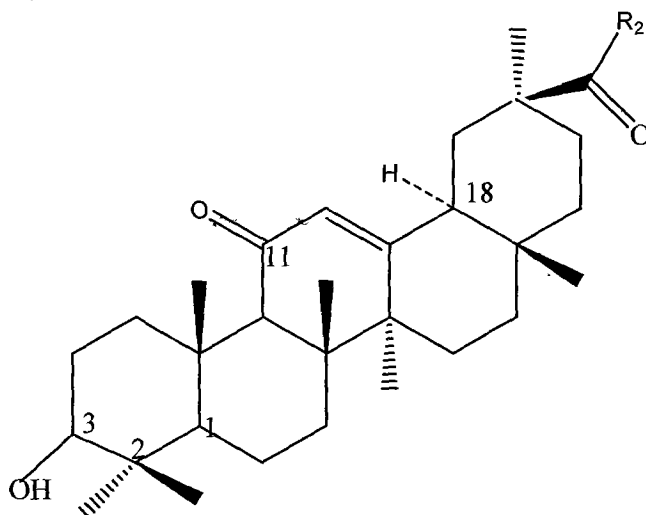
[0019] 上述的式 I 化合物, 其中 R_2 为直链或支链的 (C_1-C_{18}) 烷氧基或芳氧基, 18 位为 α 或 β 构型。

[0020] 常见的还原方法包括但不限于克莱门森 (Clemmensen) 还原法、催化氢化法等方法,即使用锌汞齐和盐酸将 11 位的羰基还原为亚甲基,使用的溶剂可以为四氢呋喃、1,4- 二氧六环等;催化氢化法可以使用常用的催化剂例如铂、钯或它们的氧化物,氢化反应的溶剂例如可以为甲醇、乙醇、二噁烷、四氢呋喃等。羟基酯化可以使用羧酸或羧酸酐进行反应,反应在惰性有机溶剂例如二噁烷、四氢呋喃中进行,根据使用的羧酸或羧酸酐来选择反应的温度。

[0021] 式 I 化合物可以购买得到或者通过下面的方法制备得到。

[0022] 合成如下式 I 的方法包括:

[0023]



(I)

[0024] R^2 定义同上

[0025] 用烷基醇或芳醇 (R_2H) 与甘草酸、甘草酸盐、或甘草酸衍生物接触,在酰氯或浓硫酸等脱水剂存在下,制得式 I 的甘草次酸酯化合物。其中甘草酸盐可以列举的为钾、钠、铵、钙、镁盐。

[0026] 甘草酸、甘草酸盐或甘草酸衍生物可以直接购买得到或通过从甘草中提取得到甘草酸,再成盐或成衍生物。其中 18 α 的甘草酸通过 ZL02111693.8 的方法将天然的甘草酸碱催化异构化得到。

[0027] 其中酰氯可以为草酰氯、乙酰氯或磺酰氯等,其中磺酰氯可以为甲磺酰氯、苯磺酰氯或对甲苯磺酰氯等。其中每 1 摩尔甘草酸、甘草酸盐、或甘草酸衍生物需要酰氯的用量为 1-20 摩尔,浓硫酸的用量为 0.5-10 摩尔,优选酰氯的用量为 3-5 摩尔,浓硫酸的用量优选为 0.5-5 摩尔。

[0028] 合成甘草次酸酯式 I 的方法中,反应在溶剂中进行,或以参加反应的醇为溶剂,反应溶剂为能溶解甘草酸的溶剂,如 N, N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、四氢呋喃等。当烷基醇为低级醇时,优选的是直接以参加反应的醇为溶剂。

[0029] 具体的制备方法例如:将甘草酸、甘草酸盐、或甘草酸衍生物加入无水乙醇中,加入浓硫酸或酰氯,加热回流,冷却,结晶出固体,过滤,用乙醇/水精制,干燥,得标题化合物;将甘草酸或甘草酸盐加入无水甲醇中,加入乙酰氯,加热回流,冷却,结晶出固体,过滤,

用乙醇 / 水精制,干燥,得标题化合物。

[0030] 术语“直链或支链的 (C_1-C_{18}) 烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和的脂肪烃基团,其通过单键与分子的其余部分连接。所述烷基具有 1-18 个碳原子,优选具有 1-6 个碳原子。所述烷基可以是未取代的或是被一个或多个选自卤素和羟基的取代基所取代。未取代的烷基的非限制性实例包括但不限于诸如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔-丁基、正-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-甲基己基等等。

[0031] 术语“直链或支链的 (C_1-C_{18}) 烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的不饱和的脂肪烃基团,其中含有一个不饱和键,其通过单键与其他分子连接。所述烷基具有 1-18 个碳原子,优选具有 1-6 个碳原子。所述烷基可以是未取代的或是被一个或多个选自卤素、羟基或羧基的取代基所取代。未取代的烷基的非限制性实例包括但不限于诸如甲基、乙烯基、丙烯基、丙烯-2-基、正丁烯基、异丁烯基、正戊烯基、2-甲基丁烯基、正己烯基、2-甲基己烯基等等。

[0032] 术语“芳基”是指具有完全共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团,其具有 6-14 个碳原子,优选具有 6-12 个碳原子,最优选具有 6 个碳原子。未取代的芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。芳基可以是未取代的或被选自如下的取代基所取代:烷基、芳基、芳烷基、胺基、卤素和羟基。

[0033] 本发明的式 II 化合物可以以纯的化合物给药,当然一般制备成药物制剂的形式,这些制剂至少包括式 II 化合物中的一种作为活性成分,还包括一种或多种药学上可接受的载体。这些载体因为给药的方式不同而不同。包括本发明化合物的制剂可以局部或全身给药,包括口服、直肠给药、鼻腔给药、舌下给药、皮肤给药、阴道给药等。

[0034] 口服组合物可以是固体、凝胶或液体。固体制剂的实例包括但不限于片剂、胶囊剂、颗粒剂和散装粉剂。这些制剂可以选择地含有粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂和矫味剂等。

[0035] 本发明还提供包含至少一种上述活性成分和兽用载体的兽药组合物,兽药载体可以为向牛、马、羊、猫、狗、兔或其他动物施用的材料,为兽医领域可以接受的与活性成分相容的固体、液体或气体材料,这些兽药组合物可以通过口服、非肠胃途径给药。

[0036] 本发明人通过简单的方法合成了甘草次酸衍生物,尤其是 18α 甘草次酸衍生物,11-脱氧- 18α 甘草次酸衍生物,这些衍生物具有抗炎、抗溃疡活性;可以用于治疗肝损伤、抑制肝细胞坏死,保护肝脏受损,具有治疗肝病的前景。并且副作用降低,脂溶性好,容易吸收,吸收利用度高,相对于甘草甜素和甘草酸二铵生物利用度高,降酶作用明显。

[0037] 实施例 7 表明了本发明化合物具有抗炎的作用。

[0038] 表 1 和表 2 表明本发明的化合物,尤其是优选化合物对 D-GalN 引起的肝损伤有效,能有效抑制血清转氨酶升高,并且优于甘草甜素和甘草酸二铵,尤其是口服效果更好。

[0039] 表 3 和表 4 表明本发明的化合物,尤其是优选化合物对 TAA 引起的肝损伤有效,能有效抑制血清转氨酶升高,并且优于甘草酸二铵,能够抑制肝细胞坏死,并且优于甘草酸二铵。

[0040] 本发明简单的合成方法直接以甘草酸或其衍生物为起始原料,通过简便且高得率的方法得到药效高的甘草次酸酯,从而得到 11 位脱氧的甘草次酸酯。有利于对自然资源甘草的充分利用,减少了资源浪费。

[0041] 下面通过具体的实施例来说明本发明,这些实施例并不用于限定本发明的范围。

具体实施方式

[0042] 实施例 1 18 β -甘草次酸甲酯的合成

[0043] 方法 1、将 18 β -甘草酸 10g 加入 100ml 无水甲醇中,加入 5ml 乙酰氯,加热回流 2 小时,加入 100ml 水,冷却,结晶出固体,过滤,用乙醇/水精制,干燥,得标题化合物。

[0044] 方法 2、将 18 β -甘草酸单铵盐 20g 加入 100ml 无水甲醇中,加入 10ml 乙酰氯,加热回流 2 小时,颜色变褐色,加入 200ml 水,冷却,结晶出固体,过滤,用乙醇/水精制,干燥,得标题化合物,收率 79%。

[0045] IR: $\nu_{\text{as}}(-\text{OH})$ 3387 cm^{-1} , $\nu_{\text{as}}(-\text{COOCH}_3)$ 1725 cm^{-1} , $\nu_{\text{as}}(=\text{O})$ 1657, 1621 cm^{-1} , ν_{as} (A 区) 1387, 1361 cm^{-1} , ν_{as} (B 区) 1322, 1278, 1246 cm^{-1} 。

[0046] 实施例 2 18 α -甘草次酸乙酯的合成

[0047] 方法 1、将 18 α -甘草酸 10g 加入 100ml 无水乙醇中,加入 5ml 乙酰氯,加热回流 2 小时,加入 100ml 水,冷却,结晶出固体,过滤,用 80%乙醇精制,干燥,得标题化合物,收率 85%。

[0048] $^1\text{H-NMR}$: 0.72(s, 3H), 0.81(s, 3H), 1.00(s, 3H), 1.14(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.26(t, 3H), 1.35(s, 3H), 4.14(q, 2H), 5.57(s, 1H)

[0049] $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 14.13, 15.62, 15.94, 16.47, 17.54, 18.49, 20.65, 20.75, 26.65, 27.22, 28.07, 28.40, 31.70, 33.75, 35.45, 35.97, 36.84, 37.60, 39.02, 39.09, 40.37, 42.39, 43.80, 44.89, 54.99, 60.42, 60.66, 78.70, 124.08, 165.64, 178.20, 199.74

[0050] 方法 2、将 18 α -甘草酸 10g 加入 100ml 无水乙醇中,加入 1ml 浓硫酸,加热回流 8 小时,加入 100ml 水,冷却,结晶出固体,过滤,用乙醇/水精制,干燥,得标题化合物,收率 82%。

[0051] 实施例 4 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯的合成

[0052] 将 18 α -甘草次酸乙酯 11g 和 6g 锌粉加入 150ml 1,4-二氧六环中,加入少许水,通入氯化氢气体,搅拌反应 5 个小时。过滤,母液蒸去溶剂,加入 50ml 水和 100ml 乙酸乙酯搅拌,分层,有机层用水洗涤,蒸干,用乙醇/水精制,得 8.6g 白色晶体。

[0053] IR: $\nu_{\text{as}}(-\text{OH})$ 3374 cm^{-1} , $\nu_{\text{as}}(-\text{COOCH}_3)$ 1727 cm^{-1} , ν_{as} (A 区) 1382 cm^{-1} , ν_{as} (B 区) 1300, 1278 cm^{-1} 。

[0054] $^1\text{H-NMR}$: 0.66(s, 3H), 0.79(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.99(s, 3H), 1.00(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.25(t, 3H), 4.12(q, 2H), 5.18(t, 1H)

[0055] $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 14.19, 15.24, 15.69, 15.83, 17.44, 18.30, 20.93, 23.17, 23.17, 26.28, 27.27, 28.14, 28.73, 32.38, 34.15, 34.96, 36.07, 36.86, 38.11, 38.76, 38.86, 39.46, 39.55, 42.70, 43.67, 47.24, 55.31, 60.20, 79.02, 117.55, 142.09, 179.03

[0056] 实施例 5 11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯对 D-Galn 急性肝损伤模型小鼠的治疗作用

[0057] 1、11-脱氧-18 α -甘草次酸乙酯与复方甘草甜素注射液对 ICR 雄性小鼠的 D-Galn 急性肝损伤模型进行治疗比较。

[0058] 试验方法:ICR 雄性小鼠 60 只,随机分成 6 组,每组 10 只:模型组、复方甘草甜素

注射组 (60mg/kg)、复方甘草甜素灌胃组 (240mg/kg)、11- 脱氧 -18 α 甘草次酸乙酯高剂量组 (240mg/kg)、中剂量组 (120mg/kg)、低剂量组 (60mg/kg)。按 10ml/kg 体积每天各组腹腔注射或灌胃给药,连续给药 6 天,模型组灌胃给予等量 0.5% CMC-Na。结果见下表:

[0059] 表 1. 11- 脱氧 -18 α 甘草次酸乙酯对 D-Galn 急性肝损伤模型小鼠的治疗作用
[0060]

组别	剂量 Mg/kg	给药 方式	N	ALT		AST	
				U/ml	抑制率 %	U/ml	抑制率 %
模型组	-	IG	10	2084 $\pm$ 1619		1952 $\pm$ 1644	
复方甘草甜素 注射液	60	IP	10	629 $\pm$ 422*	70	523 $\pm$ 344*	73
11-脱氧-18 α 甘 草次酸乙酯	240	IG	10	896 $\pm$ 734*	57	767 $\pm$ 638*	61
	240	IG	10	311 $\pm$ 256**	85	317 $\pm$ 214**	84
	120	IG	10	474 $\pm$ 345**	77	414 $\pm$ 340**	79
	60	IG	10	833 $\pm$ 564*	60	777 $\pm$ 533*	60

[0062] $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ 相对于模型组

[0063] 2、ICR 雄性小鼠 60 只,随机分成 6 组,每组 10 只:模型组、甘草酸二铵原料组 (240mg/kg)、甘草酸二铵注射液组 (60mg/kg)、11- 脱氧 -18 α 甘草次酸乙酯高剂量组 (240mg/kg)、中剂量 (120mg/kg)、低剂量组 (60mg/kg),连续给药 7 天,模型组 IG 给予等量 0.5% CMC-Na。结果见下表:

[0064] 表 2 11- 脱氧 -18 α 甘草次酸乙酯对 D-Galn 急性肝损伤模型小鼠的治疗作用
[0065]

组别	剂量 mg/kg	给药 方式	N	ALT		AST	
				U/ml	抑制率 %	U/ml	抑制率 %
模型组	-	IG	10	1949 $\pm$ 13 07		1140 $\pm$ 79 9	
甘草酸二铵	60	IP	10	383 $\pm$ 393 **	80	308 $\pm$ 389 **	73
	240	IG	10	993 $\pm$ 479 *	49	566 $\pm$ 291 *	50
11-脱氧-18 α 甘草次酸 乙酯	240	IG	10	372 $\pm$ 440 **	81	266 $\pm$ 192 **	77
	120	IG	10	452 $\pm$ 432 **	77	292 $\pm$ 215 **	74
	60	IG	10	767 $\pm$ 739 *	61	353 $\pm$ 256 **	69

[0066] * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ 相对于模型组

[0067] 实施例 6 11-脱氧-18 α 甘草次酸乙酯对 TAA 急性肝损伤模型小鼠的治疗作用

[0068] 1、ICR 雄性小鼠 50 只,随机分成 5 组,每组 10 只:模型组、甘草酸二铵组 (240mg/kg)、11-脱氧-18 α 甘草次酸乙酯高剂量组 (240mg/kg)、中剂量组 (120mg/kg)、低剂量组 (60mg/kg),模型组 IG 给予等量 0.5% CMC-Na。结果见下表:

[0069] 表 3. 对 TAA 急性肝损伤模型小鼠血清转氨酶的影响

[0070]

组别	剂量 mg/kg	给药 方式	N	ALT		AST	
				U/ml	抑制率%	U/ml	抑制率%
模型组	-	IG	10	2279 $\pm$ 872		1717 $\pm$ 744	
甘草酸二铵	240	IG	10	1568 $\pm$ 721	31	1039 $\pm$ 623*	40
	240	IG	10	992 $\pm$ 558**	56	738 $\pm$ 258**	57
11-脱氧-18 α	120	IG	10	1117 $\pm$ 707**	51	823 $\pm$ 530**	52
甘草次酸乙酯	60	IG	10	1177 $\pm$ 701**	48	940 $\pm$ 582*	45

[0071] *p < 0.05**p < 0.01vs 模型组

[0072] 表 4. 对 TAA 急性肝损伤模型小鼠肝细胞坏死的影响

[0073]

组别	剂量 mg/kg	给药 方式	N	肝细胞坏死分级					平均级数
				0	1	2	3	4	
模型组	-	IG	10	0	1	6	3	0	2.2
甘草酸二铵	240	IG	10	0	7	3	0	0	1.3**
	240	IG	10	1	6	3	0	0	1.2**
11-脱氧-18 α 甘	120	IG	10	1	5	4	0	0	1.3**
草次酸乙酯	60	IG	10	1	4	5	0	0	1.4*

[0074] *p < 0.05**p < 0.01vs 模型组

[0075] 实施例 7 本发明化合物的抗炎作用

[0076] 利用大鼠足跖注射角叉菜胶导致肿胀,观察药物的抗炎作用。

[0077] 其中:

[0078] (1) 实验材料

[0079] 动物:雄性 SD 大鼠,150-180g;

[0080] 致炎剂:角叉菜胶;

[0081] 受试物:用 1% CMC-Na 将 11-脱氧-18 α 甘草次酸乙酯配制成所需浓度;

[0082] 阳性药:吲哚美辛,用 1% CMC-Na 配制成所需浓度;

[0083] (2) 实验方法

[0084] 将大鼠 50 只,随机分为 5 组每组 10 只,分别为模型组、阳性组(施用吲哚美辛 10mg/kg)、受试药物各剂量组(30、60、120mg/kg)。各组动物连续给药 3 天,末次给药前以微量吸管测量法测定给药前大鼠左后足容积。然后分别灌胃给予药物或 CMC-Na,1 小时后用 0.25ml 注射器吸取新鲜配制的角叉菜胶,用 4 号针头注入大鼠左后足拓皮下 0.05ml/爪,然后分别于 1、3、4、5 及 7 小时以同样方法测给药后大鼠左后足容积 2 次,取平均值,以致炎前后足容积差值为肿胀度。

[0085] (3) 统计学处理

[0086] 计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间实验数据的比较采用两样本均数的 t 检验。 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 认为具有统计学显著性意义。

[0087] (4) 实验结果

[0088] 大鼠足跖皮下注射角叉菜胶后 1h 出现明显的肿胀, 由表 5 可知受试药物各剂量组在 4 小时开始可显著抑制角叉菜胶引起的大鼠足肿胀。

[0089] 表 5 化合物对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀度的影响 ($N = 10$)

[0090]

组别	剂量 (mg/kg)	致炎后足跖肿胀度 (ml)				
		1h	3h	4h	5h	7h
模型组	---	0.24±0.10	0.32±0.09	0.49±0.12	0.53±0.11	0.38±0.11
受试 药物	30	0.20±0.10	0.27±0.10	0.33±0.11*	0.39±0.11*	0.27±0.12
	60	0.17±0.08	0.29±0.15	0.37±0.11*	0.37±0.07**	0.29±0.09
	120	0.20±0.05	0.32±0.11	0.34±0.09**	0.42±0.12*	0.28±0.09
吲哚美辛	10	0.13±0.05**	0.17±0.07**	0.24±0.09**	0.22±0.06**	0.16±0.05**

[0091] * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与模型组比较

[0092] (5)、结论

[0093] 本实验结果显示了本发明化合物能够有效抑制角叉菜胶导致的大鼠足肿胀, 减少炎性渗出, 具有显著的抗炎作用。