



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106565641 B

(45)授权公告日 2019.04.02

(21)申请号 201610997814.6

A61P 9/12(2006.01)

(22)申请日 2016.11.14

A61P 9/10(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106565641 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(73)专利权人 中国科学院昆明植物研究所  
地址 650201 云南省昆明市蓝黑路132号

(72)发明人 赵勤实 吴兴德 苏佳 彭丽艳  
邵立东

(74)专利代理机构 昆明协立知识产权代理事务  
所(普通合伙) 53108

代理人 旃习涵

(51)Int.Cl.

C07D 307/46(2006.01)

C07D 493/08(2006.01)

A61K 31/341(2006.01)

A61K 31/357(2006.01)

(56)对比文件

KR 20030013807 A,2003.02.15,第5页.

CN 1326343 A,2001.12.12,全文.

CN 101139331 A,2008.03.12,全文.

CN 104402960 A,2015.03.11,全文.

CN 103804330 A,2014.05.21,全文.

Anna Vuorinen等.Pharmacophore Model Refinement for 11b-Hydroxysteroid Dehydrogenase Inhibitors: Search for Modulators of Intracellular Glucocorticoid Concentrations.《Molecular Informatics》.2013,第33卷(第1期),第15页左栏第1段、第16页左栏第2段、第21页图5.

审查员 袁腊梅

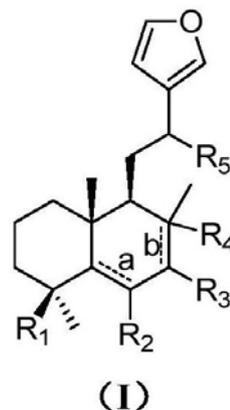
权利要求书1页 说明书12页 附图1页

(54)发明名称

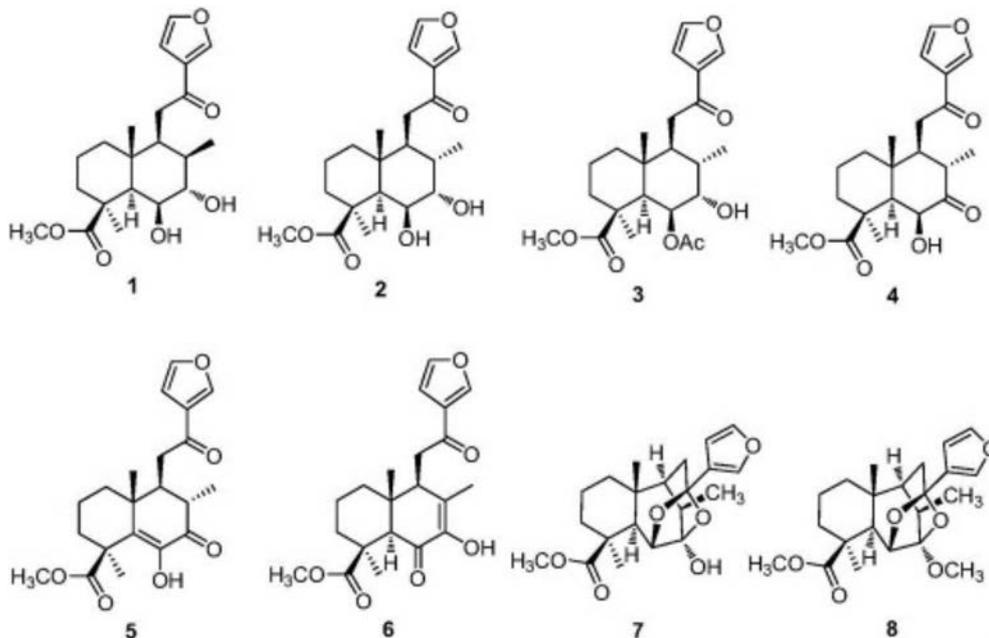
呋喃半日花烷二萜衍生物及其药物组合物  
和其在制药中的应用

(57)摘要

式(I)所示的呋喃半日花烷二萜衍生物和其药用盐,以其为有效成分的药物组合物,其制备方法,以及其在制备预防和治疗高血压和并发的缺血性心血管、脑血管疾病的药物中的应用。药理活性试验证明:本发明的化合物1-8,在30min和1h内对血管均具有很好的舒张作用。与DMSO对照组相比,化合物对KCl预收缩的血管舒张作用(P<0.01)较明显。



1. 如下结构所示的呋喃半日花烷二萜类化合物1-8:



2. 一种药物组合物,其含有治疗有效量的权利要求1所述的呋喃半日花烷二萜类化合物和药学上可接受的载体。

3. 权利要求1所述的呋喃半日花烷二萜类化合物或权利要求2所述的药物组合物在制备治疗或预防高血压的药物中的应用。

4. 权利要求1所述的呋喃半日花烷二萜类化合物或权利要求2所述的药物组合物在制备治疗或预防高血压并发的缺血性心血管疾病、缺血性脑血管疾病的药物中的应用。

5. 如权利要求4所述的应用,其中所述的缺血性心血管疾病是心肌缺血、心绞痛、心肌梗死。

6. 如权利要求4所述的应用,其中所述的缺血性脑血管疾病是短暂性脑缺血和脑卒中。

## 呋喃半日花烷二萜衍生物及其药物组合物和其在制药中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物技术领域,具体地,涉及呋喃半日花烷二萜衍生物及其药用盐,以其为药物有效成分的药物组合物,它们在制备预防和治疗高血压和并发的缺血性心血管、脑血管疾病的药物中的应用。

### 背景技术

[0002] 高血压是以动脉血压增高为主要临床表现的疾病,是常见的威胁人类健康的心血管疾病之一,其发病率随着人口老龄化的不断发展呈逐年上升趋势。相关研究已表明高血压的致病因素主要包括中央或外周血管结构和功能发生改变,血管张丽异常增加等。高血压不仅会引起头痛、头昏、心悸等症状,而且会引起心、脑、肾等器官损伤,导致心绞痛、心肌梗死、心力衰竭、脑出血及脑卒中等并发症。因此,有效控制血压是防治高血压及其并发症的关键。

[0003] 中药或药用植物在高血压预防、改善症状、逆转器官损伤、减少并发症发生、提高生活质量及治疗难治性高血压方面具有独特的优势。中药杜仲中的活性成分松脂醇二葡萄糖苷、钩藤中钩藤碱和异钩藤碱、葛根中的葛根素等均具有显著的降压活性(杨智承等,广东药学院学报,2010,26,102-106)。从催吐萝芙木中开发的利血平已在临床上用于治疗高血压。因此,从中药或药用植物中寻找并开发降压活性成分具有广阔的应用前景。

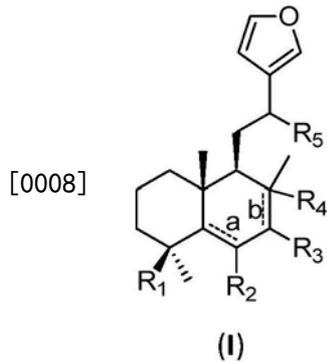
[0004] 半日花烷二萜类化合物具有广泛的生物活性,如抗炎、抗肿瘤、抗菌及镇痛等功能(Friga,et.al.,Chem.Rev.,2011,111,4418-4452)。此外,苏薇薇等发现柏子仁中的半日花烷二萜类化合物具有显著的神经保护活性及延缓衰老作用(半日花烷二萜类化合物、柏子仁提取物及其制备方法和应用,苏薇薇,王永刚,梁凤银,王宁,衷中,刘海滨,公开号:CN102746259A);郭美丽等发现掌叶覆盆子中的半日花烷二萜苷类化合物具有很好的抗肾炎的功能(掌叶覆盆子中半日花烷二萜苷类化合物作为药物的应用,郭美丽,何建明,高越,公开号:CN103316024A);孙彦君等从小叶莲中发现2个对肝癌和乳腺癌具有显著细胞毒活性的半日花烷二萜(孙彦君,张艳丽,沈继朵,王君敏,纪宝玉,陈辉,郝志友,高美玲,付露,一种从小叶莲中提取半日花烷二萜类化合物的方法及应用,公开号:CN105669415A)。目前无味喃半日花烷二萜类化合物在治疗和预防高血压及并发症等方面的报道。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的在于:提供一类新的半日花烷二萜衍生物,以其为活性成分的药物组合物,其制备方法,以及该类化合物及其药物组合物在制备预防和治疗高血压和并发的缺血性心血管、脑血管疾病药物中的应用。

[0006] 为了实现本发明的上述目的,本发明提供了如下的技术方案:

[0007] 式(I)所示的呋喃半日花烷二萜衍生物或其药用盐,



[0009] 式中,小写字母a、b代表独立的双键或单键,用 $\equiv$ 表示;

[0010] 其中a为双键时,R<sub>3</sub>为羰基,R<sub>2</sub>选自H、OH、C<sub>2-10</sub>酰氧基;a为单键时,R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>选自OH、羰基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>2-10</sub>酰氧基;R<sub>4</sub>选自H、OH、C<sub>1-10</sub>烷氧基;

[0011] b为双键时,R<sub>4</sub>不存在,R<sub>2</sub>为羰基,R<sub>3</sub>选自H、OH、C<sub>2-10</sub>酰氧基;b为单键时,R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>选自OH、羰基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>2-10</sub>酰氧基,R<sub>4</sub>选自H、OH、C<sub>1-10</sub>烷氧基;

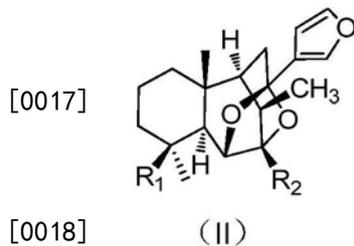
[0012] R<sub>1</sub>选自醛基、羧基、羟甲基(-CH<sub>2</sub>OH)、亚甲基卤素(卤素为氟、氯、溴)、C<sub>1-10</sub>烷氧基亚甲基、C<sub>2-10</sub>酰氧基亚甲基、-COOR,其中R为C<sub>1-10</sub>烷基、异氰酸酯基、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>/-CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>,其中R为H和C<sub>1-10</sub>烷基或H和C<sub>2-10</sub>酰基或都为C<sub>1-10</sub>烷基;

[0013] R<sub>5</sub>选自H、OH、羰基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>2-10</sub>酰氧基;

[0014] R<sub>2</sub>与R<sub>5</sub>、R<sub>3</sub>与R<sub>5</sub>可分别或同时形成氧桥;

[0015] R<sub>4</sub>与R<sub>5</sub>形成氧桥。

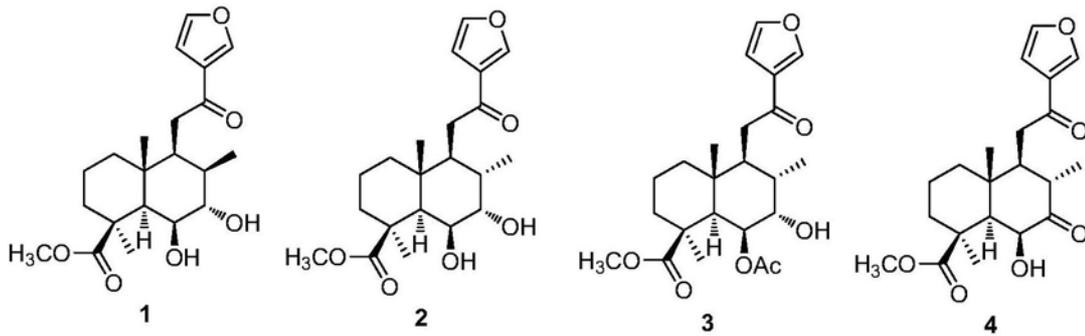
[0016] 如式(I)所示的呋喃半日花烷二萜衍生物,为如下式(II)所示的呋喃半日花烷二萜衍生物,



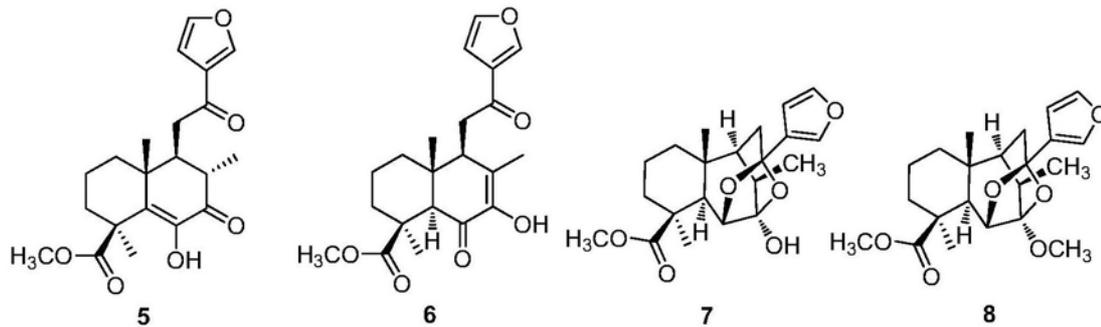
[0019] 其中,R<sub>1</sub>选自甲基、醛基、羧基、羟甲基(-CH<sub>2</sub>OH)、亚甲基卤素(卤素为氟、氯、溴)、C<sub>1-10</sub>烷氧基亚甲基、C<sub>2-10</sub>酰氧基亚甲基、-COOR,其中R为C<sub>1-10</sub>烷基、异氰酸酯基、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>/-CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>,其中R为H和C<sub>1-10</sub>烷基或H和C<sub>2-10</sub>酰基或都为C<sub>1-10</sub>烷基;

[0020] R<sub>2</sub>选自H、OH、C<sub>1-10</sub>烷氧基。

[0021] 如上所示的呋喃半日花烷二萜,为如下化合物:



[0022]



[0023] 如所述的所示的呋喃半日花烷二萜衍生物或其药用盐,其特征在于所述的药用盐是指药学上可接受的盐,为化合物有机酸,或无机酸,或无机碱或碱金属所形成的盐;所述无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸;所述有机酸为包括但不限于马来酸、酒石酸、柠檬酸、乙二酸、己二酸、琥珀酸、富马酸、草酸、乳酸、乙酸、丙酸、丁酸、苯磺酸、樟脑酸、樟脑磺酸、对甲苯磺酸;所述无机碱包括但不限于氢氧化钠、氢氧化钾;所述碱金属包括但不限于锂、钠、钾。

[0024] 制备上述化合物1-7的方法取红斑枪刀药(*H. phyllostachya*),粉碎后用丙酮于室温浸泡提取三次,每次48小时,合并提取液减压浓缩得粗提物。将粗提物分散于水中,用等体积的乙酸乙酯萃取四次,减压浓缩萃取液。乙酸乙酯萃取物经硅胶柱层析,石油醚-丙酮体系梯度洗脱(1:0、8:2、6:4、1:1、0:1,每个梯度溶剂用量为柱体积的2倍),经TLC检测合并为五个组份。第2组份经反相中压液相色谱(MPLC, MCI)进行分离,用甲醇-水系统梯度洗脱(70:30、75:25、80:20、85:15、90:10和95:5),经检测合并成9个亚组份(Fr2.1-Fr2.9)。组份2.2经凝胶(Sephadex LH-20, MeOH)和硅胶(氯仿-丙酮, 20:1)柱层析得到化合物4。组份2.3(8.0g)经硅胶柱层析(氯仿-丙酮, 40:1→9:1)得到4个小组份(Fr2.3.1-Fr2.3.4)。组份2.3.2和2.3.3分别经凝胶(Sephadex LH-20, MeOH)得到化合物2和3。组份2.3.4再经硅胶柱层析(石油醚-乙酸乙酯, 15:1)得到化合物1。组份2.6经硅胶(氯仿-丙酮, 15:1)和凝胶(Sephadex LH-20, CHCl<sub>3</sub>:MeOH=1:1)层析得到化合物5和6。组份2.8经硅胶(氯仿-丙酮, 15:1→5:1)柱层析得到4个小组份(Fr2.8.1-Fr2.8.4)。组份2.8.5进一步经过硅胶(石油醚-丙酮, 20:1和石油醚-乙酸乙酯, 9:1)得到化合物7。

[0025] 制备上述化合物8的方法:将化合物7溶于乙腈中,随后加入碘甲烷和氧化银,于室温反应24小时。反应液用硅藻土过滤,减压浓缩蒸干,得淡黄色粉末。经硅胶柱层析(石油醚:丙酮=8:2)得到化合物8。

[0026] 本发明提供治疗或预防高血压或并发的缺血性心血管、脑血管疾病的药物组合物,其中含有治疗有效量的上述的呋喃半日花烷二萜衍生物或其药用盐和药学上可接受的

载体。

[0027] 本发明也提供了上述的呋喃半日花烷二萜衍生物或其药用盐在制备治疗或预防高血压的药物中的应用。

[0028] 本发明同时还提供了上述的呋喃半日花烷二萜衍生物或其药用盐在制备治疗或预防高血压并发的缺血性心血管疾病、缺血性脑血管疾病的药物中的应用。

[0029] 如所述的应用,其中所述的缺血性心血管疾病是指心肌缺血、心绞痛、心肌梗死。

[0030] 如所述的应用,其中所述的缺血性脑血管疾病是指短暂性脑缺血和脑卒中。

[0031] 本发明化合物用作药物时,可以直接使用,或者以药物组合物的形式使用。也可以与其他药物组成复方的形式使用,该药物组合物含有0.1~99%,优选为0.5~90%的本发明化合物,其余为药物学上可接受的,对人和动物无毒和惰性的药物制剂常用的药用载体和/或赋形剂。将本发明的药物组合物以单位体重服用量的形式使用。可以使用不同的药用辅料,制成固体制剂(片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂等)或液体制剂(注射剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、糖浆剂等)。本发明的药物可经口服和注射(静脉注射、静脉滴注、肌肉注射、皮下注射等)形式给药。

[0032] 除非另有说明,本发明使用的术语“烷基”是指直链或者支链的饱和一价烃基,其中烷基可以任选地被一个或多个取代基取代。本发明使用的直链 $C_{1-6}$ 和支链 $C_{3-6}$ 烷基也被称为“低级烷基”。烷基的实施方式包括但不限于甲基、乙基、丙基(包括所有同分异构形式)、*n*-丙基、异丙基、丁基(包括所有同分异构形式)、*n*-丁基、异丁基、*t*-丁基、戊基(包括所有同分异构形式)、和己基(包括所有同分异构形式)。例如, $C_{1-6}$ 烷基指具有1到6个碳原子的直链饱和一价烃基或者具有3到6个碳原子的支链饱和一价烃基。

[0033] 除非另有说明,本发明使用的术语“酰基”是指直链或支链,环状或非环状的饱和烃基取代的碳酰或磺酰基,也可以是烯基、炔基、芳基等不饱和烃基取代的碳酰或磺酰基。

[0034] 除非另作说明,本发明使用的术语“烯基”是指包含一个或多个碳碳双键的直链或者支链一价烃基。烯基可以任选地被一个或多个取代基取代。术语“烯基”也包括“顺式(cis)”和“反式(trans)”结构的基团,或者本领域普通技术人员所理解的“E”和“Z”式结构。除非另作说明,本发明使用的术语“烯基”包括直链和支链烯基。例如, $C_{2-6}$ 烯基是指2到6个碳原子的直链不饱和一价烃基或者3到6个碳原子的支链不饱和一价烃基。

[0035] 除非另作说明,本发明使用的术语“炔基”是指包含一个或多个碳碳三键的直链或者支链一价烃基。炔基可以任选地被一个或多个取代基取代。除非另作说明,术语“炔基”也包括直链和支链炔基。

[0036] 除非另作说明,本发明使用的术语“芳基”是指单环芳基和/或包含至少一个芳香烃环的多环单价芳基。

[0037] 除非另作说明,本发明使用的术语“杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”分别是指一个或多个碳原子被杂原子替换的烷基、链烯基和炔基。

[0038] 除非另作说明,本发明使用的术语“杂原子”是指除了碳或者氢以外的其他任何原子。通常指N、O、S、Si或P。

## 附图说明

[0039] 图1为本发明的呋喃半日花烷二萜衍生物对KCl预收缩大鼠胸主动脉的作用的活

性结果图。

[0040] 图2为本发明的呋喃半日花烷二萜衍生物结构示意图。

### 具体实施方式

[0041] 以下结合附图,通过实施例来进一步说明本发明的实质性内容,但并不以任何形式来限制本发明。

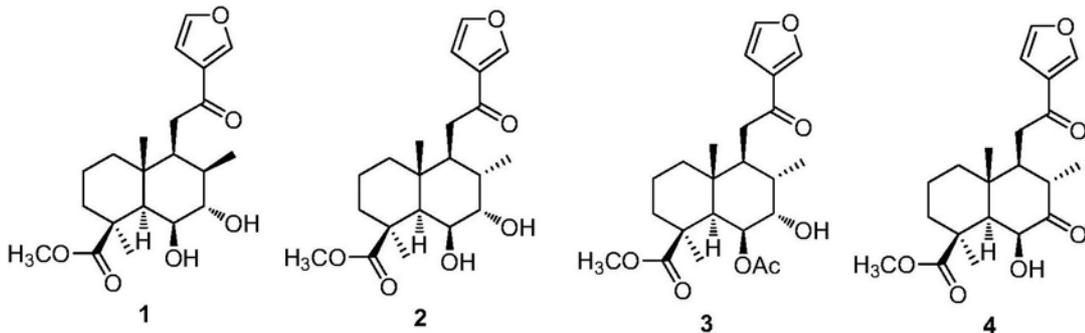
[0042] 实施例1:

[0043] 化合物1-7的制备:

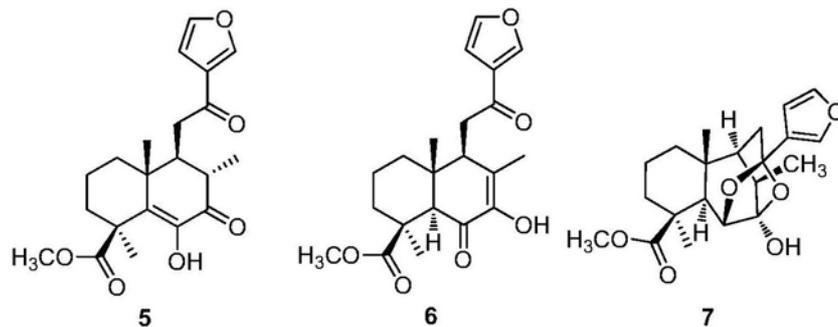
[0044] 红斑枪刀药 (*H. phyllostachya*) 8kg,粉碎后用丙酮于室温浸泡提取三次,每次48小时,合并提取液减压浓缩得粗提物(950g)。将粗提物分散于水中,用等体积的乙酸乙酯萃取四次,减压浓缩萃取液。乙酸乙酯萃取物(680g)经硅胶柱层析(100-200目,2kg),石油醚-丙酮体系梯度洗脱(1:0、8:2、6:4、1:1、0:1,每个梯度溶剂用量为10L),经TLC检测合并为五个组份(Fr1-Fr5)。组份2(150g)经反相中压液相色谱(MPLC,MCI)进行分离,用甲醇-水系统梯度洗脱(70:30、75:25、80:20、85:15、90:10和95:5),经检测合并成9个亚组份(Fr2.1-Fr2.9)。组份2.2(4.5g)经凝胶(Sephadex LH-20,MeOH)和硅胶(氯仿-丙酮,20:1)柱层析得到化合物4(30mg)。组份2.3(8.0g)经硅胶柱层析(氯仿-丙酮,40:1→9:1)得到4个小组份(Fr2.3.1-Fr2.3.4)。组份2.3.2(3.0g)和2.3.3(1.5g)分别经凝胶(Sephadex LH-20,MeOH)得到化合物2(1.1g)和3(800mg)。组份2.3.4(1.0g)再经硅胶柱层析(石油醚-乙酸乙酯,15:1)得到化合物1(20mg)。组份2.6(2g)经硅胶(氯仿-丙酮,15:1)和凝胶(Sephadex LH-20,CHCl<sub>3</sub>:MeOH=1:1)层析得到化合物5(10mg)和6(35mg)。组份2.8(8.8g)硅胶(氯仿-丙酮,15:1→5:1)4个小组份(Fr2.8.1-Fr2.8.4)。组份2.8.5(1.5g)进一步经过硅胶(石油醚-丙酮,20:1和石油醚-乙酸乙酯,9:1)得到化合物7(28mg)。

[0045] 化合物1-7的结构确认:

[0046] 化合物1-7的结构式如下:



[0047]



[0048] 化合物1-5的结构鉴定数据:

[0049] 化合物1:白色粉末; $[\alpha]_D^{24.6} + 10.3$  (c 0.12, MeOH);UV (MeOH)  $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ :204 (4.31), 253 (3.82) nm;IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3412, 2950, 1697, 1676, 1562, 1508, 1457, 1384, 1319, 1244, 1160, 1103, 1031, 982, 872, 775, 601 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ 和 $^{13}\text{C}$  NMR数据,见表1和表3;positive ESIMS m/z 401[M+Na]<sup>+</sup>, 779[2M+Na]<sup>+</sup>;HRESIMS m/z 401.1946[M+Na]<sup>+</sup>(calcd for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>Na, 401.1940).

[0050] 化合物2:白色粉末; $[\alpha]_D^{26.8} - 4.3$  (c 0.28, MeOH);UV (MeOH)  $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ :204 (4.08), 251 (3.57) nm;IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3422, 2934, 1693, 1563, 1508, 1461, 1386, 1339, 1259, 1231, 1160, 1087, 1045, 982, 872, 755, 601 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ 和 $^{13}\text{C}$  NMR数据,见表1和3;positive ESIMS m/z 401[M+Na]<sup>+</sup>, 779[2M+Na]<sup>+</sup>;HRESIMS m/z 401.1943[M+Na]<sup>+</sup>(calcd for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>Na, 401.1940).

[0051] 化合物3:白色粉末; $[\alpha]_D^{24.0} + 4.7$  (c 0.32, MeOH);UV (MeOH)  $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ :203 (4.11), 251 (3.61) nm;IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3433, 2935, 1724, 1678, 1563, 1509, 1460, 1372, 1252, 1156, 1030, 982, 873, 743, 601 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ 和 $^{13}\text{C}$  NMR数据,见表1和表3;positive ESIMS m/z 443[M+Na]<sup>+</sup>, 863[2M+Na]<sup>+</sup>;HRESIMS m/z 443.2045[M+Na]<sup>+</sup>(calcd for C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>Na, 443.2046).

[0052] 化合物4:白色粉末; $[\alpha]_D^{24.1} - 15.5$  (c 0.13, MeOH);UV (MeOH)  $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ :201 (4.20), 252 (3.69) nm;IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3423, 2926, 1718, 1695, 1675, 1455, 1258, 1232, 1151, 1104, 1035, 754 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ 和 $^{13}\text{C}$  NMR数据,见表1和表3;HREIMS [M]<sup>+</sup>m/z 376.1885(calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>, 376.1886).

[0053] 化合物5:无色油状物; $[\alpha]_D^{24.3} - 15.7$  (c 0.38, MeOH);UV (MeOH)  $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ :203 (4.08), 252 (3.56) nm;IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3423, 2945, 1731, 1671, 1640, 1563, 1508, 1463, 1387, 1368, 1279, 1254, 1222, 1193, 1156, 1038, 931, 771, 600 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ 和 $^{13}\text{C}$  NMR数据,见表2和表3;positive ESIMS m/z 397[M+Na]<sup>+</sup>, 771[2M+Na]<sup>+</sup>;HRESIMS m/z 397.1623[M+Na]<sup>+</sup>(calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>Na, 397.1627).

[0054] 化合物6:白色粉末; $[\alpha]_D^{27.0} + 11.7$  (c 0.24, MeOH);UV (MeOH)  $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ :204 (3.94), 272 (3.84) nm;IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3423, 2940, 1731, 1677, 1646, 1564, 1509, 1459, 1390, 1357, 1299, 1159, 1126, 1058, 986, 929, 600 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ 和 $^{13}\text{C}$  NMR数据,见表2和表3;positive ESIMS m/z 397[M+Na]<sup>+</sup>, 771[2M+Na]<sup>+</sup>;HRESIMS m/z 397.1629[M+Na]<sup>+</sup>(calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>Na, 397.1627).

[0055] 化合物7:无色晶体;mp 180-183 °C;  $[\alpha]_D^{15.0} + 59.8$  (c 0.22, MeOH);UV (MeOH)  $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ :209 (3.75) nm;IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3433, 2938, 1727, 1631, 1468, 1447, 1309, 1240, 1156, 1051, 982, 875 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ 和 $^{13}\text{C}$  NMR数据,见表2和表3;EIMS m/z 376[M]<sup>+</sup>(15), 334(28), 319(8), 223(5), 119(21), 88(68), 86(100);HREIMS [M]<sup>+</sup>m/z 376.1839(calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>, 376.1886).

[0056] 表1.化合物1-4的 $^1\text{H}$  NMR数据(600MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

[0057]

编号	1	2	3	4
1 $\alpha$	1.13(dt, 13.2, 4.3)	1.10 (dt, 13.4, 4.1)	1.10 (td, 13.4, 4.0)	1.07 (td, 13.2, 4.0)
1 $\beta$	1.67 (m)	1.56 (m)	1.64 (m)	1.65 (m)
2 $\alpha$	1.44 (m)	1.45 (m)	1.42 (m)	1.50 (m)
2 $\beta$	1.73 (m)	1.67 (m)	2.09 (m)	1.71 (m)
3 $\alpha$	1.18 (dt, 13.6, 3.8)	1.18 (dt, 13.5, 3.8)	1.20 (td, 13.5, 4.0)	1.26 (td, 13.5,3.8)
3 $\beta$	2.24 (m)	2.27 (m)	2.05 (m)	2.29 (m)
5	1.77 (d, 1.6)	1.76 (d, 1.5)	1.94 (d, 1.8)	1.45 (d, 1.6)
6	4.22 (dd, 4.8, 1.6)	4.17 (dd, 3.7, 1.5)	5.33 (dd, 4.1, 1.8)	4.37 (d, 1.6)
7	3.87 (dd, 4.8, 3.4)	3.62 (dd, 6.2, 3.7)	3.51 (td, 4.1, 2.7)	
8	1.82 (m)	1.99 (m)	1.81 (m)	3.21 (dq, 13.1, 6.6)
9	2.51 (m)	2.37 (ddd, 11.7,7.7, 2.0)	2.34 (ddd, 11.8, 6.2, 3.6)	2.06 (m)
11a	2.91 (m)	2.78 (dd, 17.9, 7.7)	2.75 (dd, 17.6, 6.2)	3.04 (dd, 18.3, 7.4)
11b	2.80 (m)	2.65 (dd, 17.9, 2.0)	2.73 (dd, 17.6, 3.6)	2.90 (dd, 18.3, 2.0)
14	6.76 (dd, 1.7, 0.8)	6.79 (dd, 1.7, 0.6)	6.78 (dd, 1.6, 0.5)	6.80 (d, 1.6)
15	7.63 (t, 1.7)	7.65 (t, 1.7)	7.64 (t, 1.6)	7.67 (t, 1.6)
16	8.42 (1.7, 0.8)	8.45 (dd, 1.7, 0.6)	8.45 (dd, 1.6, 0.5)	8.51 (d, 1.6)
17	1.19 (d, 7.9)	0.78 (d, 7.0)	0.76 (d, 7.0)	0.77 (d, 6.6)
18	1.25 (s)	1.27 (s)	1.23 (s)	1.28 (s)
20	1.02 (s)	0.92 (s)	1.03 (s)	1.08 (s)
6-OH	5.56 (br s)	5.50 (br s)		5.60 (s)
7-OH	3.80 (d, 3.4)	3.77 (br s)	4.22 (d, 4.1)	
6-OAc			1.95 (s)	
19-OCH <sub>3</sub>	3.77 (s)	3.77 (s)	3.59 (s)	3.82 (s)

[0058] 表2. 化合物5-7的<sup>1</sup>H NMR数据(600MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

编号	5	6	7
1 $\alpha$	1.39 (m)	1.28 (m)	1.66 (td, 12.7, 4.6)
1 $\beta$	1.81 (m)	1.75 (m)	1.13 (m)
2 $\alpha$	1.80 (m)	1.44 (m)	1.56 (m)

[0059]

	2 $\beta$	1.80 (m)	1.44 (m)	2.01 (m)
	3 $\alpha$	2.17 (m)	1.35 (m)	1.12 (td, 13.4, 5.2)
	3 $\beta$	1.51 (m)	2.08 (m)	2.24 (m)
	5		2.58 (s)	1.54 (br s)
	6			4.23 (br s)
	8	2.61 (m)		2.15 (q, 6.3)
	9	2.55 (m)	3.36 (9.1, 1.7)	1.35 (d, 5.0)
	11a	3.07 (dd, 17.2, 3.0)	3.24 (18.2, 9.1)	2.09 (br d, 14.3)
[0060]	11b	3.04 (dd, 17.2, 5.3)	2.93 (18.2, 1.7)	2.03 (dd, 14.3, 5.0)
	14	6.81 (d, 1.6)	6.86 (dd, 1.8, 0.6)	6.53 (dd, 1.7, 0.7)
	15	7.67 (t, 1.6)	7.69 (t, 1.8)	7.50 (t, 1.7)
	16	8.52 (d, 1.6)	8.58 (d, 0.6)	7.63 (dd, 1.7, 0.7)
	17	0.98 (d, 6.5)	1.66 (s)	1.16 (d, 6.3)
	18	1.46 (s)	1.50 (s)	1.19 (s)
	20	1.33 (s)	0.98 (s)	1.05 (s)
	6-OH	7.03 (s)		
	7-OH		6.77 (s)	5.65 (br s)
	19-OCH <sub>3</sub>	3.56 (s)	3.58 (s)	3.59 (s)

[0061] 表3. 化合物1-7的<sup>13</sup>C NMR数据 (150MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm)

[0062]

编号	1	2	3	4	5	6	7
1	42.3	41.6	41.7	41.2	30.9	38.6	39.6
2	20.2	20.7	20.3	20.5	15.3	19.7	21.2
3	39.7	39.7	39.7	39.1	30.5	39.6	38.2
4	46.3	46.4	43.5	47.5	46.4	44.4	43.8
5	52.7	52.0	50.1	59.2	140.4	62.5	52.1
6	71.6	71.0	72.2	75.9	142.9	193.1	81.5
7	74.6	75.1	71.9	211.2	196.4	145.2	107.3
8	38.8	33.2	34.1	42.3	42.7	126.6	33.6
9	44.0	43.7	43.8	52.0	46.9	48.6	47.5
10	38.7	38.8	38.8	39.4	38.0	43.5	38.2
11	38.7	40.7	40.3	40.7	40.9	39.0	33.7
12	195.5	194.9	194.7	194.0	193.7	194.5	105.2
13	128.9	128.8	128.7	128.5	128.4	128.4	127.7
14	109.4	109.5	109.4	109.4	109.3	109.3	109.6
15	145.3	145.3	145.3	145.6	145.5	145.5	140.7
16	148.7	148.5	148.4	149.0	148.9	149.2	143.8
17	14.9	17.1	16.7	12.2	13.6	13.9	13.0
18	29.2	29.4	29.5	181.8	22.4	29.4	28.3
19	182.3	182.5	177.8	28.8	177.1	176.0	177.8
20	17.7	16.5	15.7	16.6	18.9	15.9	20.5

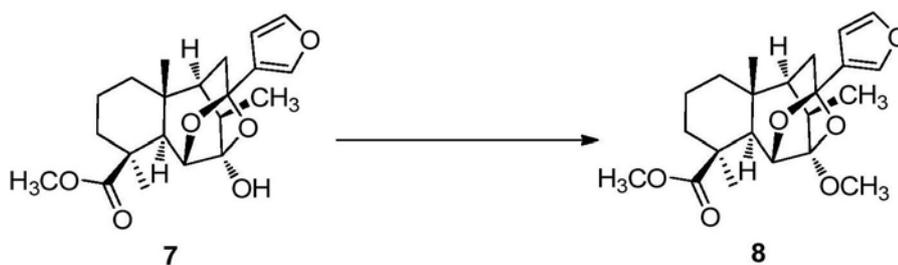
[0063]

OCH <sub>3</sub>	53.3	53.3	51.8	53.7	52.1	51.5	51.4
OAc			21.4				
			170.0				

[0064] 实施例2:

[0065] 化合物8的制备

[0066]

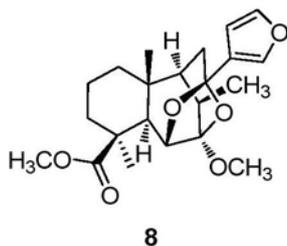


[0067] 将0.027mmol化合物7溶于1mL乙腈中,随后加入0.5mL碘甲烷和0.081mmol氧化银,于室温反应24小时。反应液用硅藻土过滤,减压浓缩蒸干,得淡黄色粉末。经硅胶柱层析(石油醚:丙酮=8:2)得到化合物8(产率92%)。

[0068] 化合物8的结构确认:

[0069] 化合物8的结构式如下:

[0070]



[0071] 化合物8的结构鉴定数据:

[0072] 化合物8:白色粉末;  $[\alpha]_D^{22.1} +36.4$  (c 0.12, MeOH); UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  ( $\log \epsilon$ ): 208 (3.75) nm; IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3436, 2939, 1724, 1629, 1502, 1465, 1443, 1380, 1356, 1308, 1242, 1163, 1101, 1053, 1016, 982, 922, 879, 798, 601  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ 和 $^{13}\text{C}$  NMR数据见表4; positive ESIMS  $m/z$  413  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 803  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRESIMS  $m/z$  413.1983  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$ , 413.1940).

[0073] 表4. 化合物8的 $^1\text{H}$  (800MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 和 $^{13}\text{C}$  NMR (200MHz) 数据 ( $\delta$  in ppm, J in Hz)

编号	8	
	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1 $\alpha$	1.66 (td, 12.7, 4.6)	39.5
1 $\beta$	1.13 (overlapped)	
2 $\alpha$	1.56 (m)	21.1
2 $\beta$	2.02 (m)	
3 $\alpha$	1.12 (overlapped)	38.1
3 $\beta$	2.25 (m)	
4		43.9
5	1.45 (br s)	52.2
6	4.56 (br s)	73.5
7		110.1
8	2.15 (overlapped)	33.6
9	1.37 (m)	47.2
10		38.2
[0075] 11a	2.15 (overlapped)	33.6
11b	2.07 (dd, 14.4, 5.1)	
12		104.9
13		127.3
14	6.59 (d, 1.6)	109.5
15	7.54 (t, 1.6)	140.9
16	7.69 (d, 1.6)	143.8
17	1.10 (d, 6.3)	13.0
18	1.22 (s)	28.1
19		177.6
20	1.07 (s)	20.4
7-OCH <sub>3</sub>	3.37 (s)	49.2
19-OCH <sub>3</sub>	3.61 (s)	51.3

[0076] 实施例3:

[0077] 化合物1-8对KC1预收缩大鼠胸主动脉的作用:

[0078] (1) 实验方法:

[0079] 1) 血管环的制备:

[0080] 迅速取出大鼠胸主动脉,小心去除血管壁周围结缔组织,将血管剪成3-4mm的血管环。将血管环转至盛有5mL krebs液,恒温37°,持续通混合氧气的浴槽中,将其固定在浴槽内的挂钩上,另一支挂钩与张力换能器连接,用RM-6240系统记录血管环的张力。实验前,血管预先给基础张力1.5g,平衡60min,期间每15min换液一次。待血管环平衡稳定后,用去氧肾上腺素 $10^{-6}$ mol/L预收缩血管环达峰值,加入乙酰胆碱 $10^{-5}$ mol/L验证内皮完整性,若加入乙酰胆碱后去氧肾上腺素预收缩的血管环舒张达80%以上,可认为内皮完整。

[0081] 2) 化合物对KC1预收缩的大鼠胸主动脉的作用:

[0082] 取内皮完整性的血管环,加入氯化钾(KC1)使其终浓度为60mmol/L,达收缩平台后,分别加入化合物,记录加药30min内或1h内血管张力的变化曲线,同时设置溶剂DMSO对照。

[0083] 3) 统计方法

[0084] 所有统计均利用PASW Statistics 18 (SPSS18.0) 进行。统计数据使用平均数±标准差表示,采用单因素方差分析(One Way ANOVA), $p<0.05$ 认为有显著性差异, $p<0.01$ 认为有非常显著性差异。

[0085] (2) 实验结果:

[0086] 化合物1-8,在30min和1h内对血管均具有很好的舒张作用(表5)。与DMSO对照组相比,30min化合物1和8对KC1预收缩的血管舒张作用( $P<0.01$ )较明显;1h化合物1-8对KC1预收缩的血管舒张作用( $P<0.01$ )均较明显。

[0087] 表5化合物1-8对KC1预收缩大鼠胸主动脉的作用( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

[0088]

化合物	浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	最大舒张率 (%)	
		30min	60min
DMSO	—	0.76±0.79	3.87±0.72
1	100	36.80±1.02**	63.83±5.65**
2	100	26.69±1.77*	40.71±5.62**
3	100	21.77±0.14*	36.09±3.11**
4	100	22.30±4.45*	33.58±5.55**
5	100	25.79±8.63*	57.56±4.12**
6	100	14.54±4.24*	34.77±5.06**
7	100	34.26±8.56*	64.28±13.38**
8	100	41.54±1.62**	62.18±1.27**
硝苯地平	100	91.67±3.02**	92.78±3.46**

[0089] 注:与DMSO对照组比较,\* $p<0.05$ ,\*\* $p<0.01$

[0090] 实施例4:

[0091] 注射液制剂的制备:

[0092] 按实施例1和2的方法先制得本发明的上述化合物,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬

酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,按常规加注射用水,精滤,灌装灭菌制成注射液。

[0093] 实施例5:

[0094] 粉针剂的制备:

[0095] 按实施例1和2的方法先制得本发明的上述化合物,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,将其溶于无菌注射用水中,搅拌使溶,用无菌抽滤漏斗过滤,再无菌精滤,分装于2安瓿中,低温冷冻干燥后无菌熔封得粉针剂。

[0096] 实施例6:

[0097] 粉剂的制备:

[0098] 按实施例1和2的方法先制得本发明的上述化合物,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,与赋形剂重量比为9:1的比例加入赋形剂,制成粉剂。

[0099] 实施例7:

[0100] 片剂的制备:

[0101] 按实施例1和2的方法先制得本发明的上述化合物,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,按其与赋形剂重量比为1:5-1:10的比例加入赋形剂,制粒压片。

[0102] 实施例8:

[0103] 口服液制剂的制备:

[0104] 按实施例1和2的方法先制得本发明的上述化合物,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,按常规口服液制法制成口服液。

[0105] 实施例9:

[0106] 胶囊剂、颗粒剂、或冲剂的制备:

[0107] 按实施例1和2的方法先制得本发明的上述化合物,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,按其与赋形剂重量比为5:1的比例加入赋形剂,制成胶囊或颗粒剂或冲剂。

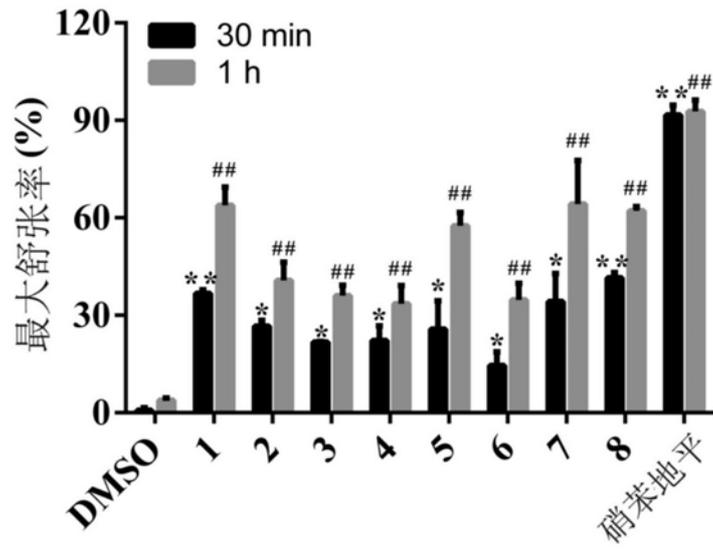


图1

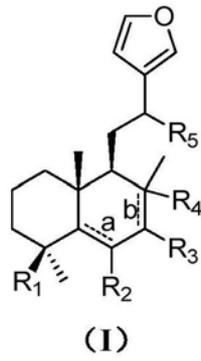


图2