



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110092797 B

(45) 授权公告日 2021.09.21

(21) 申请号 201910381878.7

A61K 31/366 (2006.01)

(22) 申请日 2019.05.08

A61K 31/365 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 9/10 (2006.01)

申请公布号 CN 110092797 A

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.08.06

(56) 对比文件

(73) 专利权人 中国科学院昆明植物研究所

CN 105198896 A, 2015.12.30

地址 650201 云南省昆明市蓝黑路132号

Gang XU, 等. neo-Clerodane diterpenoids

(72) 发明人 赵勤实 范敏 吴兴德 彭丽艳

from *Salvia dugesii* and their bioactive

(74) 专利代理机构 昆明祥和知识产权代理有限公司

studies. 《Natural Products and

公司 53114

Bioprospecting》. 2011, 第1卷 (第2期), 81-86.

代理人 马晓青

审查员 房长进

(51) Int. Cl.

C07D 493/10 (2006.01)

C07D 493/20 (2006.01)

C07D 307/94 (2006.01)

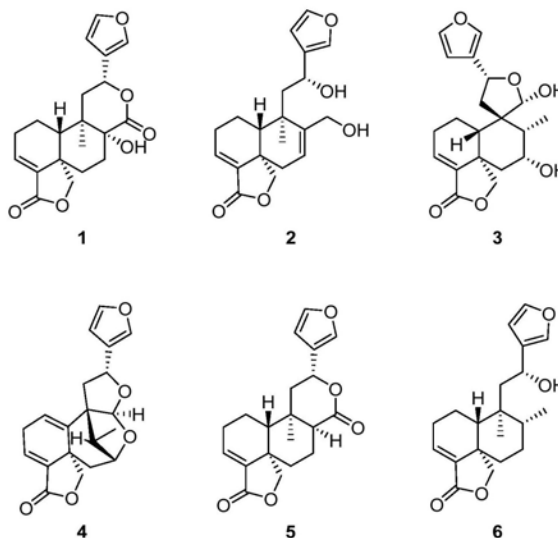
权利要求书2页 说明书8页 附图2页

(54) 发明名称

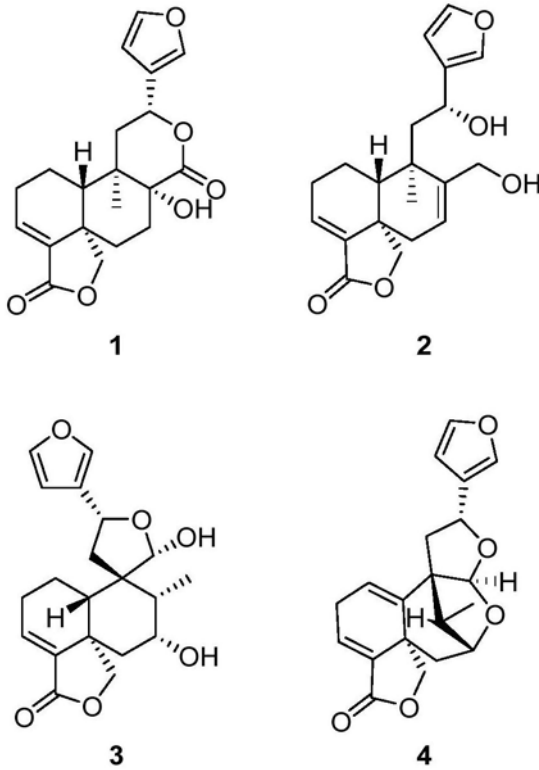
一类克罗烷型二萜化合物及其在制药中的应用

(57) 摘要

本发明公开了结构式所示的克罗烷型二萜化合物1-6, 以其为有效成分的药物组合物, 其制备方法, 以及其在制备心肌保护药物中的应用。药理活性试验表明: 本发明的化合物1-6均能显著增加心肌细胞存活率, 同时发现化合物1-6对H₂O₂诱导乳鼠原代心肌细胞损伤具有较好的保护作用且呈现浓度依赖性。该研究结果表明该类化合物可开发成心肌细胞保护的药, 用于防治心肌缺血缺氧引起的冠心病、心绞痛、心肌梗死、心肌炎、心率失常等心血管疾病。



1. 如下结构式所示的克罗烷型二萜化合物1-4,



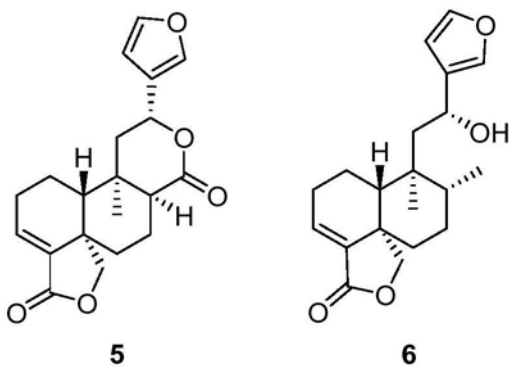
2. 一种药物组合物, 包含任选自权利要求1中的克罗烷型二萜类化合物1-4和药学上可接受的载体。

3. 包含任选自权利要求1所述化合物1-4或权利要求2所述的药物组合物在制备心肌保护药物中的应用。

4. 权利要求1所述化合物或权利要求2所述的药物组合物在制备治疗心血管疾病的药物中的应用。

5. 权利要求1所述化合物或权利要求2所述的药物组合物在制备治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死、心肌炎、心率失常的药物中的应用。

6. 如下结构式所示的克罗烷型二萜化合物5或6在制备心肌保护药物中的应用,



7. 权利要求6所述化合物5或6在制备治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死、心肌炎、心率失常的药物中的应用。

8. 含有权利要求6所述化合物5或6和药学上可接受载体的药物组合物在制备心肌保护药物中的应用。

9. 含有权利要求6所述化合物5或6和药学上可接受载体的药物组合物在制备治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死、心肌炎、心率失常的药物中的应用。

10. 权利要求1和6中结构式所示的克罗烷型二萜化合物1-6的制备方法,其特征在于该方法包括下述步骤:取芡欧鼠尾草的地上部分晒干并粉碎,用丙酮冷浸提取三次,合并三次提取液,减压浓缩,得到总浸膏,该浸膏经硅胶柱层析,洗脱系统为石油醚/丙酮,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到5个组分Fr.1-Fr.5,然后Fr.3用聚酰胺拌样,晾干后装柱,选用MCI反相层析柱,连接中压液相色谱仪,选用乙醇/水梯度洗脱,各馏份经减压蒸馏浓缩后,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到8个组Fr.3.1-Fr.3.8,Fr.3.1经硅胶柱层析,洗脱系统为石油醚/氯仿/乙酸乙酯,分离得到化合物1;Fr.3.4经硅胶柱层析,洗脱系统为石油醚/乙酸乙酯,再经过半制备液相分离,选用32:68的乙腈/水等度洗脱,分离得到化合物5;Fr.3.5经过反复硅胶柱层析,洗脱系统分别为石油醚/氯仿/乙酸乙酯和石油醚/乙酸乙酯,以及半制备液相分离,选用33:67的乙腈/水等度洗脱,分离得到化合物2和4;Fr.5经过反复硅胶柱层析,洗脱系统分别为石油醚/氯仿/乙酸乙酯和氯仿/丙酮,以及半制备液相分离,选用40:60的乙腈/水等度洗脱,分离得到化合物3和6。

一类克罗烷型二萜化合物及其在制药中的应用

技术领域：

[0001] 本发明属于药物技术领域，具体涉及一类具有保护心肌细胞作用的克罗烷型二萜化合物1-6，以其为有效成分的药物组合物，其制备方法，以及其在制备心肌保护药物的中应用。

背景技术：

[0002] 心肌缺血是临床上最常见的心肌损伤原因，多由于冠状动脉供血不足或心肌耗氧量增加引起的。在发达国家或是发展中国家，由心肌细胞缺血缺氧导致的心脏病 (ischemic heart disease, IHD)，均是重要的致死性和致残性疾病，流行性广且危害严重，严重威胁着人类健康，影响着人类的期望寿命和生存质量。

[0003] 近年来细胞凋亡在心血管系统疾病 (如心衰、心梗、心律失常等) 发病机制中的作用逐渐被认识，有研究表明细胞凋亡可能是心肌缺血损伤机制的一个重要环节 (Z, L.; OH, B.; X, L.; KG, R.; EG, L. Am. J. Physiol. 1997, 272, 2313)。因此，改善心肌缺血缺氧环境，促进缺血缺氧状态下心肌细胞的再生，是预防和改善心血管系统疾病的重要策略。

[0004] 鼠尾草属植物是一类重要的药用植物，尤其是丹参一直在我国各地广泛应用，具有活血化淤、活络通痹、养心安神、解毒凉血、消肿止痛等功效。药理学实验证实丹参醌类化合物具有消炎、扩冠、抗血小板凝聚等作用，近年来又有一些新的药理活性如抗肿瘤、消除自由基等活性被相继发现 (Wu, Y. B.; Ni, Z. Y.; Shi, Q. W.; Dong, M.; Kiyota, H.; Gu, Y. C.; Cong, B., Chem. Rev., 2012, 112 (11), 5967)。芡欧鼠尾草 (*Salvia hispanica*) 为唇形科鼠尾草属一年生草本植物，英文名为Chia (奇亚)，原产于墨西哥南部和危地马拉北部。芡欧鼠尾草的种子又称奇亚籽，具有悠久的食用和药用历史 (Joseph, C. P., Genet. Resour. Crop. Ev. 2004, 51 (7), 773)。除直接食用外，也被用于饼干、面包、酸奶等食品的生产。同时奇亚籽也可作为营养强化剂及食品添加剂。我国已于2014年批准奇亚籽为新食品原料。研究表明，奇亚籽中富含多种蛋白质、矿质元素、维生素、 ω -3系列多不饱和脂肪酸和抗氧化剂等成分，具有维持正常血脂水平、抗肿瘤、抗氧化、改善糖尿病和心血管疾病等作用，广泛应用于医药、食品、化妆品等方面 (Poudyal, H.; Panchal, S. K.; Waanders, J.; Ward, L.; Brown, L., J. Nutr. Biochem. 2012, 23 (2), 153) (Taga, M. S.; Miller, E. E.; Pratt, D. E., Am. Oil Chem. Soc. 1984, 61 (5), 928)。

[0005] 尽管奇亚籽具有多种生物活性且研究广泛，但其植物地上部分中的化学成分在治疗心血管系统疾病的应用至今未见报道。化合物1-6为克罗烷型二萜化合物，其中，化合物1-4为新化合物，迄今为止，未见任何克罗烷型二萜化合物具有心肌细胞保护活性方面的报道。

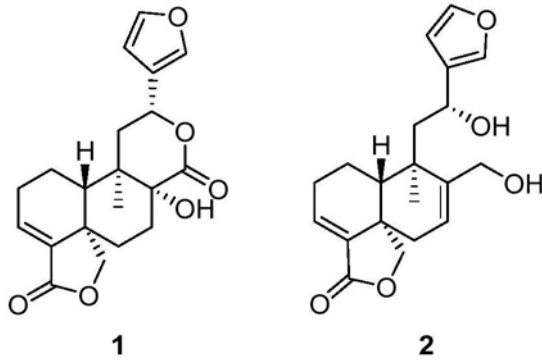
发明内容：

[0006] 本发明的目的在于：提供一类具有保护心肌细胞作用的克罗烷型二萜1-6，以其为有效成分的药物组合物，其制备方法，以及其在制备心肌保护药物的中应用。药理活性试验

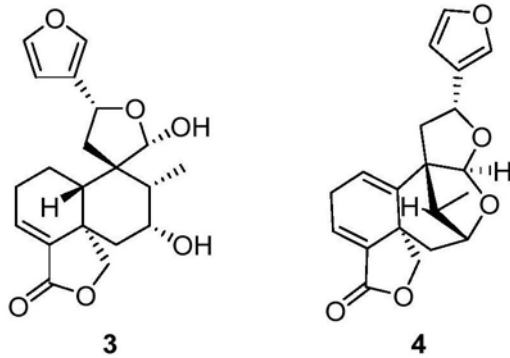
表明：本发明的化合物1-6均能显著增加心肌细胞存活率，同时发现化合物1-6对 H_2O_2 诱导乳鼠原代心肌细胞损伤具有较好的保护作用且呈现浓度依赖性。该研究结果表明该类化合物可开发成心肌细胞保护的药物，用于防治心肌缺血缺氧引起的冠心病、心绞痛、心肌梗死、心肌炎、心率失常等心血管疾病。

[0007] 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：

[0008] 如下结构式所示的克罗烷型二萜化合物1-4，



[0009]

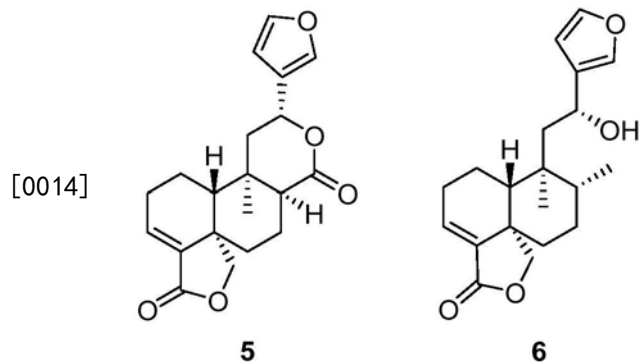


[0010] 克罗烷型二萜化合物1-4的药物组合物，所述的药物组合物为微粒给药系统，剂型为片剂、胶囊、丸剂、注射剂、缓释制剂、控释制剂。

[0011] 克罗烷型二萜化合物1-4与药学上可接受的载体制备而成的药物组合物在制备心肌保护药物中的应用。

[0012] 克罗烷型二萜化合物1-4与药学上可接受的载体制备而成的药物组合物在制备治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死、心肌炎、心率失常等心血管疾病的药物中的应用。

[0013] 如下结构式所示的克罗烷型二萜化合物5或6在制备心肌保护药物中的应用。



[0015] 克罗烷型二萜化合物5或6在制备在制备治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死、心肌炎、

心率失常等心血管疾病的药物中的应用。

[0016] 克罗烷型二萜化合物5或6与药学上可接受的载体制备而成的药物组合物在制备心肌保护药物中的应用。

[0017] 克罗烷型二萜化合物5或6与药学上可接受的载体制备而成的药物组合物在制备治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死、心肌炎、心率失常等心血管疾病的药物中的应用。

[0018] 克罗烷型二萜化合物1-6的制备方法,其特征在于该方法包括下述步骤:取芩欧鼠尾草(*Salvia hispanica*)的地上部分晒干并粉碎,用丙酮冷浸提取三次,合并三次提取液,减压浓缩,得到总浸膏,该浸膏经硅胶柱层析,洗脱系统为石油醚/丙酮,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到5个组分Fr.1-Fr.5,然后Fr.3用聚酰胺拌样,晾干后装柱,选用MCI反相层析柱,连接中压液相色谱仪,选用乙醇/水梯度洗脱,各流份经减压蒸馏浓缩后,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到8个组Fr.3.1-Fr.3.8,Fr.3.1经硅胶柱层析,洗脱系统为石油醚/氯仿/乙酸乙酯,分离得到化合物1;Fr.3.4经硅胶柱层析,洗脱系统为石油醚/乙酸乙酯,再经过半制备液相分离,选用乙腈/水(32:68)等度洗脱,分离得到化合物5;Fr.3.5经过反复硅胶柱层析,洗脱系统分别为石油醚/氯仿/乙酸乙酯和石油醚/乙酸乙酯,以及半制备液相分离,选用乙腈/水(33:67)等度洗脱,分离得到化合物2和4;Fr.5经过反复硅胶柱层析,洗脱系统分别为石油醚/氯仿/乙酸乙酯和氯仿/丙酮,以及半制备液相分离,选用乙腈/水(40:60)等度洗脱,分离得到化合物3和6。

[0019] 克罗烷型二萜化合物1-6均能显著增加心肌细胞存活率,同时发现化合物1-6对H₂O₂诱导乳鼠原代心肌细胞损伤具有较好的保护作用且呈现浓度依赖性,实现其在制备心肌保护药物的中应用。

[0020] 上面所述的药学上可接受的载体是指药学领域常规的药物载体,例如,水、葡萄糖、乳糖、阿拉伯胶等和适合在制备固体、半固体、液体或气溶胶形式的制剂中使用的其他载体。组合物可以另外含有稳定剂,增稠剂,和/或着色剂和香料。

[0021] 本发明的克罗烷型二萜化合物及其药学上可接受的载体制备而成的组合物可经口或不经口给药,给药量因药物不同而各有不同,对成人来说,每天1-100mg较合适。

[0022] 经口服给药时,首先使化合物与常规的药用辅料如赋形剂、解剂、黏合剂、润滑剂、抗氧化剂、包衣剂、着色剂、芳香剂、表面活性剂等混合,将其制成颗粒剂、胶囊、片剂等形式给药;非经口给药时可以注射液、输液剂或栓剂等形式给药。制备上述制剂时,可使用常规的制剂技术。

附图说明:

[0023] 图1为本发明的克罗烷型二萜化合物的结构示意图;

[0024] 图2为本发明的化合物1a,2-4的单晶X衍射结构示意图。

具体实施方式:

[0025] 下面结合附图,用本发明的实施例来进一步说明本发明的实质性内容,但并不以此来限定本发明。根据本发明的实质对本发明进行的改进都属于本发明的范围。

[0026] 实施例1:

[0027] 克罗烷型二萜化合物1-6的制备方法及结构鉴定:

[0028] 制备方法:取芡欧鼠尾草 (*Salvia hispanica*) 的地上部分晒干并粉碎,用丙酮冷浸提取三次,合并三次提取液,减压浓缩,得到总浸膏,该浸膏经硅胶柱层析,洗脱系统为石油醚/丙酮,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到5个组分Fr.1-Fr.5,然后Fr.3用聚酰胺拌样,晾干后装柱,选用MCI反相层析柱,连接中压液相色谱仪,选用乙醇/水梯度洗脱,各流份经减压蒸馏浓缩后,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到8个组Fr.3.1-Fr.3.8,Fr.3.1经硅胶柱层析,洗脱系统为石油醚/氯仿/乙酸乙酯,分离得到化合物1;Fr.3.4经硅胶柱层析,洗脱系统为石油醚/乙酸乙酯,再经过半制备液相分离,选用乙腈/水(32:68)等度洗脱,分离得到化合物5;Fr.3.5经过反复硅胶柱层析,洗脱系统分别为石油醚/氯仿/乙酸乙酯和石油醚/乙酸乙酯,以及半制备液相分离,选用乙腈/水(33:67)等度洗脱,分离得到化合物2和4;Fr.5经过反复硅胶柱层析,洗脱系统分别为石油醚/氯仿/乙酸乙酯和氯仿/丙酮,以及半制备液相分离,选用乙腈/水(40:60)等度洗脱,分离得到化合物3和6。

[0029] 结构鉴定:本发明所述化合物分子结构式(1)到(6)分别对应化合物1到6:

[0030] 化合物1:无色胶体; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 106.5$ (c 0.39, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 208 (4.13), 241 (3.14) nm; IR (KBr) ν_{max} 3426, 2942, 1760, 1712, 1644, 1210, 1159, 1120, 1026, 875, 776, 601 cm^{-1} ; ^1H and ^{13}C NMR data, 见表1和2, respectively; HRESIMS m/z 397.1050 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{K}$, 397.1048). 化合物1经过乙酰化后得到化合物1a, 成功得到其晶体结构。

[0031] 化合物2:无色片状晶 (MeOH); mp 158-160 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 124.7$ (c 0.11, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 206 (4.16) nm; IR (KBr) ν_{max} 3422, 2930, 1765, 1384, 1201, 1019, 875, 799, 602 cm^{-1} ; ^1H and ^{13}C NMR data, 见表1和2, respectively; HRESIMS m/z 367.1510 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$, 367.1516).

[0032] 化合物3:无色针状晶 (MeOH); mp 232-233 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 96.8$ (c 0.11, MeOH+ CHCl_3 5:1); UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 208 (4.13) nm; IR (KBr) ν_{max} 3428, 2926, 1747, 1631, 1502, 1197, 1029, 971, 873, 601 cm^{-1} ; ^1H and ^{13}C NMR data, 见表1和2, respectively; HRESIMS m/z 383.1462 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$, 383.1465).

[0033] 化合物4:无色块状晶 (MeOH); mp 210-211 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 70.0$ (c 0.25, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 204 (3.67), 246 (2.97) nm; IR (KBr) ν_{max} 3428, 2935, 1770, 1644, 1195, 1018, 1003, 874, 602 cm^{-1} ; ^1H and ^{13}C NMR data, 见表1和2, respectively; HRESIMS m/z 379.0947 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{K}$, 379.0942).

[0034] 化合物5:无色油状, 经与bacchotricuneatins A (Wagner, H., Seitz, R., Lotter, H., Herz, W., J. Org. Chem. 1978, .43, 3339-3345) 的 ^1H 和 ^{13}C 核磁数据比对, 鉴定为同一个化合物。

[0035] 化合物6:无色油状, 12-hydroxyhautriwaic lactone (Lima, M.A.S.; Silveira, E.R.; Marques, M.S.L.; Santos, R.H.A.; Gambardela, M.T.P. Phytochemistry 1996, 41, 217) 的 ^1H 和 ^{13}C 核磁数据核磁数据比对, 鉴定为同一个化合物。

[0036] 表1化合物1-4的氢谱数据

Position	1 ^a	2 ^b	3 ^c	4 ^a
1a	1.73, m	1.56, m	2.09, m	5.56, t (3.4)
1b	1.27, m	1.07, ddd (16.0, 12.6, 3.5)	1.72, m	
2a	2.52, m	2.24, m	2.31, m	3.03, t (3.4)
2b	2.28, m	1.67, m	2.02, m	
3	6.80, dd (7.2, 1.0)	6.73, dd (7.4, 1.5)	6.62, d (7.0)	6.68, t (3.4)
6a	2.03, dt, (13.9, 3.8)	2.29, dd (16.6, 6.3)	2.25, dd (13.4, 2.2)	
6b	1.31, m	1.93, d (16.6)	1.44, d (13.4, 1.8)	2.36, dd (13.6, 4.0)
7a	2.61, dt (13.3, 3.8)	5.91, d (6.3)	4.03, m	1.45, d (13.6)
7b	1.92, td (13.3, 3.8)			4.55, d (4.0)
8			1.68, m	
[0037] 10	1.87d (11.9)	2.12, m	1.99, m	2.02, q (7.2)
11a	2.46, dd (14.9, 12.9)	2.09, m	2.60, dd (12.7, 7.5)	
11b	1.97, dd (14.9, 3.2)	2.03, dd (15.0, 6.1)	2.01, m	2.71, dd (13.1, 7.8)
12	5.25, dd (12.9, 3.2)	4.52, t (6.1)	5.16, m ^d	2.19, dd (13.1, 7.8)
14	6.47, brs	6.49, s	6.58, s	5.32, t (7.8)
15	7.44, t (1.5)	7.46, t (1.6)	7.43, br s	6.31, s
16	7.50, s	7.44, s	7.48, s	7.38, t (1.7)
17a		4.23, d (13.1)	1.25, d (7.1)	7.36, br s
17b		4.17, d (13.1)	5.16, m ^d	1.37, d (7.2)
19a	4.42, d (8.1)	4.14, d (7.7)	4.28, d (7.5)	4.95, d (7.2)
19b	4.00, dd (8.1, 1.5)	4.03, dd (7.7, 2.0)	5.85, d (2.5)	3.99, dd (7.2, 1.5)
20	0.94, s	0.90, s		5.34, s
OH			4.91, s	

[0038] ^aMeasured at 600MHz in CDCl₃.

[0039] ^bMeasured at 600MHz in methanol-d₄.

[0040] ^cMeasured at 600MHz in acetone-d₆.

[0041] ^dOverlapping values.

[0042] 表2化合物1-4的碳谱数据

Position	1 ^a	2 ^b	3 ^c	4 ^a
1	19.8	20.5	24.3	120.0
2	27.4	27.3	28.8	28.3
3	135.7	137.9	135.0	130.6
4	137.6	138.0	140.4	132.9
5	44.6	45.4	46.3	43.9
6	31.7	37.0	41.7	41.0
7	29.2	124.0	73.1	87.2
8	76.3	145.9	48.8	51.9
9	39.5	41.0	55.4	62.1
[0043] 10	45.2	45.1	49.7	140.6
11	35.6	46.0	43.0	35.6
12	71.1	64.2	73.4	75.3
13	124.4	131.6	131.7	128.5
14	108.5	109.8	110.8	108.3
15	143.9	144.8	143.8	143.7
16	139.9	140.8	140.3	138.6
17	172.8	62.9	15.3	15.4
18	168.4	171.9	170.1	169.7
19	71.5	74.2	73.1	77.2
20	18.2	23.2	101.1	108.0

[0044] ^aMeasured at 150MHz in CDCl₃.

[0045] ^bMeasured at 150MHz in methanol-d₄.

[0046] ^cMeasured at 150MHz in acetone-d₆

[0047] 实施例2:

[0048] 化合物1-6对过氧化氢诱导的乳鼠原代心肌细胞损伤的保护作用的活性评价:

[0049] 1. 实验方法

[0050] 1.1 乳鼠原代心肌细胞培养

[0051] 选取新生1~3天的SD乳鼠,用75%酒精消毒皮肤,断头、开胸取出心脏。排除心脏中的血液并剪去多余组织,将其剪成1-2mm³大小的组织块,并转移至15mL离心管中。弃去DMEM高糖培养基,加入消化液,用滴管反复吹吸消化,至组织块全部消化完毕。将各离心管中的培养液经200目滤网过滤后重新分装,1000r/min离心5min。弃去上清液,并加入新的细

胞培养液,用滴管反复吹打,使之分散成单个细胞,并以 1×10^5 cells/mL接种至96孔板中,于 37°C $5\% \text{CO}_2$ 细胞孵箱中培养2h。将含有心肌细胞的细胞悬液转移至新的培养瓶中,加入5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)抑制成纤维细胞的增殖,继续培养72h。

[0052] 1.2化合物对 H_2O_2 诱导乳鼠原代心肌细胞损伤的作用

[0053] 随机将心肌细胞分为4组:空白对照组、 H_2O_2 氧化应激损伤模型组、化合物组和阳性对照组,其中阳性对照药物选择丹参酮IIA (Tanshinone IIA),每组均设置3个复孔。空白对照组和 H_2O_2 模型组更换正常无血清培养液,暂不加任何处理因素,将1-100 μM 的化合物预先作用于化合物组的细胞,孵育24h。24h后,正常对照组仅更换正常含血清培养液,其他组细胞每孔均给予终浓度为400 μM H_2O_2 作用4h。

[0054] 1.3用MTS检测心肌细胞活力

[0055] 400 μM H_2O_2 作用4h后换无血清高糖培养液,每孔100 μL ,然后向培养板中每孔加入20 μL MTS溶液,避光操作, 37°C $5\% \text{CO}_2$ 培养箱中孵育1h。用酶标仪检测490nm波长处的OD值,同时设置调零孔。记录各组吸光度值,进行数据统计分析。

[0056] 最后结果以细胞存活率viability (%)表示,即细胞存活率 (%) = (实测OD值 - 调零孔OD值) / (空白组OD值 - 调零孔OD值) $\times 100$ 。

[0057] 2. 数据统计分析

[0058] 统计分析实验结果以平均值 \pm 标准差($X \pm SD$)表示,用单因素方差进行分析,用SPSS 20.0统计软件处理, $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。应用Graph Pad Prism 6.0进行统计作图。

[0059] 3. 结果

[0060] 3.1化合物对 H_2O_2 诱导乳鼠原代心肌细胞损伤的保护作用

[0061] 与 H_2O_2 组(0 μM)比较,化合物1-6和丹参酮IIA (Tanshione IIA)对 H_2O_2 诱导的乳鼠原代心肌细胞损伤具一定的保护作用($P < 0.05$) (表3),其中化合物1,2,5,Tanshione IIA的保护作用呈现浓度依赖性,而3,4,6在高浓度100 μM 浓度时才具有保护作用。

[0062] 生物活性研究表明,此类化合物各给药组均能显著增加乳鼠原代心肌细胞的存活率,对心肌细胞的损伤具有明显的保护作用,有进一步研究开发成心肌细胞保护药物的潜力,能用于防治心肌缺血缺氧引起的冠心病、心绞痛、心肌梗死、心肌炎、心率失常等心血管疾病。

[0063] 表3化合物对 H_2O_2 诱导乳鼠原代心肌细胞损伤的保护活性

Compounds	cell viability (%)			
	0 μM	1 μM	10 μM	100 μM
[0064] 1	61.74 \pm 5.49	68.62 \pm 2.09	78.91 \pm 3.40**	86.25 \pm 2.01**
2	63.14 \pm 3.96	62.72 \pm 2.07	65.66 \pm 1.60	73.26 \pm 1.72*
3	63.14 \pm 3.96	78.59 \pm 2.05**	73.31 \pm 3.35**	79.80 \pm 4.30**

	4	66.88±5.00	67.09±9.06	67.81±5.41	85.17±4.24**
[0065]	5	66.88±5.00	73.97±3.30	79.48±5.91**	87.44±6.28**
	6	66.88±5.00	66.72±2.99	75.71±2.26	83.56±0.01**
	TanshinoneIIA ^b	63.14±3.96	70.47±2.90*	73.49±0.11*	82.09±7.96**

[0066] Data expressed as means ± SD (n = 3). ^a*P < 0.05, ^a**P < 0.01 vs 0 μM group. ^bPositive control.

[0067] 实施例3:

[0068] 片剂的制备:

[0069] 按实施例1先制得本发明的各种化合物,按其各自独立或任一混合,与赋形剂重量比为1:5-1:10的比例加入赋形剂,制粒压片。

[0070] 实施例4:

[0071] 口服液制剂的制备:

[0072] 按实施例1先制得本发明的各种化合物,按其各自独立或任一混合,按常规口服液制法制成口服液。

[0073] 实施例5:

[0074] 胶囊剂、颗粒剂或冲剂的制备:

[0075] 按实施例1先制得本发明的各种化合物,按其各自独立或任一混合,按其于赋形剂重量比为5:1的比例加入赋形剂,制成胶囊或颗粒剂或冲剂。

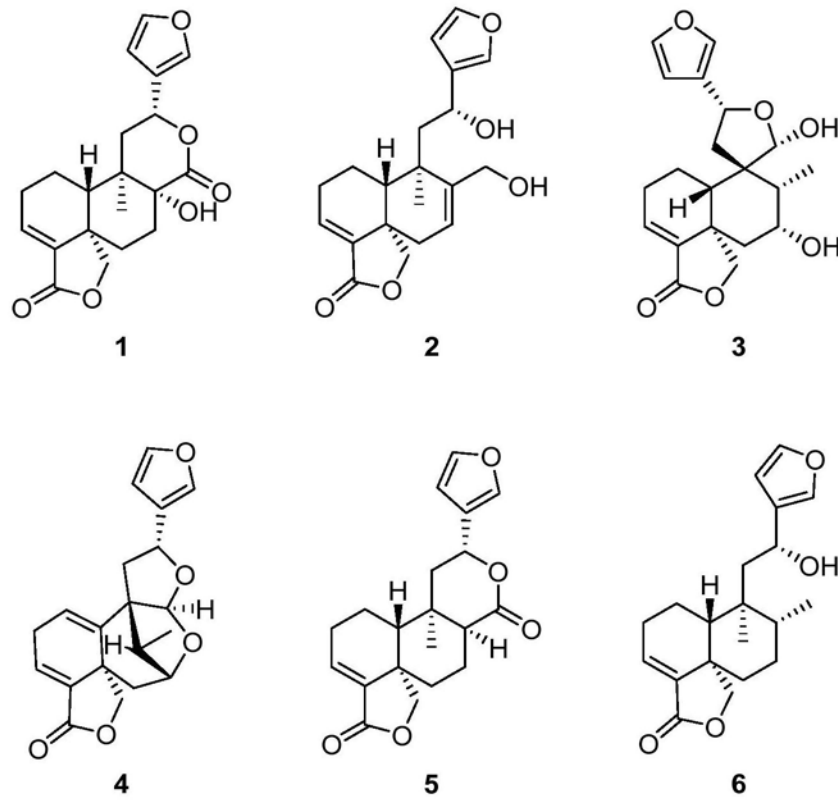


图1

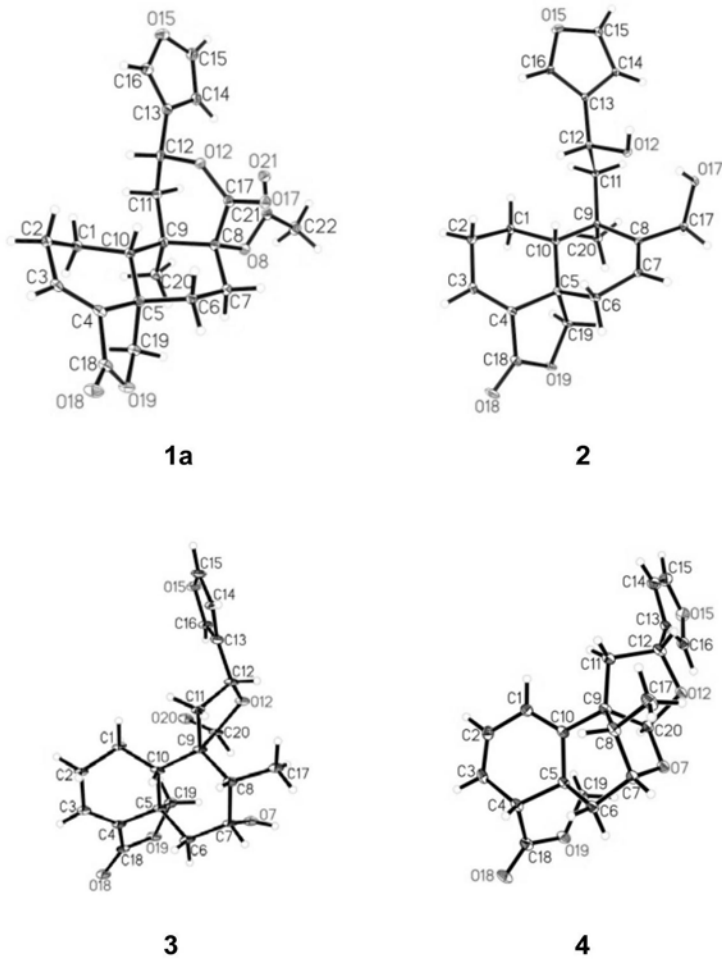


图2